

LISA (Less Invasive Surfactant Administration): Manuál pro aplikaci surfaktantu tenkým katetrem.

Materiál zpracován podle: Vento M, Bohlin K, Herting E, Roehr CC, Dargaville PA. Surfactant Administration via Thin Catheter: A Practical Guide. Neonatology. 2019;116(3):211-226. doi: 10.1159/000502610. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31461712.

Překlad: Kateřina Malá, Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

Korektura, úpravy, poznámky a obrazová příloha: Zbyněk Straňák, Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

Aplikace exogenního surfaktantu je v současnosti nejefektivnější terapií syndromu dechové tísně nezralých novorozenců (respiratory distress syndrome, RDS). V posledních letech je cílem aplikovat adekvátní dávku exogenního surfaktantu méně invazivními technikami, které umožňují nepřerušovat distenční podporu dýchání (continuous positive airway pressure, CPAP) a spontánní ventilaci.

V klinické praxi se začaly používat méně invazivní techniky než podání surfaktantu po standardní intubaci (INSURE, z angl. INTubation-SURfactant-Extubation). Aplikace surfaktantu pomocí nebulizace, faryngeální instilace nebo podávání laryngeální maskou jsou ve fázi výzkumu a momentálně nejsou standardní součástí klinické praxe.

Aplikace surfaktantu tenkým katetrem se stává celosvětově uznávanou a široce používanou alternativou standardního terapeutického protokolu RDS. Používají se různé druhy katetrů, přímo určené k aplikaci surfaktantu, ale i nasogastrické sondy, vaskulární katetry apod.

Cílem prezentovaného sdělení (manuálu) expertního týmu je poskytnutí teoretických podkladů pro techniku podávání surfaktantu tenkým katetrem, rámcový popis postupu a organizace výcviku pro zvládnutí této metody.

Teoretický úvod

Problematika profylaktického použití surfaktantu a CPAP

S ohledem na výsledky observačních (1,2) a reprezentativních klinických studií (3-5) se stala metoda CPAP nejpreferovanějším typem ventilační podpory u nezralých novorozenců s respirační insuficiencí (pokud není nutná resuscitace na porodním sále) (6-8). Primární použití CPAP u novorozenců >28. G.T. je preferovanou praxí, která umožňuje eliminaci a/nebo minimalizaci intubace novorozenců. Pro novorozence nižšího gestačního stáří (s více vulnerabilním plicním parenchymem) je použití CPAP považováno za méně mutilující variantu ventilační podpory. V některých centrech jsou však stále rutinně intubovány všechny děti <29. G.T. (9,10). Elektivní intubace představuje pro řadu neonatologů snížení rizika časové prodlevy aplikace surfaktantu (11,12). Tento postup je dále podporován skutečností, že u některých novorozenců se symptomy RDS nemusí CPAP poskytnout dostatečnou

dechovou podporu, a proto následná intubace a aplikace surfaktantu přichází později, mimo optimální terapeutické rozmezí (10,13). Časová prodleva v aplikaci surfaktantu je prokazatelně spojena s vyšší incidencí pneumothoraxu, bronchopulmonální dysplázie a těžkého intraventrikulární krvácení (10). **Dilema v managementu RDS je nalezení optimálního postupu pro aplikaci surfaktantu společně s minimalizací rizik poškození plic způsobeného použitím přetlakové ventilace (14,15).**

Možnosti aplikace surfaktantu nezralým dětem

Aplikace surfaktancu pomocí metody INSURE byla považována za možné řešení výše zmíněného dilematu (16). V poslední době jsou však zpochybňovány výhody tmetody INSURE, protože fyziologie plic se u nezralého novorozence velmi rychle mění (v průběhu i bezprostředně po podání surfaktantu). I krátkodobá mechanická ventilace proto představuje riziko poškození plic.

Recentní randomizované studie dále prokázaly, že metoda INSURE je značně limitována obtížemi s extubací, které jsou spojené hlavně s použitím sedace po premedikaci předcházející intubaci (5,17). Metody aplikace surfaktantu pomocí tenkého katetru mají potenciál eliminovat nevýhody metody INSURE.

Existuje několik dalších možností, jak aplikovat exogenní surfaktant do plic bez nutnosti intubace a použití endotracheální kanyly (18-22). Tyto metody nejsou de facto nové, ale byly pouze znovuobjeveny a zatím jsou předmětem výzkumu (aerosolizace surfaktantu, faryngeální instilace a podání laryngeální maskou). Žádná z těchto metod se v klinické praxi extenzivně nevyužívá, jejich potenciál a limitace lze zaznamenat v současných studiích (19, 23-26). Na druhé straně dochází k rychlému nárůstu použití tenkého katetru pro aplikaci surfaktantu (LISA) a s tím roste i množství vědeckých důkazů o prospěchu této metody (22, 26-30).

Srovnání metody INSURE a LISA.

LISA i INSURE jsou efektivní strategie aplikace surfaktantu a obě snižují potřebu mechanické ventilační podpory ve srovnání s izolovaným použitím CPAP (16, 31, 32). Zásadní rozdíl mezi metodou LISA a INSURE je nutnost ventilace pozitivním přetlakem u metody INSURE. Metoda LISA umožňuje spontánní ventilaci dítěte. Obě techniky zahrnují přímou laryngoskopii, ale při INSURE používáme standardní endotracheální kanyly a adekvátní analgosedaci pro intubaci. Při metodě LISA je možné úplně eliminovat analgosedaci a ventilaci s pozitivní přetlakem (v případě apnoe nebo při prodloužené hypoxémii a bradykardií je však indikována ventilace maskou). Dalším rozdílem je pozice hlasivkových vazů, při zavedení endotracheální kanyly jsou v trvalé abdukci, při aplikaci tenkým katetrem se mohou hlasivky i glotis aktivně pohybovat.

Metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií, které porovnávají výsledky INSURE a LISA, ukazují signifikantní rozdíl v incidenci bronchopulmonální dysplázie (BPD) a mortalitě ve prospěch LISA: relativní riziko RR 0,75 (95% CI 0,58-0,94) a absolutní snížení rizika 0,07 (28,30). Nutnost mechanické ventilace v prvních 72 hodinách života je také nižší, v závislosti

na citovaných studiích je RR 0,67-0,74 (28,30,33). Ostatní výsledky, včetně mortality a izolovaného výskytu BPD se u obou metod neliší. Komplexní metaanalýza ukázala, že podání surfaktantu tenkým katetrem má výhody oproti kontinuálnímu použití CPAP a atrteficiální ventilaci, tyto výhody však nejsou jednoznačně prokazatelné v porovnání s technikou INSURE (29). Obě metody podání surfaktantu signifikantně snižují riziko air leak syndromu v porovnání s izolovaným použitím CPAP (29). Při použití tenkého katetru dochází méně často k těžkému intraventrikulárnímu krvácení v porovnání s mechanickou ventilací, tento fakt není pozorován u INSURE (29).

Pro praktické účely lze konstatovat, že užití tenkého katetru a INSURE má různé cílové skupiny v závislosti na gestačním věku. **Techniku tenkého katetru (LISA) dobře tolerují extrémně nezralí novorozenci**, ale její provedení je však obtížnější u zralejších novorozenců. Porodní hmotnost <750 gramů byla stanovena jako nezávislý rizikový faktor selhání metody INSURE.

Obrázek: Vizualizace hlasivkových vazů při přímé laryngoskopii, inserce LISAcath® katetru.

Účinnost surfaktantu při aplikaci tenkým katetrem

Aplikace pomocí tenkého katetru posiluje fyziologický a klinický efekt exogenně podaného surfaktantu. Po podání surfaktantu je možné pozorovat rychlé a trvalé zlepšení oxygenace (35). Zesílený „first-pass“ efekt je srovnatelný s podáním surfaktantu metodou INSURE (36).

V klinických studiích, které srovnávaly identickou dávku aplikovaného surfaktantu tenkým katetrem a endotracheální kanylou, byly zaznamenány lepší výsledky (včetně přežití bez rozvoje BPD) u techniky podání tenkým katetrem (32,37-41). Výsledky studií podporují hypotézu, že distribuce surfaktantu v plicích je lepší při spontánní dechové aktivitě než při aplikaci surfaktantu s následnou ventilací pozitivním přetlakem. Tuto hypotézu je však nutné potvrdit v dalších klinických studiích.

Bohlin et al. jako první zkoumal význam spontánního dýchání a aplikace surfaktantu. V experimentálním modelu s nezralými králíky prokázal, že podání surfaktantu s následnou spontánní ventilací vedlo k vyššímu množství funkčního surfaktantu v plicích ve srovnání s podáním surfaktantu a následnou mechanickou ventilací. Mechanické plicní funkce byly také lepší u mláďat se zachovalou spontánní dechovou aktivitou (42).

Další experimentální práce s jehněčím modelem zaměřená na efekt spontánního dýchání během aplikace surfaktantu potvrdila pozitivní klinický efekt s jasným zlepšením oxygenace po podání surfaktantu tenkým katetrem, i když pomaleji než podáním endotracheální kanylou. V plicích bylo detekováno méně surfaktantu a distribuce byla nerovnoměrnější než při podání endotracheální kanylou (43).

Klinická studie u nezralých novorozenců (průměrně 29. G.T.) s použitím elektrické impedanční tomografie ukázala, že zlepšení oxygenace po podání surfaktantu tenkým katetrem je spojeno s rovnoměrnější vzdušností plic než při podání endotracheální kanylou (44,45).

Na rozdílech v konečném efektu surfaktantu se nepodílí pouze přítomnost nebo absence spontánního dýchání, ale i aktivita glotis, která hraje důležitou roli v clearance surfaktantu z trachey (46). Při zavedeném tenkém katetru se glotis může fyziologicky volně otevírat a zavírat (viz Lancet TV: <https://www.youtube.com/watch?v=IYf92NN1kV0>).

Ventilace s pozitivním přetlakem při užití endotracheální kanyly je dalším faktorem, který může mít negativní vliv na distribuci surfaktantu a přímý efekt na epitelie v plicích. I krátké periody pozitivního přetlaku mohou způsobit plicní poškození a zánětlivou reakci (47). Eliminace pozitivního přetlaku (i krátkodobě) může proto vést k lepším výsledkům neonatální péče.

K objasnění všech výhod a mechanismů jednotlivých technik je však nutné provést další experimentální i klinické studie.

Optimální načasování aplikace surfaktantu

S ohledem na patofyziologii RDS a plicního poškození, surfaktant by se měl podat co nejdříve po narození. V případě podání antenatálních steroidů však může být malý rozdíl mezi profylaktickým podáním surfaktantu (např. na porodním sále) a časnou léčbou – tzv. early rescue (krátce po přijetí na jednotku intenzivní péče, dále NICU) (48). Zvláště velmi nezralí novorozenci <27. G.T. mohou podle studie NINSAPP (41) profitovat z early rescue léčby, tj. v prvních 10 až 120 minutách života. Další předpokládanou výhodou early rescue léčby je, že ihned po narození toleruje novorozenec laryngoskopii lépe, než když je prováděna později. Problematika analgosedace je detailně diskutována níže.

Protože se ve většině případů nejedná o urgentní situaci, nechává většina neonatologů u novorozence proběhnout poporodní adaptaci, stabilizuje dítě s pomocí CPAP na porodním boxu a terapii surfaktantem zvažuje po přijetí dítěte na NICU. Tento odklad dovoluje posoudit skutečné kyslíkové nároky, které jsou obvykle po přijetí na NICU nižší než na porodním sále a určit další postup péče. V observačních a randomizovaných studiích se doba podání surfaktantu tenkým katetrem pohybovala od časných minut až po více než 24 hodin, v randomizovaných a kontrolovaných studiích byl věk novorozenců při podání surfaktantu 1-15 hodin (32,37-39,49). Novorozenci vyššího gestačního stáří byli obecně léčeni později, díky svým větším respiračním rezervám, průměrně ve věku 15 hodin (49), medián podání byl ve věku 10 hodin (50). Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky z prodlevy terapie surfaktantem. Přesto je však nezbytně nutné nastavení limitních hranic oxygenoterapie ke vhodnému načasování LISA.

Gestační věk

Ve studiích, které hodnotí aplikaci surfaktantu tenkým katetrem jsou zahrnuti novorozenci od 23. do 36. G.T. s porodní hmotností od 500 gramů do 3 kg. V klinických studiích se přibližně polovina z 940 subjektů narodila mezi 26. a 28. G.T., 150 subjektů mezi 23. a 25. G.T. a 330 subjektů nad 28. G.T. (32,37-41,49). Analýza výsledků ukázala, že potenciální benefity se u jednotlivých věkových skupin liší. Pro skupinu 26.-28. G.T. má snížená potřeba mechanické ventilace v prvních 72 hodinách při podání surfaktantu tenkým katetrem dlouhodobý příznivý

vliv na plíce, zejména menší riziko BPD (20,32). Nejvíce nezralí novorozenci (pod 26. G.T.), u kterých může být intubace odložena, ale nelze se jí v prvních 72 hodinách života zcela vyhnout, mohou nejvíce profitovat ze snížení incidence komplikací z nezralosti (zvláště intraventrikulární krvácení) (41). Tyto závěry je ovšem nutné interpretovat velmi opatrně, protože intraventrikulární krvácení nebylo předmětem zkoumání u žádné z těchto studií. U nejvíce zralých dětí, nad 28. G.T., se podáním surfaktantu tenkým katetrem podstatně nezmění incidence závažných komplikací z prematurity, ale sníží se potřeba mechanické ventilace a incidence air leak syndromu (50). Tuto variabilitu v potenciálních výsledcích, současně s lokálním profilem komplikací z prematurity, je nutné vzít v potaz při vytváření věkových rámců pro zvolení méně invazivních přístupů.

Cílený a individuální přístup

Z observačních a intervenčních studií je zřejmé, že ne všechny nezralé děti na neinvazivní dechové podpoře profitují z podání surfaktantu tenkým katetrem. Zejména pro zralejší děti s RDS, u kterých je deficit surfaktantu spíše relativní než absolutní, může být dostatečnou terapií pouze CPAP bez podání surfaktantu (10,50). Prioritou současné terapie RDS je na základě klinických studií a empirických znalostí nalezení optimálních indikačních kritérií pro jednotlivé metody aplikace surfaktantu v kombinaci s CPAP. Jasná formulace indikací je nezbytnou součástí úspěchu. Na druhou stranu pro některé děti splňující podmínky k zahájení terapie nemusí být samotná léčba metodou LISA dostačující

Indikace a kontraindikace pro podání surfaktantu metodou LISA

Indikace metody LISA	Gestační stáří	Parametry oxygenoterapie a ventilační podpory při RDS (pouze neinvazivní ventilace)
	23.-25. týden ^{II}	CPAP \geq 6 cm H ₂ O
		Potřeba oxygenoterapie k udržení adekvátní hodnoty SpO ₂ podle lokálních doporučení
		stáří <6 hodin (ideálně <2 hodiny)
	26.-28. týden	CPAP \geq 6 cm H ₂ O
		FiO ₂ \geq 0,30 k udržení adekvátní hodnoty SpO ₂ podle lokálních doporučení
		stáří <24 hodin (důraz na včasnou diagnostiku a terapii ve věku 6–12 hodin)
	nad 28. týden	CPAP \geq 6 cm H ₂ O
		FiO ₂ \geq 0,30 (0,35*) k udržení adekvátní hodnoty SpO ₂ podle lokálních doporučení

		stáří <24 hodin
Kontraindikace metody LISA	Absolutní kontraindikace	✓ Závažný RDS s vysokými nároky na FiO ₂ a/nebo respirační acidóza s RTG prokázanou atelektázou, kdy lze předpokládat nutnost nepřetržité ventilační podpora po podání surfaktantu
		✓ Hodnoty FiO ₂ před podáním surfaktantu >0,40-0,50 u nižších G.T. a >0,60 u vyšších týdnů těhotenství
		✓ Jiná příčina dechové tísně (např. kongenitální pneumonie, plicní hypoplázie)
		✓ Maxilofaciální, tracheální nebo jiné plicní malformace
	Relativní kontraindikace	✓ Nepřítomnost osoby způsobilé k provedení tracheální katetrizace
		✓ Pneumothorax vyžadující hrudní drenáž
		✓ Výrazná apnoe i přes podávání kofeinu

‡ aplikace na porodním sále je kontroverzní, *pro novorozence >28. G.T. a pro novorozence s růstovou restrikcí by měla být preferována hranice FiO₂ 0,30 ve věku < 6 hodin, při použití CPAP ≥ 7 cm H₂O

Návrh indikačních kritérií

V nerandomizovaných i randomizovaných studiích byla kritéria pro zařazení stanovena velmi široce a pouze částečně byla ovlivněna gestačním stářím. Hlavními parametry pro zařazení byly: hodnoty FiO₂, zvolený tlak na CPAP a věk novorozence. Dále se hodnotilo Silvermanovo skóre a radiologické změny, ale tato měření nejsou všeobecně užívaná v klinické praxi. Podobně lze provádět i funkční testy surfaktantu, které by mohly odhalit těžší formy RDS v časných stádiích, ale tyto testy nejsou standardně dostupné (51,52).

Navrhované parametry pro aplikaci surfaktantu tenkým katetrem (vytvořené expertní skupinou) jsou uvedeny v Tabulce. Prezentované parametry nejsou normativní, ale spíše ilustrativní, protože validní klinické studie k jejich posouzení zatím chybí. **Expertní skupina doporučuje vypracování regionálně platných indikačních protokolů pro metodu LISA.**

Analgosedace:

Přímá larygoskopie, zavedení katetru přes glotis a podání surfaktantu do trachey mohou být pro nezralého novorozence nepříjemné a indukovat apnoi nebo bradykardii. Vzhledem k důležitosti spontánního dýchání při aplikaci surfaktantu je metoda zavedení tenkého katetru často prováděna jako „intubace při vědomí“. Tento postup je však v rozporu s doporučením mnoha odborných společností (53,54). German Neonatal Network uvádí, že s nárůstem počtu

podání surfaktantu tenkým katetrem se snižuje celkové množství užitých analgetik a sedativ (55). Pro zajištění komfortu novorozence a tolerance během aplikace se využívají některé nefarmakologické metody analgésie (zavinování do plen, orálně podaná sacharóza) (50,56). Některé studie však uvádí i použití narkotik a anestetik (49,56,57). Vědecké důkazy o bezpečnosti a toleranci metody s a/nebo bez použití analgosedace jsou zatím insuficientní.

Možnosti farmakologické analgosedace:

Propofol je sedativum bez analgetického efektu. Při srovnání s nepremedikovanými pacienty zlepšil propofol komfort novorozenců jak v observačních studiích (58), tak v klinické studii u novorozenců s průměrným gestačním stářím 29. týden těhotenství (56). Randomizovaná a kontrolovaná studie neprokázala rozdíl v incidenci bradykardie nebo hypotenze, ale po podání propofolu měly novorozenci déletrvající poklesy $SpO_2 < 80\%$ a vyžadovaly častěji použití přetlakové ventilace během aplikace surfaktantu (56). Výsledky retrospektivních studií (bez kontrolní skupiny) upozorňují, že při zvýšené dávce (nad 1,5 mg/kg) byla nutnost intubace ve 14 % případů (59). Nadšení pro užívání propofolu však také doprovází obavy z jeho možné neurotoxicity (60), a proto všechny studie u předčasně narozených novorozenců budou muset zahrnovat dlouhodobé sledování zaměřené na neurovývojové aspekty.

Fentanyl je účinné analgetikum s nepředvídatelným sedativním efektem. Fentanyl byl použit v randomizované kontrolované studii při aplikaci surfaktantu tenkým katetrem u 24 novorozenců gestačního stáří 32-36 týdnů (49). Dobře tolerovaná dávka byla 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, pouze u 2 z 24 případů došlo k těžké rigiditě hrudní stěny, které si vyžádalo intubaci. Dávka 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ podaná pomalu i.v. během 3–5 min neměla za následek žádný případ rigidity hrudníku, 24 % novorozenců však potřebovalo ventilaci maskou (bez nutnosti intubace) (61). Naloxon pro zmírnění dechového útlumu byl použit po intubaci, ale ne po tracheální katetrizaci (62).

Ketamin má sedativní i analgetický účinek a může být potenciale vhodnou premedikací pro podání surfaktantu tenkým katetrem. V observační studii na relativně malém počtu novorozenců (průměr 29. týden těhotenství, dávka ketaminu 0.5-3 mg/kg) však byla zaznamenána apnoe v 52% případů a následně nutnost intubace v 17% případů (57).

Remifentanil je ultra-krátce působící analgetikum, které se doposud nepoužívá pro premedikaci při endotracheální katetrizaci, ale bylo použito při metodě INSURE u nezralých novorozenců (29-32 týden těhotenství) (63,64). Welzingova studie (63) nepopisuje žádné negativní účinky, ale de Kort (64) uvádí, že pouze u 14 % novorozenců bylo dosaženo požadovaného efektu a ve 43 % případů došlo k rigiditě hrudní stěny.

Analgetika a sedativa mohou zvýšit komfort, ale tlumí spontánní dechovou aktivitu (která je důležitá pro distribuci surfaktantu) a jejich aplikace může zhoršit podmínky pro optimální pokračování CPAP po podání surfaktantu (56).

Ideální lék k premedikaci má rychlý nástup účinku, krátký biologický poločas, nezpůsobuje dechový útlum a má předvídatelnou farmakokinetiku. Momentálně žádný dostupný lék zcela nespĺňuje tato kritéria. Nežádoucí účinky farmakoterapie a bolesti na vyvíjející se mozek jsou předmětem intenzivního výzkumu. Nerandomizované studie však doposud nepředložily žádný

důkaz o nežádoucím účinku podání surfaktantu tenkým katetrem bez použití analgosedace (65-67). Obavy se mohou lišit v závislosti na gestačních stáří: kašel a říhání jsou časté u zralejších novorozenců, apnoe je větším rizikem u méně zralých novorozenců. Proto je nutné přizpůsobit volbu premedikace nebo jiných metod zajištění komfortu gestačnímu stáří novorozence.

Technika podání surfaktantu tenkým katetrem

Tabulka: Přehled metod tracheální katetrizace

Metoda	Typ katetru	Způsob instilace katetru
Cologne (69)	Flexibilní nasogastrická sonda	Magillovy kleště
Hobart (77)	Semirigidní vaskulární katetr	Bez kleští
Take Care (37)	Flexibilní nasogastrická sonda	Bez kleští
SONSURE (74)	Flexibilní nasogastrická sonda	Magillovy kleště
QuickSF (76)	Měkký katetr	Intrafaryngeální zavaděč

Tabulka 2: Publikované metody tracheální katetrizace

Podat surfaktant tenkým katetrem místo endotracheální kanylou zkusil poprvé Verder et al (68) v pilotní studii u 34 nezralých novorozenců na CPAP. Kribs et al. (69) tuto techniku znovuobjevil a vylepšil. K podání surfaktantu použil tenkou gastrickou sondu s jedním ústím, k jejímuž zavedení pod hlasivkové vazy je nutno použít kleště. Obvykle se využívají malé Magillovy kleště, kdy se katetr uchopí pod úhlem 120°. Tato metoda dostala název “Cologne”, za pomoci Magillových kleští se zavádí různé katetry (2,5-5 Fr) (70,71). Kribs et al. (69) uvádí, že označení katetru 1,5 cm od špičky je prevencí proti hlubšímu zavedení katetru. [Metoda Cologne \(video\)](#).

Metoda Cologne je široce využívána v Německu (71,72), ale i v jiných zemích (37,73,74), v některých případech již modifikovaná. Nasogastrická sonda byla zaváděna ústy i nosem. Kanmaz et al. (37) použil 5 Fr flexibilní nasogastrickou sondu bez pomoci Magillových kleští, sondu zaváděl pod přímou kontrolou. Tato metoda je však pro nezkušené neonatology obtížně proveditelná (75). Další alternativou k Magillovým kleštím je použití speciálního zavaděče (Neofact®), který byl vyvinut pro účely aplikace surfaktantu a je momentálně klinicky testován (76).

Protože nemají všichni neonatologové zkušenosti s Magillovými kleštěmi, Dargaville et al. (35,77) vyvinul inovativní postup intra-tracheální katetrizace a instilace surfaktantu: Hobartovu metodu s použitím vaskulárního katetru (16-G katetr, vnější průměr 1,7 mm, délka 133 mm), který je semirigidní a lze ho inserovat manuálně. Hobartova metoda byla použita i v randomizované kontrolované studii (39). Ve Stockholmu se podařilo podat surfaktant dlouhým semirigidním vaskulárním katetrem (4 Fr, 30 cm), kde surfaktant aplikoval asistent mimo “operační pole”.

Aktuálně se vyrábí a široce používá semirigidní katetr s kulatou špičkou a značkami o hloubce zavedení, který byl konstruován specificky pro metodu LISA (LISAcath®, Chiesi Farmaceutici SpA, Parma, Italy) (78). [Aplikace surfaktantu originálním kateřem LISAcath®. \(video\)](#)

Surfaktant byl již aplikován odsávacími katetry, Foleyovými katetry, umbilikálními arteriálními katetry a novorozeneckými močovými katetry. Velikosti kateřů se pohybovaly mezi 2,5 - 5 Fr. Asi dvě třetiny neonatologů používá Magillovy kleště k zavedení katetru pod hlasivky (79).

Typ surfaktantu, koncentrace a dávkování

Metoda LISA byla doposud prováděna vždy s modifikovaným animálním surfaktantem. Studie "Avoid Mechanical Ventilation" (dále AMV) popsala užití 3 různých surfaktantových přípravků v dávce 100 mg/kg (32). V této studii byly použity 1. poractant alfa (Curosurf®: 80 mg/ml fosfolipidů), 2. SF-RI 1 (Alveofact®: 40 mg/ml fosfolipidů) a 3. beractant (Survanta®: 25 mg/ml). Na určenou dávku 100 mg/kg byly tedy použity rozdílné objemy - 1.25 ml/kg, 2.5 ml/kg, and 4 ml/kg. Studie prokázala, že metoda LISA je proveditelná s různými surfaktanty, ale množství zařazených subjektů bylo příliš malé pro validní analýzu. Teoreticky by měl větší objem umožnit pomalejší podání a lepší rozvrstvení až k distálním dýchacím cestám. Surfaktant má ale unikátní biofyzikální vlastnosti, které umožňují extrémně rychlé rozšíření z trachey do distálních alveolů a zlepšení oxygenace patrné v rámci minut (i v případě použití koncentrovanějšího surfaktantu). V současné době není žádný důkaz, jestli různé koncentrace surfaktantu poskytují nějaké výhody.

Množství potřebného surfaktantu k pokrytí alveolárního povrchu je odhadnuto na 2-10 mg/kg. Vzhledem k exogennímu podání a nerovnoměrnému rozvrstvení je nutné větší množství. Doporučená dávka při mechanické ventilaci je 50 mg/kg SF-RI 1, 100 mg/kg beractantu a až 200 mg/kg poractantu alfa. Dávka v randomizovaných kontrolovaných studiích kolísala mezi 100 mg/kg v AMV (32) a 200 mg/kg (38,39,73), dokonce v jedné studii byla podávána jedna celá ampule (tj. 120 mg) nezávisle na váze dítěte (NINSAPP, průměrná dávka byla přibližně 170 mg/kg) (41). Existují však **předběžné výsledky (35,50), které podporují podání vyšší dávky surfaktantu k dosažení trvalejší odpovědi, nižší potřeby opakování terapie a nižšího počtu komplikací (80,81).** Tyto výsledky musí být ještě potvrzeny. Neonatologové, kteří podávají surfaktant hned na porodním sále často aplikují celé ampule pro dosažení takové dávky surfaktantu, která odpovídá odhadnuté porodní hmotnosti.

Praktický návod pro podání surfaktantu metodou LISA

Základní principy metody LISA:

1. aplikace surfaktantu při spontánní dechové aktivitě novorozence a kontinuální podpoře ventilace metodou CPAP
2. kontinuální monitoring vitálních funkcí
3. aplikaci surfaktantu provádí specialista, který se danu techniku naučil a cvičil na modelech

4. přetlaková podpora dýchání je indikovaná v případě apnoe, prolongované hypoxémii a bradykardií

Videozáznamy zdůrazňující principy LISA:

<https://www.youtube.com/watch?v=OUvgJ57-FQR8> (Cologne metoda)

<https://you-tu.be/wAkNATfH9S0> (Hobartova metoda)

<https://youtu.be/C74-MLI-6Rac> (videolaryngoskopický pohled při zavedení katetru)

Optimální místo pro metodu LISA

Metodu LISA je vhodné provádět u indikovaných dětí hlavně na NICU. U extrémně nezralých novorozenců je však vhodné zhodnotit indikace velmi časně, již na porodním sále.

Udržování CPAP během laryngoskopie a aplikace surfaktantu

Některé konektory pro CPAP jsou poměrně objemné a mohou působit jako překážka během laryngoskopie, což činí metodu LISA velmi obtížnou až nemožnou. K řešení musí přistoupit každé centrum individuálně v závislosti na typu CPAP (změna použitého okruhu na nízkoprofilový aj.) tak, aby mohl být CPAP efektivní i při laryngoskopii i při podání surfaktantu.

Poloha dítěte

Lůžko a okolí by mělo být připravené stejně jako na intubaci. Novorozence je vhodné napolohovat tak, aby byla snadná přímá laryngoskopie. Obvykle je novorozenec umístěn v lůžku napříč, v poloze na zádech nebo v semi-boční poloze, pokud je na to personál zvyklý (82). Dítě by mělo být zavinuto a v teplotním komfortu.

Premedikace k minimalizaci apnoe a bradykardie

Farmakoterapie k udržování dechu: kofein citrát (rutinně pro děti <1250 gramů a <30. G.T., selektivně pro větší děti s hypoventilací). Předpokládaná úvodní dávka je 10 mg/kg kofeinu (tj. 20 mg/kg kofein citrátu) i.v. nebo p.o.

Farmakoterapie k minimalizaci bradykardie: atropin (v předešlých studiích byl však užíván sporadicky a objektivně s malými důkazy o jeho účinku). Předpokládaná dávka je 20 µg/kg i.v.

Zabezpečení komfortu

V průběhu celé procedury se musí minimalizovat bolest a diskomfort novorozence. Pokud se přikročí k podání sedativní premedikace, je nutné nalézt rovnováhu mezi komfortem a udržením spontánního dýchání. Každé centrum by mělo mít vypracovaný protokol pro sedativní premedikaci.

Nefarmakologické způsoby minimalizace diskomfortu a udržení dechové aktivity

- používání hnízd, teplých dek a zavinování (např. **neobed**)
- držení dítěte během výkonu sestrou
- uklidnění dítěte sacharózou podanou orálně těsně před laryngoskopií (83)
- jemná a opatrná laryngoskopie včetně zavedení katetru
- taktilní stimulace k podnícení spontánního dýchání během a po podání surfaktantu

Farmakologické způsoby minimalizace diskomfortu (kompletní přehled viz. výše). Pro metodu LISA jsou nejvíce vhodné:

- ✓ fentanyl v dávce 1–2 µg/kg podané pomalu během 3–5 minut. Pomalá aplikace minimalizuje riziko rigidity hrudní stěny (49,61)
- ✓ propofol v dávce 1–1,5 mg/kg, s iniciální dávkou 0.5 mg/kg dokud není sedace adekvátní (56,59)

Personální zajištění

- ✓ specialista, který provádí výkon
- ✓ asistent
- ✓ další člen týmu, který sleduje změny ve stavu dítěte a asistuje dle potřeby

Monitorace fyziologických funkcí

- ✓ monitoring tepové frekvence a SpO₂ je nezbytný
- ✓ měření EKG a SpO₂ pomocí pletysmografie je žádoucí

Vybavení

- laryngoskop s vhodnou velikostí lžice (obvykle Miller 00 pro děti <1 000 gramů). Pro potvrzení správné polohy katetru může pomoci videolaryngoskopie, která také umožňuje záznam metody a usnadňuje trénink (84)
- katetr k instilaci surfaktantu, se značkou hloubky a zahnutím u špičky
- Magillovy kleště, pokud jsou používány
- surfaktant (forma a dávka podle zvyklostí pracoviště) ohřátý na tělesnou teplotu, ve vhodně zvolené stříkačce s 0,5 ml vzduchu za surfaktantem, který umožňuje vyprázdnění mrtvého prostoru katetru
- odsávačka
- připravené vybavení k intubaci

Podání surfaktantu tenkým katetrem

- zvažte preoxygenaci 1-2 minuty s vyšším FiO₂
- laryngoskopie při udržení CPAP: zobrazte si hlasivky kombinací tlaku laryngoskopem nahoru na farynx a externího tlaku 5.prstem směrem dolů přes krikoidní chrupavku
- odsávejte sekrety podle potřeby
- jakmile jsou zobrazeny hlasivky, asistent podá proceduralistovi do volné ruky katetr, který katetr zavede pod hlasivky
- pokud se hlasivkové vazy uzavřou, povytáhněte katetr a počkejte na znovuotevření

- pokud se nepodaří zobrazit hlasivky, nelze zavést katetr nebo má dítě perzistující bradykardii během laryngoskopie, dočasně zastavte proceduru, odstraňte laryngoskop a pokračujte v CPAP se zavřenými ústy novorozence
- zaveďte katetr do požadované hloubky za hlasivky, doporučená hloubka je špička katetru 1,5 cm pod hlasivkovými vazy u dětí <27. G.T. a 2 cm u starších dětí (*poznámka: ERC doporučuje hloubku inserce pro dannou hmotnost: 6 cm + PH*)
- jakmile je katetr zaveden, přidržte ho u rtů, zaznamenejte hloubku zavedení a udržujte tuto hloubku po celou dobu instilace surfaktantu
- jakmile je katetr zaveden, odstraňte laryngoskop, zavřete ústa k optimalizaci CPAP (není třeba pokračovat v laryngoskopii během instilace)
- připojte stříkačku se surfaktantem ke katetru a podejte surfaktant během 30 s až 3 minut podle lokálních zvyklostí, surfaktant by neměl být podán jako infúze, spíše jako opakované malé bolusy (podání jako jeden bolus může vést k refluxu surfaktantu do faryngu)
- pokud dojde k refluxu surfaktantu nebo nepravidelnému dýchání, zpomalte podávání surfaktantu
- pokud je přítomen reflux s větším množstvím surfaktantu, zastavte podávání surfaktantu a držte ústa novorozence zavřená tak, aby CPAP potencoval spontánní dýchání a směřoval surfaktant zpět do plic (odsávejte pouze při persistujících známkách obstrukce dýchacích cest navzdory těmto opatřením)
- když je podán veškerý surfaktant, podejte zbytky surfaktantu zbylých v katetru vzduchem ze stříkačky, podpořte spontánní dýchání během instilace kontinuální CPAP podporou a eventuálně taktilní stimulací
- kdykoliv zvýšte FiO₂, pokud poklesne SpO₂
- k ventilaci pozitivním přetlakem přikročte pouze v případě apnoe nebo prolongované hypoxémii a/nebo bradykardii
- krátce po výkonu snižte FiO₂ v závislosti na hodnotách SpO₂. Po podání surfaktantu by měla být téměř okamžitá odezva v oxygenaci.
- pokud nedojde k žádné změně v oxygenaci a existuje obava ze špatného zavedení, zvažte opakované podání surfaktantu

Opakování dávky surfaktantu

Pokud nejsou žádné kontraindikace, mohou být podány i další dávky surfaktantu tenkým katetrem. Načasování a dávka se řídí zvyklostmi pracoviště.

Literatura

(1) Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics*. 1987 Jan;79(1):26–30.

(2) Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, et al.; the Neonatology Committee. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain

interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics*. 2000 Jun; 105(6):1194–201.

(3) Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008 Feb; 358(7):700–8.

(4) Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al.; SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010 May;362(21):1970–9.

(5) Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, et al.; Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1069–76.

(6) Jobe AH. Transition/adaptation in the delivery room and less RDS: “Don’t just do something, stand there!”. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3):284–6.

(7) Polin RA, Carlo WA; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):156–63.

(8) Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2016 update. *Neonatology*. 2017;111(2):107–25.

(9) Soll RF, Edwards EM, Badger GJ, Kenny MJ, Morrow KA, Buzas JS, et al. Obstetric and neonatal care practices for infants 501 to 1500 g from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2013 Aug; 132(2):222–8.

(10) Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, De Paoli AG, Kamlin CO, Orsini F, et al.; Australian and New Zealand Neonatal Network. Incidence and outcome of CPAP failure in preterm infants. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1):e20153985.

(11) Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov;11:CD001456.

(12) Banerjee S, Fernandez R, Fox GF, Goss KC, Mactier H, Reynolds P, et al. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome in preterm infants: United Kingdom national consensus. *Pediatr Res*. 2019 Jul;86(1):12–4.

(13) Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3):341–7.

(14) Bohlin K. RDS—CPAP or surfactant or both. *Acta Paediatr*. 2012 Apr;101(464):24–8.

- (15) Dargaville PA. CPAP, surfactant or both for the preterm infant. Resolving the dilemma. *JAMA Pediatr.* 2015 Aug;169(8):715–7.
- (16) Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrøm K, et al.; Danish Swedish Multicenter Study Group. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1994 Oct; 331(16):1051–5.
- (17) Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al.; CURPAP Study Group. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010 Jun; 125(6):e1402–9.
- (18) Dargaville PA. Innovation in surfactant therapy I: surfactant lavage and surfactant administration by fluid bolus using minimally invasive techniques. *Neonatology.* 2012;101(4): 326–36.
- (19) Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology.* 2012;101(4): 337–44.
- (20) Herting E. Less invasive surfactant administration (LISA) - ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. *Early Hum Dev.* 2013 Nov;89(11):875–80.
- (21) Aguar M, Vento M, Dargaville PA. Minimally-invasive surfactant therapy - an update. *Neoreviews.* 2014;15(7):e275–85.
- (22) Kribs A. Minimally invasive surfactant therapy and noninvasive respiratory support. *Clin Perinatol.* 2016 Dec;43(4):755–71.
- (23) More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr.* 2014 Oct;168(10):901–8.
- (24) Ali E, Abdel Wahed M, Alsalami Z, Abouseif H, Gottschalk T, Rabbani R, et al. New modalities to deliver surfactant in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Nov; 29(21):3519–24.
- (25) Dargaville PA. Administering surfactant without intubation - what does the laryngeal mask offer us? *J Pediatr (Rio J).* 2017 Jul - Aug; 93(4):313–6.
- (26) Dargaville PA. Newer strategies for surfactant delivery. In: Bancalari E, Keszler M, Davis PG, editors. *The Newborn Lung*, 3e. Philadelphia:Elsevier; 2019. pp. 221–38.
- (27) Gortner L, Schüller SS, Herting E. Review demonstrates that less invasive surfactant administration in preterm neonates leads to fewer complications. *Acta Paediatr.* 2018 May;107(5):736–43.
- (28) 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):F17–23.

- (29) 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;316(6):611–24.
- (30) Rigo V, Lefebvre C, Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2016 Dec;175(12):1933–42.
- (31) Reininger A, Khalak R, Kendig JW, Ryan RM, Stevens TP, Reubens L, et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2005 Nov;25(11):703–8.
- (32) Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al.; German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011 Nov; 378(9803):1627–34.
- (33) Wu W, Shi Y, Li F, Wen Z, Liu H. Surfactant administration via a thin endotracheal catheter during spontaneous breathing in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Jun;52(6):844–54.
- (34) Dani C, Berti E, Barp J. Risk factors for INSURE failure in preterm infants. *Minerva Pediatr*. 2010 Jun;62(3 Suppl 1):19–20.
- (35) Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin CO, Carlin JB, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Mar;98(2):F122–6.
- (36) Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol*. 2007 Jul; 27(7):422–7.
- (37) Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013 Feb;131(2):e502–9.
- (38) Mirnia K, Heidarzadeh M, Hosseini M. Comparison outcome of surfactant administration via tracheal catheterization during spontaneous breathing with INSURE. *Med J Islamic World Acad Sci*. 2013;21(4):143–8.
- (39) Bao Y, Zhang G, Wu M, Ma L, Zhu J. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC Pediatr*. 2015 Mar;15(1):21.
- (40) Mohammadzadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: feasibility and outcome. *J Res Pharm Pract*. 2015 Jan-Mar;4(1):31–6.

- (41) Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al.; 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.
- (42) Bohlin K, Bouhafs RK, Jarstrand C, Curstedt T, Blennow M, Robertson B. Spontaneous breathing or mechanical ventilation alters lung compliance and tissue association of exogenous surfactant in preterm newborn rabbits. *Pediatr Res.* 2005 May;57(5 Pt 1):624–30.
- (43) Niemarkt HJ, Kuypers E, Jellema R, Ophelders D, Hütten M, Nikiforou M, et al. Effects of less-invasive surfactant administration on oxygenation, pulmonary surfactant distribution, and lung compliance in spontaneously breathing preterm lambs. *Pediatr Res.* 2014 Aug;76(2):166–70.
- (44) Miedema M, de Jongh FH, Frerichs I, van Veenendaal MB, van Kaam AH. Changes in lung volume and ventilation during surfactant treatment in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jul;184(1):100–5.
- (45) van der Burg PS, de Jongh FH, Miedema M, Frerichs I, van Kaam AH. Effect of minimally invasive surfactant therapy on lung volume and ventilation in preterm infants. *J Pediatr.* 2016 Mar;170:67–72.
- (46) Crawshaw JR, Kitchen MJ, Binder-Heschl C, Thio M, Wallace MJ, Kerr LT, et al. Laryngeal closure impedes non-invasive ventilation at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Mar;103(2):F112–9.
- (47) Jobe AH, Kramer BW, Moss TJ, Newnham JP, Ikegami M. Decreased indicators of lung injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs. *Pediatr Res.* 2002 Sep; 52(3):387–92.
- (48) 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;3(3):CD000510.
- (49) Olivier F, Nadeau S, Bélanger S, Julien AS, Massé E, Ali N, et al. Efficacy of minimally invasive surfactant therapy in moderate and late preterm infants: A multicentre randomized control trial. *Paediatr Child Health.* 2017 Jun;22(3):120–4.
- (50) Dargaville PA, Ali SK, Jackson HD, Williams C, De Paoli AG. Impact of minimally invasive surfactant therapy in preterm infants at 29-32 weeks gestation. *Neonatology.* 2018;113(1): 7–14.
- (51) Fiori HH, Fiori RM. Why not use a surfactant test for respiratory distress syndrome? *Neonatology.* 2015;107(4):312.
- (52) Autilio C, Echaide M, Benachi A, Marfaing Koka A, Capoluongo ED, Pérez-Gil J, et al. A noninvasive surfactant adsorption test predicting the need for surfactant therapy in preterm infants treated with continuous positive airway pressure. *J Pediatr.* 2017 Mar;182:66–73.e1.

- (53) Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ; Committee on Fetus and Newborn, Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics*. 2010 Mar;125(3):608–15.
- (54) BarrinG.T.on K. Premedication for endotracheal intubation in the newborn infant. *Paediatr Child Health*. 2011 Mar;16(3):159–71.
- (55) Mehler K, Oberthuer A, Haertel C, Herting E, Roth B, Goepel W; German Neonatal Network (GNN). Use of analgesic and sedative drugs in VLBW infants in German NICUs from 2003 to 2010. *Eur J Pediatr*. 2013 Dec; 172(12):1633–9.
- (56) Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RN, 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):378–83.
- (57) Bourgoin L, Caeymaex L, Decobert F, Jung C, Danan C, Durrmeyer X. Administering atropine and ketamine before less invasive surfactant administration resulted in low pain scores in a prospective study of premature neonates. *Acta Paediatr*. 2018 Jul;107(7):1184–90.
- (58) Dekker J, Lopriore E, Rijken M, Rijntjes, Jacobs E, Smits-Wintjens V, Te Pas A. Sedation during minimal invasive surfactant therapy in preterm infants. *Neonatology*. 2016;109(4):308–13.
- (59) Descamps CS, Chevallier M, Ego A, Pin I, Epiard C, Debillon T. Propofol for sedation during less invasive surfactant administration in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Sep;102(5):F465.
- (60) Bosnjak ZJ, Logan S, Liu Y, Bai X. Recent insights into molecular mechanisms of propofol-induced developmental neurotoxicity: implications for the protective strategies. *Anesth Analg*. 2016 Nov;123(5):1286–96.
- (61) Bohlin K, Baldursdottir S, Blennow M, editors. Less invasive surfactant administration with fentanyl analgesia (abstract). *Sharing Progress in Neonatology Conference*; 2018 June 1–2; Lübeck, Germany.
- (62) Elmekawi A, Abdelgadir D, Van Dyk J, Choudhury J, Dunn M. Use of naloxone to minimize extubation failure after premedication for INSURE procedure in preterm neonates. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016;9(4): 363–70.
- (63) Welzing L, Kribs A, Huenseler C, Eifinger F, Mehler K, Roth B. Remifentanyl for INSURE in preterm infants: a pilot study for evaluation of efficacy and safety aspects. *Acta Paediatr*. 2009 Sep;98(9):1416–20.
- (64) de Kort EH, Hanff LM, Roofthoof D, Reiss IK, Simons SH. Insufficient sedation and severe side effects after fast administration of remifentanyl during INSURE in preterm newborns. *Neonatology*. 2017;111(2):172–6.

- (65) Porath M, Korp L, Wendrich D, Dlugay V, Roth B, Kribs A. Surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: neurodevelopmental outcome at early school age of infants \leq 27 weeks. *Acta Paediatr.* 2011 Mar;100(3):352–9.
- (66) Mehler K, Grimme J, Abele J, Huenseler C, Roth B, Kribs A. Outcome of extremely low gestational age newborns after introduction of a revised protocol to assist preterm infants in their transition to extrauterine life. *Acta Paediatr.* 2012 Dec;101(12):1232–9.
- (67) Teig N, Weitkämper A, Rothermel J, Bigge N, Lilienthal E, Rossler L, et al. Observational study on less invasive surfactant administration (LISA) in preterm infants <29 weeks – short and long-term outcomes. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2015 Dec;219(6):266–73.
- (68) Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskr Laeger.* 1992 Jul;154(31):2136–9.
- (69) Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \geq 27 weeks). *Paediatr Anaesth.* 2007 Apr;17(4):364–9.
- (70) Kribs A. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP through a thin endotracheal catheter—an option in the treatment of RDS in ELBW infants? *J Perinatol.* 2009 Mar;29(3):256.
- (71) Kribs A, Härtel C, Kattner E, Vochem M, Küster H, Möller J, et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin Padiatr.* 2010 Jan-Feb;222(1):13–7.
- (72) Göpel W, Kribs A, Härtel C, Avenarius S, Teig N, Groneck P, et al.; German Neonatal Network (GNN). Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr.* 2015 Mar;104(3):241–6.
- (73) Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology.* 2013;103(4):252–8.
- (74) Aguar M, Cernada M, Brugada M, Gimeno A, Gutierrez A, Vento M. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. *Acta Paediatr.* 2014 Jun;103(6):e229–33.
- (75) Rigo V, Debauche C, Maton P, Broux I, Van Laere D. Rigid catheters reduced duration of less invasive surfactant therapy procedures in manikins. *Acta Paediatr.* 2017 Jul;106(7):1091–6.

- (76) Maiwald CA, Neuberger P, Vochem M, Poets C, Quick SF. A new technique in surfactant administration. *Neonatology*. 2017;111(3):211–3.
- (77) Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 Jul;96(4):F243–8.
- (78) Fabbri L, Klebermass-Schrehof K, Aguar M, Harrison C, Gulczyńska E, Santoro D, et al. Five-country manikin study found that neonatologists preferred using the LISAcath rather than the Angiocath for less invasive surfactant administration. *Acta Paediatr*. 2018 May; 107(5):780–3.
- (79) Klotz D, Porcaro U, Fleck T, Fuchs H. European perspective on less invasive surfactant administration-a survey. *Eur J Pediatr*. 2017 Feb;176(2):147–54.
- (80) Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K; North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2004 Apr;21(3):109–19.
- (81) Cogo PE, Facco M, Simonato M, Verlato G, Rondina C, Baritussio A, et al. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2009 Nov;124(5):e950–7.