

Mekonium eller barnbeck är det nyfödda barnets avföring. Det består av tarmsekret och nedsvält foster-vatten som samlats i tarmen under fosterperioden. Ibland släpper fostret ut mekonium i fostervattnet före eller under födseln. När barnet andas kan mekonium komma in i luftvägarna och ner i lungorna, där det kan förorsaka ett så kallat [mekoniumaspirations-syndrom \(MAS\)](#) [1].

Surfaktant produceras i lungorna och bidrar till att minska ytspänningen i lungornas alveoler så att de inte kollapsar. Om mekonium kommer ned i lungorna kan det inaktivera surfaktant. Därför används surfaktant vid behandling av nyfödda som blivit diagnostiserade med MAS.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en systematisk litteraturoversikt från 2014, utarbetad inom ramen för Cochrane Collaboration [2]. Översikten har utvärderat effekten av behandling med surfaktant vid MAS hos barn födda just före, eller vid fullgången graviditet.

Kommenterad rapport

El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. [Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants](#). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD002054. DOI: 10.1002/14651858.CD002054.pub3.

Publicerad: December 2014 • Senaste sökning: November 2014

SBU:s sammanfattning

Cochranerapporten inkluderade fyra randomiserade kontrollerade studier (RCT) med totalt 326 barn. Översikten visar ingen statistiskt signifikant effekt av surfaktant på dödlighet, antal tillfällen av pneumothorax (lungkollaps), kronisk lungsjukdom, intraventrikulär blödning (hjärnblödning), behov av

syrgastillförsel eller varaktighet av respiratorbehandling, jämfört med placebo eller ingen behandling. Men forskningsunderlaget är mycket osäkert då de fyra studierna både har få deltagare och få händelser. Enligt författarna till översikten kan surfaktant möjligen reducera behovet av behandling i hjärt-lungmaskin (ECMO) men även här är det stor osäkerhet knuten till effektberäkningarna.

SBU:s kommentarer

- ▶ Aspiration av mekonium kan inaktivera det nyfödda barnets surfaktantproduktion och därmed ge upphov till andningssvårigheter. Det finns därför biologiska skäl bakom tanken att använda extra tillförsel av surfaktant vid allvarlig MAS. Forskningsunderlaget är för närvarande osäkert på grund av statistiskt underdimensionerade studier med få deltagare för viktiga utfallsmått som till exempel död och pneumothorax. Ett av utfallsmåtten, behov av ECMO-behandling, förbättrades, det vill säga behovet minskade. Behandlingen har också få allvarliga biverkningar och är enkel att genomföra.
- ▶ Under de senaste tio åren har ingen RCT blivit genomförd för att undersöka effekten av surfaktant hos nyfödda med MAS. Enligt SBU:s egen sökning i databasen för registrerade studier har vi inte funnit att det pågår eller planeras några nya studier [3]. Det kan finnas olika orsaker till detta, men en anledning är att endast ett fåtal barn drabbas av allvarlig MAS, något som troligen försvårar rekryteringen av tillräckligt många deltagare till studierna. Det är knappast realistiskt att förvänta sig att flera studier kommer att utföras där man jämför surfaktant med placebo vid MAS. Det är emellertid möjligt att framtida studier kommer att jämföra olika typer av surfaktanttillförsel, till exempel direkttillförsel jämfört med lavage (sköljning).

- ▶ Den systematiska översikten inkluderar inte studier som har använt lavage med förtunnad surfaktant, men det finns studier som har undersökt detta. I en Cochraneöversikt från 2013 presenteras resultat som kan tyda på en positiv effekt av surfaktantlavage på dödlighet och behov av ECMO-behandling, men också här är forskningsunderlaget osäkert (statistiskt signifikant effekt endast när man lägger ihop död och behov av ECMO-behandling) [4].

Sammanfattning av originalrapporten

Om studierna i originalrapporten

Den systematiska översikten har sammanfattat resultaten från fyra randomiserade kontrollerade studier (RCT) som har undersökt effekten av intratrakeal administrering av surfaktant jämfört med placebo eller ingen behandling vid MAS hos nyfödda [2]. Studierna är från USA (2), Chile (1) och Kina (1) och är publicerade mellan 1996 och 2005. Studien från Chile är bara publicerad som ett abstrakt på en kongress och aldrig som en fullständig artikel. Studierna inkluderar tillsammans 326 barn födda just före eller vid fullgången graviditet. Interventionsgrupperna i de olika studierna behandlades med surfaktantextrakt från ko- eller svinlunga. Kontrollgrupperna fick luft-placebo (en spruta med luft tillsatt i ventilationsluften på respiratorn) eller ingenting. Utfallsmåtten var död, behov av ECMO, pneumothorax (lungkollaps), varaktighet av ventilationsstöd (respiratorbehandling), syrgastillförsel och sjukhusvistelse samt emfysem, luftläckage, kronisk lungsjukdom och intraventrikulär blödning (hjärnblödning). Analyserna i översikten genomfördes i enlighet med anvisningar från Cochrane Neonatal Review Group [5].

Resultat

Dödlighet

Metaanalys av de fyra studierna (n=326) visar ingen statistiskt signifikant skillnad mellan surfaktantbehandling och placebo eller ingen behandling. **Relativ risk (RR)** 0,98, 95 % konfidensintervall (KI), 0,41 till 2,39. Det var nio dödsfall vardera i surfaktantgruppen (166 barn) och i kontrollgruppen (160 barn).

Behov av ECMO

Behov av ECMO minskade enligt en metaanalys av två studier (n=208), RR 0,64 (95 % KI, 0,46 till 0,91). Det var 33 barn som krävde behandling med ECMO i surfaktantgruppen (n=107), medan det i kontrollgruppen (n=101) var 48 barn. Författarna

uppgger ”number needed to treat for an additional beneficial outcome” (NNTB) till 6 (95 % KI, 3 till 25).

Sjukhusvistelse

En studie (n=40) rapporterade en statistiskt signifikant reduktion av sjukhusvistelsens längd där genomsnittsskillnaden var 8 dagar kortare (95 % KI, -14 till -3 dagar). I surfaktantgruppen var sjukhusvistelsen i genomsnitt 16 dagar jämfört med 24 dagar i kontrollgruppen.

Övriga utfall

Det påvisades ingen statistiskt signifikant skillnad för de andra utfallsmåtten, samtliga med mycket få händelser. Dessa gällde varaktighet av respiratorbehandling (tre studier, n=158), varaktighet av syrgastillförsel (två studier, n=97), pneumothorax (tre studier, n=269), emfysem (en studie, n=61), luftläckage (en studie, n=57), kronisk lungsjukdom (en studie, n=168), behov av extra syrgasbehandling vid utskrivning (en studie, n=40), intraventrikulär blödning (två studier, n=229) och allvarlig intraventrikulär blödning (en studie, n=168).

Originalrapportens slutsatser

- Den systematiska översikten visar att surfaktant kan lindra andningssvårigheter hos barn med MAS och reducera behov av ECMO-behandling hos barn med tilltagande andningssvikt.
- Det återstår att bestämma den relativa effekten av surfaktantbehandling jämfört med eller i kombination med andra metoder, som till exempel inhalation av kväveoxidgas, vätskeventilation, surfaktantlavage och högfrekventsventilation.

Behov av framtida forskning enligt originalrapporten

Studierna som är inkluderade i översikten innehåller få deltagare. Författarna påpekar att det är nödvändigt med studier av hög kvalitet och studier där man undersöker effekten av surfaktantbehandling i förhållande till andra behandlingsalternativ. Översikten visar speciellt på behovet av att närmare undersöka effekten av terapeutisk surfaktantlavage och föreslår en trearmad studie där en grupp får intratrakeal administrering av surfaktant, den andra surfaktantlavage och den tredje luftplacebo. Dessutom menar författarna att utfallen inte bara bör mätas under perioden direkt efter födseln, utan att även de kliniska långtidseffekterna bör undersökas.

Vår granskning av originalrapporten

Vid SBU:s genomgång av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter som

kallas AMSTAR [6]. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyller definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt. Författarna har bedömt **risken för systematiska felkällor (bias)** för var och en av de inkluderade studierna men har inte tagit ställning till studiernas totala vetenskapliga kvalitet. Det har inte gjorts någon formell värdering av den vetenskapliga osäkerheten enligt **GRADE**.

Faktaruta 1 Mekoniumaspirationssyndrom (MAS).

Förekomst: Fostervattnet är missfärgat av mekonium i 10 till 20 procent av alla graviditeter, beroende av graviditetens längd [1]. Trettiofem procent av barn födda med missfärgat fostervatten har mekonium i luftstrupen och upp till 55 procent har röntgenförändringar, men bara 3 till 5 procent utvecklar MAS. I Europa antas förekomsten av allvarlig MAS vara 0,5–1 per 1 000 [1].

Diagnos: Följande kriterier ska vara uppfyllda för att ställa diagnosen [1]:

1. mekonium i fostervattnet
2. missfärgat fostervatten uppsuget från luftvägarna
3. varierande grad av andningssvårigheter
4. förtätningar förenliga med mekoniumaspiration på lungröntgenbilder.

Dessutom ska det inte finnas några andra orsaker till andningssvårigheter. Kriterierna är väsentligen desamma i Norge och Sverige [7].

Symtom, klinik och behandling: MAS är förorsakat av att barnet under stress får avgång av sin första avföring medan det fortfarande är i sin mors mage, eller under födseln, och andas in mekonium som kan ge lungskador. De flesta nyfödda med MAS har lättare sjukdom och 80 procent av lungbilderna klarnar inom 48 timmar. Upp till 30 procent behöver respiratorbehandling och upp till 25 procent får pneumothorax. Tjock mekonium är relaterad till de allvarligaste fallen av MAS. Vid tjock mekonium och livlöst barn kan man försöka att intubera barnet och suga i luftröret (trakealsugning) för att starta andningen, men det är inte alltid genomförbart. Enligt norska rekommendationer suger man övre luftvägarna och tömmer magsäcken hos vitala barn med tunnflytande mekonium, men undviker trakealsugning [1].

Faktarutan fortsätter i nästa kolumn

Faktaruta 1 fortsättning

I de svenska riktlinjerna påpekas att man inte bör göra detta rutinmässigt på vitala barn på grund av risken för reflektorisk bradykardi (onormalt låg puls) och larynxspasm (sammandragning av luftstrupen) [7]. Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN) eller kvarstående förhöjt blodtryck i lungorna, är huvudorsaken till död hos barn med MAS. Nyfödda med MAS och PPHN behandlas vanligtvis i respirator, antingen med så kallad konventionell ventilation eller högfrekvensventilation. Syrgas tillförs i adekvat mängd för att barnet ska upprätthålla en acceptabel syrgasnivå i blodet. Om det är svårt att upprätthålla adekvat syrgasmättnad, används ofta kontinuerlig tillförsel av kväveoxid (NO-gas) till lungorna. NO-gas kan förbättra syresättningen genom att utvidga blodkärl i lungorna och därmed ge bättre syrgastillförsel och mindre tryckbelastning för hjärtat.

Faktaruta 2 Surfaktant.

Surfaktant är ett sekret som utsöndras av ytcellerna i lungorna, och som sänker ytspänningen i luftblåsorna (alveolerna), och därmed underlättar andningen, och förhindrar att alveolerna faller samman. Surfaktant är en blandning av proteiner och lipider (i första hand fosfolipiden lecitin). Först under den senare halvan av fosterlivet startar produktionen av detta sekret.

Mekonium kan inaktivera surfaktantet hos barn som lider av MAS. Man antar därför att tillförsel av surfaktant kan bidra till att kompensera för detta. Nyfödda som behandlas i respirator på grund av MAS ges vanligtvis surfaktant i form av Curosurf (dos 100–200 mg/kg). Dosen upprepas upp till fyra gånger med 6–12 timmars intervaller [1]. Ett viktigt mål med denna behandling är att minska behovet av ytterligare intensivbehandling i form av ECMO, vilket innebär att barnet måste kopplas till en hjärt-lungmaskin [2]. En annan metod som används är så kallad surfaktantlavage där luftvägarna sköljs med förtunnad surfaktant [2].

Faktaruta 3 Risk of bias.

Risk för systematiska fel (risk of bias) i en studie bedöms som antingen låg, oklar eller hög. Värdering av risken för systematiska fel tar hänsyn till randomisering och dold allokering (selection bias), blindning av deltagare och hälsopersonal (performance bias), blindning av de som mäter utfallen (detection bias), hantering av bortfall av data (attrition bias), selektiv rapportering (reporting bias) och försenad eller utebliven publicering av negativa data (publication bias).

Faktaruta 4 GRADE.

Värdering av hur stor tilltro man har till en effektskattning kan göras till exempel med hjälp av GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), som är ett vedertaget och ofta använt verktyg för att värdera kvaliteten på dokumentationen och styrkan på rekommendationerna [8]. I GRADE värderas bland annat risk för skevheter på tvärs över studierna, konsistens av effekt mellan studier, samt precision och generaliserbarhet av effekttuppskattningarna.

Faktaruta 5 Effektestimat och statistiska begrepp.

Relativ risk (RR): Kvot som anger hur mycket större sannolikhet det är för en händelse i en grupp i förhållande till en annan; 1 = ingen skillnad, <1 risk i interventionsgruppen är lägre än i kontrollgruppen, >1 risk med interventionen är högre än i kontrollgruppen.

Metaanalys: Kvantitativ metod för att sammanställa resultat från flera enskilda studier. I en metaanalys kvantifierar man den sammanlagda behandlingseffekten och dess konfidensintervall med hjälp av olika statistiska metoder. Metaanalyser görs ofta för randomiserade kontrollerade studier med alternativa interventioner.

NNT: Number needed to treat (NNT) anger det antal personer som måste behandlas för att en av dem ska ha nytta av behandlingen. NNT är omvänt proportionell till den absoluta riskreduktionen (ARR). $NNT=1/ARR$.

Lästips och aktuella länkar

- <http://emedicine.medscape.com/article/974110-overview>
- <http://patient.info/doctor/meconium-aspiration>
- <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-meconium-aspiration-syndrome>

Referenser

1. Metodebok i nyfödtmedicin, Universitetssykehuset Nord-Norge; <http://www.helsebiblioteet.no/retningslinjer/metodebok-for-nyf%C3%B8dtmedisin/5-lungeproblemer/5.12-mekoniumaspirasjonssyndrom>
2. El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.:CD002054. DOI: 10.1002/14651858.CD002054.pub3.
3. Databas för registrerade kliniska studier: <https://clinicaltrials.gov/> (webbplats besökt november 2015).
4. Hahn S, Choi HJ, Soll R, Dargaville PA. Lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.:CD003486. DOI: 10.1002/14651858.CD003486.pub2.
5. The Cochrane Neonatal Review Group (CNRG): <http://neonatal.cochrane.org/> (webbplats besökt november 2015).
6. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10.
7. Lagercrantz H, Hellström-Westas L, Norman M. Neonatologi, Studentlitteratur AB, Svenska, 2015.
8. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE): <http://www.gradeworkinggroup.org/> (webbplats besökt november 2015).

Projektgrupp

Sakkunnig

Claus Klingenberg, professor, institutt for klinisk medisin, seksjonsoverlege, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø

SBU och Kunnskapssenteret for helsetjenesten i Folkehelseinstituttet

Katrine B. Frønsdal, projektledare, seniorforsker, Kunnskapssenteret

Brynjar Fure, sektionsledare, Kunnskapssenteret

Gerd Monika Flodgren, forskare, Kunnskapssenteret

Pernilla Östlund, projektledare, SBU

Jan Liliemark, avdelningschef, SBU

Anna Edemo, projektadministratör, SBU

Mikael Nilsson, projektsamordnare, SBU

Extern granskare

Lena Hellström-Westas, professor, överläkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

SBU utvärderar sjukvårdens och socialtjänstens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens och socialtjänstens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med praxis inom svensk vård och socialtjänst. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården och omsorgen ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska kunskapsöversikter inom medicin och socialtjänst. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit.

SBU Kommenterar nr 2016_01

SBU:s rapporter finns i pdf på www.sbu.se. Kontakta 08-779 96 85 eller sbu@strd.se för beställning.

Ansvarig utgivare: Susanna Axelsson, tf GD SBU
Programchef: Jan Liliemark, SBU
Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
08-412 32 00 • registrator@sbu.se • www.sbu.se