

Eemeli Majakangas

**KESKOSTEN SURFAKTANTTIHOIDON
YLEISYYS JA TOTEUTUS TAMPEREEN
YLIOPISTOLLISESSA SAIRAALASSA 2014-2019**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

Syventävä opinnäytetyö

Helmikuu 2023

Ohjaaja dosentti Päivi Korhonen

TIIVISTELMÄ

Keskosten surfaktanttihoidon yleisyys ja toteutus Tampereen yliopistollisessa sairaalassa 2014–2019

Eemeli Majakangas

Tampereen yliopisto, Lääketieteen Lisensiaatin tutkinto-ohjelma

Syventävä opinnäytetyö

Helmikuu 2023

Vastasyntyneen akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (respiratory distress syndrome, RDS) on merkittävä keuhko-ongelma, jota esiintyy n. 45 %:lla alle 34 raskausviikolla syntyneistä lapsista. Jos huomioon otetaan alle 1500 g syntymäpaino, on RDS:n esiintyvyys jopa 60 % luokkaa. RDS johtuu surfaktantin, keuhkorakkuloiden pintajännitystä alentavan aineen, puutteesta. Surfaktantin puutteessa keuhkorakkuloiden pintajännitys kasvaa ja ne painuvat herkästi kasaan. Tämä haittaa kaasujen vaihtoa ja lisää lapsen hengitystyötä. RDS:aa voidaan hoitaa annostelemalla surfaktanttia hengityskoneessa oleville potilaille intubaatioputken kautta. Koska kajoava hengityskonehoito on tärkeä keskosen myöhempien keuhko-ongelmien riskitekijä, on tärkeää löytää keinoja hoitaa RDS-tautia noninvasiivisesti. Vähemmän invasiivinen surfaktantin annostelu (Less invasive surfactant administration, LISA) -menetelmässä surfaktanttia annostellaan nenäyripainehoidossa olevan lapsen henkitorveen ohuen katetrin avulla. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää LISA-hoidon yleisyyttä, toteutusta ja komplikaatioita Taysissa syntyneillä surfaktanttihoitoa saaneilla keskosilla. Halusimme myös tutkia sen vaikutusta vastasyntyneen lyhytaikaiseen keuhkoennusteeseen verrattuna surfaktantin annosteluun intubaatioputken kautta.

Retrospektiivisen tutkimuksemme tutkimusaineisto koostui Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (Tays) vuosina 2014–2019 ennen 37+0 raskausviikkoa syntyneistä surfaktanttihoitoa saaneista keskosista (n = 166). Näistä potilaista kuoli 55 (33,1 %), ja 57 (34,3 %) siirtyi jatkohoitoon muihin sairaaloihin. Tietoja kerättiin potilaskertomuksista, synnytystietojärjestelmästä, tietohallinnolta saadusta datasta sekä tehotieto- ja laboratoriojärjestelmästä. Surfaktanttihoidon yleisyyttä ja toteutusta tutkittiin koko tutkimuspopulaatiossa. Lyhytaikaisennusteen tarkempaa tutkimista varten tehtiin alaryhmäanalyysi, johon otettiin mukaan Taysissa vähintään 3 viikkoa hoidossa olleet lapset (n = 104). Pidempiaikaisen keuhkoennusteen tutkimiseksi analysoitiin vielä potilaat, joita hoidettiin Taysissa kotiutumiseen asti (n = 54).

Tutkimuksen aikana Taysissa syntyi yhteensä 1875 ennenaikaista lasta, joista 166 (8,9 %) sai surfaktanttia. Näistä potilaista 135 (81,3 %) sai surfaktanttia intubaatioputkeen (intubaatioryhmä) ja 31 (18,7 %) LISA-menetelmällä (LISA-ryhmä). Alle 1000 g painaneista 146 lapsesta 111 (76,0 %) sai surfaktanttia. Näistä 11 (9,9 %) sai surfaktantin LISA-menetelmällä. Intubaatioryhmässä surfaktantti annosteltiin nopeammin syntymän jälkeen kuin LISA-ryhmässä (13 (9–18) vs. 142 (122–215) min, $p < 0,001$). Intubaatioryhmän lapset olivat syntyessään ennenaikaisempia ja pienipainoisempia kuin LISA-menetelmällä surfaktanttia saaneet. LISA-ryhmästä 5 (16,1 %) lasta jouduttiin intubimaan LISA-hoidon jälkeen. Alle 1000 g painaneista LISA-hoidetuista lapsista 4 (36,4 %) ei tarvinnut hengityskonehoitoa. Ilmarinnan tai keuhkoverenvuodon yleisyydessä ei havaittu merkitsevää eroa ryhmien välillä. LISA-hoitoa saaneet lapset tarvitsivat vähemmän hengityskonehoitoa 3 vuorokauden iässä (md (IQR), 10 (32,3 %) vs. 81 (60,0 %), $p = 0,009$) kuin intubaatioryhmän lapset. Vähintään kolme viikkoa Taysissa hoidettujen keskuudessa LISA-ryhmässä oli kolmen viikon iässä intubaatioryhmään verrattuna vähemmän lisähappihoidon (14 (60,9 %) vs. 76 (93,8 %), $p < 0,001$) ja hengitystukihoidon (77 (95,0 %) vs. 14 (60,9 %), $p = 0,001$) tarvetta. Taysissa kotiutumiseen asti hoidetuista lisähappihoitoa tarvitsi 36 viikon kehitysiässä LISA-ryhmässä 0 (0 %) ja intubaatioryhmässä 7 (13,0 %) ($p = 0,086$). LISA-ryhmässä hengityskonehoidon (0 (0–1) vs. 5 (3–13) päivää, $p < 0,001$) ja lisähappihoidon kesto (10 (2–36) vs. 57 (41–72) päivää, $p < 0,001$) sekä ensimmäisen osastojakson kesto (60 (25–85) vs. 104 (86–117) päivää, $p < 0,001$) olivat lyhyempiä kuin intubaatioryhmässä.

Surfaktanttihoito oli odotetusti yleisempää ennenaikaisempana ja pienipainoisempana syntyneillä lapsilla, joilla vastaavasti LISA-hoitoa käytettiin vähemmän. Tutkimuksen tulosten perusteella LISA-hoito on turvallinen tapa annostella surfaktanttia vastasyntyneelle lyhyellä aikavälillä. LISA-hoidon viiveen minimoimiseksi Taysissa on aloitettu koulutus toimenpiteen suorittamiseksi jo synnytyssalissa. On tärkeää, että LISA-hoidon yhteydessä on valmius välittömään intubaatioon. Keuhkoennusteen tutkiminen omassa tutkimuksessa oli haasteellista, koska muihin sairaaloiden siirtyneiden potilaiden jatkohoitotietoja ei ollut käytettävissä. Intubaatioputken surfaktanttia saaneet olivat ennenaikaisempia ja pienempiä kuin LISA-ryhmän potilaat, mikä vaikeuttaa LISA-hoidon vaikutuksen arvioimista. Satunnaistetut, eri surfaktantinantomenetelmiä vertailevat, tutkimukset suuremmilla potilasmäärillä ja pidemmällä seuranta-ajoilla ovat tarpeen LISA-hoidon pitkäaikaisvaikutusten arvioimiseksi.

Avainsanat: RDS keskonen surfaktantti LISA

Sisällysluettelo

JOHDANTO	3
RDS:N PATOFYSIOLOGIA	3
RDS:N KLIININEN KUVA.....	4
RDS:N HOITO.....	5
SURFAKTANTTIHOIDON VAIKUTUS KESKOSEN ENNUSTEeseen	6
AINEISTO JA MENETELMÄT	8
TULOKSET	10
KOKO TUTKIMUSPOPULAATIO	10
VÄHINTÄÄN 3 VUOKON AJAN TAYSISSA HOIDETUT LAPSET	13
TAYSISSA LOPPUUN ASTI HOIDETUT LAPSET	15
POHDINTA	16
LÄHTEET	20

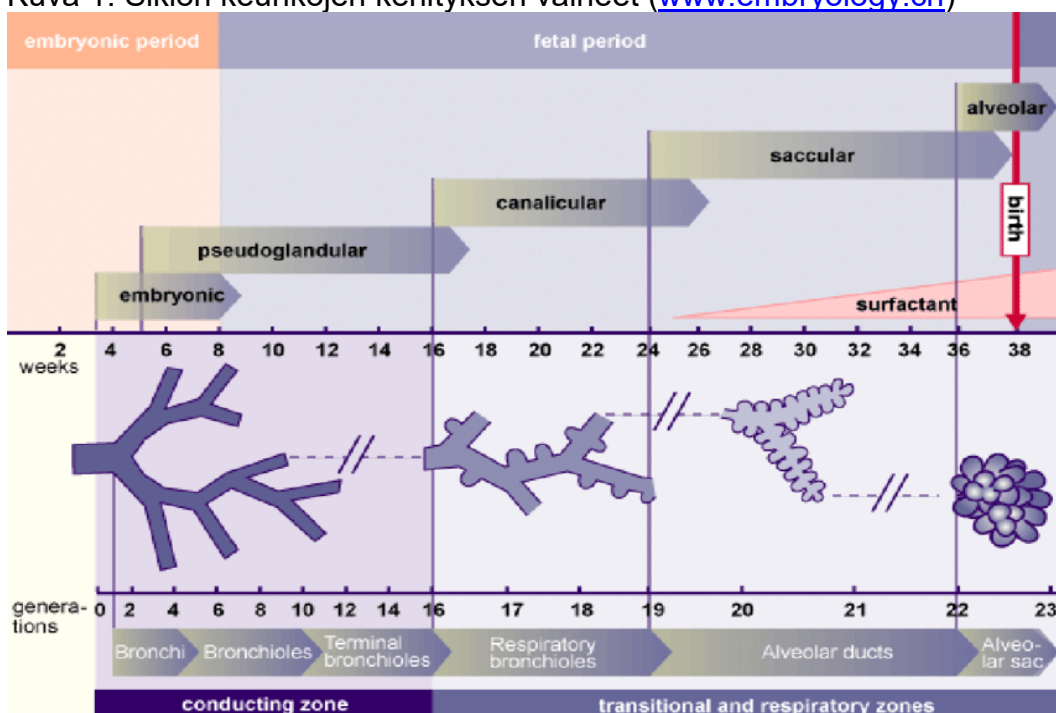
JOHDANTO

Vastasyntyneen hengitysvajausoireyhtymä (respiratory distress syndrome, RDS) on merkittävä keuhko-ongelma. RDS on erityisesti pikkukeskosten tauti (raskausviikot alle 32+0 ja/tai syntymäpaino alle 1500 g), mutta sitä esiintyy myös isommilla keskosilla. Tauti on sitä yleisempi, mitä ennenaikaisempana ja pienipainoisempana lapsi syntyy. Alle 1500 g painavilla keskosilla RDS:n ilmaantuvuus saattaa olla jopa 60 % luokkaa. (Aybuke ym. 2023) Toisen tutkimuksen mukaan alle 34+0 raskausviikolla syntyneillä RDS:n esiintyvyys on 45 % luokkaa ja isommilla keskosilla (34+0-36+6 raskausviikkoa) esiintyvyys on enää noin 4 % luokkaa (Condò ym. 2017).

RDS:N PATOFYSIOLOGIA

Kohdussa olevan sikiön keuhkot ovat täynnä nestettä, ja tilanne jatkuu samankaltaisena syntymään asti. Synnytyksen yhteydessä spontaanin hengityksen käynnistyessä neste siirtyy keuhkoista alveoleita ympäröivään kudokseen, josta se hiljalleen imeytyy pois. Alveolin ympärillä oleva neste nostaa alveoliin kohdistuvaa painetta ja vaikeuttaa kaasujen vaihtoa. Hiljalleen neste alveolien päältä absorboituu ja alveoliin kohdistuva paine normalisoituu. (Hooper ym. 2018)

Kuva 1. Sikiön keuhkojen kehityksen vaiheet (www.embryology.ch)



Sikiön keuhkoissa tapahtuu 16–28 raskausviikon aikana kanalikulaarinen vaihe, jolloin respiratoriset bronkiolit muodostuvat ja tyyppin II pneumosyytit erilaistuvat alkaen tuottamaan surfaktanttia (Nkadi ym. 2009, kuva 1). Surfactantti on fosfolipidien ja proteiinien muodostama kompleksi, jonka tehtävä on vähentää kahden eri aineen välistä pintajännitystä. Surfactantin rakenne on kaksiosainen, hydrofiilinen pää sekä hydrofobinen häntä. Hydrofiilinen pää kiinnittyy runsaasti nestettä sisältävään alveolin seinämään ja hydrofobinen häntä hakeutuu kohti alveolin keskustaa. Rakenteen avulla alveolin seinämään kohdistuva pintajännitys pienenee. (Sardesai ym. 2017)

RDS:n patofysiologiana pidetään keskosien surfactantin puutetta. Keskosien keuhkoissa surfactantin tuotanto ei ole riittävää, jonka vuoksi surfactantin puute yhdessä runsaan alveoliin kohdistuvan paineen kanssa aiheuttaa keuhkokudoksen pintajännityksen kasvua. Pintajännityksen kasvaessa keuhkojen komplianssi pienenee ja pienimmät hengitystiet painuvat kasaan estäen kaasujen vaihdon. (Yadav ym. 2022)

Surfactantin aiheuttaman pintajännityksen laskun vuoksi surfactantti estää myös nesteen kertymisen alveolitilaan pitäen sen kuivana ja mahdollistaen kaasujen vaihdon. Lisäksi surfactantti ylläpitää keuhkojen immuunivastetta, sillä sen osina on proteiineja, jotka sitoutuvat patogeeneihin ja merkitsevät ne fagosytoosin kohteiksi. (Wright JR 2004)

RDS:N KLIININEN KUVA

RDS-tautia sairastavan vastasyntyneen hengitystaajuus on usein koholla, hengitys on ponnistavaa ja äänekästä (grunting-ilmio). Hengityksen apuna vastasyntynyt käyttää apuhengityslihaksia. Saturaation laskun seurauksena huulet ja raajat voivat alkaa sinertää. Nenän sieraimien saattaa myös huomata laajentuneen hengityksen yhteydessä, kun vastasyntynyt yrittää kompensoida keuhkojen tilannetta nostamalla sisäänhengityspainetta. Tila pahenee hiljalleen tuntien kuluessa ilman hoitoa.

Klassisesti RDS:ssa keuhkokuvassa näkyy mattalasimuutosta ja ilmabronkogrammeja, jotka ovat seurausta pienten ilmäteiden kasaan painumisesta ja ilman salpautumisesta. Verikaasuanalyyseissä löydöksenä on usein hypoksemia ja hyperkapnia. Nykyisin RDS-diagnoosi perustuu usein kliiniseen kuvaan hengitystyön vaikeudesta, lisähapen tarpeeseen sekä saturaatioon ja tästä syystä hoito usein aloitetaan ennen varsinaista RDS- diagnoosia.

RDS:N HOITO

RDS:n hoitona käytetään lisähappea, hengityksen tukemista ylipainehoidolla (esim. nenäylipainehoito, korkeavirtaushappiviikset) tai hengityskonehoitoa ja surfaktantin annostelua henkitorveen. Varhaisen hoidon aloituksen myötä keuhkokuivissa näkyvät seuraukset ovat harvinaistuneet. Nykyisen kansainvälisen hoitosuosituksen mukaan surfaktanttia annetaan, jos vastasyntyneen keskosen lisähapentarve on yli 30 % lapsen ollessa nenäylipainehoidossa (positive end-expiratory pressure PEEP 6) tai intubaation yhteydessä, jos sitä ollaan muusta syystä suorittamassa. (Sweet ym. 2019). Surfaktantin annostelun tulisi tapahtua 30 minuutin sisällä päätöksestä (Reynolds ym. 2021). Suositellaan oireisiin perustuvaa (ns. rescue) hoitoa. Curosurf[®]-annokseksi on suositeltu 200 mg/kg (Sweet ym. 2019). Annostelu voidaan lapsen oireiden jatkuessa toistaa tarvittaessa kahteen otteeseen, jos RDS on edelleen ilmeinen ja muut syyt on poissuljettu.

Surfaktantti on alun perin annosteltu henkitorveen intubaatioputken kautta. Ns. InSurE-menetelmässä pyrittiin lyhentämään lapsen hengityskonehoidon kestoa. Potilas intuboitui surfaktantin annostelua varten ja mekaanista ventilaatiota jatkettiin jonkin aikaa surfaktantin annostelun jälkeen, kunnes vointi tasaantui ja potilas ekstuboitui. Koska mekaanisen ventilaation on todettu olevan suurin yksittäinen riskitekijä keskosen keuhkoennusteelle, on uudempia, vähemmän invasiivisia surfaktantin antomenetelmiä kehitetty. (Aly ym. 2017) Tässä tutkimuksessa keskitytään käsittelemään less invasive surfactant administration (LISA) -menetelmää, jossa potilaan ollessa nasaaliylipaineessa henkitorveen asetetaan laryngoskoopin avulla pieni taipuisa katetri, joka poistetaan heti surfaktantin annostelun jälkeen. Katetrina voidaan käyttää esimerkiksi nenämahaletkua, ohutta imukatetria tai nimenomaan surfaktantin annosteluun kehitettyä annostelukatetria, joka on pehmeä ja taipuisa.

Nykyisin RDS-taudin hoidossa käytössä oleva surfaktantti on eläinperäistä. Euroopassa markkinoilla on kolme kaupallista surfaktanttivalmistetta – Curosurf[®], Survanta[®] ja Alveofact[®], joista Suomessa käytössä on vain Curosurf[®]-valmiste, jonka vaikuttava aine on sian keuhkoista eristetty poractant alfa. Tutkimusten perusteella poractant alfa valmiste on osoittautunut ennusteeltaan parhaaksi (Singh ym. 2015).

Lapsi on yleensä hereillä ja hengittää spontaanisti LISA-menetelmällä tapahtuvan surfaktantin annostelun aikana. Toimenpide on epämiellyttävä ja rasittaa lisää haurasta keskosta, jonka vuoksi LISA-hoidon aikana voidaan käyttää esilääkityksiä. Käytössä olevista lääkkeistä kofeiini stimuloi hengitystä toimenpiteen aikana ja atropiini rentouttaa nielun lihaksia ja ehkäisee bradykardiaa. Sedatiivisten lääkkeiden käyttö voi lisätä noninvasiivisen ventilaation tarvetta sekä noninvasiivisen surfaktantin annostelun epäonnistumista, mutta ei välttämättä lisää mekaaniseen ventilaation tarpeen riskiä. (Dekker ym. 2019). Sedaation tulee olla tarpeeksi lyhytkestoista, jotta spontaani hengitys ei keskeydy toimenpiteen aikana aiheuttaen saturaation laskua. Yleisimmin sedaatioon on käytetty nopeavaikutteista fentanyyliä, propofolia tai midatsolaamia. Nykykäsityksen mukaan sedaatiota ei rutiinisti suositella surfaktantin annon yhteydessä. (Sweet ym. 2019, Dekker ym. 2019, Reynolds ym. 2021).

SURFAKTANTTIHOIDON VAIKUTUS KESKOSEN ENNUSTEeseen

Ennen surfaktanttihoitoon kliniseen käyttöön tuloa RDS-tautiin liittyvä kuolleisuus on ollut lähes 100 %. Surfaktanttihoito on parantanut erityisesti pienten keskosten (kehitysikä alle 32+0 raskausviikkoa tai syntymäpaino alle 1500 g) ennustetta, joiden kuolleisuus on nykyisin noin 10 % (Kribs ym. 2015, Ramanathan ym. 2013).

Eräissä tutkimuksissa noin 30 % noninvasiivista surfaktanttihoitoa saaneista 24–31 raskausviikolla syntyneistä lapsista jouduttiin intuboimaan 72 tunnin sisällä syntymästä (Janssen ym. 2021). Ennusteellisia tekijöitä noninvasiivisen surfaktantin annostelun epäonnistumiseen on pieni syntymäpaino ja gestaatioikä, antenataalisen glukokortikoidihoidon puute ja toistuvat apneoinnit (Langhammer ym. 2018, Janssen ym. 2021). Menetelmän epäonnistuminen johtuu useimmiten toimenpiteen aikaisesta apneoinnista tai pidemmässä seurannassa happisaturaatioiden laskusta.

Bronkopulmonaalinen dysplasia (BPD) on keskosuuden yleisin pitkäaikaiskomplikaatio. BPD:n yleisimmät riskitekijät ovat samat kuin RDS:ssa eli ennenaikaisuus ja pieni syntymäpaino (Stoll ym. 2010, Gilfillan ym. 2021). Syntymää edeltävistä riskitekijöistä korioamniotti ja ennen synnytystä annetun glukokortikoidin puute sekä syntymän jälkeisistä tekijöistä infektiot, kuten sepsis, systeemiset inflammatiot ja avoin valtimotiehyt

lisäävät BPD:n riskiä. (Jensen ym. 2014) BPD:n etiologia ei ole täysin tiedossa. Vuonna 2018 päivitettyjen kriteerien mukaan ennenaikaisesti syntyneelle lapselle, jolla on radiologisesti todettu keuhkojen parenkymisairaus ja joka tarvitsee 36 raskausviikon gestaatioiässä lisähapetta vähintään 3 vuorokauden ajan, voidaan asettaa BPD diagnoosi (Higgins ym. 2019). Aiemmin BPD:n vaikeusaste on määritelty 36 raskausviikon kohdalla tarvittavan lisähapen ja hengitystukihoidon perusteella. BPD:n ennaltaehkäisyynä on suositeltu viivästettyä napanuoran katkaisua, vähemmän invasiivisia surfaktantin annostelumenetelmiä, antenataalista glukokortikoidin annostelua sekä varovaista ventilaatiota.

Aldana-Aguirren ym. (2017) meta-analyysissä vertailtiin LISA-hoidon tehoa verrattuna intubaatioputkeen annosteltuun surfaktanttiin. Aineistona tutkimuksessa toimi yhteensä kuusi satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joissa ainakin yhtenä vertailtavana muuttujana oli kuolema, BPD 36 viikon kehitysiässä, mekaanisen ventilaation tarve tai muu keskosuuden komorbiditeetti. Tutkimuspopulaatio koostui yhteensä 895 keskosesta (23+0–32+6 raskausviikkoa). Meta-analyysissä todettiin kaikki tutkimukset huomioiden, että LISA annostelu vähensi merkittävästi kuolleisuutta tai BPD:tä 36 viikon iässä (OR 0,75, 95 % CI 0,59–0,94). Lisäksi mekaanisen ventilaation tarve tutkimusjakson aikana (OR 0,66, 95 % CI 0,47–0,93) ja 72 tunnin iässä (OR 0,71, 95 % CI 0,53–0,96) väheni merkitsevästi. Myös Bellosin ym. (2021) suorittamassa laajemmassa meta-analyysissä, jossa vertailtiin LISA-hoidon tehoa InSurE tekniikkaan, todettiin LISA-hoidon vähentävän merkittävästi kuolleisuutta (OR 0,64, 95 % CI 0,54–0,76), mekaanista ventilaatiota (OR 0,43, 95 % CI 0,29–0,63) ja bronkopulmonaalista dysplasiaa (OR 0,57, 95 % CI 0,44–0,73).

Abdel-Latifin ym. (2021) Cochrane -katsauksessa vertailtiin noninvasiivisesti annettua surfaktanttihoitoa intubaatioputken kautta annettuun surfaktanttihoitoon ja toisaalta myös pelkkään CPAP tukeen ilman surfaktantin annostelua tai intubaatiota. Meta-analyysissä oli osallisena yhteensä 16 tutkimusta ja 2164 potilasta (23+0–36+6 raskausviikkoa). Analyysien mukaan keskivahvalla näytönasteella noninvasiivisesti annosteltu surfaktantti pienensi merkittävästi BPD:n ja kuoleman riskiä 36 raskausviikon kehitysiässä (OR 0,59, 95 % CI 0,48–0,73), intubaation tarvetta 72 tunnin iässä (OR 0,63, 95 % CI 0,54–0,74). Lisäksi hengissä selvinneiden keskuudessa BPD:n riski oli pienempi (OR 0,57, 95 % CI 0,45–0,74) noninvasiivisesti hoidetuilla verrattuna intubaatioputkeen surfaktanttia saaneisiin.

Vaikka surfaktantin noninvasiivisen annostelun hyödyistä on kansainvälisesti runsaasti tutkimustuloksia, aiheesta ei ole kotimaisia tutkimuksia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää surfaktanttihoidon, ja erityisesti LISA-hoidon yleisyyttä, toteutusta ja komplikaatioita Taysissa. Halusimme myös vertailla LISA-hoidolla ja invasiivisesti surfaktanttia saaneiden lasten lyhytaikaista keuhkoennustetta.

AINEISTO JA MENETELMÄT

Tämän retrospektiivisen kohorttitutkimuksen aineisto on kerätty Taysissa syntyneistä lapsista. Mukaan tutkimukseen otettiin kaikki 1.1.2014 – 31.9.2019 syntyneet lapset, jotka syntyivät ennen 37+0 raskausviikkoa ja jotka saivat surfaktanttia ensimmäisen osastojakson aikana.

Tutkimusjakson aikana Taysissa syntyi yhteensä 28 432 lasta, joista ennenaikaisia (alle 37+0 raskausviikkoa) oli yhteensä 1875. Alle 32+0 raskausviikoilla syntyneitä lapsia oli 417. Alle 1000 g painavia lapsia tutkimusjakson aikana syntyi 147.

Tutkimusjakson aikana Taysissa toteutettiin surfaktanttihoidon kansainvälistä konsensusohjetta, jonka mukaan hapetus pyrittiin ensisijaisesti turvaamaan nenäylipainehoidolla jatkuvassa positiivisessa ylipainetuessa (nCPAP), ja intubaatio suoritettiin vain tarvittaessa, mikäli nCPAP-hoidosta ei ollut riittävää vastetta. Hengityskonehoito pyrittiin pitämään mahdollisimman lyhyenä. Noninvasiivisena hengitystukena käytettiin nCPAP -hoidon lisäksi korkeavirtaushappiviiksiä (KVHV) sekä noninvasiivista neuraalisesti säädeltyä hengitystukea (NIV-NAVA). Saturaatiotavoitteena pidettiin 90–94 %. Surfaktanttia annettiin, kun FiO₂ ylitti 0,30 6 cmH₂O nCPAP-tuessa tai jos intubaatio oli lapsen voinnin kannalta välttämätöntä. Surfaktantti pyrittiin annostelemaan LISA-menetelmällä. Esilääkkeinä ennen LISA-hoitoa käytettiin pääasiassa parasetamolia, atropiinia ja kofeiinia. Osalle potilaista saatettiin antaa pieni annos morfiinia ennen surfaktantin antamista.

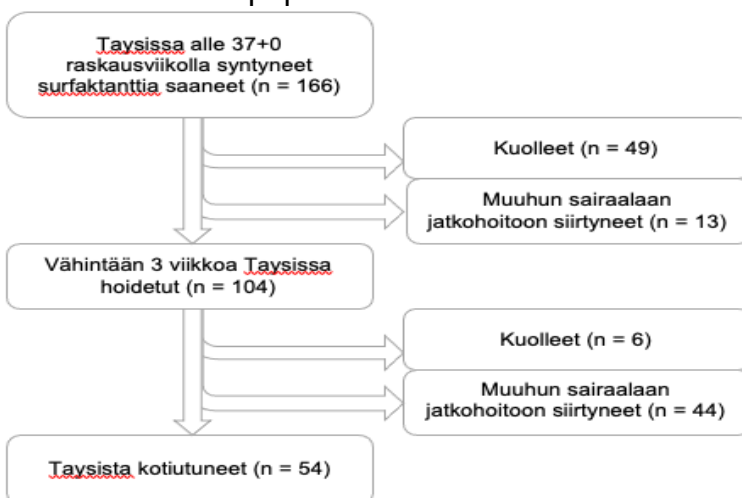
Tiedot kerättiin pääasiassa manuaalisesti eri lähteitä käyttäen. Raskauteen ja synnytykseen liittyvät tiedot kerättiin synnytyskertomuksesta ja sähköisestä neuvolakortista iPanasta.

Lapsen syntymätiedot ja diagnoosit saatiin Taysin tietohallinnon (Istekki) kautta. Lapsen ventilaatitukimuoto sekä teho-osastolla saadut lääkkeet kerättiin tehotietojärjestelmä Clinisoftista. Laboratoriokokeiden tulokset kerättiin Fimlabin tietokannasta.

Potilaskertomustiedoista kerättiin tiedot Taysin hoidon aikana annetuista ennusteelle tärkeistä diagnooseista: keskosen retinopatia (ROP), nekrotisoiva enterokoliitti (NEC), fokaalinen interstitiaalinen perforaatio (FIP), periventrikulaarinen leukomalasia (PVL) sekä tiedot merkittävistä keuhkojen toimintaan mahdollisesti vaikuttavista epämuodostumista. Aivoverenvuodot (IVH) luokiteltiin I-IV asteen vuotoihin Papilen luokituksen mukaan (Papile ym. 1978). Painoisuudella tarkoitetaan gestaatioikään suhteutettua syntymäpainoa, joka perustuu suomalaisiin sikiön kasvukäyriin (viitteeksi suomalaiset kasvukäyrät). Raskausviikkoihin nähden pienipainoiseksi (small for gestational age, SGA) luokiteltiin lapsi, jonka painoisuus oli alle $-2,0$ SD.

Analyysit suoritettiin IBM SPSS statistics 26 -tilasto-ohjelmistolla. Sisäänottokriteerien mukaisia potilaita kertyi yhteensä 166. Tutkimuspopulaatio jaettiin surfaktanttia intubaatioputken saaneisiin (intubaatioryhmä, $n = 135$) ja LISA-menetelmällä saaneisiin (LISA-ryhmä, $n = 31$). Lapset, jotka jouduttiin intuboimaan heti LISA-hoidon jälkeen, analysoitiin LISA-ryhmässä. Ryhmiä verrattiin toisiinsa tilastollisia testejä käyttäen – normaalisti jakautumattomia jatkuvia muuttujia vertailtiin Mann-Whitney-U testin avulla, kategorisia muuttujia vertailtiin Fisherin testin avulla. Tilastollisesti merkitsevästä rajana pidettiin p -arvoa < 0.05 .

Kuva 1. Tutkimuspopulaation muodostuminen



Tutkimuspopulaation muodostuminen on kuvattu kuvassa 1. Surfaktanttihoidon yleisyyttä ja toteutusta tutkittiin koko tutkimuspopulaatiossa ($n = 166$). Muihin hoitolaitoksiin siirtyi

yhteensä 57 (34,3 %) lasta. Näiden lasten myöhemmistä vaiheista ei ollut tietoja käytettävissä siirtymisen jälkeen. Koko aineistossa kuolleisuus oli 55 (33,1 %) lasta, joista 2 vrk sisällä syntymästä kuoli 23 (41,8 %). Surfactantihoidon lyhytaikaisennustetta tutkittiin tarkemmin tekemällä alaryhmäanalyysit potilailla, jotka olivat hoidossa vähintään 3 viikon ajan syntymästä (n = 98). Erikseen analysoitiin vielä kotiutumiseen asti Taysissa hoidetut 54 potilasta, joilta tutkittiin muun muassa lisähappihoidon tarve 36 kehitysviikon iässä (BPD-diagnoosi). (Kuva 1). Keuhkoennustetta kuvaavat analyysit tehtiin myös sulkemalla pois potilaat, joilla oli keuhkojen toimintaan mahdollisesti vaikuttava rakennepoikkeavuus.

TULOKSET

Koko tutkimuspopulaatio

Taysissa syntyi 1/2014–9/2019 1875 ennenaikaista (alle 37 + 0 rv) lasta, joista 166 (8,9 %) sai surfaktanttia. Surfactanttia saaneista 135 (81,3 %) sai surfaktantin intubaatioputkeen (intubaatioryhmä) ja 31 (18,7 %) LISA-menetelmällä (LISA-ryhmä). Alle 1500 g painavista 326 keskosesta surfactanttihoitoa sai 142 (43,6 %). Heistä 121 (85,2 %) sai surfaktantin intubaatioputkeen ja 21 (14,8 %) LISA-menetelmällä. Alle 1000 g painavista 146 keskosesta 111 (76,0 %) sai surfactanttia. Heistä 100 (90,1 %) sai surfaktantin intubaatioputkeen ja 11 (9,9 %) LISA-menetelmällä.

Alle 32+0 raskausviikolla syntyneistä 417 lapsesta 153 (36,7 %) sai surfactanttia 126 (82,4 %) intubaatioputkeen ja 27 (17,6 %) LISA-menetelmällä. Raskausviikoilla 32+0 – 33+6 syntyneistä 237 lapsesta 10 (4,2 %) sai surfactanttia intubaatioputkeen ja 3 LISA-menetelmällä, ja 34+0 – 36+6 raskausviikoilla syntyneistä 1221 lapsesta 3 (0,2 %) sai surfactanttia (2 intubaatioputkeen ja 1 LISA-menetelmällä).

LISA-menetelmällä hoidetuista 31 potilaasta 5 (16,1 %) jouduttiin intuboimaan toimenpiteen jälkeen tai sen yhteydessä. Kaikki nämä potilaat olivat syntyneet alle 30+0 raskausviikolla ja heistä neljä oli painanut syntyessään alle 1035 g. Yleisin syy menetelmän epäonnistumiseen oli saturaation lasku toimenpiteen aikana (3 potilasta). Surfactantti annosteltiin pääosin nenämahaletkun kautta, mutta tutkimuksen kuluessa annostelussa siirryttiin käyttämään siihen tarkoitettuun kehitettyä katetria.

LISA-ryhmässä äideillä oli enemmän raskausdiabetesta ja pre-eklampsiaa verrattuna intubaatioputkeen surfaktanttia saaneiden äideillä. Muissa prenataalisissa tekijöissä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa. Intubaatioryhmän lapset olivat syntyneet ennenaikaisempina ja pienipainoisempina kuin LISA-ryhmän lapset. Pienipainoisuudessa (SGA) ei tullut esiin merkitsevää eroa ryhmien välillä. LISA-ryhmän lasten Apgar-pisteet olivat korkeammat kuin intubaatioryhmän. Napa-pH-arvoissa ei tullut esiin eroa ryhmien välillä. (Taulukko 1) Pre-eklampsiaa sairastaneiden äitien lapset olivat syntyessään kehitysiältään vanhempia kuin äitien, joilla ei ollut pre-eklampsiaa. (md (IQR), 28,6 (26,9–30,7) vs. 25,9 (24,3–28,3), $p = 0,006$). Lasten syntymäpainojen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa (md (IQR), 900 (745–1390) g vs. 820 (643–1143) g, $p = 0,306$). Raskausdiabetesta sairastavien äitien lapset olivat syntyessään isompikokoisia (md (IQR), 985 (800–1398) g vs. 800 (615–1158) g, $p = 0,013$) ja kehitysiältään vanhempia (27,9 (25,5–29,9) vs. 25,7 (24,3–28,1), $p = 0,019$) kuin äitien, joilla ei ollut raskausdiabetesta.

Taulukko 1. Raskauteen ja synnytykseen liittyvät tekijät intubaatio- ja LISA-ryhmässä.

	Kaikki potilaat (n = 166) n (%) / Md (IQR)	Intubaatioputkeen surfaktanttia saaneet (n = 135) n (%) / Md (IQR)	LISA (n = 31) n (%) / Md (IQR)	p-arvo
Raskausdiabetes	32 (19,3)	21 (15,6)	11 (35,5)	0,021
Pre-eklampsia	17 (10,2)	9 (6,7)	8 (25,8)	0,004
korioamnioniitti	26 (15,7)	23 (17,0)	3 (9,7)	0,416
SAGA äidin emätineritteessä	23 (13,9)	18 (13,3)	5 (16,1)	0,773
antenataalinen glukokortikoidi	158 (95,2)	127 (94,1)	31 (100)	0,354
kaksosuus	38 (22,9)	31 (23,0)	7 (22,6)	1,00
gestaatioikä *	26,1 (24,4–28,6)	26,0 (24,1–27,6)	29,9 (28,3–31,0)	< 0,001
<= 28+0 rv	118 (71,1)	111 (82,2)	7 (22,6)	< 0,001
<= 32+0 rv	155 (93,4)	128 (94,8)	27 (87,1)	0,126
syntymäpaino *	823 (649–1203)	790 (617–1040)	1210 (970–1670)	< 0,001
Alle 1000 g painaneet	111 (66,9)	100 (74,1)	11 (35,5)	< 0,001
Painoisuus, SD *	0,1 (-1,2–1,0)	0,2 (-1,0–1,0)	-0,8 (-2,0–0,5)	0,027
SGA	28 (16,9)	20 (14,8)	8 (25,8)	0,181
Sektio	101 (60,8)	82 (60,7)	19 (61,3)	1,00
1min apgar *	4 (2–6)	4 (2–6)	7 (4–8)	< 0,001
5min apgar *	5 (3–6)	4 (3–6)	6 (6–8)	< 0,001
napa-aph *	7,34 (7,28–7,38) (n = 124)	7,34 (7,27–7,39) (n =100)	7,35 (7,31–7,37) (n = 24)	0,508
napa-vpH *	7,38 (7,33–7,41) (n = 128)	7,38 (7,32–7,42) (n = 103)	7,37 (7,35–7,40) (n = 25)	0,738

Esitetty muodossa lukumäärä, prosentti. (*) -merkityt muodossa mediaani, kvartiiliväli. SAGA; Streptococcus agalactiae, SGA, raskausviikkoihin nähden pienipainoinen.

LISA-ryhmässä ensimmäinen surfaktanttiannos annettiin myöhemmin kuin intubaatioryhmässä, sillä LISA-menetelmällä surfaktanttia saaneet saivat kaikki ensimmäisen annoksensa vasta teho-osastolla. Veren hiilidioksidipitoisuus surfaktanttihoidon jälkeen oli LISA-ryhmässä korkeampi kuin intubaatioryhmässä, mutta muiden verikaasujen pitoisuuksissa havaittu eroja. Hengityskonehoito oli yleisempää intubaatioryhmässä. Kaikista LISA-hoidetuista 18 (58,1 %) ja alle 1000 g syntyessään painaneista LISA-hoidetuista 4 (36,4 %) selvisi kokonaan ilman hengityskonehoitoa ensimmäisen Taysin osastojakson ajan, (Taulukko 2)

Taulukko 2. LISA- ja intubaatioryhmän surfaktanttihoito ja kliiniset piirteet ensimmäisellä Taysin osastojaksolla.

	Kaikki potilaat (n = 166) n (%) / Md (IQR)	Intubaatioputkeen surfaktanttia saaneet (n = 135) n (%) / Md (IQR)	LISA (n = 31) n (%) / Md (IQR)	p-arvo
Surfaktantin antoikä (min) *	14 (10–85)	13 (9–18)	142 (122–215)	< 0,001
surfaktantti annokset **	1 (1–5)	1 (1–5)	1 (1–3)	0,03
pCO ₂ ennen surfaktanttia *	6,9 (6,1–7,7) (n = 46)	7,0 (5,6–7,8) (n = 29)	6,90 (6,1–7,1) (n = 17)	0,603
pCO ₂ surfaktantin jälkeen *	6,2 (5,4–7,5) (n = 159)	6,1 (5,1–7,6) (n = 128)	6,9 (6,2–7,5)	0,031
pO ₂ ennen surfaktanttia *	7,8 (6,3–9,6) (n = 62)	7,8 (7,3–9,6) (n = 45)	8,5 (7,2–9,7) (n = 17)	0,337
pO ₂ surfaktantin jälkeen *	8,8 (7,0–11,7)	9,1 (7,2–11,8)	8,0 (6,5–10,7)	0,214
Hengityskonehoito	148 (89,2)	135 (100)	13 (41,9)	< 0,001
Hengityskonehoito 3vrk iässä	91 (54,8)	81 (60,0)	10 (32,3)	0,009
Kliininen sepsis	53 (31,9)	42 (31,1)	11 (35,5)	0,812
Todettu sepsis	17 (10,2)	11 (8,1)	6 (19,4)	0,094
IVH gradus III-IV	27 (16,3)	26 (19,3)	1 (3,7)	0,020
Ilmarinta	10 (6,0)	7 (5,3)	3 (9,7)	0,398
Keuhkoverenvuoto	21 (12,7)	18 (13,3)	3 (9,7)	0,768
ROP	20 (12,0)	19 (14,1)	1 (3,2)	0,128
NEC	28 (16,9)	24 (17,8)	4 (12,9)	0,605
FIP	7 (4,2)	6 (4,4)	1 (3,2)	1,00
PVL	3 (1,8)	3 (2,2)	0 (0)	1,00
Osastohoidon kesto	41 (8–85)	40 (3–88)	41 (17–78)	0,435
Muihin sairaaloihin siirtyneet	57 (34,3)	45 (33,3)	12 (38,7)	0,675
Koti	54 (32,5)	37 (27,4)	17 (54,8)	0,005
Kuolleet	55 (33,1)	53 (39,3)	2 (6,5)	< 0,001
Kuolleet <2vrk iässä	23 (17,9)	21 (20,6)	2 (6,5)	0,102

Esitetty muodossa lukumäärä, prosentti. (*) -merkityt muodossa mediaani, kvartiiliväli, (**) -merkityt mediaani, minimi–maksimi

Intubaatioryhmässä havaittiin LISA-ryhmään verrattuna enemmän III-IV asteen aivoverenvuotoja. Kolme neljäsosaa (21(77,8 %) III-IV asteen aivoverenvuodon saaneista kuoli. Tiedossa olevia kuolemia oli intubaatioryhmässä enemmän kuin LISA-ryhmässä, mutta alle kahden vuorokauden kuolleisuudessa ei havaittu tilastollista eroa. (Taulukko 2) Keuhkojen toimintaan mahdollisesti vaikuttavia rakennepoikkeavuuksia olivat

keuhkohypoplasia (n = 2), palleatyrä (n = 2), hydrothorax (n = 1) ja keuhkojen adenomatoidi epämuodostuma (n = 1). Merkittävänä epämuodostumana pidettiin myös gastroskiisia (n = 1), joka aiheuttaa alkuvaiheessa suolistoleikkauksen jälkeen hengityskonehoidon tarvetta. Kaikki potilaat, joilla keuhkoennusteeseen vaikuttava epämuodostuma todettiin, kuuluivat intubaatioryhmään. Potilaista, joilla epämuodostuma todettiin, 2 (28,6 %) kuoli.

Jatkohoitoon muihin sairaaloihin siirtyneitä oli koko tutkimuspopulaatiossa yhteensä 57 (34,3 %), joista 45 (33,3 %) oli intubaatioryhmän ja 12 (38,7 %) LISA-ryhmän potilaita. Suurin osa jatkohoitoon siirtyneistä siirtyivät KVHV tuessa (66,7 % siirtyneistä). Muihin sairaaloihin siirtyneet eivät eronneet kotiutumiseen asti Taysissa hoidetuista raskausviikoiltaan (md (IQR), 27,1 (25,1–29,3) vs. 26,6 (25,0–30,3), p = 0,854) tai syntymäpainoltaan (875 (675–1318) g vs. 960 (753–1386) g, p = 0,349). Molemmissa ryhmissä surfaktantin annosteluviive oli yhtä pitkä (md (IQR), 16 (11–101) min vs. 19 (10–130) min, p = 0,841). Kolmen vuorokauden iässä hengityskonehoidon tarve oli yhtä yleistä molemmissa ryhmissä (n (%) 39 (68,4 %) vs. 32 (59,3 %), p = 0,331).

Vähintään 3 viikon ajan Taysissa hoidetut lapset

Lyhyen aikavälin keuhkoennusteen tarkempaa tutkimusta varten tehtiin erikseen alaryhmäanalyysi, johon otettiin mukaan vähintään 3 viikkoa Taysissa hoidossa olleet (n=104). LISA ryhmään kuluneilla äideillä oli merkittävästi enemmän raskausdiabetesta verrattuna intubaatioryhmään. Pre-eklampsia oli myös LISA-ryhmässä yleisempää verrattuna intubaatioryhmään. (Taulukko 3)

Myös alaryhmävertailussa intubaatioryhmän lapset syntyivät ennenaikaisempina ja pienipainoisempina kuin LISA-ryhmän lapset. LISA-ryhmän Apgar-pisteet olivat korkeammat kuin intubaatioryhmän. Napa pH:ssa ei havaittu eroa. (Taulukko 3)

Taulukko 3. Raskauteen ja synnytykseen liittyvät tekijät vähintään 3 viikon ajan Taysissa hoidetuilla lapsilla

	Kaikki potilaat (n = 104) n (%) / Md (IQR)	Intubaatioputken surfaktanttia saaneet (n = 81) n (%) / Md (IQR)	LISA (n = 23) n (%) / Md (IQR)	p-arvo
Raskausdiabetes	20 (19,2)	11 (14,3)	9 (39,1)	0,013
Pre-eklampsia	12 (11,5)	6 (7,4)	6 (26,1)	0,023
korioamniioniitti	17 (16,3)	15 (18,5)	2 (8,7)	0,350
SAGA äidin emätineritteessä	18 (17,3)	14 (17,3)	4 (17,4)	1,00
antenataalinen glukokortikoidi	103 (99,0)	80 (98,8)	23 (100)	1,00
Kaksonen	24 (23,1)	17 (21,0)	7 (30,4)	0,402
Gestaatioikä *	26,4 (24,7–28,6)	25,7 (24,3–27,4)	29,4 (27,6–31,1)	< 0,001
Syntymäpaino *	888 (689–1089)	810 (665–998)	1085 (890–1680)	< 0,001
Painoisuus, SD *	0,1 (-1,2–1,0)	0,4 (-0,8–1,2)	-1,0 (-2,0–0,5)	0,038
SGA	18 (17,3)	12 (14,8)	6 (26,1)	0,221
Sektio	60 (57,7)	46 (56,8)	14 (60,9)	0,813
1min apgar *	5 (3–7)	4 (2–6)	8 (5–8)	< 0,001
5min apgar *	5 (3–6)	5 (3–6)	6 (6–7)	< 0,001
napa-äpH *	7,35 (7,28–7,39) (n = 80)	7,34 (7,28–7,40) (n = 61)	7,35 (7,29–7,38) (n = 19)	0,989
napa-vpH *	7,38 (7,35–7,41) (n = 77)	7,39 (7,34–7,42) (n = 58)	7,37 (7,36–7,40) (n = 19)	0,523

Esitetty muodossa lukumäärä, prosentti. (*) -merkityt muodossa mediaani, kvartiiliväli

Alaryhmäanalyysissä LISA-ryhmän surfaktantin antoikä ja veren hiilidioksidipitoisuus surfaktantin jälkeen olivat korkeammat kuin intubaatioryhmällä, kuten koko tutkimuspopulaation analyyseissä. Hengityskonehoidettuja ylipäänsä ja 3 vuorokauden kohdalla hengityskonehoidossa olleita oli LISA-ryhmässä vähemmän kuin intubaatioryhmässä. (Taulukko 4)

Lyhytaikaisen keuhkoennusteen poikkileikkauksena tutkittiin lisähapen ja hengityskonehoidon tarve 3 viikon kohdalla syntymästä. Lisähappihoitoa 3 viikon kohdalla tarvittiin LISA-ryhmässä vähemmän kuin intubaatioryhmässä. Intubaatioryhmän potilaista useampi oli vielä kolmen viikon kohdalla hengityskonehoidossa, mutta tilastollisesti merkittävää eroa ei tullut esiin. Verenkierron tukilääkitystä ensimmäisen kahden elinviikon aikana tarvittiin LISA-ryhmässä vähemmän kuin intubaatioryhmässä. (Taulukko 4)

Keskosen retinopatiaa todettiin LISA-ryhmässä vähemmän kuin intubaatioryhmässä, mutta tilastollisesti merkitsevää eroa ei havaittu ($p = 0,068$). Koko tutkimuspopulaatiossa havaittua eroa III-IV asteen aivoverenvuodoissa ei tässä analyysissä tullut esiin. (Taulukko 4)

Koska alkuperäinen tutkimuspopulaatio sisälsi kaikki potilaat, kontrolloimme keuhkoennusteanalyytit poistamalla niistä keuhkotilanteeseen mahdollisesti vaikuttavat

merkittävät epämuodostumat (n=7). Tulokset eivät muuttuneet merkittävästi, vaan näissäkin analyyseissä LISA-ryhmän potilaat tarvitsivat vähemmän hengitystukea ja lisähapetta kolmen viikon iässä intubaatioryhmään verrattuna.

Taulukko 4. Intubaatio- ja LISA-ryhmän surfaktanttihoito ja lyhytaikaisennuste vähintään 3 viikon ajan Taysissa hoidetuilla lapsilla.

	Kaikki potilaat (n = 104) n (%) / Md (IQR)	Intubaatioputken surfaktanttia saaneet (n = 81) n (%) / Md (IQR)	LISA (n = 23) n (%) / Md (IQR)	p-arvo
Surfaktantin antoikä (min) *	16 (10–108)	12 (9–19)	174 (123–231)	< 0,001
surfaktanttiannokset **	1 (1–5)	1 (1–5)	1 (1–3)	0,258
pCO ₂ ennen surfaktanttia *	6,9 (5,5–7,3) (n = 37)	6,4 (5,1–8,2) (n = 23)	6,9 (6,1–7,1) (n = 14)	0,823
pCO ₂ surfaktantin jälkeen *	6,0 (5,0–7,2) (n = 103)	5,8 (4,9–6,9) (n = 80)	6,5 (5,7–7,4)	0,043
pO ₂ ennen surfaktanttia *	8,5 (7,0–9,6) (n = 34)	8,7 (6,4–9,7) (n = 20)	8,5 (7,2–9,2) (n = 14)	0,723
pO ₂ surfaktantin jälkeen *	9,4 (7,4–11,8)	9,9 (7,8–11,9)	8,5 (6,5–10,7)	0,108
Hengityskonehoito	91 (87,5)	81 (100)	10 (43,5)	< 0,001
Hengityskonehoito 3vrk iässä	74 (71,2)	66 (81,5)	8 (34,8)	< 0,001
hengitystukihoito 3vk iässä	91 (87,5)	77 (95,0)	14 (60,9)	0,001
Hengityskonehoito 3vk iässä	10 (9,6)	9 (11,1)	1 (4,3)	0,452
Lisähappi 3vk iässä	90 (86,5)	76 (93,8)	14 (60,9)	< 0,001
Verenkierron tukilääkitys 1.–2. vkon aikana	47 (46,5)	41 (52,6)	6 (26,1)	0,033
Kliininen sepsis	30 (28,8)	24 (29,6)	6 (26,1)	0,801
Todettu sepsis	16 (15,4)	10 (12,3)	6 (26,1)	0,186
IVH gradus II-IV	7 (6,7)	7 (8,6)	0 (0)	0,343
Ilmarinta	7 (6,7)	5 (6,2)	2 (8,7)	0,649
Keuhkoverenvuoto	7 (6,7)	5 (6,2)	2 (8,7)	0,649
ROP	20 (19,2)	19 (23,5)	1 (4,3)	0,068
NEC	23 (22,1)	20 (24,7)	3 (13,0)	0,393
FIP	4 (3,8)	3 (3,7)	1 (4,3)	1,00
PVL	3 (2,9)	3 (3,7)	0 (0)	1,00

Esitetty muodossa lukumäärä, prosentti. (*) -merkityt muodossa mediaani, kvartiiliväli, (**) -merkityt muodossa mediaani, minimi–maksimi

Taysissa kotiutumiseen asti hoidetut lapset

Taysissa kotiutumiseen asti hoidettuja lapsia oli yhteensä 54, joista 37 (68,5 %) sai surfaktantin intubaatioputken kautta ja 17 (31,5 %) LISA-menetelmällä. Hengityskonehoidon kesto oli LISA-ryhmässä lyhyempi md (IQR) 0 (0–1) päivää verrattuna intubaatioryhmän 5 (3–13) päivään (p < 0,001). Lisähappihoidon kesto intubaatioryhmässä oli md (IQR) 57 (41–72) päivää ja LISA-ryhmässä 10 (2–36) päivää (p < 0,001). Osastohoidon kesto oli myös LISA-ryhmässä lyhyempi md (IQR) 60 (45–85) päivää verrattuna intubaatioryhmään 104 (86–117) päivää (p < 0,001). Lisähapetta 36 kehitysviikon iässä tarvitsi 7 (13,0 %), joista

kaikki potilaat olivat saaneet surfaktantin intubaatioputkeen. Tilastollisesti merkitsevää eroa LISA-ryhmään verrattuna ei kuitenkaan tullut esiin ($p = 0,084$).

POHDINTA

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää surfaktanttihoidon yleisyyttä ja toteutusta Taysissa. Tutkimus suoritettiin retrospektiivisenä kohorttitutkimuksena, jossa vertailtavia ryhminä olivat eri surfaktantinantomenetelmät.

Surfaktanttihoidon yleisyys Taysissa tutkimusaikana kaikilla ennenaikaisesti syntyneillä oli 8,9 % ja alle 34 raskausviikolla syntyneillä 24,9 %. Condòn ym. (2016) tutkimuksessa, jossa tutkittiin ennen 34+0 raskausviikkoa syntyneitä lapsia, kliinisesti todetun RDS:n esiintyvyyttä oli 45 %. Myös 34+0 raskausviikon jälkeen syntyneillä RDS:n esiintyvyyttä oli Condòn ym. tutkimuksessa 4 % eli suurempi kuin tässä tutkimuksessa todettu surfaktanttihoidon yleisyys (0,2 %). Surfaktanttihoidon yleisyyttä ei suoraan voi johtaa RDS:n yleisyydeksi, koska aiemmissa tutkimuksissa surfaktanttia on voitu antaa myös profylaktisesti, esim. intuboida tietyn syntymäpainon alittavat lapset rutiininomaisesti surfaktantin antoa varten. Nykytutkimusten valossa profylaktinen hoito kuitenkin heikentää keuhkoennustetta ns. rescue-hoitoon verrattuna (Rojas-Reyes ym. 2012). Jos kaikki tutkimuksessa annosteltu surfaktantti on annettu hoitokäytäntömme mukaisesti oireisille potilaille, jolloin heillä voidaan olettaa olevan RDS, on yleisyys samaa tasoa kuin kansainvälisissä tutkimuksissa (Shin ym. 2020). Surfaktanttihoitoa voidaan käyttää myös keuhkoverenvuodon hoidossa. Meidän aineistossamme keuhkoverenvuodon ajankohta ei ollut tiedossa. Surfaktanttihoidon yleisyyden havaittiin selkeästi riippuvan gestaatioiästä ja syntymäpainosta.

LISA-ryhmässä äideillä oli useammin raskausdiabetes tai pre-eklampsia, joiden tiedetään lisäävän keskosien RDS:n riskiä (Mortier ym. 2017, Tagliaferro ym. 2019). Pre-eklampsiaa tai raskausdiabetesta sairastaneiden äitien lapset olivat syntyessään raskausviikoltaan kypsempinä kuin niiden äitien, joilla näitä sairauksia ei ollut todettu. RDS-oireet ovat voineet olla lievempiä, ja lapset ovat tarvinneet harvemmin hengityskonehoitoa. Tämä voi selittää diagnoosien yleisyyden eroa LISA- ja intubaatioryhmien välillä.

Intubaatioryhmän potilaat olivat LISA-ryhmän potilaita ennenaikaisempia ja pienikokoisempia. Intubaatioryhmän potilaat olivat myös alkuvaiheessa huonompikuntoisia kuin LISA-ryhmässä, kuten Apgar-pisteistä ja verenpaineiden tarpeesta voi päätellä. Tulokseen voi vaikuttaa se, että LISA-menetelmää on vasta oltu ottamassa käyttöön tutkimusaikana, jolloin erityisesti pienimmät potilaat ovat herkemmin intuboitu jo synnytyssalissa ja heille on annettu surfaktantti intubaation yhteydessä. LISA-menetelmää on hyödynnetty enemmän potilailla, jotka ovat olleet stabiileita synnytyssalissa ja pystytty siirtämään teho-osastolle korkeintaan ylipainehoidossa. Esimerkiksi alle 1000 g painaneiden keskuudessa LISA-hoidettujen osuus oli vain 9,9 % ja alle 1500 g painaneissakin vain 14,8 %. Toimintatapa näkyy myös surfaktantin antoiässä, jossa intubaatioryhmässä surfaktantti annettiin keskimäärin 13 minuutin iässä ja LISA-ryhmässä 142 minuutin iässä.

Meidän tutkimuksessamme LISA-menetelmän jälkeen jouduttiin intuboimaan 5 (16,1 %) potilasta. Tulos on samaa tasoa kuin Langhammerin ym. (2018) alle 1500 g:n painoisina syntyneiden lasten aineistossa (12,8 %) ja pienempi kuin Janssenin ym. (2021) tutkimuksessa 24–31 raskausviikolla syntyneillä lapsilla (30 %). Meidän aineistomme LISA-ryhmän potilaat, jotka jouduttiin toimenpiteen jälkeen intuboimaan, olivat muuhun ryhmään nähden pienipainoisempia ja myös kehitysiältään nuorimmasta päästä. Tämän vuoksi LISA-hoitoa annettaessa on tärkeää varustautua intubaatioon. Toisaalta alle 1000 g painaneista LISA-ryhmän potilaista useampi säästettiin hengityskonehoidolta noninvasiivisen surfaktantin annostelun myötä. Hyvin pienipainoisilla potilailla tulee siis harkita tarkkaan surfaktantin annostelutapa ennen toimenpiteen suorittamista.

Tutkimuksessamme kuoli 55 (33,1 %) potilasta, joka on suurempi kuin kansainvälinen RDS:n kuolleisuus (n. 10 % luokkaa) (Yadav ym. 2022). Lisäksi muihin sairaaloihin jatkohoitoon siirtyneistä ei ole tietoja, jolloin todellinen kuolleisuus voi olla suurempi. Lähes puolet kuolleista potilaista kuoli alle 2 vuorokauden iässä, joten heidän kuolemansa taustalla voi olla muitakin syitä kuin RDS. Koska tutkimukseemme otettiin kaikki Taysissa surfaktanttia saaneet keskoset, mukana on potilaita, joiden ennuste on heikko ilman RDS:n tuomaa ennustevaikutusta. Kolme neljäsosaa vakavan aivoverenvuodon saaneista ja noin neljäsosa keuhkoepämuodostumadignoonin saaneista lapsista kuoli. Asia voidaan ottaa huomioon potilasmateriaalia valitessa, jolloin esimerkiksi synnytyssalissa sairauksista kärsivät jätetään pois tutkimuksesta. Meidän tutkimuksessamme keuhkoennusteeseen

vaikuttavia epämuodostumia todettiin 7 (4,2 %) lapsella. Suoraa johtopäätöstä RDS:n korkeammasta kuolleisuudesta Taysin alueella ei siis voi tehdä.

Tutkimuksessamme LISA-ryhmässä oli vähemmän III-IV asteen aivoverenvuotoja kuin intubaatioryhmässä. Vastaavaan tulokseen päätyivät myös Kribs ym. (2015) tutkimuksessaan, jossa LISA-menetelmää saaneilla III-IV asteen verenvuotoja esiintyi merkittävästi vähemmän (10,3 %) verrattuna intubaatioputkeen surfaktanttia saaneilla (22,1 %), $p=0,020$. Pérez-Iranzon ym. (2019) suorittamassa tutkimuksessa sekä Isayaman ym. (2016) suorittamassa meta-analyysissä havaittiin myös LISA-hoidon vähentävän vakavia aivoverenvuotoja, toisaalta Aldana-Aguirren ym. (2017) suorittamassa meta-analyysissä vastaavaa yhteyttä ei havaittu. Ilmarintaa tutkimuksessamme havaittiin molemmissa ryhmissä alle 10 % potilaista, joka on samaa tasoa kansainvälisten tutkimusten kanssa (Langhammer ym. 2018, Kribs ym. 2015, Shin ym. 2020).

LISA-ryhmän lasten lyhytaikaiskeuhkoennuste oli parempi kuin intubaatioryhmän. Kolmen viikon kohdalla LISA-ryhmässä tarvittiin vähemmän hengitystukihoitoa. LISA-ryhmässä tarvittiin vähemmän verenkierron tukilääkitystä ensimmäisen ja toisen elinviikon aikana kuin intubaatioryhmässä, joka tukee ajatusta intubaatioryhmän potilaiden suuremmasta hoidontarpeesta. LISA-hoidon komplikaationa mahdollisia keuhkoverenvuotoa tai ilmarintaa ei LISA-ryhmässä todettu merkittävästi enempää kuin intubaatioryhmässä. Diagnoosien antoajankohtaa ei analysoitu, joten osa esim. keuhkoverenvuodoista on voitu diagnosoida ennen surfaktantin antamista. Surfaktanttia on toisaalta voitu käyttää keuhkoverenvuodon hoidossa. III-IV asteen aivoverenvuodoissa ei enää 3 viikkoa hoidettujen keskuudessa todettu ryhmien välillä eroa, joka sopii vakavilla aivoverenvuodoilla todettuun korkeaan kuolleisuuteen.

Pitkäaikaista keuhkoennustetta ei pystytty luotettavasti tutkimaan, sillä seurantatietoja ei ollut käytettävissä potilaiden kotiutuessa tai siirtyessä muihin sairaaloihin jatkohoitoon. Taysissa loppuun asti hoidetuista lapsista LISA-hoidetut lapset tarvitsivat osastojakson aikana vähemmän ja lyhyemmän aikaa hengitystukihoitoa kuin intubaatioryhmän potilaat.

Tutkimuksen vahvuutena voidaan pitää aineiston keräämistä yhdestä sairaalasta, jolloin potilaiden hoito tapahtuu samankaltaisilla periaatteilla ja hoitokäytännöillä koko aineistossa. Lisäksi tapahtumien kirjaaminen potilastietojärjestelmään tapahtuu samankaltaisesti kaikilla potilailla. Surfaktanttihoitoon antaminen RDS:n hoitoon perustuu kliiniseen arvioon, joten

tässäkin mielessä yhden keskuksen tutkimuksessa kriteerit surfaktanttihoidon antamiseen ovat keskenään samankaltaisia.

Tutkimuksen heikkoutena on pieni otoskoko, jonka vuoksi tarkempia analyysyjä rajatuille potilaille on hankalaa tehdä. Kyseessä on retrospektiivinen tutkimus, jolloin tiedoissa ollaan suurilta osin kirjausten varassa. Esimerkiksi diagnoosit on kerätty sairaskertomukseen merkityistä diagnooseista, jolloin lievimmät tapaukset saattavat jäädä tunnistamatta, jos niitä ei ole merkitty sairaskertomukseen aiheuttaen informaatioharhaa. Toisiin sairaaloihin siirtyneiden potilaiden myöhemmät diagnoosit eivät olleet käytettävissä. Toisaalta esimerkiksi surfaktanttihoidon komplikaationa mahdollisesti esiintyvä aivoverenvuoto useimmiten diagnosoidaan ensimmäisinä elinviikkoina. Ryhmät erosivat toisistaan prenataalisten tekijöiden osalta tilastollisesti merkitsevästi esimerkiksi gestaatioiän ja painon osalta, jolloin surfaktanttihoitojen välinen vertailu on haasteellista, koska pieni syntymäpaino ja ennenaikaisuus ovat tärkeitä myöhemmän ennusteen selittäjiä.

Tässä tutkimuksessa surfaktanttihoito oli odotetusti yleisempää ennenaikaisempana ja pienipainoisempana syntyneillä lapsilla, joilla vastaavasti LISA-hoitoa käytettiin vähemmän. Totesimme LISA-menettelyn olevan turvallinen tapa annostella surfaktanttia keskoselle. LISA-hoidon yhteydessä on tärkeä varautua intubaatioon, erityisesti hyvin pienten keskosten kohdalla. Tulos myötäilee useita kansainvälisiä tutkimuksia, meta-analyysyjä ja katsauksia (Abdel-Latif ym. 2021, Aldana-Aguirre ym. 2017, Bellos ym. 2021, Langhammer ym. 2018). Tutkimuksen perusteella surfaktanttihoidon annosteluviivettä LISA menetelmässä tulisi pyrkiä lyhentämään. Potilas jouduttiin tutkimuksen aikana siirtämään teho-osastolle annostelua varten. Tähän ongelmaan onkin jo tartuttu ja Taysissa on aloitettu koulutus LISA-hoidon toteuttamiseksi synnytysosalissa. Käytäntö tulee toivottavasti lyhentämään LISA-hoidon annosteluviivettä.

Tutkimuksen tulos on yleistettävissä suomalaiseseen populaatioon ja kansainvälinen tutkimustieto huomioiden myös kansainväliseen populaatioon. Tässä tutkimuksessa LISA-hoidon vaikutuksesta potilaiden pitkäaikaisennusteeseen saatiin vain alustavaa tietoa. Sen tutkimiseksi olisi tarpeen satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, jossa olisi suurempi tutkimuspopulaatio ja pitkä seuranta-aika.

LÄHTEET

Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, De Paoli AG, Dargaville PA. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 May 10;5(5):CD011672. doi: 10.1002/14651858.CD011672.pub2. PMID: 33970483; PMCID: PMC8109227.

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. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Jan;102(1):F17-F23. doi: 10.1136/archdischild-2015-310299. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27852668.

Aly H, Mohamed MA, Wung JT. Surfactant and continuous positive airway pressure for the prevention of chronic lung disease: History, reality, and new challenges. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Oct;22(5):348-353. doi: 10.1016/j.siny.2017.08.001. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28818610.

Bellos I, Fitrou G, Panza R, Pandita A. Comparative efficacy of methods for surfactant administration: a network meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021 Sep;106(5):474-487. doi: 10.1136/archdischild-2020-319763. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33452218.

Condò V, Cipriani S, Colnaghi M, Bellù R, Zanini R, Bulfoni C, Parazzini F, Mosca F. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Jun;30(11):1267-1272. doi: 10.1080/14767058.2016.1210597. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27399933.

Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RRGB, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019 Jul;104(4):F378-F383. doi: 10.1136/archdischild-2018-315015. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30068669.

Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ.* 2021 Oct 20;375:n1974. doi: 10.1136/bmj.n1974. PMID: 34670756.

Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, Ryan RM, Kallapur SG, Steinhorn RH, Konduri GG, Davis SD, Thebaud B, Clyman RI, Collaco JM, Martin CR, Woods JC, Finer NN, Raju TNK. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018 Jun;197:300-308. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29551318; PMCID: PMC5970962.

Hooper SB, Te Pas AB, Kitchen MJ. Respiratory transition in the newborn: a three-phase process. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 May;101(3):F266-71. doi: 10.1136/archdischild-2013-305704. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26542877.

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 Aug 9;316(6):611-24. doi: 10.1001/jama.2016.10708. Erratum in: *JAMA*. 2016 Sep 13;316(10):1116. PMID: 27532916.

Janssen LC, Van Der Spil J, van Kaam AH, Dieleman JP, Andriessen P, Onland W, Niemarkt HJ. Minimally invasive surfactant therapy failure: risk factors and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Nov;104(6):F636-F642. doi: 10.1136/archdischild-2018-316258. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31036700.

Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014 Mar;100(3):145-57. doi:10.1002/bdra.23235. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24639412; PMIC: PMC8604158

Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, Teig N, Hoehn T, Böhm W, Welzing L, Vochem M, Hoppenz M, Bührer C, Mehler K, Stützer H, Franklin J, Stöhr A, Herting E, Roth B; NINSAPP Trial Investigators. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2015 Aug;169(8):723-30. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.0504. PMID: 26053341.

Langhammer K, Roth B, Kribs A, Göpel W, Kuntz L, Miedaner F. Treatment and outcome data of very low birth weight infants treated with less invasive surfactant administration in comparison to intubation and mechanical ventilation in the clinical setting of a cross-sectional observational multicenter study. *Eur J Pediatr*. 2018 Aug;177(8):1207-1217. doi: 10.1007/s00431-018-3179-x. Epub 2018 May 28. PMID: 29808237.

Mortier I, Blanc J, Tosello B, Gire C, Bretelle F, Carcopino X. Is gestational diabetes an independent risk factor of neonatal severe respiratory distress syndrome after 34 weeks of gestation? A prospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Dec;296(6):1071-1077. doi: 10.1007/s00404-017-4505-7. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28948345.

Nkadi PO, Merritt TA, Pillers DA. An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease. *Mol Genet Metab*. 2009 Jun;97(2):95-101. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.01.015. Epub 2009 Feb 4. PMID: 19299177; PMCID: PMC2880575.

Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978 Apr;92(4):529-34. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80282-0. PMID: 305471.

Pérez-Iranzo A, Jarque A, Toledo JD, Tosca R. Less invasive surfactant administration reduces incidence of severe intraventricular haemorrhage in preterms with respiratory distress syndrome: a cohort study. *J Perinatol*. 2020 Aug;40(8):1185-1192. doi: 10.1038/s41372-020-0702-5. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32546828.

Ramanathan R, Bhatia JJ, Sekar K, Ernst FR. Mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, calfactant or beractant: a

retrospective study. *J Perinatol*. 2013 Feb;33(2):119-25. doi: 10.1038/jp.2011.125. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21886094; PMCID: PMC3558698.

Reynolds P, Bustani P, Darby C, Fernandez Alvarez JR, Fox G, Jones S, Robertson SJ, Vasu V, Roehr CC. Less-Invasive Surfactant Administration for Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Consensus Guideline. *Neonatology*. 2021;118(5):586-592. doi: 10.1159/000518396. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34515188.

Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3):CD000510. doi: 10.1002/14651858.CD000510.pub2. PMID: 22419276.

Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res*. 2017 Jan;81(1-2):240-248. doi: 10.1038/pr.2016.203. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27706130.

Shin JE, Yoon SJ, Lim J, Han J, Eun HS, Park MS, Park KI, Lee SM. Pulmonary Surfactant Replacement Therapy for Respiratory Distress Syndrome in Neonates: a Nationwide Epidemiological Study in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020 Aug 17;35(32):e253. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e253. PMID: 32808509; PMCID: PMC7431283.

Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 21;2015(12):CD010249. doi: 10.1002/14651858.CD010249.pub2. PMID: 26690260; PMCID: PMC9465687.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finan NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):443-56. doi: 10.1542/peds.2009-2959. Epub 2010 Aug 23. PMID: 20732945; PMCID: PMC2982806.

Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-450. doi: 10.1159/000499361. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30974433; PMCID: PMC6604659.

Tagliaferro T, Jain D, Vanbuskirk S, Bancalari E, Claire N. Maternal preeclampsia and respiratory outcomes in extremely premature infants. *Pediatr Res*. 2019 Apr;85(5):693-696. doi: 10.1038/s41390-019-0336-5. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770862.

Wright JR. Host defense functions of pulmonary surfactant. *Biol Neonate*. 2004;85(4):326-32. doi: 10.1159/000078172. Epub 2004 Jun 8. PMID: 15211087.

Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. 2022 Jul 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32809614.

Yazici A, Buyuktiryaki M, Sari FN, Akin MS, Ertekin O, Alyamac Dizdar E. Comparison of different growth curves in the assessment of extrauterine growth restriction in very low birth weight preterm infants. *Arch Pediatr*. 2023 Jan;30(1):31-35. doi: 10.1016/j.arcped.2022.11.008. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36462987.