

PRO 2017
infantis
konferencja

KONFERENCJA
PEDIATRYCZNO-NEONATOLOGICZNA
www.proinfantis.pl

8-9 CZERWCA 2017
Międzyzdroje, Hotel Aurora



Surfaktant czy Cytrynian kofeiny – co było pierwsze jajko czy kura?

Jan Mazela
Klinika Zakażeń Noworodka
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

- **Prezentacja w ramach grantu edukacyjnego firmy Chiesi**
- **Otrzymałem granty edukacyjne i badawcze od następujących firm: Maquet, Draeger, Abbvie, Windtree, LyoMark, Mead Johnson, Danone, Advent Therapeutics Inc.**

- **Jajko czy kura, co pierwsze?**
- **Jak leczymy ZZO dzisiaj?**
- **Zalecenia Kliniczne**
- **Podaż surfaktantu**
- **Jak zmniejszyć ryzyko reintubacji – rola Cytrynianu kofeiny?**
- **Podsumowanie**

Jajko czy kura...?

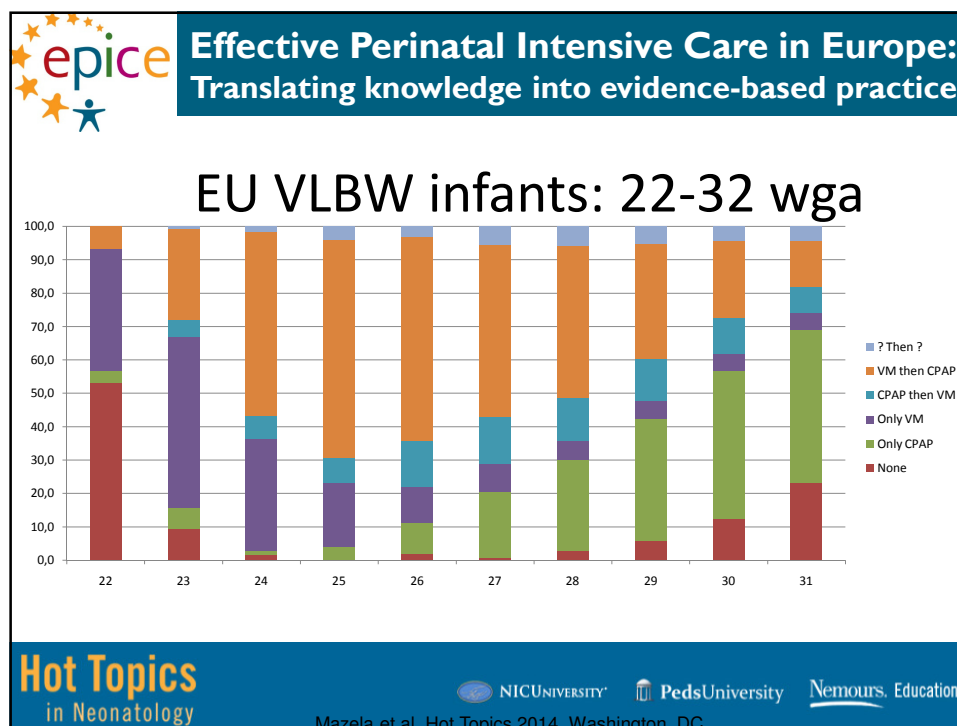
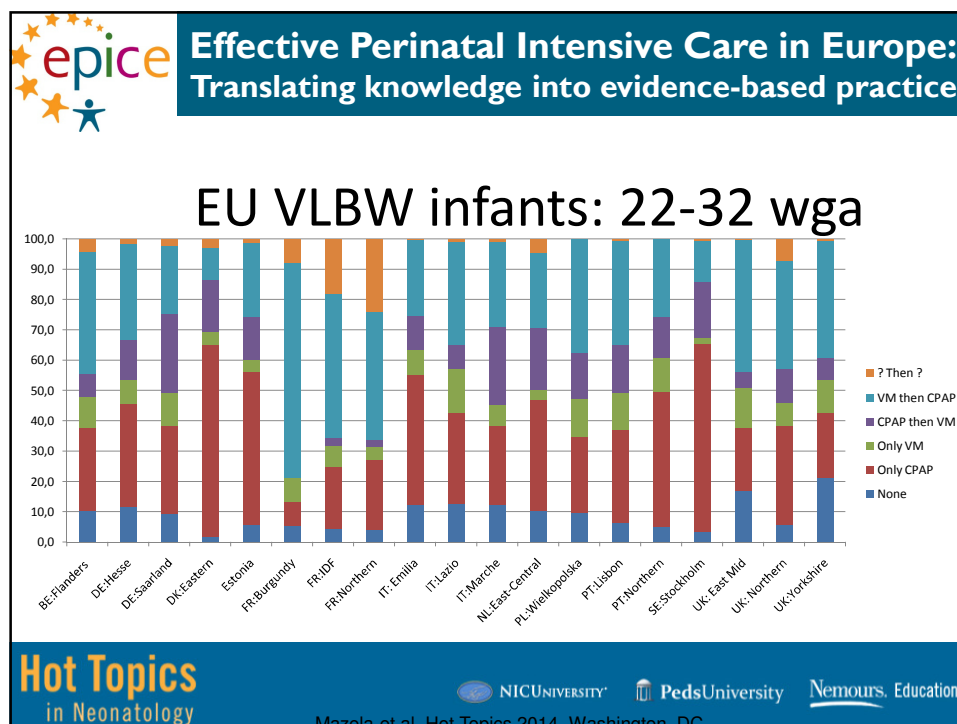
- **Teoria białek:**
 - Prof Roger i Dr Quigley – białko OC 17
- **Teoria ewolucyjna**
 - Darwin – mutacja i selekcja
- **Teologia**
 - "19 I stał się wieczór, i stał się zaranek, dzień czwarty. 20 I rzekł Bóg: Niech hojnie wywiodą wody płaz duszy żywiącej; a ptactwo niech lata nad ziemią, pod rozpostarciem niebieskim. 21 I stworzył Bóg wieloryby wielkie, i wszelką duszę żywiącą pławającą się, którą hojnie wywiodły wody, według rodzaju ich; i wszelkie ptactwo skrzydlate, według rodzaju ich; i widział Bóg, że to było dobre. 22 Błogosławił im tedy Bóg, mówiąc: Rozradzajcie się, i rozmnażajcie się, a napętniajcie wody morskie; i ptactwo niech się rozmnaża na ziemi"¹
- **Cykliczna koncepcja czasu...**

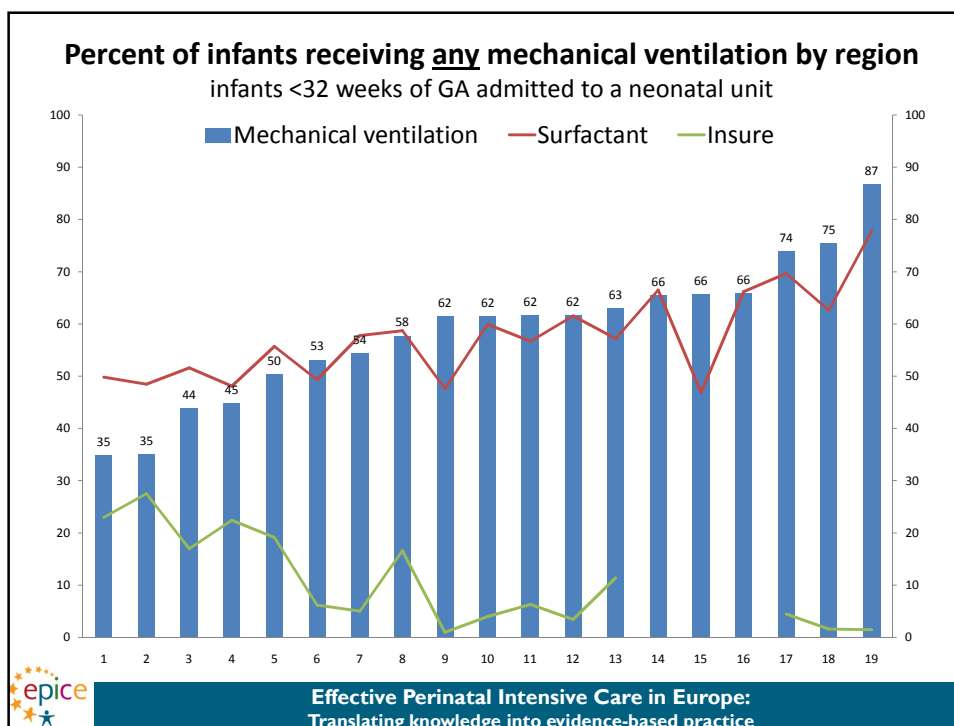
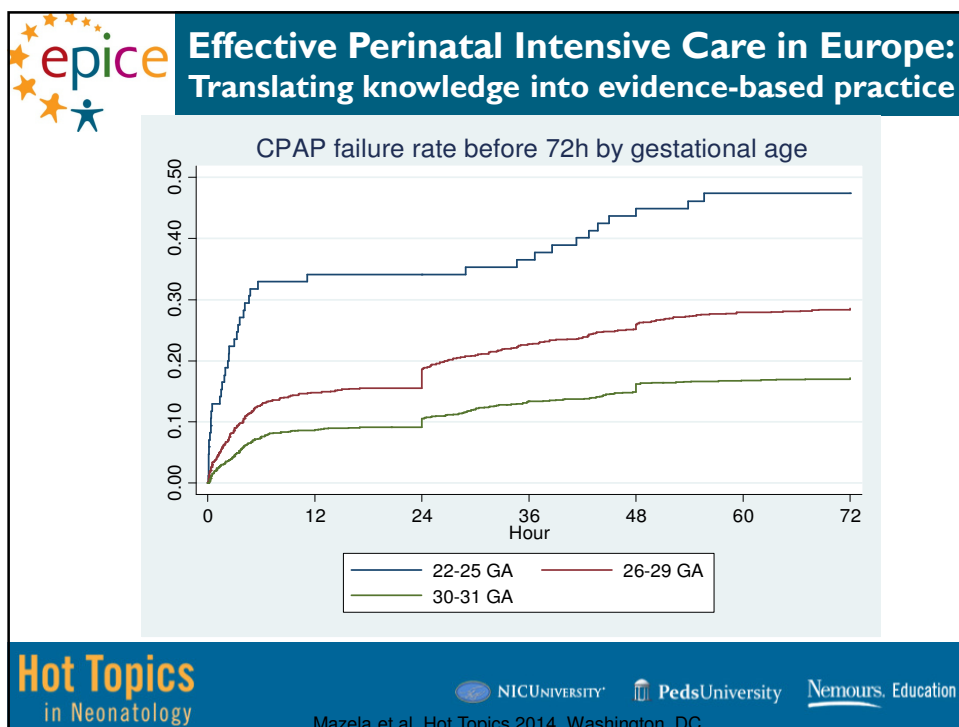
Jak leczymy ZZO dzisiaj?

Czy wcześniaki oddychają spontanicznie po urodzeniu?

Infants	No. (%) who cried	No. (%) who breathed	No. (%) who neither cried nor breathed
Total (n = 61)	42 (69)	49 (80)	12 (20)
<26 weeks (n = 18)	10 (56)	12 (67)	6 (33)
≥26 weeks (n = 43)	32 (74)	37 (86)	6 (14)
<750 g (n = 25)	11 (44)	15 (60)	10 (40)
≥750 g (n = 36)	31 (86)	34 (94)	2 (6)
Vaginal (n = 19)	16 (84)	17 (89)	2 (11)
Cesarean (n = 42)	26 (62)	32 (76)	10 (24)
General anesthesia (n = 12)	4 (33)	8 (67)	4 (33)

O'Donnell C et al. J Pediatr 2010; 156: 845-7





Czynniki ryzyka niepowodzenia nCPAP

- Wiek ciążowy
- Płeć – „chłopaki nie płaczą”
- Prenatalna steroidoterapia - brak
- Rodzaj ukończenia porodu – cięcie cesarskie
- $\text{FiO}_2 > 0.3$ w ciągu pierwszych 2 godz. życia
- Apgar 5 min < 7
- HELLP
- INSURE – nie (jeżeli nie w ciągu 1godz. życia)
- PPROM - nie

Mazela J. Standardy Medyczne 2016; 13: 331

Zalecenia Kliniczne

Uwaga: Prezentowane wskazania dla cytrynianu kofeiny wykraczają poza zarejestrowane wskazania dla leku Peyona[®]

Neonatology

Consensus Guidelines

Neonatology 2017;111:107–125
DOI: 10.1159/000448985

Received: June 16, 2016
Accepted after revision: August 8, 2016
Published online: September 21, 2016

European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update

David G. Sweet^a Virgilio Carnielli^b Gorm Greisen^c Mikko Hallman^d
Eren Ozek^e Richard Plavka^f Ola Didrik Saugstad^g Umberto Simeoni^h
Christian P. Speerⁱ Máximo Vento^j Gerard H.A. Visser^k Henry L. Halliday^l

- 1 If possible delay clamping the umbilical cord for at least 60 s to promote placental transfusion (B1). Cord milking is a reasonable alternative if delayed cord clamping is not possible (B2).
- 2 Oxygen for resuscitation should be controlled using a blender. An initial concentration of 30% oxygen is appropriate for babies <28 weeks' gestation, and 21–30% for those of 28–31 weeks, and adjustments up or down should be guided by pulse oximetry from birth (B2).
- 3 In spontaneously breathing babies, stabilize with CPAP of at least 6 cm H₂O via mask or nasal prongs (A1). Gentle positive pressure lung inflations using about 20–25 cm H₂O peak inspiratory pressure should be used for persistently apnoeic or bradycardic infants (B1).

Recommendations

- 1 Babies with RDS should be given a *natural* surfactant preparation (A1).
- 2 A policy of early rescue surfactant should be standard (A1) but there are occasions when surfactant should be administered in the delivery suite, such as those who require intubation for stabilization (B1).
- 3 Babies with RDS should be given rescue surfactant early in the course of the disease. A suggested protocol would be to treat babies ≤26 weeks' gestation when FiO₂ requirements >0.30 and babies >26 weeks' when FiO₂ requirements >0.40 (B2).
- 4 Poractant alfa in an initial dose of 200 mg/kg is better than 100 mg/kg of poractant alfa or beractant for rescue therapy (A1).
- 5 INSURE should be considered for infants who are failing on CPAP (A2).
- 6 LISA or MIST may be used as alternatives to INSURE for spontaneously breathing infants (B2).
- 7 A second and sometimes a third dose of surfactant should be administered if there is evidence of ongoing RDS such as persistent oxygen requirement and need for MV (A1).

European Consensus Guidelines on the Management of RDS – 2016 Update

Neonatology

Consensus Guidelines

Neonatology 2017;111:107–125
DOI: 10.1159/000448985

Received: June 16, 2016
Accepted after revision: August 8, 2016
Published online: September 21, 2016

European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update

David G. Sweet^a Virgilio Carnielli^b Gorm Greisen^c Mikko Hallman^d
Eren Ozek^e Richard Plavka^f Ola Didrik Saugstad^g Umberto Simeoni^h
Christian P. Speerⁱ Máximo Vento^j Gerard H.A. Visser^k Henry L. Halliday^l

Strategie wentylacji

- (1) MV should be used to support babies when other methods of respiratory support have failed (B). Duration of MV should be minimized to reduce its injurious effect on the lung (B).
- (2) Targeted tidal volume ventilation should be employed as this shortens duration of ventilation and reduces BPD (A).
- (3) HFOV may be useful as a rescue therapy (B).
- (4) When weaning from MV it is reasonable to tolerate a moderate degree of hypercarbia, provided the pH remains above 7.22 (B).
- (5) Avoid hypocarbia as this is associated with increased risks of BPD and periventricular leukomalacia (B).
- (6) Caffeine should be used in babies with apnoea and to facilitate weaning from MV (A). Caffeine should also be considered for babies at high risk of needing MV, such as those <1,250 g birth weight who are managing on non-invasive respiratory support (B).
- (7) A short tapering course of low- or very low-dose dexamethasone should be considered to facilitate extubation in babies who remain on MV after 1–2 weeks (A).

Dylemat: intubować czy nie intubować?



Intubacja dotchawiczna & surfaktant



nCPAP ale bez surfaktantu

Podawanie surfaktantu

- Obecnie wymaga intubacji
- Trudna procedura dla operatora
- Związane z ostrą niestabilnością, w tym:
 - Bradykardia, desaturacja, zwiększone ciśnienie śródczaszkowe i zaburzenia ciśnienia krwi
 - Wymaga co najmniej 3 prób dla noworodków < 1000 gram w chwili narodzin

Komplikacje SRT w dotchawicznym podaniu leku w bolusie

- Spadki saturacji o 25-50%
- Reflux leku do rurki intubacyjnej
- Bradykardia (połączona z desaturacją)
- Wahania w mózgowym przepływie krwi (zmniejszenie)
- Spadek ciśnienia krwi i niedotlenienie tkanek mózgu
- Wzrost pCO_2
- Spadek napięcia w zapisie EEG
- Ekstubacja podczas manipulacji noworodkiem

Skov, et al Neuropediatrics. 1992; 23 (3):126-30.

Czy surfaktant może być podawany bez MV?

- Lars Victorin w Kuwejcie w 1990 zastosował leczenie, 14 noworodków z RDS, surfaktantem przez intubację, podanie surfaktantu, ręczną wentylację i ekstubację do CPAP
- Nie były wtedy dostępne wentylatory w Kuwejcie

12/14 noworodków zareagowało i poprawa utlenowania w ciągu 72 godz.

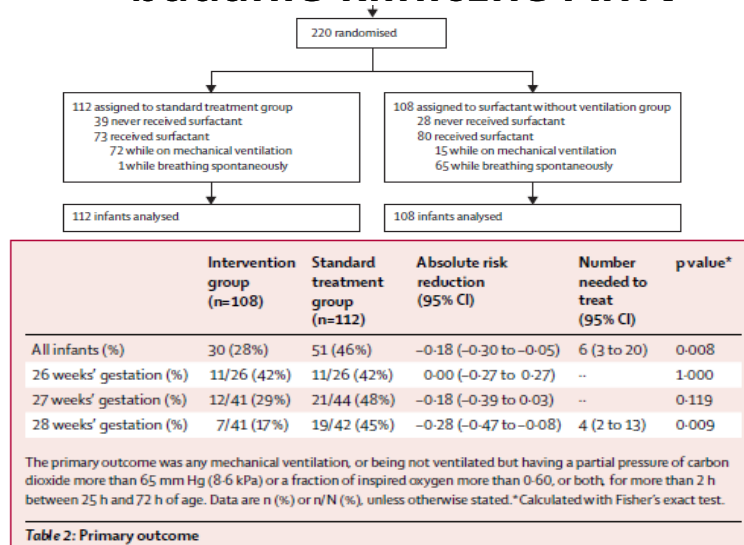
Victorin et al., Biol Neonate 1990; 58: 121-6.

Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne AMV

- 12 ośrodków, 26-28 tc, <1500g, do 12 godz.
 - Interwencja: CPAP+(Poractant alfa lub Beractant) przez cewnik, $\text{FiO}_2 > 0.3$
 - Kontrola: IMV+surfaktant przez rurkę intubacyjną
- Punkt końcowy:
 - 1- IMV lub nie ale $\text{pCO}_2 > 65 \text{ mmHg}$, lub $\text{FiO}_2 > 0.6$ przez 2 godz. między 25. a 72. godz. życia
 - 2- częstość i długość IMV, tlenoterapia, CPAP, liczba dawek surf, BPD śmiertelność, IVH, PVL, odma opłucnowa, PDA

Gopel et al., Lancet 2011;378:1627

Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne AMV



Gopel et al., Lancet 2011;378:1627

Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne AMV

Surfactant treatment			
Infants treated with surfactant	80 (74%)	73 (65%)	0.187
Surfactant preparation‡	--	--	--
Poractant alfa	65 (81 %)	57 (78 %)	--
Beractant	14 (18 %)	14 (19%)	--
Bovactant	1 (1%)	2 (3 %)	--
Surfactant doses per infant	1 (0-2)	1 (0-1)	0.195
FiO ₂ at first surfactant treatment§	0.40 (0.35-0.55)	0.45 (0.40-0.60)	0.056
Time until first surfactant treatment after birth (min)‡	55 (18-145)	135 (45-658)	0.001
Lowest heart rate during first surfactant treatment (beats per min)¶	139 (120-157)	146 (140-160)	0.010
Lowest SpO ₂ during first surfactant treatment (%)	80 (70-87)	84 (77-88)	0.057

- Podanie surfaktantu przez cienki cewnik u spontanicznie oddychających noworodków na CPAPie spowodowało mniejsze zapotrzebowanie na IMV
- Brak różnic między Poractant alfa a Beractant

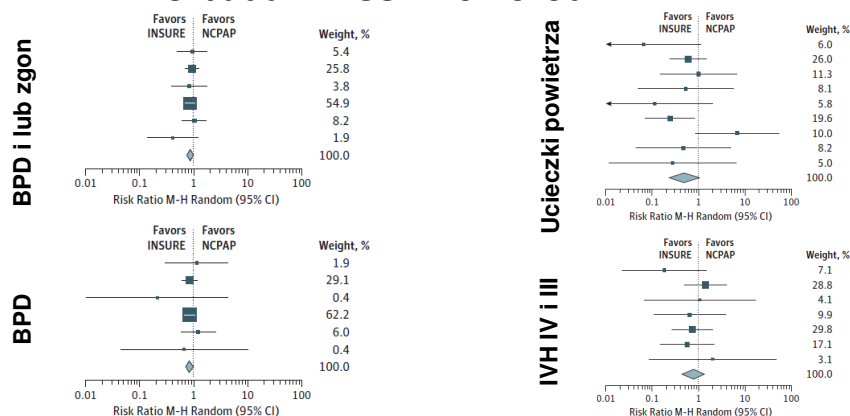
Gopel et al., Lancet 2011;378:1627

Original Investigation

Noninvasive Ventilation With vs Without Early Surfactant to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants A Systematic Review and Meta-analysis

Tetsuya Isayama, MD; Chatree Chai-Adisaksopha, MD; Sarah D. McDonald, MD, MSc

- 9 badań i 1551 noworodki



Original Investigation

Noninvasive Ventilation With vs Without Early Surfactant to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants A Systematic Review and Meta-analysis

Tetsuya Isayama, MD; Chatree Chai-Adisaksopha, MD; Sarah D. McDonald, MD, MSc

- Wczesna intubacja celem zastosowania INSURE nie zwiększa ryzyka wystąpienia zgonu czy BPD w porównaniu z nCPAP.
- INSURE nie zmniejsza ryzyka IVH, ucieczek powietrza w porównaniu z nCPAP.

Isayama i wsp. JAAMA Pediatrics, 2015;doi 10.1001

Original Investigation

Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants A Randomized Clinical Trial

Angela Kribs, MD; Claudia Roll, MD; Wolfgang Göpel, MD; Christian Wieg, MD; Peter Groneck, MD; Reinhard Laux, MD; Norbert Teig, MD; Thomas Hoehn, MD; Wolfgang Böhm, MD; Lars Welzing, MD; Matthias Vochem, MD; Marc Hoppenz, MD; Christoph Bühner, MD; Katrin Mehler, MD; Hartmut Stützer, PhD; Jeremy Franklin, PhD; Andreas Stöhr, PhD; Egbert Herting, MD; Bernhard Roth, MD; for the NINSAPP Trial Investigators

- Hipoteza: LISA zwiększa przeżywalność bez BPD
- Metodyka:
 - Stratyfikacja: 23-24 i 25-26 tc
 - LISA z użycie szczypczyków Magill’a
 - Kryteria niepowodzenia:
 - Grupa interwencyjna: $\text{FiO}_2 > 0.45$ przez 2h i $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$, kwasica $\text{pH} < 7.15$
 - Intubacja profilaktyczna wraz z wczesnym podaniem surf

Kribs i wsp. JAMA Pediatr 2015;0504; doi: 10.1001

Original Investigation

Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants

A Randomized Clinical Trial

Angela Kribs, MD; Claudia Roll, MD; Wolfgang Göpel, MD; Christian Wieg, MD; Peter Groneck, MD; Reinhard Laux, MD; Norbert Teig, MD; Thomas Hoehn, MD; Wolfgang Böhm, MD; Lars Welzing, MD; Matthias Vochem, MD; Marc Hoppenz, MD; Christoph Bühner, MD; Katrin Mehler, MD; Hartmut Stützer, PhD; Jeremy Franklin, PhD; Andreas Stöhr, PhD; Egbert Herting, MD; Bernhard Roth, MD; for the NINSAPP Trial Investigators

Characteristic	Group, No. (%)		Absolute Risk Reduction (95% CI)	P Value ^a
	Intervention (n = 107)	Control (n = 104)		
Survival without BPD ^b	72 (67.3)	61 (58.7)	8.6 (−5.0 to 21.9)	.20
Death	10 (9.3)	12 (11.5)	2.2 (−11.5 to 15.6)	.59
Surviving infants with BPD	25 (23.4)	31 (29.8)	7.9 (−6.6 to 22.1)	.19
Survival without major complications ^c	54 (50.5)	37 (35.6)	14.9 (1.4 to 28.2)	.02 ^a
Mechanical ventilation ^d				
All infants	80 (74.8)	103 (99.0) ^e	24.3 (16.2 to 33.8)	<.001
Gestation, wk				
23	14/15 (93.3)	9/9 (100.0)	6.7 (−26.6 to 33.5)	>.99
24	24/26 (92.3)	30/31 (96.8)	4.5 (−9.9 to 22.3)	.59
25	24/31 (77.4)	41/41 (100.0)	22.6 (9.4 to 41.1)	.002
26	18/35 (51.4)	23/23 (100.0)	48.6 (30.3 to 66.0)	<.001

LISA nie zmniejszyła ryzyka wystąpienia BPD, ale zmniejszyła ryzyko intubacji

Kribs i wsp. JAMA Pediatr 2015;0504; doi: 10.1001

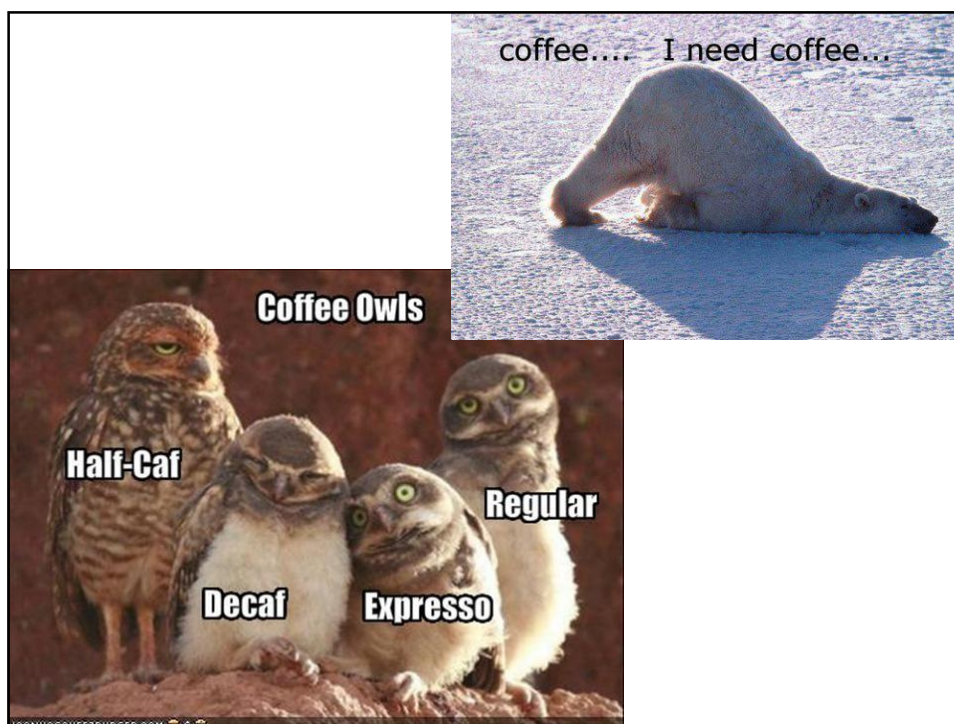
LISA = MIST

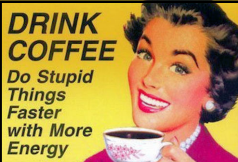
Method	Author, Year	Catheter	Magill Forceps Used?	Dose and Mode of Surfactant Delivery	Premedication
Cologne method	Kribs et al 2007 (25)	4- to 5-FG feeding tube	Yes	100 mg/kg Slow push, 1–3 min	Atropine, sedation, and analgesia (optional)
Hobart method	Dargaville et al 2011, 2013 (29) (30)	16-G Angiocath	No	100–200 mg/kg 3–4 boluses, 15–30 sec	Sucrose
Take Care method	Kanmaz et al 2012 (31)	5-FG feeding tube	No	100 mg/kg Slow bolus, 30–60 sec	None
Karolinska method	Bohlin (unpublished)	5-FG × 30-cm catheter	No	Slow bolus, 30 sec	Atropine/fentanyl
SONSURE method	Aguar et al 2014 (32)	4-FG feeding tube	Yes	100 mg/kg Slow push, 1–3 min	Atropine

Aguar, M et al. **Minimally Invasive Surfactant Therapy: An Update** *Neoreviews* 2014;15:e275

**Co trzeba zrobić aby zmniejszyć
ryzyko reintubacji na
nCPAP/NIV???**







Dargaville et al. BMC Pediatrics 2014, 14:213
<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/14/213>

Gdzie jest kofeina???

STUDY PROTOCOL
Open Access

The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25–28 weeks gestation

Peter A Dargaville^{1,2*}, Camille Omar F Kamlin^{3,4,5}, Antonio G De Paoli¹, John B Carlin^{6,7}, Francesca Orsini⁶, Roger F Soli⁸ and Peter G Davis^{3,4,5}



A Pilot Randomized Controlled Trial of Early versus Routine Caffeine in Extremely Premature Infants

Anup C. Katheria, MD¹ Jason B. Sauberan, PharmD¹ Devang Akotia, BS¹ Wade Rich, BS, RRT¹
Jayson Durham, BA¹ Neil N. Finer, MD^{1,2}

¹ Neonatal Research Institute, Sharp Mary Birch Hospital for Women and Newborns, San Diego, California

² Department of Pediatrics, University of California, San Diego, California

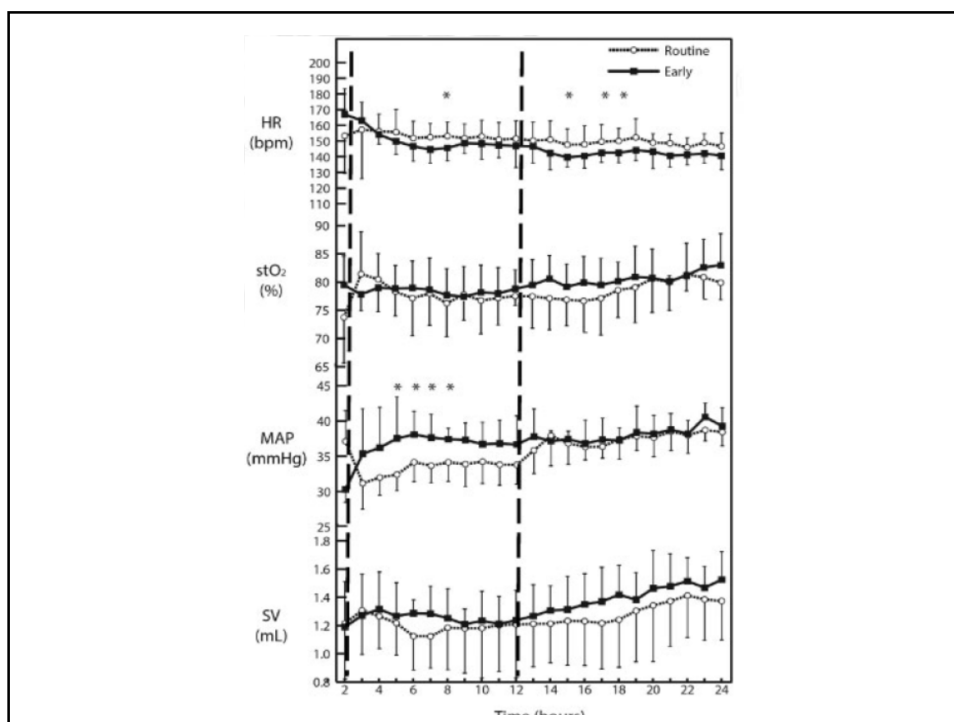
Address for correspondence: Anup C. Katheria, MD, Neonatal Research Institute, Sharp Mary Birch Hospital for Women and Newborns, 3003 Health Center Drive, San Diego, CA 92123 (e-mail: anup.katheria@sharp.com).

- Populacja: <29 tc
- Interwencja: (11) cytrynian kofeiny 20mg/kg < 2 godz. życia
- Kontrola: (10) cytrynian kofeiny w pierwszych 12 godz. życia
- Punkty końcowe: stO₂, RR, intubacja w 12 godz życia, SVC,

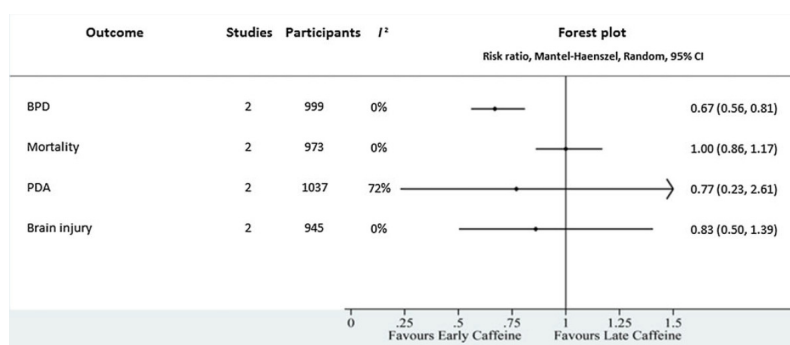
A Pilot Randomized Controlled Trial of Early versus Routine Caffeine in Extremely Premature Infants

Anup C. Katheria, MD¹ Jason B. Sauberan, PharmD¹ Devang Akotia, BS¹ Wade Rich, BS, RRT¹
Jayson Durham, BA¹ Neil N. Finer, MD^{1,2}

Outcomes	Early (n = 11)	Routine (n = 10)	p-Value
Median Apgar score 1 min (IQR)	7 (4, 8)	7 (6, 7)	1.0
Median Apgar score 5 min (IQR)	8 (7, 8)	8 (7, 8)	0.49
Required mask ventilation at delivery	7 (64)	7 (70)	1.0
Admission arterial blood gas values			
pH	7.2 ± 0.1	7.2 ± 0.1	0.78
PaO ₂	63 ± 18	65 ± 24	0.77
Paco ₂	61 ± 16	62 ± 20	0.90
Base deficit	4.3 ± 1.9	4.8 ± 2.9	0.63
Time of caffeine administration (hh:mm) after birth	1:12 ± 0:28	12:02 ± 0:51	< 0.001
Outcomes	Early (n = 11)	Routine (n = 10)	p-Value
Time echocardiogram performed (h)	6 ± 4	6 ± 5	0.87
Superior vena cava flow (mL/kg/min)	101 ± 25	77 ± 24	0.04
Right ventricular output (mL/kg/min)	273 ± 62	219 ± 43	0.03
Left ventricular output (mL/kg/min)	214 ± 68	219 ± 43	0.48
Patent ductus arteriosus diameter (mm)	1.4 ± 1.1	1.7 ± 0.86	0.59
Atrial shunt diameter (mm)	1.2 ± 0.1	1.6 ± 0.9	0.26



Wczesna podaż cytrynianu kofeiny



Kua PK i wsp. Br J Clin Pharmacol (2017) 83 180–191

Podsumowanie

- Pierwszą metodą z wyboru leczenia ZZO jest surfaktant jeżeli pacjent wymaga intubacji na sali porodowej
- Cytrynian kofeiny zmniejsza ryzyko wystąpienia BPD/CLD
- W celu zwiększenia skuteczności InSurE/LISA należy podać cytrynian przed podaniem surfaktantu
- Wczesne podanie Cytrynianu kofeiny powoduje zmniejszenie ryzyka BPD, wyższe wartości ciśnienia krwi i lepsze parametry hemodynamiczne serca
- Wydaje się, że Cytrynian jest przed „kurą” ale dalsze badania są potrzebne...