Surfactantsubstitutionstherapie

Ein entscheidender Durchbruch in der Behandlung des Atemnotsyndroms Frühgeborener

Zusammenfassung

Die Surfactantsubstitution stellt einen entscheidenden Durchbruch in der Behandlung des Atemnotsyndroms dar. Durch eine prophylaktische Surfactantgabe oder die Therapie des manifesten Atemnotsyndroms konnten die akuten pulmonalen Komplikationen beatmeter Frühgeborener um 2/3 reduziert und die Sterblichkeit nahezu halbiert werden. Eine frühe Surfactantapplikation innerhalb der ersten 15 Lebensminuten ist besonders bei sehr unreifen Frühgeborenen einer späteren Behandlung bei manifestem Atemnotsyndrom überlegen. Als initiale Dosis werden 100 mg Phospholipide/kg empfohlen; einige Frühgeborene profitieren von einer Mehrfachbehandlung. Natürliche Surfactantpräparate haben eine bessere klinische Wirksamkeit als die zurzeit verfügbaren synthetischen Präparate. Es gibt einige Hinweise, dass eine Surfactanttherapie auch bei pulmonalen Erkrankungen Neugeborener einen therapeutischen Effekt haben kann; diese Erkrankungen wie Mekoniumaspirationssyndrom und neonatale Pneumonie führen u. a. über eine Inaktivierung von Surfactant zu einer sekundären Defizienz dieses oberflächenaktiven Systems.

Schlüsselwörter

Frühgeborene · Atemnotsyndrom · Surfactant · Therapie

Die Surfactantsubstitutionsbehandlung des Atemnotsyndroms Frühgeborener stellt einen Meilenstein in der Neonatalmedizin dar. 1959 konnten Avery und Mead (Boston) bei verstorbenen Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom erstmals belegen, dass das hyaline Membranensyndrom mit dem Mangel eines oberflächenaktiven Materials assoziiert war [2]. 1967 gelang es Rüfer (Göttingen), die mechanischen Eigenschaften surfactantdepletierter isolierter Tierlungen durch intrabronchiale Instillation einer oberflächenaktiven Substanz zu verbessern; ein Jahr später

„Die Surfactantsubstitution ist die am besten untersuchte Therapie der Neonatalmedizin.“

konnte er diesen positiven Effekt einer Surfactantwirkung an isolierten Lungen Frühgeborener, die an einem Atemnotsyndrom verstorben waren, nachweisen [49]. Enhorning und Robertson (Toronto, Stockholm) publizierten 1972 die viel beachteten Ergebnisse einer Surfactantsubstitutionstherapie bei beatmeten frühgeborenen Kaninchen, die nach dieser Behandlung eine nahezu normale Lungenfunktion zeigten [14]. Fujiwara und Mitarbeiter (Morioka) berichteten 1980 erstmals von Frühgeborenen mit manifestem Atemnotsyndrom (engl: *respiratory distress syndrome: RDS*), die nach einer intratrachealen Applikation eines Rindersurfactants mit einer deutlichen Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches reagierten [18].

In der folgenden Dekade wurde die klinische Wirksamkeit der Surfactantbehandlung in sorgfältig geplanten, multizentrischen kontrollierten und/oder randomisierten Studien eindrucksvoll belegt; weltweit wurden mehr als 10.000 Frühgeborene mit verschiedensten Surfactantpräparationen behandelt [56]. Die in den 90iger Jahren durchgeführten randomisierten Studien hatten im wesentlichen das Ziel, eine optimale Behandlungsstrategie zu definieren. Die Surfactantsubstitution ist die am besten untersuchte Therapie der Neonatalmedizin.

In der folgenden Darstellung sollen die wesentlichen Ergebnisse der klinischen Studien – auch mit Hilfe von Metaanalysen – kurz zusammengefasst und die aktuellen Therapieoptionen dargestellt werden.

Surfactantpräparationen und Surfactantproteine

Natürliche Surfactantpräparate werden durch Lavage von Kälber- und Rinderlungen [Calfactant (Infasurf), SF-RI 1 (Alveofact)] oder Homogenisierung von Rinderlungen [Beractant (Survanta), Surfacten (Surfactant-TA)] oder Schweinelungen [Poractant- α (Curosurf)] ge-

© Springer-Verlag 2002

Diese Arbeit ist Prof. Bengt Robertson, MD, PhD, FRCPE, Karolinska Institut, Stockholm gewidmet, der in diesem Jahr in den Ruhestand tritt.

Prof. Dr. Christian P. Speer, FRCPE
Universitäts-Kinderklinik,
Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg,
E-Mail: speer@mail.uni-wuerzburg.de

C. P. Speer

Surfactant replacement therapy. A major breakthrough in neonatal medicine

Abstract

Surfactant replacement therapy is a major breakthrough in neonatal medicine. Prophylaxis or treatment of neonatal respiratory distress syndrome (RDS) with various surfactant preparations is now a clinical reality. With either strategy the incidence of air leaks and mortality is reduced; more babies with RDS survive without signs of chronic lung disease. The earlier the treatment, the better the outcome. An initial dose of 100 mg/kg can be recommended for all natural preparations, and some babies may benefit from multiple dose treatment. Meta-analyses show a consistent advantage of natural surfactant preparations over the currently available synthetic ones. There is growing evidence that surfactant may also be beneficial in pulmonary diseases of the newborn which are characterized by inactivation of the surfactant system such as meconium aspiration syndrome or neonatal pneumonia.

Keywords

Preterm infants ·
Respiratory distress syndrome ·
Pulmonary surfactant · Prophylaxis · Rescue

wonnen [62]. Die in diesen Präparaten enthaltenen *hydrophoben niedermolekularen Surfactantproteine* B (SP-B) und C (SP-C) verbessern die Adsorption und Ausbreitung der Phospholipide in das bronchoalveoläre System. Eine angeborene Defizienz der Surfactantproteine SP-B und SP-C führt zu einer gravierenden Störung der Surfactanthomöostase mit der Ausbildung einer diffusen Lungenerkrankung, die durch die Anhäufung großer Mengen phospholipid- und proteinhaltiger Materialien in den Alveolen charakterisiert ist [21].

Die *hydrophilen hochmolekularen Surfactantproteine* A (SP-A) und D (SP-D), die vermutlich die Sekretion und Wiederaufnahme der Phospholipide auf zellulärer Ebene regulieren und darüber hinaus wichtige Abwehrfunktionen gegen verschiedene Bakterien, Viren und Toxine übernehmen, werden während des Extraktionsprozesses entfernt. Die Bedeutung dieser Proteine für das unspezifische Abwehrsystem wurde in tierexperimentellen Untersuchungen an „Knockout“-Mäusen belegt [71].

Neuere molekulargenetische Untersuchungen von SP-A-Allelen in einer homogenen finnischen Population weisen darauf hin, dass der homozygote Genotyp SP-A ($6A^2/6A^2$) zur Entwicklung eines RDS prädisponiert, während der Genotyp ($6A^3/6A^3$) vor der Ausbildung dieser Erkrankung schützt [28].

Die Surfactantpräparate unterscheiden sich deutlich in der Zusammensetzung der Phospholipidfraktionen, der Konzentration und im Applikationsvolumen. Zur Standardisierung wurden die bovinen Surfactantpräparate Surfactant TA und Survanta mit synthetischen Phospholipiden angereichert. Synthetische Surfactantpräparate [Colfosceril Palmitat (Exosurf), Alec (Pumactant)] sind apoproteinfrei. Um die Adsorption und Ausbreitung von Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) zu verbessern, wurden dem Präparat Exosurf ein synthetischer Alkohol (Hexadecanol) und ein Detergenz (Tyloxapol) beigelegt. Die bisher in Studien evaluierten Surfactantpräparate sind in Tabelle 1 aufgeführt.

In mehr als 30 randomisierten kontrollierten Studien wurde der Effekt einer prophylaktischen oder therapeutischen Surfactantapplikation auf den Verlauf eines Atemnotsyndroms untersucht. Insgesamt erhielten 988 Frühgeborene eine prophylaktische Surfactant-

gabe und 1600 Frühgeborene mit manifestem RDS eine therapeutische Surfactantsubstitution mit natürlichen Präparationen. Synthetische Präparate wurden bei 1477 Frühgeborenen prophylaktisch und bei 2126 Kindern therapeutisch eingesetzt. Die Ergebnisse der Metaanalysen belegen eindrucksvoll die Wirksamkeit beider Strategien [56].

Sowohl nach prophylaktischer als auch therapeutischer Surfactantgabe konnten mit natürlichen und synthetischen Präparationen die Pneumothoraxinzidenz um 50–70% und die Sterblichkeit um etwa 40% reduziert werden. Nach Surfactanttherapie überlebten etwa 30% mehr Frühgeborene, ohne eine chronische Lungenerkrankung zu entwickeln [56].

Die Inzidenz der bronchopulmonalen Dysplasie wurde durch die Surfactanttherapie jedoch nicht beeinflusst. Auf der Basis dieser Zahlen kann man vermuten, dass jährlich in den westlichen Nationen zwischen 10.000 und 20.000 Frühgeborene das Atemnotsyndrom durch eine Surfactantbehandlung überleben [27].

Unmittelbar nach intratrachealer Applikation natürlicher Surfactantpräparate konnte bei Frühgeborenen mit manifestem RDS in allen Studien eine – wenn auch recht unterschiedliche – Verbesserung der Oxygenierung und des Gasaustausches beobachtet werden. Eine besonders rasche Reduktion der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration und des maschinellen Beatmungsdruckes wurde nach Gabe des porcinen Surfactantpräparats Curosurf beobachtet [59]. Neuere tierexperimentelle Untersuchungen mit diesem Präparat belegen, dass radioaktiv markiertes Surfactant nach intratrachealer Applikation innerhalb von 60 s homogen in allen Lungenarealen verteilt ist [34]. Synthetische Präparate zeigen im Vergleich zu natürlichen Surfactantpräparationen eine wesentlich langsamere Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches und des Beatmungsverlaufs.

Dosierung

In verschiedenen Studien wurden Surfactantinitialdosierungen von 25–200 mg Phospholipide/kg Körpergewicht verwendet. Von tierexperimentellen Untersuchungen abgesehen, wurde eine optimale klinische Dosisfindungsstudie der

Tabelle 1

Natürliche und synthetische Surfactantpräparate, die in randomisierten klinischen Studien untersucht wurden

Präparat (Hersteller)	Herkunft	Phospholipide [%]	Dosis (Phospholipide [mg/kg])	Volumen [ml/kg]	Maximale Anzahl der Dosierungen
Surfactant TA (Tokyo Tanabe)	Rind	84 ^a	100	4	4
Survanta (Abbott)	Rind	84 ^a	100	4	4
Infasurf (Forrest)	Rind	95	100	3	3
Alveofact (Boehringer)	Rind	88	50–100	1,2–2,4	4
Curosurf (Chiesi)	Schwein	99	100–200	1,25–2,5	3
Pumactant (Britannia)	Synthetisch DPPC/PG	7:3	100	1,2	4
Exosurf (GlaxoSmithKline)	Synthetisch DPPC	85	67,5	5	2
	Hexadecanol	9			
	Tyloxapol	6			

DPPC *Dipalmitoylphosphatidylcholin*, PG *Phosphatidylglyzerol*

^a Endkonzentration enthält synthetisches DPPC, Tripalmitin und Palmitinsäure

ersten Surfactantdosis mit keinem der verfügbaren Surfactantpräparate durchgeführt. Allerdings gibt es Hinweise, dass höhere Initialdosen eine bessere klinische Effektivität aufweisen als niedrigere, so z. B. eine Initialdosis von 120 mg/kg Surfactant-TA im Vergleich zu 60 mg/kg [39]. Eine Initialdosis von 100 mg/kg Alveofact war ebenfalls einer Dosis von 50 mg/kg überlegen; neben einer verbesserten Oxygenierung wurde in der mit 100 mg/kg behandelten Gruppe seltener ein pulmonales interstitielles Emphysem beobachtet [19].

Eine Pilotstudie mit dem porcinen Präparat Curosurf zeigte dagegen, dass eine Initialdosierung von 100 mg/kg im Vergleich zu 200 mg/kg einen nahezu identischen akuten Effekt auf den Gasaustausch hatte [31]. Dieser Befund wurde in einer großen multizentrischen europäischen Studie ($n=2168$) im wesentlichen bestätigt. Nach einer Initialdosierung von 100 bzw. 200 mg/kg Curosurf fand sich kein Unterschied in der Mortalität und Morbidität zwischen den Gruppen von Frühgeborenen, die mit einem Niedrigdosisregime (maximale kumulative Dosis 300 mg/kg) oder einem Hochdosisregime (maximale kumulative Dosis von 600 mg/kg) behandelt worden waren [25].

Frühgeborene mit RDS, die nach einem initial guten Ansprechen auf die Surfactanttherapie innerhalb von 48 h einen erneuten ansteigenden Sauerstoff- und

Beatmungsbedarf zeigten, profitieren von einer Wiederholungsbehandlung. Durch eine Mehrfachtherapie mit Surfactant konnten Pneumothoraxinzidenz und Sterblichkeit von Frühgeborenen mit schweren RDS weiter gesenkt werden [58]. Man sollte sich immer vor Augen halten, dass bereits im frühen Stadium des Atemnotsyndroms durch eine zunehmende alveolare-kapillare Leckage Serumproteine in die Alveolen übertreten und das Surfactantsystem inaktivieren (Abb. 1). Diese Inaktivierung kann nur durch eine ausreichende Surfactantsubstitution mitigiert werden. Es gibt Hinweise, dass höhere Initialdosen eine bessere klinische Effektivität haben als niedrigere.

Neuere Untersuchungen zur Pathogenese des RDS weisen darüber hinaus auf ein bisher wenig beachtetes Phänomen hin. Eine nicht unerhebliche Anzahl von Frühgeborenen, die bereits in Utero einer Chorioamnionitis ausgesetzt waren, weisen entzündliche Veränderungen des Lungengewebes und Zeichen einer systemischen Inflamationsreaktion auf [55]. Diese Frühgeborenen leiden nicht nur an einer primären Surfactantdefizienz, sondern auch an einer ausgeprägten sekundären Inaktivierung des Surfactantsystems. Zur Behandlung des Atemnotsyndroms empfehlen die meisten Untersucher daher eine Initialdosierung von 100 mg/kg. Für eine prophylaktische Surfactantsubstitution können möglicherweise etwas geringere

Dosen verwendet werden, ein Beleg für diese Annahme liegt jedoch nicht vor. In der Klinik sollte ein individualisiertes Therapieregime der Wiederbehandlung gewählt werden. Bei anhaltendem Sauerstoffbedarf von >30% und maschineller Beatmung sollte eine Wiederholungsbehandlung durchgeführt werden.

Zeitpunkt der Surfactantsubstitution

Eine prophylaktische Surfactantapplikation vor dem ersten Atemzug hat theoretische Vorteile. Aufgrund einer verbesserten Surfactantverteilung und gleichmäßigeren Lungenbelüftung sollte das verminderte Baro- und Volumentrauma zu einer geringeren Schädigung der alveolaren-kapillaren Membran führen und somit den Einstrom von inhibitorischen Serumproteinen vermindern. Durch eine prophylaktische Surfactantsubstitution werden aber in Unkenntnis des Reifungsgrads des pulmonalen Surfactantsystems etwa 40% aller Frühgeborenen unnötigerweise mit exogenem Surfactant behandelt. Die Konsequenzen dieser Strategie sind neben einer unnötigen Intubation und einer Exposition Frühgeborener mit den möglichen Nebenwirkungen der Therapie die nicht unerheblichen Kosten [11].

Mehrere randomisierte Studien, welche die prophylaktische oder früh-

Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung eines Surfactant produzierenden Typ-II-Pneumozyten und Pathophysiologie des primären und des sekundären Surfactantmangels. Während beim primären Surfactantmangel (RDS) eine Unreife des Surfactantsystems vorliegt, kommt es beim sekundären Surfactantmangel (ARDS) zu einer Beeinträchtigung der Surfactantfunktion durch Hemmstoffe. Solche Surfactant-inhibitoren gelangen als exogene Noxen (z. B. Aspiration von Mekonium oder Blut) oder durch eine Schrankenstörung der alveolokapillaren Membran (z. B. Proteine wie Albumin oder Fibrinogen) in den Alveolarraum. Bei Neu- und Frühgeborenen mit einem grenzwertig reifen Surfactantsystem kann somit letztlich jeder der hier dargestellten Einzelfaktoren sekundär die Entwicklung eines Atemnotsyndroms auslösen [30]

zeitige Surfactantsubstitution innerhalb von 15 min nach der Geburt mit einer Therapie des manifesten RDS verglichen haben, wurden einer aktuellen systematischen Metaanalyse unterzogen [54]. Es zeigte sich bei Frühgeborenen <32 Gestationswochen eine Reduktion der Sterblichkeit um etwa 40%, eine geringere Inzidenz eines RDS sowie eines pulmonalen interstitiellen Emphysems und eines Pneumothorax. Eine Metaanalyse von 3 Curosurf-Studien zeigte darüber hinaus eine signifikante Reduktion der BPD-Inzidenz [13].

Allerdings bleibt auch nach diesen Analysen unklar, welche Kriterien zur Beurteilung eines Frühgeborenen, das ein potenzielles RDS-Risiko hat, herangezogen werden können. Da besonders Frühgeborene mit einem Gestationsalter von weniger als 28 Gestationswochen von einer prophylaktischen Behandlung zu profitieren scheinen [38], könnte es ein pragmatischer Ansatz sein, nur sehr kleine Frühgeborene bereits im Kreißsaal innerhalb von 15 min nach der Geburt mit Surfactant zu behandeln [56, 62] (Tabelle 2). Frühgeborene der 27.–32. Ge-

stationswoche, die innerhalb der ersten Lebensstunde das bovine Präparat Alveofact (Initialdosis 100 mg/kg) erhielten, hatten im Vergleich zu einer im Lebensalter von 2–6 h behandelten Patientengruppe, keine erkennbaren Vorteile [20]. Durch eine frühe Curosurf-Behandlung Frühgeborener mit RDS konnten die Sterblichkeit und die Rate schwerer Hirnblutungen im Vergleich zu einer Gruppe von Patienten, die erst bei ausgeprägtem Atemnotsyndrom behandelt wurden, deutlich gesenkt werden [3].

Vergleich natürlicher und synthetischer Surfactantpräparationen

Vergleichsstudien zwischen natürlichen und synthetischen Surfactantpräparaten wurden überwiegend zwischen dem bovinen Präparat Survanta und dem synthetischen Surfactant Exosurf durchgeführt. Elf Vergleichsstudien wurden systematischen Begutachtungen und Metaanalysen unterzogen [24, 53]. Natürliche Surfactants zeigten einen rascheren Akuteffekt auf die Oxygenierung und den

pulmonalen Gasaustausch als das synthetische Präparat. Als mögliche Konsequenz der verbesserten Beatmungssituation konnte das Risiko, einen Pneumothorax zu entwickeln, nach Behandlung mit natürlichem Surfactant um etwa 40% gesenkt werden. Das Risiko Frühgeborener, im Verlauf des RDS zu versterben, war um 20% im Vergleich zu den synthetischen Präparaten reduziert. In diese Analysen wurde eine kürzlich publizierte Vergleichsstudie zwischen dem synthetischen Präparat Pumactant und dem natürlichen Surfactant Curosurf nicht eingeschlossen [1]. Beide Präparate wurden Frühgeborenen zwischen der 25. und 29. Gestationswoche in einer identischen Initialdosierung von 100 mg/kg appliziert. Die Mortalität vor Entlassung betrug in der mit Curosurf behandelten Gruppe 14,1% und bei den mit Pumactant behandelten Patienten 31,0%. Aufgrund dieser hoch signifikanten Differenz wurde diese Studie frühzeitig beendet, die Zulassung für das synthetische Präparat ist inzwischen aufgehoben.

Trotz möglicher Kritik an den Ergebnissen von Metaanalysen lassen die vorliegenden Vergleichsstudien – einschließlich der letztgenannten Studie [1] – den Schluss zu, dass natürliche Surfactantpräparate den zurzeit verfügbaren synthetischen Präparationen überlegen sind [35].

Möglicherweise unterscheiden sich auch natürliche Surfactantpräparate in

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement

Springer

Tabelle 2

Empfehlungen zur postnatalen Surfactantbehandlung

- ▶ Prophylaktische Behandlung im Kreißsaal nur für Frühgeborene <28 Gestationswochen (Voraussetzung: erfahrenes Reanimationsteam)
- ▶ Frühe Surfactantsubstitution bei Frühgeborenen <32 Gestationswochen mit klinischen Zeichen des RDS, maschineller Beatmung und einem O₂-Bedarf >40%
- ▶ Spätere Behandlung bei etwas „reiferen“ Frühgeborenen mit RDS, maschineller Beatmung und einem O₂-Bedarf von >50–60%
- ▶ Initialdosis für die prophylaktische Behandlung mit natürlichen Surfactantpräparaten ~100 mg/kg Körpergewicht (KG)
- ▶ Initialdosis für die Behandlung des manifesten RDS 100 bis maximal 200 mg/kg KG
- ▶ Innerhalb von 48 h wiederholte Surfactantgaben bei erneutem O₂-Anstieg >30% und maschineller Beatmung (kumulative Dosis: 400 mg/kg KG)
- ▶ Unabhängig von der Art der Surfactantpräparation muss der behandelnde Kinderarzt mit allen Aspekten der Surfactantapplikation, der maschinellen Beatmung sowie allen anderen Maßnahmen der neonatologischen Intensivmedizin vertraut sein

ihrer klinischen Wirksamkeit. Die Therapie mit Curosurf [59] und Infasurf [6] zeigte im Vergleich zu Survanta eine raschere Reduktion des Sauerstoffbedarfs und der Beatmungssituation. Keine der Studien hatte jedoch ausreichende Patientenzahlen, um mögliche Unterschiede in der Morbidität und Mortalität zu erfassen.

Aus verschiedenen Gründen ist es mehr als fraglich, ob in der Zukunft adäquat geplante Vergleichsstudien natürlicher Surfactantpräparate durchgeführt werden können.

Surfactant und CPAP

Eine 1-malige Applikation von Curosurf mit einer anschließenden CPAP-Behandlung Frühgeborener mit moderatem RDS führte im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten, die nur eine CPAP-Atemhilfe hatten, zu einer deutlichen Verbesserung der Oxygenierung und reduzierte die Notwendigkeit

einer nachfolgenden maschinellen Beatmung [66]. In einer weiteren Studie, in der Frühgeborene <30 Gestationswochen mit moderatem RDS unter CPAP-Atemhilfe untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass eine frühe Surfactantapplikation im Verlauf des Atemnotsyndroms einer späten Behandlung überlegen war; die frühe Behandlung verringerte die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung und/oder Sterblichkeit der Risikopatienten [67]. Wie diese beiden Studien zeigen, muss eine Surfactantbehandlung nicht zwangsläufig von einer maschinellen Beatmung gefolgt sein; ausgewählte Patienten können durchaus von einer konsekutiven CPAP-Therapie nach Surfactantapplikation profitieren. Dieses neue Behandlungsprinzip wird inzwischen unter dem Namen „Insure“ („intubate-surfactant-extubate“) in randomisierten Studien weiterverfolgt [5].

Modus der Surfactantapplikation

Natürliche Surfactantpräparate werden auf unterschiedliche Weise appliziert. Folgende Techniken wurden in Studien verwendet:

- ▶ Bolusgaben eines oder zweier Aliquots mit kurzzeitiger Unterbrechung der Beatmung,
- ▶ Injektion über einen im Tubus integrierten Applikationskanal unter maschineller Beatmung,
- ▶ Gabe von 4 fraktionierten Dosen mit unterschiedlicher Körperpositionierung des Patienten und
- ▶ Diskonnektion vom Beatmungsgerät [56].

Beim Vergleich der verschiedenen Techniken konnte kein Unterschied zwischen den einzelnen Applikationsformen festgestellt werden [72].

Für eine optimale Surfactantwirkung scheint nicht der Applikationsmodus, sondern die Zeiteinheit, in der das Präparat appliziert wird, von entscheidender Bedeutung zu sein.

Wie tierexperimentelle Untersuchungen eindrucksvoll belegen, führte eine langsame Infusion von Curosurf über 44 min zu einer gravierenden Surfactantfehlverteilung in der Lunge, ohne einen positi-

ven Effekt auf den Gasaustausch zu zeigen; ähnliche Befunde wurden nach 4-minütiger Infusion erhoben [51].

Um eine Unterbrechung der maschinellen Beatmung zu vermeiden, wurde in einer randomisierten multizentrischen Curosurf-Studie eine 1-minütige Surfactantinstillation über einen Applikationskanal mit einer Bolusgabe verglichen. Während der 1-min-Instillation hatten die Frühgeborenen weniger Episoden von transienten Abfällen der Sauerstoffsättigung sowie der Herzfrequenz; die klinische Effektivität und die Inzidenz pulmonaler und extrapulmonaler Komplikationen waren bei beiden Applikationsformen identisch [65]. Eine Nebulisierung von Surfactant war bisher nicht erfolgreich [4, 17, 36]. Es gibt inzwischen klare Belege, dass eine pränatale Kortikosteroidbehandlung und die postnatale Surfactanttherapie synergistische Effekte haben und die Morbidität sowie Mortalität Frühgeborener mit RDS reduzieren [37].

Nebenwirkung der Surfactanttherapie

Die Surfactantbehandlung wird von den meisten Frühgeborenen problemlos toleriert. Während der Surfactantapplikation können, jedoch besonders bei Präparaten, die in einem relativ großen Volumen verabreicht werden, kurzzeitige vorübergehende Beeinträchtigungen der Patienten beobachtet werden [73]: akute Verlegung der Atemwege, Reflux von Surfactant, Abnahme der Sauerstoffsättigung, Zyanose und Bradykardien. Hämodynamische Effekte mit kurzzeitigen Verminderungen des pulmonalen und systemischen Blutdrucks, die vermutlich durch eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes zu erklären sind [42], treten nach Applikation von natürlichen Präparaten auf. Während dieser Phase wurde auch eine vorübergehende Suppression der EEG-Aktivität und des zerebralen Blutflusses beschrieben [29].

Glücklicherweise sind diese Veränderungen nicht mit einer erhöhten Inzidenz zerebraler Komplikationen assoziiert; eine Analyse aller verfügbaren kontrollierten Studien zeigt eher eine tendenzielle Reduktion der Inzidenz schwerer Hirnblutungen, nach prophylaktischer Surfactantgabe ist dieser Effekt besonders deutlich [68]. Sorgfältige Nach-

untersuchungen von surfactantbehandelten Frühgeborenen fanden keine erhöhte Rate neurologischer Komplikationen und Entwicklungsauffälligkeiten [15, 23]. Die scheinbar erhöhte Inzidenz eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA) ist über den akuten Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes zu erklären; sie ist nicht als echte Komplikation zu werten, sondern reflektiert vielmehr die Wirksamkeit der applizierten Surfactantpräparation. Ein hämodynamisch wirksamer PDA sollte durch adäquate, zeitgerechte Maßnahmen behandelt werden.

Den nach Applikation von natürlichen Surfactantpräparaten eintretenden Veränderungen der Lungenfunktion muss durch eine angemessene Reduktion der Beatmungsparameter Rechnung getragen werden. Nur so lassen sich lebensbedrohliche akute Überblutungen der Alveolen mit gravierender Beeinträchtigung der pulmonalen Zirkulation vermeiden.

Ebenso ist eine Hyperventilation der Frühgeborenen strikt zu vermeiden; eine Hyperventilation ist eindeutig mit einer erhöhten Inzidenz der periventrikulären Leukomalazie sowie akuter und chronischer Lungenschädigungen assoziiert [38]. Akute Lungenblutungen wurden häufiger nach prophylaktischer Applikation synthetischer Präparate beobachtet [45, 52].

Anfängliche theoretische Befürchtungen, dass die Surfactantbehandlung das pulmonale Abwehrsystem kompromittieren und somit eine erhöhte Rate pulmonaler Infektionen nach sich ziehen könnte, haben sich nicht bestätigt. In keiner der kontrollierten Studien wurde eine erhöhte Rate an Pneumonien beschrieben. Eine Reihe von In-vitro-Experimenten und tierexperimentellen Untersuchungen haben im Gegenteil belegt, dass klinisch verwendete Surfactantpräparate zum Teil potente antimikrobielle Fähigkeiten besitzen und die Vermehrung von relevanten Erregern der Neonatalperiode wie Streptokokken der Gruppe B direkt verhindern; besonders wirksam war das porcine Präparat Curosurf [46]. Vor kurzem wurde in diesem Präparat das antibakterielle Peptid Prophenin identifiziert [69]. Die in natürlichen und synthetischen Surfactantpräparaten ent-

haltenen Phospholipide haben darüber hinaus eine Vielzahl von antiinflammatorischen Eigenschaften, die sich möglicherweise positiv auf die bereits während der frühen Stadien des Atemnotsyndroms auftretenden intraalveolaren Entzündungsreaktion auswirken können [28, 60].

Es gibt bisher keine Hinweise, dass sich Frühgeborene nach Behandlung mit natürlichen Präparaten gegen Bestandteile des Surfactant sensibilisiert hätten. Vermutlich als Ausdruck einer geringeren Alveolarschädigung und eines verminderten Übertritts von Surfactantproteinen in die systemische Zirkulation wurden seltener zirkulierende Antikörper bei surfactantbehandelten Frühgeborenen beobachtet [7]. Ebenso wurden bis heute keine Hinweise für eine Übertragung von atypischen Infektionserregern, „Slow-virus“-Infektionen oder Prionen auf Frühgeborene nach Behandlung mit natürlichen Surfactantpräparaten gefunden. Eine potenzielle Gefährdung ist jedoch bei der Gruppe der natürlichen Präparate nicht mit Sicherheit auszuschließen.

Die Surfactantbehandlung ist, wie ökonomische Analysen von Hospitalisierungskosten belegen, eine kosteneffektive Maßnahme; besonders durch eine prophylaktische oder frühe Surfactantsubstitution lassen sich Kosten für das Gesundheitssystem einsparen [12, 50].

„Non-Responder“, Komplikationen des RDS

Bereits nach der initialen Surfactantgabe stellen sich bei den meisten Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom die zu erwartenden Veränderungen des Gasaustausches und der Lungenfunktion ein. Bei einer Reihe von Grunderkrankungen und postnatalen Situationen kann dieser Effekt jedoch ausbleiben oder sich verzögert einstellen. Zu diesen Faktoren gehören

- bakterielle und konnatale Infektionen,
- die strukturelle Lungenunreife sehr unreifer Frühgeborener,
- eine Lungenhypoplasie und
- alle Ereignisse, die eine vermehrte Leckage von Serumproteinen in den Alveolarraum auslösen und damit zu einer Inaktivierung des Surfactant-systems beitragen [10].

In diesem Zusammenhang sind besonders die perinatale Asphyxie, Azidose, Hypothermie und systemische Hypotension hervorzuheben. Allerdings kann eine Surfactanttherapie – wie wenige Beobachtungsstudien mit kleinen Patientenzahlen berichten – auch bei Komplikationen des Atemnotsyndroms Frühgeborener eine partielle Verbesserung des Gasaustausches induzieren. Ein positiver Effekt auf die Oxygenierung wurde bei Frühgeborenen mit Lungenblutung, chronischer Lungenerkrankung [44], bakterieller Pneumonie [32] und auch bei fortgeschrittenem RDS [57] beschrieben.

Andere potenzielle Indikationen für eine Surfactanttherapie

Neben der etablierten Behandlung des Atemnotsyndroms Frühgeborener kann eine Surfactantsubstitutionsbehandlung möglicherweise bei einigen pulmonalen Erkrankungen Neugeborener hilfreich sein, die durch eine sekundäre Surfactantdefizienz charakterisiert sind [47].

Mekonium ist ein potenter Inhibitor endogenen Surfactants. Wie aktuelle funktionelle Untersuchungen belegen, werden alle natürlichen Surfactantpräparate in nahezu identischer Weise durch steigende Konzentrationen von Mekonium inaktiviert (Abb. 2). Interessanterweise konnten die biophysikalischen Eigenschaften der Präparate durch hohe Surfactantdosierungen wiederhergestellt werden [33]. In einer kleinen, kontrollierten und randomisierten Studie erhielten Neugeborene mit Mekoniumaspiration hohe und repetitive Dosen des bovinen Surfactantpräparats Survanta. Die behandelten Neugeborenen zeigten im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollpatienten eine deutlich verbesserte Oxygenierung und eine geringere Inzidenz akuter pulmonaler Komplikationen [16]. Positive Effekte auf den Gasaustausch wurden auch in einer großen Beobachtungsstudie beschrieben [26]. Ebenso profitierten Neugeborene mit verschiedenen Formen eines *akuten Lungenversagens* von einer exogenen Surfactanttherapie; die Therapiedauer einer extrakorporalen Membranoxygenierung konnte durch Surfactant reduziert werden [41]. Zur Zeit laufende multizentrische Studien, u.a. in China, werden den Stellenwert der Surfactant-

Abb. 2 ▲ Verlauf des Sauerstoffbedarfs (FiO₂: fraction of inspiratory oxygen, Median, 25.–75. Perzentile) nach Surfactantbehandlung bei Früh- und Neugeborenen mit Infektion durch β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe B (GBS) im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv von Kindern mit unreifebedingtem Atemnotsyndrom (RDS). Beim RDS lässt sich innerhalb weniger Minuten nach Surfactantgabe der Sauerstoffbedarf rasch reduzieren, während GBS-infizierte Neugeborene deutlich langsamer auf die Surfactantbehandlung ansprechen. Eine hohe Surfactantinitialdosis und eine Surfactantmehrfachbehandlung erscheinen bei Neugeborenen mit sekundärem Surfactantmangel (ARDS) im Rahmen einer Pneumonie von Vorteil, da es zu einer Leckage von Surfactant inaktivierenden Substanzen in den Bronchoalveolarraum kommt. Modifiziert nach Herting et al. [32] (Mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

behandlung beim *Mekoniumaspirationssyndrom* definieren.

Ob eine initiale Lavage mit verdünntem Surfactant die Prognose und Komplikationsrate des Mekoniumaspirationssyndroms verbessern kann, muss trotz der positiven tierexperimentellen Ergebnisse ebenfalls in randomisierten, klinischen Studien geklärt werden [40, 70].

„Surfactanttherapie bei Mekoniumaspirationssyndrom und neonatalen Pneumonien.“

Weitere vielversprechende Indikationen für eine Surfactantbehandlung scheinen *neonatale Pneumonien* zu sein. Früh- und Neugeborene, die im Rahmen einer Infektion mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe B eine schwere respiratorische Insuffizienz entwickelten, zeigten nach Surfactantsubstitution eine deutliche Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches [32] (Abb. 3).

Potenzielle Indikationen für eine Surfactanttherapie stellen die *angeborene Zwerchfellhernie* und verschiedene *Beatmungstechniken* in Verbindung mit einer Surfactantsubstitution dar. In diesem Zusammenhang muss auf eine kürzlich veröffentlichte randomisierte Studie hingewiesen werden, die eine frühe Hochfre-

quenzoszillationsbeatmung mit einer konventionellen Beatmung Frühgeborener verglichen hat. Durch die Hochfrequenzoszillationsbeatmung konnte zwar der Verbrauch an exogenem Surfactant reduziert werden, es zeigten sich aber keine positiven Effekte auf die pulmonale Morbidität der Frühgeborenen, diese Beatmungsform war im Gegenteil mit einer erhöhten Rate an schweren Hirnblutungen assoziiert [43].

Zukünftige Entwicklungen

Sorgfältig geplante kontrollierte und randomisierte Studien, die mit den zurzeit verfügbaren Surfactantpräparationen durchgeführt werden, müssen den Stellenwert der Surfactanttherapie für die oben genannten neuen Indikationsfelder definieren. In der nahen Zukunft werden darüber hinaus physiologisch und klinisch aktive neue Surfactantpräparate zur Verfügung stehen, die aus Surfactantlipiden und synthetischen Proteinanalogen von SP-B und SP-C bestehen werden [48]. Diese Präparate werden eine standardisierte Komposition aktiver Surfactantbestandteile enthalten und reproduzierbare biophysikalische Eigenschaften haben.

Diese neue Generation von Surfactant kann theoretisch für die verschie-

denen Formen von Lungenerkrankungen Früh- und Neugeborener hergestellt werden und sich durch eine hohe Resistenz gegen inaktivierende Substanzen auszeichnen [9, 33]. Erste klinische Untersuchungen mit einem ein Leucin-/Lysinpeptid enthaltendem synthetischem Surfactant (KL₄, Surfaxin) zeigten eine Verbesserung des Gasaustausches bei Frühgeborenen mit RDS und Neugeborenen mit Mekoniumaspirationssyndrom [8, 70]. In-vitro-Untersuchungen und tierexperimentelle Studien belegen ebenso die Wirksamkeit eines synthetischen Präparats (Venticute), das rekombinantes SP-C (rSP-C) enthält [22]. Im Vergleich zu natürlichen Surfactantpräparaten weisen diese beiden synthetischen Präparationen einen geringeren Inaktivierungsgrad auf. SP-A und SP-D enthaltendes natürliches Surfactant zeigte allerdings das ausgeprägteste Resistenzverhalten gegen eine Mekoniuminaktivierung [33, 61] (Abb. 2b).

Ein neuer Ansatz zur Minimierung der Surfactantinaktivierung wurde vor kurzem berichtet. Durch Zugabe von Zuckerpolymeren und anderen nicht ionischen Polymeren wie Dextran und Polyäthylenglykol zu natürlichen Surfactantpräparaten konnte die Surfactantinaktivierung aufgehoben werden [63, 64]. So ist es denkbar, dass z. B. zur Behandlung der neonatalen Pneumonie diesen Surfactantpräparaten die Proteine SP-A und SP-D, Polymere, spezifische Antikörper oder antibakterielle Substanzen beigelegt werden. Die großindustrielle Herstellung wird zu einer Reduktion der Kosten führen und das Risiko von viralen Infektionen und Prionenerkrankungen eliminieren. Die klinische Wirksamkeit dieser neuen Surfactantpräparate wird in Vergleichsstudien gegen die momentan verfügbaren natürlichen Surfactantpräparate zu belegen sein.

Schlussfolgerung

Die Surfactanttherapie ist heute ein fester Bestandteil der Behandlung Frühgeborener mit Atemnotsyndrom. Die faszinierende Geschichte der klinischen Surfactantforschung lässt sich in folgenden Aussagen zusammenfassen:

- Surfactant ist das erste Medikament, das nur für die Behandlung Frühgeborener entwickelt wurde.

Abb. 3a,b ▲ Minimale Oberflächenspannung ($\gamma_{\min}$, Mittelwerte $\pm$ SD) verschiedener Surfactantpräparationen (Phospholipidkonzentration: 2,5 mg/ml) in Abhängigkeit von der zugesetzten Mekoniumkonzentration. Humanes gepooltes, lyophilisiertes Mekonium von reifen Neugeborenen wurde mit den natürlichen modifizierten Surfactants Alveofact, Curosurf und Survanta (a) bzw. den neuen synthetischen Präparationen rSP-C- und KL₄-Surfactant (b) inkubiert, die minimale Oberflächenspannung wurde in einem Pulsating-Bubble-Surfactometer bestimmt. Alle Präparate zeigen ohne Mekonium eine gute biophysikalische Funktion mit einem $\gamma_{\min}$ nahe 0 mN/M. Während Alveofact, Curosurf und Survanta sich durch geringste Mekoniumzusätze inaktivieren lassen (a), zeigten sowohl rSP-C- als auch KL₄-Surfactant eine deutlich höhere Resistenz gegenüber einer Inhibition. Natürlicher Lavagesurfactant, der das gesamte Proteinspektrum, einschließlich SP-A und SP-D enthält, lässt sich erst durch Mekoniumkonzentrationen >10 mg/ml hemmen. Modifiziert nach Herting et al. [33] (Mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

- Die Surfactantsubstitutionsbehandlung ist ein entscheidender Durchbruch in der Neonatalmedizin.
- Surfactant reduziert die RDS-assoziierte Sterblichkeit und akute pulmonale Komplikationen um etwa 50%
- Natürliche Surfactantpräparate sind synthetischen Surfactants überlegen.
- Die Surfactanttherapie führt nicht zu einer erhöhten Rate entwicklungsneurologischer Komplikationen.
- Zahlreiche Indikationen zur Behandlung pulmonaler Erkrankungen Früh- und Neugeborener werden zurzeit in klinischen Studien untersucht.

Danksagung. Ich danke Herrn Privatdozent Dr. Egbert Herting, Universitäts-Kinderklinik Göttingen, für die Durchsicht des Manu-

skripts und die konstruktiven Anregungen sowie für die freundliche Überlassung von Abb. 1.

Literatur

- Ainsworth SB, Beresford MW, Milligan DWA et al. (2000) Pumactant and poractant alfa for treatment of respiratory distress syndrome in neonates born at 25–29 weeks' gestation: a randomised trial. *Lancet* 355: 1387–1392
- Avery ME, Mead J (1959) Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 97: 517–526
- Bevilacqua G, Halliday HL, Parmigiani S, Robertson B (1993) Randomized multicenter trial of treatment with porcine natural surfactant for moderately severe neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 21: 329–340
- Berggren E, Liljedahl M, Winblad B et al. (2000) Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 89: 460–464

- Blennow M, Jonsson B, Dahlstrom A et al. (1999) Lung function in premature infants can be improved. Surfactant therapy and CPAP reduce the need of respiratory support. *Lakartidningen* 96: 1571–1576
- Bloom BT, Kattwinkel J, Hall RT et al. (1997) Comparison of Infasurf (calf lung surfactant extract) to Survanta (Beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 100: 31–38
- Chida S, Phelps DS, Soll RF et al. (1991) Surfactant proteins and anti-surfactant antibodies in sera from infants with respiratory distress syndrome with and without surfactant treatment. *Pediatrics* 88: 84–89
- Cochrane CG, Revak SD, Merritt TA et al. (1996) The efficacy and safety of KL₄-surfactant in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 404–410
- Curstedt T (2000) Future surfactant preparations. *Biol Neonate* 78: 233–268
- Dekowski SA, Holtzman RB (1998) Surfactant replacement therapy: An update on applications. *Pediatr Clin North Am* 45: 549–573
- Dunn M (1993) Surfactant replacement therapy: prophylaxis or treatment? *Pediatrics* 92: 148–150
- Egberts J (1995) Theoretical changes in neonatal hospitalisation costs after the introduction of porcine-derived lung surfactant (Curosurf®). *Pharmacoeconomics* 8: 324–342
- Egberts J, Brand R, Walti H et al. (1997) 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* 100: 1/e4
- Enhorning G, Robertson B (1972) Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* 50: 58–66
- Ferrara TB, Hoekstra RE, Couser RJ et al. (1994) Survival and follow-up of infants born at 23 to 26 weeks of gestational age: effects of surfactant therapy. *J Pediatr* 124: 119–124
- Findlay RD, Taesch W, Walther FJ (1996) Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 97: 48–52
- Fok TF, Al-Essa M, Dolovich M et al. (1998) Nebulisation of surfactants in an animal model of neonatal respiratory distress. *Arch Dis Child* 78: F3–F9
- Fujiwara T, Maeta H, Chida S et al. (1980) Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1: 55–59
- Gortner L, Pohlandt F, Bartmann P et al. (1994) High-dose versus low-dose bovine surfactant treatment in very premature infants. *Acta Paediatr* 83: 135–141
- Gortner L, Wauer RR, Hammer H et al. (1998) Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks of gestational age: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics* 102: 1153–1160
- Griese M, Tredano M, Bahuau M (2001) Pulmonale Alveolarproteinosen – Molekulare Grundlagen und Konsequenzen für Diagnostik und Therapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 149: 1245–1261
- Haefner D, Germann PG, Hauschke D (1998) Effects of rSP-C surfactant on oxygenation and histology in a rat-lung-lavage model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 270–278
- Halliday HL (1992) Follow up data from babies treated with surfactant. In: Bevilacqua G, Parmigiani S, Robertson B (eds) *Surfactant in clinical practice*. Harwood Academic Publishers, Chur, pp 149–156

24. Halliday HL (1996) Natural versus synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. *Drugs* 51: 226–237
25. Halliday HL, Tarnow-Mordi WO, Corcoran JD, Patterson CC (1993) Multicenter randomised trial comparing high and low dose surfactant regimens for the treatment of respiratory distress syndrome (the Curosurf 4 trial). *Arch Dis Child* 69: 276–280
26. Halliday HL, Speer CP, Robertson B (1996) Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant. *Eur J Pediatr* 155: 1047–1051
27. Hallman M, Vainionpää L (2000) Infants born very premature – more prospective studies needed. *Acta Paediatr* 89: 1149–1154
28. Hallman M, Glumoff V, Rämert M (2001) Surfactant in respiratory distress syndrome and lung injury. *CBP* 129: 287–294
29. Hellstrom-Westas L, Bell AH, Skov L et al. (1992) Cerebroelectrical depression following surfactant treatment in preterm neonates. *Pediatrics* 89: 643–647
30. Herting E (1997) Sekundärer Surfactant-Mangel bei respiratorischer Insuffizienz im Neugeborenenalter – Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Pathogenese des Mekonium-Aspirations-Syndroms und der konnatalen Pneumonie. *Habilitationsschrift, Fachbereich Medizin, Georg-August-Universität Göttingen*
31. Herting E, Tubman R, Halliday HL et al. (1993) Einfluß von 2 unterschiedlichen Dosierungen eines porcinen Surfactants auf den pulmonalen Gasaustausch Frühgeborener mit schwerem Atemnotsyndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 141: 721–727
32. Herting E, Gefeller O, Land M et al. (2000) Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. *Pediatrics* 106: 957–964
33. Herting E, Rauprich P, Stichtenoth G et al. (2001) Resistance of different surfactant preparations to inactivation by meconium. *Pediatr Res* 50: 44–49
34. Ingimarsson J, Björklund L, Jonson B et al. (2000) A radio-isotope technique for visualisation of exogenous surfactant spreading in immature lamb lungs at birth. *Biol Neonate* 77: 21–28
35. Jobe AH (2000) Which surfactant for treatment of respiratory-distress syndrome. *Lancet* 355: 1380–1381
36. Jorch G, Hartl H, Roth B et al. (1997) Surfactant aerosol treatment of respiratory distress syndrome in spontaneously breathing premature infants. *Pediatr Pulmonol* 24: 222–224
37. Kari MA, Hallman M, Eronen M et al. (1994) Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 93: 730–736
38. Kattwinkel J (1998) History and current understanding of surfactant. *Clin Perinatol* 25: 17–32
39. Konishi M, Fujiwara T, Naito T et al. (1988) Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome. A multicenter, randomized clinical trial: comparison of high versus low-dose of surfactant TA. *Eur J Pediatr* 147: 20–25
40. Lam BCC (1999) Surfactant lavage for the management of severe meconium aspiration syndrome. *Biol Neonate* 76: 10–14
41. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI et al. (1998) Multicenter study of surfactant (Beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *J Pediatr* 132: 40–47
42. Moen A, Yu XQ, Almaas R et al. (1998) Acute effects on systemic circulation after intratracheal instillation of Curosurf or Survanta in surfactant-depleted newborn piglets. *Acta Paediatr* 87: 297–303
43. Moriette G, Paris-Llado J, Walti H et al. (2001) Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 107: 363–372
44. Pandit PB, O'Brien K, Asztalos E et al. (1999) Outcome following pulmonary haemorrhage in very low birthweight neonates treated with surfactant. *Arch Dis Child* 81: F40–F44
45. Raju TN, Langenberg P (1994) Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a meta-analysis. *J Pediatr* 124: 830–831
46. Rauprich P, Möller O, Walter G et al. (2000) Influence of modified natural or synthetic surfactant preparations on growth of bacteria causing infections in the neonatal period. *Clin Diagn Lab Immunol* 7: 817–822
47. Robertson B (1996) New targets for surfactant replacement therapy: experimental and clinical aspects. *Arch Dis Child* 75: F1–F3
48. Robertson B, Johansson J, Curstedt T (2000) Synthetic surfactants to treat neonatal lung disease. *Mol Med Today* 6: 119–124
49. Rüfer R (1967) Der Einfluss oberflächenaktiver Substanzen auf Entfaltung und Retraktion isolierter Lungen. *Pflügers Arch* 298: 170
50. Schwartz RM, Luby AM, Scanlon JW, Kellogg RJ (1994) Effect of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 g. *N Engl J Med* 330: 1476–1480
51. Segerer H, Gelder W van, Engement FWM et al. (1993) Pulmonary distribution and efficacy of exogenous surfactant in lung lavaged rabbits are influenced by the instillation technique. *Pediatr Res* 34: 490–494
52. Soll RF (2000) Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD001079
53. Soll RF, Blanco F (2001) Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD 000144
54. Soll RF, Morley CJ (2000) Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD 000510
55. Speer CP (2001) New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 79: 205–209
56. Speer CP, Halliday HL (1994) Surfactant therapy in the newborn. *Curr Paediatr* 4: 5–9
57. Speer CP, Harms K, Herting E et al. (1990) Early versus late surfactant replacement therapy in severe respiratory distress syndrome. *Lung Suppl*: 870–876
58. Speer CP, Robertson B, Curstedt T et al. (1992) Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics* 89: 13–20
59. Speer CP, Gefeller O, Groneck P et al. (1995) Randomized clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 72: F8–13
60. Speer CP, Robertson B, Halliday HL (2000) Randomized trial. comparing natural and synthetic surfactant: increased infection rate after natural surfactant? *Acta Paediatr* 89: 510–512
61. Sun B, Curstedt T, Lindgren G et al. (1997) Biophysical and physiological properties of a modified porcine surfactant enriched with surfactant protein A. *Eur Respir J* 10: 1967–1974
62. Sweet DG, Halliday HL (1999) Current perspectives on the drug treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Paediatr Drugs* 1: 19–30
63. Tausch W, Lu KL, Goerke J, Clements J (1999) Nonionic polymers reverse inactivation of surfactant by meconium and other substances. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1391–1395
64. Tashiro K, Kobayashi T, Robertson B (2000) Dextran reduces surfactant inhibition by meconium. *Acta Paediatr* 89: 1439–1445
65. Valls-Soler A, Fernánde-Ruano B, López-Heredia y Goya J et al. (1998) A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 101: 4/e4
66. Verder H, Robertson B, Greisen G et al. (1994) Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 331: 1051–1055
67. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F et al. (1999) Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks of gestation. *Pediatrics* 103: E24
68. Walti H, Paris-Llado J, Egberts J et al. (in press) Prophylactic administration of porcine-derived lung surfactant is a significant factor in reducing the odds for peri-intraventricular hemorrhage in premature infants. *Biol Neonate* in press
69. Wang Y, Griffiths WJ, Curstedt T, Johansson J (1999) Porcine pulmonary surfactant preparations contain the antibacterial peptide prophenin and a C-terminal 18-residue fragment thereof. *FEBS Letters* 460: 257–262
70. Wiswell TE (2001) Advances in the treatment of the meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatr [Suppl]* 436: 28–30
71. Wright JR (1997) Immunomodulatory functions of surfactant. *Physiol Rev* 77: 931–962
72. Zola EM, Gunkel JH, Chan RK et al. (1993) Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 122: 453–459
73. Zola EM, Overbach AM, Gunkel JH et al. (1993) Treatment investigational new drug experience with survanta (Beractant). *Pediatrics* 91: 546–551