

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin
Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin

Prof. Dr. med. Dominique Singer

“Improved Less Invasive Surfactant Administration Success in Preterm Infants after Procedure Standardization”

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Björn Liebers
aus Hamburg

Hamburg 2022

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:

13.02.2024

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prof. Bernd Saugel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:

PD Dr. Philipp Deindl

Inhaltsverzeichnis

Publikationsdissertation

1. DARSTELLUNG DER PUBLIKATION.....	1
1.1 EINLEITUNG	1
1.2 MATERIAL UND METHODEN	3
1.3 ERGEBNISSE	6
1.4 DISKUSSION.....	8
1.4.1 <i>Limitationen</i>	10
1.6 LITERATURVERZEICHNIS	12
2. ZUSAMMENFASSUNG	15
2.1 DEUTSCHE VERSION	15
2.2 ENGLISCHE VERSION	15
3. ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS	16
4. DANKSAGUNG.....	16
5. LEBENSLAUF.....	17
6. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	18



Article

Improved Less Invasive Surfactant Administration Success in Preterm Infants after Procedure Standardization

Björn Liebers¹, Chinedu Ulrich Ebenebe¹ , Monika Wolf¹, Martin Ernst Blohm¹ , Eik Vettorazzi² ,
Dominique Singer¹ and Philipp Deindl^{1,*} 

¹ Department of Neonatology and Pediatric Intensive Care Medicine, University Children's Hospital, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20240 Hamburg, Germany; Bjoern.Lie@gmx.de (B.L.); c.ebenebe@uke.de (C.U.E.); m.wolf@uke.de (M.W.); m.blohm@uke.de (M.E.B.); d.singer@uke.de (D.S.)

² Institute of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20240 Hamburg, Germany; e.vettorazzi@uke.de

* Correspondence: p.deindl@uke.de; Tel.: +49-(0)-152-22817959

Abstract: Less invasive surfactant administration (LISA) has been introduced at our tertiary Level IV perinatal center since 2016 with an unsatisfactory success rate, which we attributed to an inconsistent, non-standardized approach and ambiguous patient inclusion criteria. This study aimed to improve the LISA success rate to at least 75% within 12 months by implementing a highly standardized LISA approach combined with team training. The Plan Do Study Act method of quality improvement was used for this initiative. Baseline assessment included a review of patient medical records 12 months before the intervention regarding patient characteristics, method success rate, respiratory, and adverse outcomes. A multi-professional team developed a standardized LISA approach and a training program including an educational film, checklists, pocket cards, and team briefings. Twenty-one preterm infants received LISA before and 24 after the intervention. The mean LISA success rate improved from 62% before the intervention to 92% ($p = 0.029$) after the intervention. Implementing a highly standardized LISA approach and multi-professional team training significantly improved the methods' success rate.

Keywords: less invasive surfactant administration; respiratory distress syndrome; quality improvement; neonate



Citation: Liebers, B.; Ebenebe, C.U.; Wolf, M.; Blohm, M.E.; Vettorazzi, E.; Singer, D.; Deindl, P. Improved Less Invasive Surfactant Administration Success in Preterm Infants after Procedure Standardization. *Children* **2021**, *8*, 1145. <https://doi.org/10.3390/children8121145>

Academic Editor: Carlo Dani

Received: 22 October 2021

Accepted: 3 December 2021

Published: 6 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Respiratory distress syndrome (RDS) is a major cause of morbidity in preterm infants. Non-invasive respiratory support and early surfactant replacement are cornerstones of RDS therapy [1]. In the last decade, methods for the endotracheal administering of surfactant using a thin catheter under laryngoscopy, with the infant spontaneously breathing on CPAP, are emerging and have been described and called less invasive surfactant administration (LISA) or minimally-invasive surfactant administration (MIST) [2]. LISA requires a fundamental change in the delivery room workflow while stabilizing a preterm infant with respiratory distress syndrome.

Several randomized trials and meta-analyses [3–6] comparing LISA to surfactant therapy via an endotracheal tube and with the intubation surfactant and extubation (InSurE) procedure suggest that LISA is superior in reducing the need for mechanical ventilation and the combined outcome of death or bronchopulmonary dysplasia [7]. In addition, Bugter et al. found that patients who had received LISA were exposed to fewer interventions, such as radiographs and blood gas analyses [8]. LISA might even reduce the total number of preterm infants needing any mechanical ventilation during hospitalization [4]. The evidence for these observations is, however, not yet clear. The centers that participated in the trials performed the LISA procedure according to different local protocols [9], one of the studies' concerns. Several studies have shown that the introduction of LISA had positive

effects compared with historical comparison groups treated conventionally, including reductions in the need for oxygen, mechanical ventilation, and surfactant [10–12].

International and national surveys indicate a lack of training and guidelines [13], heterogeneous approaches to surfactant replacement therapy, no clear indications for LISA, and that overall respiratory support strategies for preterm infants, in general, vary widely [14–18]. Critical voices also question LISA as a therapeutic concept and consider the data insufficient to recommend this procedure universally [19]. Another unresolved problem is sedation during laryngoscopy using the LISA procedure [20,21]. LISA failure rates can be as high as about one in four patients [22]. The lack of standardization and guidelines lead to the problem that the term LISA presumably covers a wide range of different approaches concerning different surfactant catheters, surfactant amount and preparation, respiratory monitoring, patient positioning, premedication regimens, and additional supportive measures [23,24].

1.1. Problems with LISA Prior to the Intervention

We introduced LISA in our tertiary University Level IV Perinatal Center in 2016 to stabilize preterm infants with RDS in the delivery room. At that time, no approved LISA catheters were available in Germany. We applied LISA sporadically following different approaches depending on the neonatologist in charge. Several different gastric tubes were used as LISA catheters, binasal, and mononasal continuous positive airway pressure was applied with inconsistent settings. There was no standardization regarding the patient inclusion criteria, team briefing, equipment, and abortion criteria. The team was uncertain about performing LISA because of vague instructions and concerned about an unsatisfactory method's success.

1.2. Aims

This study aimed to improve the LISA's success to at least 75% within 12 months by implementing a quality improvement initiative based on rigorous LISA procedure standardization and a comprehensive multi-professional training program.

2. Materials and Methods

2.1. Interventions

The Plan Do Study Act (PDSA) method of quality improvement was used for this initiative, and the Revised Standards for Quality Improvement Reporting Excellence (SQUIRE 2.0) were applied to report the results [25]. A multi-professional team was formed, summarized the existing problems, interviewed staff, assembled, and tested different materials and approaches.

2.2. PDSA Cycles

In joint discussions and training on high-fidelity airway simulators (Premature AirwayPaul, SIMCharacters, Vienna, Austria, and Premature Anne, Laerdal Medical, Stavanger, Norway), the multi-professional team of physicians and nurses developed a highly standardized LISA concept. During this preliminary training on the simulator, the exact distribution of tasks in the delivery room, the spatial arrangement of persons and materials, the type of monitoring, and the positioning of the patient (Figure S1) were specified. The tasks in preparing the material were divided between both professional groups. In addition, a LISA catheter was selected from several alternative products (LISAcath, Chiesi, Hamburg, Germany, Chiesi, Hamburg, Germany) and the Surfactant administered (Surfactant: Curosurf, Chiesi, Hamburg, Germany) was defined. In addition, the team agreed on patient characteristics for children eligible for the LISA procedure (birth weight ≥ 700 g, gestational age $\geq 25 + 0$ weeks) and on abortion criteria in the interest of patient safety (Figure S1). After both parents informed consent, we filmed a preterm infant's stabilization in the delivery room according to the standardized LISA procedure and produced an educational film demonstrating the procedure step by step (Figure S1). In addition,

members of the medical team created laminated pocket cards, mnemonic aids, posters for the delivery room (Figure S1). The staff was trained from February 2020 to April 2020 using the educational film and slide presentations with question and answer sessions in each professional group. During the educational phase, we received team feedback and expanded the checklists and the educational film to include: 1. The exact timing of each LISA step, 2. Following diagnostic steps in the neonatal intensive care unit (NICU), 3. Timing of the placement of a feeding tube. After more procedures were completed, we introduced a structured team briefing to improve preparation for the LISA procedure and checklists for the delivery room equipment.

2.3. Measures

We extracted data from our electronic medical record system from all preterm infants who received surfactant via LISA procedure in the delivery room before the intervention between February 2018 and February 2020 and after the intervention from May 2020 to February 2021.

2.4. Process Measure

The process measure of our intervention was the LISA success rate. We defined LISA failure as intubation within the following 72 h, the need for a second surfactant dose, or abortion of LISA procedure due to complications. The indication for intubation was FiO_2 requirement $> 0.4\%$ or $\text{FiO}_2 > 0.3\%$ in combination with dyspnea. If a second surfactant dose was needed, it was administered via intubation, as we initially introduced LISA as part of delivery room stabilization.

2.5. Balancing Measures

We compared patient characteristics and prenatal information and analyzed in-hospital outcomes, including time on invasive and non-invasive ventilation, the duration of parenteral nutrition, and the number of red blood cell transfusions before and after the intervention to account for potential changes. We also compared therapy duration with inotropic medication, the incidence of oxygen requirement with a corrected gestational age of 36 weeks, retinopathy, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage $>$ grade II, and death between the two time periods. Figure S2 displays the aim, the key drivers, the interventions, and the process and balancing measures of this quality improvement initiative.

2.6. Statistical Analysis

Continuous variables were reported as mean \pm standard deviation (SD), categorical variables as category counts and percentages. We compared count data using the Fisher's exact tests and the Wilcoxon-test to compare continuous variables between both periods. p -values less than 0.05 were considered significant. We calculated a multivariate logistic regression model to analyze the effects of gestational age, birth weight, 5-min APGAR, mode of delivery, and lung maturation induction on LISA procedure failure. Statistical analyses were performed using R 4.1.1 (R Core Team, Vienna, Austria).

3. Results

We received a waiver for this study from the local ethics committee (WF-157/20). The data of 21 preterm infants that received surfactant via LISA before and 24 after the intervention were retrospectively analyzed. Patients were similar regarding prenatal characteristics, mode of delivery, postnatal stability, and drug dosages during stabilization in the delivery room (Table 1). However, due to the specification of our local inclusion criteria for the LISA procedure as part of the standardization process, the patients after the intervention had a significantly higher mean gestational age, birth weight, and body length. Table 1 shows details regarding the patient characteristics.

Table 1. Patient characteristics and in-hospital outcome before and after the intervention.

Variable	Before	After	p-Value	CI
	N = 21	N = 24		
Patient characteristics				
Birth weight (kg)	1073.3 ± 456.9	1277.7 ± 327.3	0.022	(−470—40)
Gestational age (weeks)	28.4 ± 2.6	29.5 ± 1.8	0.115	(−3–0)
Height (cm)	36.1 ± 4.3	38.9 ± 3.2	0.005	(−5.5—1)
Head circumference (cm)	26.0 ± 3	27.6 ± 2	0.034	(−3–0)
5/-APGAR	7.8 ± 1	8.1 ± 0.8	0.261	(−1–0)
Caffeine citrate dose in DR (mg/kg)	20.2 ± 2	19.0 ± 1.6	0.087	(0–2)
Surfactant dose (mg/kg)	193 ± 62	189 ± 48	0.882	(−33.7–32.9)
Delivery Mode				
Cesarean Section	20 (95)	22 (92)	1	(0.09–112)
Spontaneous Delivery	1 (5)	2 (8)	1	(0.08–17.4)
Multiple gestation	11 (52)	16 (67)	0.374	(0.14–2.15)
Amniotic infection	3 (14)	2 (8)	0.652	(0.19–23.9)
IUGR	5 (24)	1 (4)	0.083	(0.68–353)
SGA	6 (29)	2 (8)	0.121	(0.65–48.7)
Incomplete course of prenatal corticosteroid treatment	7 (33)	9 (38)	1	(0.2–3.4)
Less invasive surfactant administration				
Success	13 (62)	22 (92)	0.029	(0.01–0.94)
Delta FiO ₂ after LISA	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.2	0.18	(−0.16–0.03)
Medication during LISA	3 (14)	0 (0)	0.093	(0.49–Inf)
Additional surfactant administration	5 (24)	1 (4)	0.083	(0.68–353)
Intubation < 72 h after LISA	7 (33)	2 (8)	0.061	(0.85–59.4)
LISA aborted	2 (10)	0 (0)	0.212	(0.21–Inf)
Respiratory outcomes				
Invasive ventilation in the first week	7 (33)	2 (8)	0.061	(0.84–59.4)
Invasive ventilation (days)	2.4 ± 6	0 ± 0.1	0.09	(0–0.14)
Non-invasive ventilation (days)	26.7 ± 18.4	18.2 ± 12.4	0.125	(−2.37–18.7)
Additional oxygen requirement at 36 weeks of gestation	1 (5)	0 (0)	0.467	(0–Inf)
Air leak	3 (14)	1 (4)	0.326	(0–209)
Adverse outcomes				
Death	1 (5)	0 (0)	0.467	(0.03–Inf)
IVH > Grade II	0 (0)	2 (8)	0.491	(0–6.1)
NEC Surgery	1 (5)	0 (0)	0.467	(0.03–Inf)
ROP	1 (5)	0 (0)	0.467	(0.03–Inf)
Length of stay	56 ± 28.1	51.8 ± 13.2	0.937	(−11.42–16.4)

Categorical variables are shown as counts (percentage), *p*-values were calculated using a two-sided Fisher's Exact Test for Count Data, continuous variables are shown as mean ± standard deviation, *p*-values were calculated using a two-sided Wilcoxon-Test. CI: confidence interval, DR: delivery room, Inf: Infinite, IUGR: Intrauterine growth restriction, IVH: intraventricular hemorrhage, SGA: small for gestational age, NEC: necrotizing enterocolitis, ROP: retinopathy of prematurity.

We generated a process control chart to plot the LISA success rate over time before and after the intervention together with the target success rate of 75% (Figure 1). Before the intervention, the mean LISA success rate was 62%. After the intervention, the mean success rate significantly raised to 92% ($p = 0.029$) (Table 1 and Figure 1). In addition, after the intervention, significantly less mean ± SD time passed between two consecutive LISA procedures than before (11.8 ± 15.5 days vs. 36.1 ± 37.4 , $p < 0.001$).

3.1. LISA Failure Causes

We analyzed the reasons for LISA failure. Table 1 shows the percentage of patients before and after the intervention requiring additional surfactant administration, intubation < 72 h after LISA, and the cases in which the LISA procedure was aborted. After the intervention, the respective failure causes did not occur significantly less frequently. The inclusion criteria defined during the LISA procedure standardization process resulted in a significant difference regarding the mean gestational age, size, and length of patients in the two periods studied. We, therefore, calculated a logistic regression model to analyze

the influence of gestational age, birth weight, 5-min APGAR, completeness of prenatal corticosteroid course, mode of delivery, and the study period on the LISA success rate. The logistic regression identified the intervention as the sole significant predictor of a higher LISA success rate (Figure 2, $p = 0.024$). None of the other potential factors had a relevant influence on the LISA success rate in our patient population.

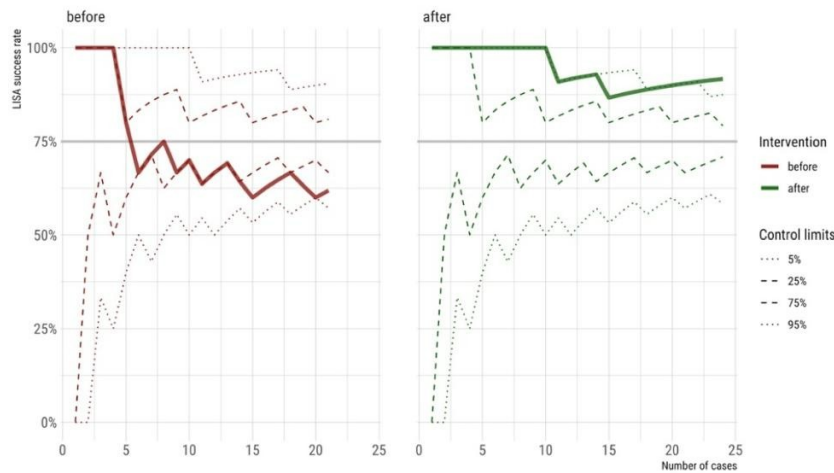


Figure 1. Process control chart: The less-invasive surfactant administration (LISA) success rates were calculated cumulatively with the respective 95% control limits using the Clopper-Pearson method. The light grey horizontal line indicates the target LISA success rate of 75%.

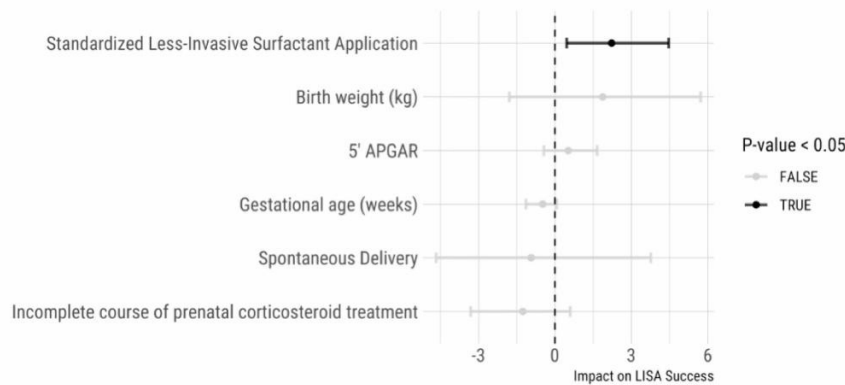


Figure 2. Logistic multivariable regression model to predict less invasive surfactant application success. Only the time point after the intervention was a significant predictor of successful less invasive surfactant application.

3.2. Balancing Measures—In-Hospital Outcomes

The comparison of the in-hospital outcome parameters before and after the intervention showed a similar mean \pm SD time on invasive ventilation, non-invasive ventilation, and length of stay. In addition, the number of transfusions 0.8 ± 1.2 vs. 0.1 ± 0.3 , ($p = 0.054$), and duration of inotropic support (0.8 ± 2.8 vs. 0.1 ± 0.4 days, $p = 0.128$) were similar. However, the duration of parenteral nutrition was significantly shorter after the intervention: 17.8 ± 7.3 vs. 14.8 ± 3.6 days ($p < 0.001$). The adverse long-term outcome parameters

were similar in both periods: high-grade intraventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis requiring surgical intervention, oxygen requirement at 36 weeks gestational age, and death (Table 1).

4. Discussion

After an intervention, we report a significant improvement in the LISA success rate, including rigorous procedure standardization and multi-professional team education. Despite strict failure criteria, we observed a consistently very high success rate of 92% successful LISA applications compared to other studies.

4.1. LISA Success

The changes in the local inclusion criteria for preterm infants qualifying for LISA (birth weight ≥ 700 g, gestational age ≥ 25 weeks) as part of the intervention resulted in more mature and heavier preterm infants on average after the intervention compared to before (Table 1). A logistic regression model showed that neither gestational age nor birth weight significantly influenced LISA success. Thus, only the timing after the intervention was critical for LISA's success (Figure 2). We conclude that the intervention led to a significant increase in the LISA success rate in our patient population.

LISA was only considered successful if no intubation was necessary within 72 h and no second surfactant dose was administered. We chose this success definition because the second surfactant dose was always administered via endotracheal intubation in our institution. Despite this stringent definition, we achieved a high mean LISA success rate of 92% after the intervention compared with other studies that reported success rates of around 75% [4] or 80% [26]. We introduced LISA as a primary surfactant replacement therapy method in preterm infants with RDS during delivery room care. LISA in the delivery room care setting could theoretically have a higher success rate than LISA in the NICU because laryngoscopy performed without medication may be easier in infants who are just born compared to those that are already a few hours old presenting with a higher muscle tone.

After the intervention, no LISA procedure had to be aborted. The training of the entire team may have led to more confidence in the handling of the necessary devices and an overall gentler initial care of the infants receiving LISA. Recent studies showed that guidelines and training of operators are helpful to implement LISA safely and successfully in daily routine [26,27].

4.2. Procedure Frequency

After the intervention, significantly less time between two LISA applications elapsed, and the success rate settled at a high level of 92% (Figure 1). Complex clinical procedures succeed more often when applied with high frequency [28]. In addition, perinatal centers with very high patient volumes often also achieve better outcomes [29]. Due to the higher LISA frequency after the intervention, the team was more practiced and confident and thus likely more successful.

4.3. Procedure Standardization

Standardization of LISA with transparent procedures, task distribution, responsibilities, stability criteria, discontinuation criteria, and a defined target group and equipment specifications, as we had established for this complex procedure, might have improved team confidence and overall performance. Given the small number of cases, the transferability of our results is limited, but there are evident effects that should be confirmed in more extensive studies. Roberts et al. reported a higher LISA success rate when clinicians with greater competence in endotracheal intubation performed the procedure [30]. In our study, the LISA procedure was performed only by senior physicians with extensive experience in endotracheal intubation of preterm infants.

4.4. Teaching Medical Procedures in Large Multi-Professional Teams

We used an educational film to train a large multi-professional NICU medical team in a uniform and resource-efficient manner within a relatively short time. Demonstration of clinical skills is superior to the simple description because they engage multiple cognitive and psychomotor skills [31]. In addition, experienced health care professionals often perform clinical skills subconsciously, which is why they often have difficulty breaking down the process into steps when teaching skills [32]. Video teaching, which allows step-by-step demonstration, is one effective way to teach complex medical skills [31]. For example, a study by Hawkes et al. reported that video teaching showing the neonatal intubation procedure and additional information improved the understanding of intubation and the time needed to perform neonatal intubation correctly [33].

4.5. Balancing Measures—In-Hospital Outcomes

We examined several in-hospital outcomes to analyze whether the intervention changed the outcome of infants who received LISA. Except for a shorter duration of parenteral nutrition after the intervention, the duration of invasive and noninvasive ventilation, the number of blood transfusions, and the duration with inotropic support were similar. Adverse events also occurred with similar frequency after the intervention compared to before (Table 1). We attribute the shorter duration with parenteral nutrition to the higher gestational age of the patients after the intervention. We conclude that the intervention did not significantly change the outcome of the infants.

4.6. Limitations

Our study has several limitations. We analyzed the outcome of patients in only one level IV university perinatal center. Thus, comparison between two time periods may potentially introduce bias. The numbers of LISA patients are relatively small, so the observations should be interpreted with caution. By defining the patient population as having a gestational age greater than 25 weeks and a minimum birth weight of 700 g, the patients in the post-intervention group were larger and had a higher gestational age. In addition, fewer patients with intrauterine growth restriction or small for gestational age received LISA. Thus, the difference between the groups could have confounded the improved LISA success rate. However, we accounted for these group differences by calculating a logistic multivariate regression model including both birth weight and gestational age as predictors. Nevertheless, we cannot exclude that infants who received LISA after the intervention were healthier than before. Finally, as we exclusively applied LISA directly after birth, our results are not directly transferable to LISA application in the NICU.

5. Conclusions

A quality improvement initiative consisting of the implementation of a highly standardized LISA approach and extensive multi-professional team training significantly improved the methods' success rate in our level IV perinatal center.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/children8121145/s1>, Figure S1: Less-invasive surfactant administration procedure standard, Figure S2: Key Driver Diagram with the Specific, Measurable, Applicable, Realistic, and Timely (SMART) Aim, the interventions, process measure and balancing measures as part of this quality improvement initiative.

Author Contributions: Conceptualization, D.S. and P.D.; Data curation, B.L. and P.D.; Formal analysis, B.L. and E.V.; Investigation, B.L.; Methodology, E.V.; Project administration, D.S.; Supervision, P.D.; Validation, B.L., C.U.E., M.W., M.E.B. and E.V.; Writing—original draft, B.L.; Writing—review & editing, C.U.E., M.W. and M.E.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Ethical review and approval were waived for this study, since only anonymized patient data were retrospectively analyzed.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: We thank the parents who allowed filming during their child's LISA procedure. In addition, we thank the entire neonatal intensive care unit team for their advice and support regarding the content of the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Dargaville, P.A.; Kamlin, C.O.; De Paoli, A.G.; Carlin, J.B.; Orsini, F.; Soll, R.F.; Davis, P.G. The OPTIMIST-A trial: Evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25–28 weeks gestation. *BMC Pediatr.* **2014**, *14*, 213. [[CrossRef](#)]
- Herting, E.; Härtel, C.; Göpel, W. Less invasive surfactant administration (LISA): Chances and limitations. *Arch. Dis. Child.-Fetal Neonatal Ed.* **2019**, *104*, F655–F659. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 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**, *177*, 1207–1217. [[CrossRef](#)]
- Göpel, W.; Kribs, A.; Ziegler, A.; Laux, R.; Hoehn, T.; Wieg, C.; Siegel, J.; Avenarius, S.; von der Wense, A.; Vochem, M.; et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* **2011**, *378*, 1627–1634. [[CrossRef](#)]
- Rigo, V.; Lefebvre, C.; Broux, I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Pediatr.* **2016**, *175*, 1933–1942. [[CrossRef](#)]
- 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**, *316*, 611–624. [[CrossRef](#)]
- Abdel-Latif, M.E.; Davis, P.G.; Wheeler, K.L.; De Paoli, A.G.; Dargaville, P.A. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2021**, *5*, Cd011672. [[CrossRef](#)]
- Bugter, I.A.L.; Janssen, L.C.E.; Dieleman, J.; Kramer, B.W.; Andriessen, P.; Niemarkt, H.J. Introduction of less invasive surfactant administration (LISA), impact on diagnostic and therapeutic procedures in early life: A historical cohort study. *BMC Pediatr.* **2020**, *20*, 421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Aldana-Aguirre, J.C.; Pinto, M.; Featherstone, R.M.; 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**, *102*, F17–F23. [[CrossRef](#)]
- Templin, L.; Grosse, C.; Andres, V.; Robert, C.D.; Fayol, L.; Simeoni, U.; Boubred, F. A Quality Improvement Initiative to Reduce the Need for Mechanical Ventilation in Extremely Low Gestational Age Neonates. *Am. J. Perinatol.* **2017**, *34*, 759–764. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Klebermass-Schrehof, K.; Wald, M.; Schwindt, J.; Grill, A.; Prusa, A.R.; Haiden, N.; Hayde, M.; Waldhoer, T.; Fuiko, R.; Berger, A. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: Impact on mortality and morbidity. *Neonatology* **2013**, *103*, 252–258. [[CrossRef](#)]
- Elbaz, Y.; Portnov, I.; Lurie-Marcu, B.; Shinwell, E.S. Minimally invasive surfactant therapy versus intubation for surfactant delivery in preterm infant with RDS: Evaluation of safety and efficacy. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* **2021**, *23*, 1–5. [[CrossRef](#)]
- Bhayat, S.; Kaur, A.; Premadeva, I.; Reynolds, P.; Gowda, H. Survey of less Invasive Surfactant Administration in England, slow adoption and variable practice. *Acta Paediatr.* **2020**, *109*, 505–510. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Beltempo, M.; Isayama, T.; Vento, M.; Lui, K.; Kusuda, S.; Lehtonen, L.; Sjörs, G.; Håkansson, S.; Adams, M.; Noguchi, A.; et al. Respiratory Management of Extremely Preterm Infants: An International Survey. *Neonatology* **2018**, *114*, 28–36. [[CrossRef](#)]
- Klotz, D.; Porcaro, U.; Fleck, T.; Fuchs, H. European perspective on less invasive surfactant administration—a survey. *Eur. J. Pediatr.* **2017**, *176*, 147–154. [[CrossRef](#)]
- Cornette, L.; Mulder, A.; Debeer, A.; Malfilâtre, G.; Rigo, V.; Cools, F.; Danhaive, O. Surfactant use in late preterm infants: A survey among Belgian neonatologists. *Eur. J. Pediatr.* **2021**, *180*, 885–892. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Dargaville, P.A.; Aiyappan, A.; Cornelius, A.; Williams, C.; De Paoli, A.G. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch. Dis. Child.-Fetal Neonatal Ed.* **2011**, *96*, F243–F248. [[CrossRef](#)]
- Sweet, D.G.; Carnielli, V.; Greisen, G.; Hallman, M.; Ozek, E.; Te Pas, A.; Plavka, R.; Roehr, C.C.; Saugstad, O.D.; Simeoni, U.; et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome—2019 Update. *Neonatology* **2019**, *115*, 432–450. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- De Luca, D.; Shankar-Aguilera, S.; Centorrino, R.; Fortas, F.; Yousef, N.; Carnielli, V. P. Less invasive surfactant administration: A word of caution. *Lancet Child. Adolesc. Health* **2020**, *4*, 331–340. [[CrossRef](#)]

20. Dekker, J.; Lopriore, E.; van Zanten, H.A.; Tan, R.; Hooper, S.B.; Te Pas, A.B. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: A randomised controlled trial. *Arch. Dis. Child.-Fetal Neonatal Ed.* **2019**, *104*, F378–F383. [[CrossRef](#)]
21. Herting, E.; Härtel, C.; Göpel, W. Less invasive surfactant administration: Best practices and unanswered questions. *Curr. Opin. Pediatr.* **2020**, *32*, 228–234. [[CrossRef](#)]
22. Herting, E. Less Invasive Surfactant Administration (LISA)—Ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. *Early Hum. Dev.* **2013**, *89*, 875–880. [[CrossRef](#)]
23. Ng, E.H.; Shah, V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatr. Child. Health* **2021**, *26*, 35–49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Vento, M.; Bohlin, K.; Herting, E.; Roehr, C.C.; Dargaville, P.A. Surfactant Administration via Thin Catheter: A Practical Guide. *Neonatology* **2019**, *116*, 211–226. [[CrossRef](#)]
25. Ogrinc, G.; Mooney, S.E.; Estrada, C.; Foster, T.; Goldmann, D.; Hall, L.W.; Huizinga, M.M.; Liu, S.K.; Mills, P.; Neily, J.; et al. The SQUIRE (Standards for QUality Improvement Reporting Excellence) guidelines for quality improvement reporting: Explanation and elaboration. *Qual. Saf. Health Care* **2008**, *17*, i13–i32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Williamson, S.L.; McDermott, H.; Gowda, H. Implementing less invasive surfactant administration on a neonatal unit. *Arch. Dis. Child. -Educ. Pract.* **2021**. [[CrossRef](#)]
27. Szczapa, T.; Hoż ejowski, R.; Krajewski, P. Implementation of less invasive surfactant administration in clinical practice-Experience of a mid-sized country. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0235363. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. van Sambeeck, S.J.; van Kuijk, S.M.J.; Kramer, B.W.; Vermeulen, P.M.; Vos, G.D. Endotracheal intubation skills of pediatricians versus anesthetists in neonates and children. *Eur. J. Pediatr.* **2019**, *178*, 1219–1227. [[CrossRef](#)]
29. Marlow, N.; Bennett, C.; Draper, E.S.; Hennessy, E.M.; Morgan, A.S.; Costeloe, K.L. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: The EPICure 2 study. *Arch. Dis. Child.-Fetal Neonatal Ed.* **2014**, *99*, F181–F188. [[CrossRef](#)]
30. Roberts, C.T.; Halibullah, I.; Bhatia, R.; Green, E.A.; Kamlin, C.O.F.; Davis, P.G.; Manley, B.J. Outcomes after Introduction of Minimally Invasive Surfactant Therapy in Two Australian Tertiary Neonatal Units. *J. Pediatr.* **2021**, *229*, 141–146. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Burgess, A.; van Diggele, C.; Roberts, C.; Mellis, C. Tips for teaching procedural skills. *BMC Med. Educ.* **2020**, *20*, 458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Wall, D.; McAleer, S. Teaching the consultant teachers: Identifying the core content. *Med. Educ.* **2000**, *34*, 131–138. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Hawkes, C.P.; Walsh, B.H.; Ryan, C.A.; Dempsey, E.M. Smartphone technology enhances newborn intubation knowledge and performance amongst paediatric trainees. *Resuscitation* **2013**, *84*, 223–226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

1. Darstellung der Publikation

1.1 Einleitung

Die folgende Arbeit beruht auf dem zuvor genannten Artikel „Improved Less Invasive Surfactant Administration Success in Preterm Infants after Procedure Standardization“, welcher im Dezember 2021 in dem Open-Access-Journal „Children“ erschienen ist. Children ist eine Schweizer Fachzeitschrift für Pädiatrie, welche im Jahr 2012 gegründet wurde. Der 5-Jahres Impact-Faktor lag 2020 bei 3,091. Der Artikel durchlief das international anerkannte wissenschaftliche Peer-Review-Verfahren.

Das Atemnotsyndrom (RDS; *engl.*: respiratory distress syndrom) ist eine häufige Erkrankung des Frühgeborenen und kann mit Komplikationen, wie z.B. einen Pneumothorax oder der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), einhergehen. Dabei kommt es aufgrund einer mangelnden Produktion von Surfactant zu einer verminderten Oberflächenspannung in den terminalen Atemwegen. Dies wiederum begünstigt einen Kollaps der Alveolen. Die somit erhöhte Gefahr der Bildung von Atelektasen bedarf einer effektiven Therapie, welche sowohl endogen (durch die Lungenreifeinduktion mittels Kortikosteroiden, antenatal), als auch exogen (intratracheale Surfactantgabe, postnatal) erfolgen kann. Infolge dieser Lungenunreife kann es zu langen Episoden der invasiven mechanischen Ventilation (IMV) kommen, welche mit hohen Beatmungsdrücken einhergehen können. Langfristig kann dies zu irreversiblen Schäden der Lunge führen und so die Entwicklung einer BPD begünstigen.

Die Therapie mit exogenem Surfactant bildet dabei eine wichtige Säule in der Behandlung des akuten RDS.

Ende der 1980er Jahre wies Horbar et al. darauf hin, dass Frühgeborene mit einem Atemnotsyndrom von einer Therapie mit Surfactant profitieren können (Horbar, Soll et al. 1989). Für die Applikation wurden die betroffenen Kinder intubiert. Anschließend wurde das Medikament über den Trachealtubus in die Lungen eingebracht.

In den letzten Jahrzehnten nahm die nicht-invasive Beatmung (NIV) eine immer größer werdende Rolle in der Versorgung von Früh- und Neugeborenen ein (Behnke, Lemyre et al. 2019). Dabei stellte sich früh heraus, dass die Vermeidung einer IMV das Outcome der Patienten positiv beeinflusst (Finer 2006). Durch weniger invasive Interventionen, wie die InSurE-Methode (**I**ntubation, **S**urfactant, **E**xtubation) oder die LISA-Methode (**L**ess-**I**nvasive-**S**urfactant-**A**dministration), kann die Beatmungszeit reduziert oder sogar verhindert werden (Göpel, Kribs et al. 2011). Bei diesen Methoden steht besonders die kurze Dauer der Manipulation des Atemweges im Vordergrund. Die InSurE -Methode beinhaltet eine temporäre Intubation, welche es ermöglicht, das Surfactant über mehrere Minuten endotracheal zu applizieren. Anschließend wird der Tubus bei einer adäquaten Respiration wieder entfernt. Dies ermöglicht eine effektive Atemwegssicherung während der gesamten Prozedur. Allerdings wird für den Moment der Intervention eine positive Druckbeatmung benötigt. Wurde das Surfactant erfolgreich appliziert, kann eine NIV, z.B. mit nCPAP (**n**asal **C**ontinuous **P**ositive **A**irway **P**ressure), zur weiteren Atemunterstützung erfolgen. Demgegenüber bietet die LISA-Methode einen entscheidenden Vorteil: Während der Intervention wird eine Trachealsonde mit einem kleineren Lumen eingeführt. Diese ermöglicht eine Spontanatmung des

Frühgeborenen, welche durch eine nCPAP-Beatmung unterstützt werden kann. Über den Katheter erfolgt anschließend über mehrere Minuten die Gabe des Surfactants. Eine Überdruckbeatmung, wie es bei einer Intubation nötig wäre, kann so vermieden werden.

Diese beiden Methoden bildeten in der Vergangenheit die Grundpfeiler der minimalinvasiven Surfactant-Therapie des RDS (Dargaville, Kamlin et al. 2014).

Erste Erfahrungen zur Umsetzung der LISA-Methode gab es bereits zu Beginn der 1990er Jahre aus Dänemark (Herting, Härtel et al. 2019).

In Deutschland berichteten Kribs et al. Anfang der 2000er Jahre über Beobachtungen zur Umsetzbarkeit und Effektivität der LISA-Methode gegenüber historischen Vergleichsgruppen (Kribs, Pillekamp et al. 2007). Die Kölner Arbeitsgruppe befasste sich mit dem Problem, dass sie sich bei der Versorgung von Frühgeborenen mit RDS zwischen dem anspruchsvollen und zugleich invasiven Atemwegsmanagement via Tubus oder der Zurückhaltung der Intubation und somit dem Verzicht der Surfactant-Gabe entscheiden mussten. Einerseits ermöglichte die invasive Versorgung die Option, das Surfactant endotracheal zu verabreichen, andererseits implizierte dies die Gefahr einer längeren mechanischen Beatmung mit unklarem bronchopulmonalen Outcome. Um das Problem zu lösen, wurde die InSurE-Methode so überarbeitet, dass für die Administration des Surfactants lediglich ein kleiner endotrachealer Katheter benötigt wurde. Dadurch wurde der Erhalt der Spontanatmung ermöglicht, welche bei Bedarf durch eine CPAP-Beatmung unterstützt werden konnte. Eine Intubation erfolgte nur beim Versagen der Maßnahme. Während des Beobachtungszeitraumes kam es zu einem Rückgang der Intubationsrate um ein Drittel und somit zu einer Reduzierung des Bedarfs einer mechanischen Ventilation. Diese Erkenntnis verdeutlichte den Vorteil des weniger invasiven Prozedere durch LISA im Vergleich zum InSurE-Verfahren. Mehrere Studien und Metaanalysen bestätigten, dass die LISA-Methode der InSurE-Methode in Bezug auf geringere mechanische Beatmungszeiten und dem kombinierten Outcome von Tod oder BPD überlegen ist (Isayama, Iwami et al. 2016, Rigo, Lefebvre et al. 2016, Langhammer, Roth et al. 2018, Abdel-Latif, Davis et al. 2021). Zusätzlich können therapiebedingte Maßnahmen, wie z.B. Röntgen-Thoraxaufnahmen oder Blutgasanalysen, durch die LISA-Methode reduziert werden (Bugter, Janssen et al. 2020). Durch einen effektiveren Therapieablauf können so stressvolle Interventionen vermieden werden, was gerade bei einer vulnerablen Patientengruppe, wie den Frühgeborenen, von großer Bedeutung ist.

Bei der Literaturrecherche zeigte sich eine hohe Varianz der Strategien zum RDS-Management - besonders in Bezug auf die LISA-Technik (Klotz, Porcaro et al. 2017). Der Mangel an Standardisierung und Leitlinien führte vermutlich dazu, dass der Begriff LISA ein breites Spektrum an unterschiedlichen Ansätzen in Bezug auf verschiedene Surfactant-Katheter, Surfactant-Dosis, Atemüberwachung, Patientenlagerung und Prämedikationsschemata beinhaltete. Zusätzlich gab es kritische Meinungen, welche die LISA-Methode generell als therapeutisches Konzept in Frage stellen, da sie die Datenlage für unzureichend halten (De Luca, Shankar-Aguilera et al. 2020). Misserfolgsraten von bis zu einem Viertel verdeutlichen diese Problematik (Herting 2013).

Im Jahr 2016 haben wir die LISA-Methode in unserem Level-1 Perinatalzentrum eingeführt, um Frühgeborenen mit RDS im Kreißsaal zu stabilisieren. Zu diesem Zeitpunkt waren in Deutschland keine zugelassenen LISA-Katheter verfügbar. Die Durchführung der Intervention erfolgte dabei individuell in Abhängigkeit von dem

ausführenden Neonatologen. Mehrere verschiedene Magensonden wurden als LISA-Katheter verwendet. Der binasale und mononasale CPAP wurde unterschiedlich eingestellt. Es gab keine Standardisierung hinsichtlich der Einschlusskriterien für Patienten, Material, Medikation oder Abbruchkriterien. Diese Bedingungen führten zu einer Unzufriedenheit im Team bei der LISA-Durchführung und ließen deshalb am Erfolg der Methode zweifeln.

Ausgehend von dieser Situation wollte das Team die Versorgungsqualität bei der Anwendung von LISA bei Frühgeborenen mit RDS durch einen strukturierten Standardisierungsprozess verbessern. Das Ziel der Initiative war eine LISA-Erfolgsrate von $\geq 75\%$ innerhalb von 12 Monaten zu erreichen.

1.2 Material und Methoden

Unser Studienaufbau orientierte sich an dem international bekannten und sektorenübergreifenden „PDSA-Zyklus“ (**P**lan **D**o **S**tudy **A**ct). Dieses Modell ermöglichte uns, die Qualitätsverbesserung zu strukturieren und zu koordinieren.

Zu Beginn stand die Identifikation von Problemfeldern, dem Verbesserungspotential und die Formulierung eines so genannten „Smart Aims“ – dem Hauptziel – im Vordergrund. Ein multiprofessionelles Team, bestehend aus den beteiligten Berufsgruppen der Frühgeborenenversorgung übernahm die Koordination der Initiative. Die Aufgabe des Teams bestand in der Erfassung der primären Problematik und des aktuellen Kenntnisstandes zur Durchführung der LISA-Methode. Hier lag vor allem die Befragung der beteiligten Berufsgruppen und die Ausarbeitung der Verbesserungsvorschläge im Vordergrund. Das Ergebnis war ein individuelles und vom Anwender abhängiges Prozedere. Es gab Unklarheiten bei den Patienteneinschlusskriterien, der Materialauswahl oder den genauen Abläufen der Prozedur. Deshalb sollte ein Konzept erarbeitet werden, um die Erfolgsquote der LISA-Methode zu optimieren. Ein interdisziplinäres Team erstellte hierfür ein standardisiertes LISA-Konzept, welches durch die Erstellung von Schulungsmaterial ergänzt wurde. Nach gemeinsamen Diskussionen und Testversuchen an Atemwegssimulatoren wurde ein Lehrfilm einer LISA-Versorgung im Kreissaal für Schulungszwecke erstellt. Die Standardisierung des LISA-Prozedere und das interdisziplinäre Schulungsprogramm bildeten somit die zentralen Faktoren unserer Arbeit (Abb. 1).



Abbildung 1. Key-Driver-Diagramm, welches das Hauptziel (Smart Aim), die Schlüsselrollen (Key Drivers) und die notwendigen Interventionen der Studie zusammenfasst.

Während der Übung am Simulator wurde die genaue Aufgabenverteilung im Kreißaal, die räumliche Anordnung von Personen und Materialien, die Art der Überwachung und die Positionierung der Patienten festgelegt. Außerdem wurde ein LISA-Katheter aus mehreren alternativen Produkten bestimmt (LISAcath®, Chiesi, Hamburg, Deutschland). Bei den Surfactantpräparaten wurde das Produkt von Curosurf® (Chiesi, Hamburg, Deutschland) ausgewählt. Darüber hinaus einigte sich das Team auf definierte Einschlusskriterien für Kinder, die für das LISA-Verfahren in Frage kamen (Geburtsgewicht ≥ 700 g, Gestationsalter $\geq 25 + 0$ Wochen) und auf klar festgelegte Abbruchkriterien (Intubation innerhalb 72 Std. nach LISA, Gabe einer zweiten Surfactantdosis nach LISA, Abbruch der LISA-Prozedur aufgrund von Komplikationen). Das Schulungsmaterial umfasste u.a. einen Demonstrationsfilm der standardisierten LISA-Erstversorgung und laminierte Standard-Taschenkarten (Abb. 2).

Procedure Standard

Less Invasive Surfactant Administration – LISA

1. Aims

- Surfactant administration during spontaneous breathing
- Stress reduction
- Optimized thermal management

2. Inclusion Criteria

- $\geq 25+0 - 33+6$ weeks of gestation
- ≥ 700 g birth weight
- Spontaneous breathing after 10–15 minutes under CPAP
- $FI_{O_2} > 0.4$, or $FI_{O_2} > 0.3$ *and* dyspnea
- $SpO_2 \geq 90\%$, max. $FI_{O_2} 0.7$

3. Preparation (see checklists)

- Thermal management (doors closed)
- Resuscitation unit (Fig. 1A)
- Plastic sheet
- Hygiene measures: always: mouth guard, sterile gloves for intubation; for ≤ 28 weeks gestation: additional gown.
- Caffeine citrate 20 mg/kg body weight as a short infusion over 5 min.
- CPAP 8 L/min, Flow, PEEP 10 cmH₂O
- Set FI_{O_2} 0.21-0.3
- Preparation of LISA table (Fig. 1B)
- Mononasal CPAP: shorten tube to 10 cm (sterile) (Fig. 1C)

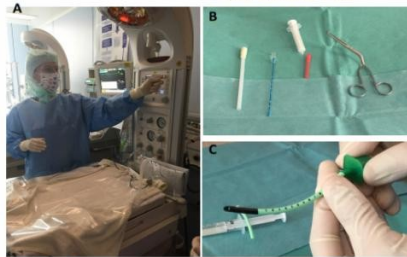


Figure 1: A: Preparation of resuscitation unit (nursing team), B: Preparation of sterile LISA material (physician team), C: Shorten tube to 10 cm (physician team).

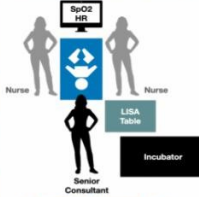


Figure 2: Distribution of tasks

4. Team Briefing

- Medical history
- Patient information
- Expected risks
- Precise allocation of tasks (Fig. 2)
- Plan alternative(s) to LISA procedure

Optimal timing of LISA



What happens next?

- Gastric tube (~minute 30)
- Binasal CPAP (~minute 35)
- Transfer to the incubator (~minute 40)
- Contact with parents (~minute 50)
- Transport to the NICU (~minute 60)

NICU

- Chest radiography
- Early tCO_2/IO_2 monitoring
- blood gas analysis

Abortion criteria

- Apnea > 30 sec.
- Desaturation < 50% for > 30 sec.
- Bradycardia < 80/min. for > 30 sec.
- $FI_{O_2} > 0.7$
- No safe laryngoscopy possible
- Difficulty with LISA catheter placement
- Clinical discretion of the senior consultant

Consent for publication from patient's parents and staff have been obtained.

Abbildung 2. LISA-Standard. Der obere Teil der Graphik betrifft den Zeitpunkt vor der Surfactantgabe: 1. Ziel während der Versorgung 2. Einschlusskriterien 3. Vorbereitung 4. Teambesprechung mit Aufgabenverteilung. Der untere Teil der Graphik beinhaltet die optimale Abfolge der LISA-Versorgung, die Nachsorge und die definierten Abbruchkriterien.

Die Schulungen wurde in dem Zeitraum vom Februar 2020 bis April 2020 durchgeführt. Während des Zeitraums gab es einen permanenten Austausch mit den beteiligten Personen. Feedback und Verbesserungsvorschläge konnten so regelmäßig in die Entwicklung eingebracht werden.

Der Beobachtungszeitraum wurde vom Februar 2018 bis Februar 2021 festgelegt. Die präinterventionelle Vergleichsgruppe beinhaltete dabei alle Patienten, die eine LISA-Versorgung in dem Zeitraum vom Februar 2018 bis Februar 2020 erhielten.

Die Interventionsgruppe umfasste alle Frühgeborenen im Zeitraum vom Mai 2020 bis Februar 2021, welche Surfactant mittels der LISA-Methode erhielten. Während der Schulungsphase (Februar 2020 - April 2020) wurden keine LISA-Versorgungen durchgeführt.

Im Rahmen der Studie wurden die Patienten der Interventionsgruppe mit einer historischen Patientengruppe verglichen. Dabei lag der Fokus der Analyse auf eine mögliche Veränderung der LISA-Erfolgsquote. Dafür wurde der LISA-Misserfolg durch harte Kriterien definiert. Als Misserfolg werteten wir eine Intubation innerhalb der folgenden 72 Stunden nach LISA-Versorgung, die Gabe einer zweiten Surfactant-Dosis oder den Abbruch des LISA-Verfahrens aufgrund von Komplikationen. Wenn eine zweite Surfactant-Dosis erforderlich war, wurde sie mittels Intubation verabreicht, da LISA zunächst als Teil der Stabilisierung im Kreißaal integriert wurde und eine LISA-Versorgung auf der neonatologischen Intensivstation vorerst nicht vorgesehen war.

Zusätzlich verglichen wir Patientenmerkmale, pränatale Informationen, die Dauer der invasiven und nicht-invasiven Beatmung, die Dauer der parenteralen Ernährung und die Anzahl der Erythrozytenkonzentrate vor und nach der Intervention. Ebenfalls prüften wir die Ergebnisse auf relevante Unterschiede bezüglich der Therapiedauer mit inotropen Medikamenten, dem Auftreten von Sauerstoffbedarf bei einem korrigierten Gestationsalter von 36 Wochen, Retinopathien, nekrotisierenden Enterokolitiden, intraventrikulären Blutungen > Grad I und der Anzahl von Todesfällen in beiden Gruppen.

Die statistische Auswertung wurde mit der statistischen Programmiersprache R 4.1.1. (R Core Team, Wien, Österreich) durchgeführt.

Für die Datenanalyse der dichotomen Merkmale beider Gruppen nutzten wir den exakten Test nach Fisher. Für den Vergleich der kontinuierlichen Variablen wurde der Wilcoxon-Test genutzt. P-Werte von weniger als 0,05 wurden als signifikant angesehen. Um die möglichen Auswirkungen mehrerer potenzieller Einflussgrößen (Prädiktoren) auf die Erfolgsrate zu analysieren, berechneten wir ein multivariates logistisches Regressionsmodell. Dabei wurden die Prädiktoren Gestationsalter, Geburtsgewicht, 5-min APGAR, die Entbindungsart und die Lungenreifeinduktion beider Gruppen berücksichtigt.

1.3 Ergebnisse

Über den gesamten Beobachtungszeitraum von drei Jahren lagen die Daten von 45 Patienten, welche Surfactant über die LISA-Methode appliziert bekamen, vor. Dabei erhielten 21 Frühgeborene Surfactant vor der Intervention und 24 Frühgeborene danach. Die Patienten waren hinsichtlich ihrer pränatalen Charakteristika, wie der Art der Entbindung, der postnatalen Stabilität und der Medikamentendosierung während der Stabilisierung im Kreißaal ähnlich. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in dem Geburtsgewicht ($1073\text{g} \pm 456.9\text{g}$ vorher vs. $1277.7\text{g} \pm 327.3\text{g}$ nachher, $p < 0.022$), der Körperlänge ($36.1\text{cm} \pm 4.3\text{cm}$ vorher vs. $38.9\text{cm} \pm 3.2\text{cm}$ nachher, $p < 0.005$) und dem Kopfumfang ($26.0\text{cm} \pm 3\text{cm}$ vorher vs. $27.6\text{cm} \pm 2\text{cm}$ nachher, $p < 0.034$).

Um einen Einfluss der unterschiedlichen Reifeparameter auf das Ergebnis auszuschließen, wurde ein multivariates logistisches Regressionsmodell durchgeführt. Dabei wurde das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, der 5-Minuten-APGAR-Score, der Geburtsmodus, die Lungenreifeinduktion und der Zeitpunkt der

erfolgreichen LISA-Durchführung berücksichtigt. Das Regressionsmodell konnte nachweisen, dass nur der Zeitpunkt der Intervention signifikant entscheidend war für die verbesserte Erfolgsquote (Abb. 3).

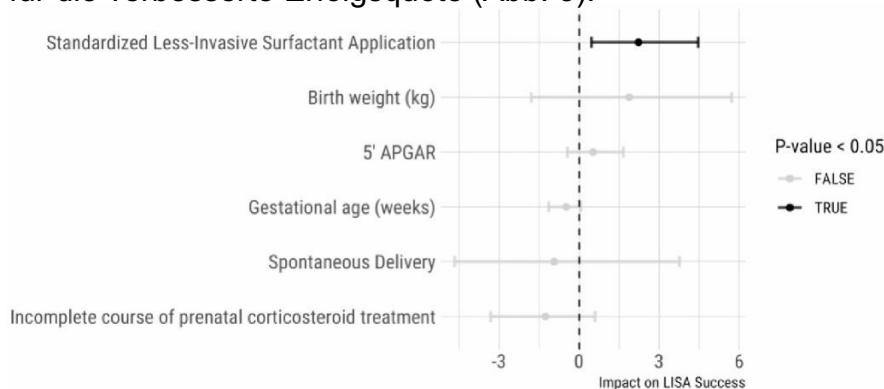


Abbildung 3. Multivariate logistische Regression zur Vorhersage des LISA Erfolgs. Nur der Zeitpunkt nach der Intervention war ein signifikanter Prädiktor für eine erfolgreiche LISA-Durchführung.

Um die LISA-Erfolgsquoten im Zeitverlauf vor und nach der Intervention darzustellen, wurde ein sogenanntes Process Control Chart erstellt (Abb. 4). Diese zeigte eine signifikante Verbesserung der Erfolgsrate von 62 % vor der Intervention auf 92 % nach der Intervention ($p = 0.029$). Außerdem verkürzte sich der Zeitraum zwischen zwei LISA-Versorgungen in der Interventionsgruppe hochsignifikant (11.8 ± 15.5 Tage vs. 36.1 ± 37.4 Tage, $p < 0.001$). Dieser deutliche Unterschied wies auf einen Trend der Zunahme von LISA-Anwendungen in der Interventionsgruppe hin.

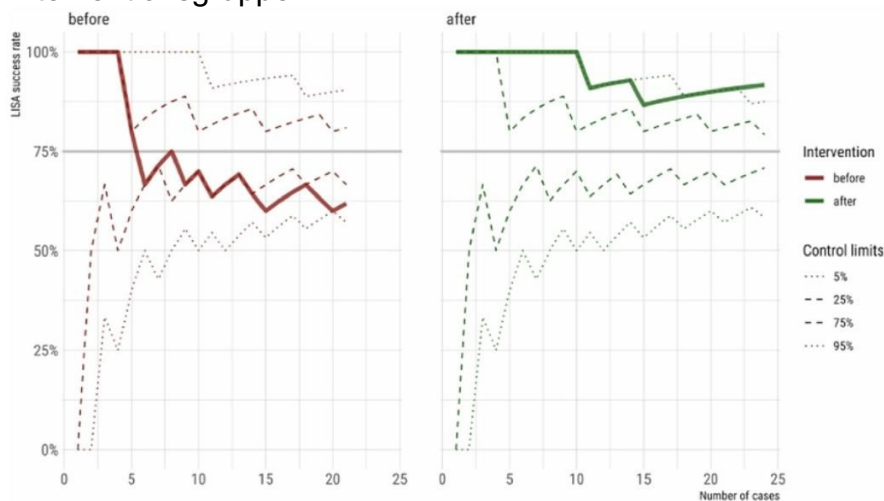


Abbildung 4. Process control chart: Die Erfolgsraten der less invasive surfactant administration (LISA) wurden kumulativ mit den jeweiligen 95 %-Kontrollgrenzen nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Die hellgraue horizontale Linie zeigt die angestrebte LISA-Erfolgsrate von 75 % an.

Bei der Analyse der LISA-Misserfolge zeigte sich kein relevanter Unterschied in beiden Gruppen. Eine signifikante Reduzierung einzelner Fehlerkriterien (zusätzliche Surfactant-Gabe benötigt, eine Intubation < 72 h nach LISA, Abbruch des Prozedere) konnten wir nicht nachweisen.

Der Vergleich weiterer Parameter, wie bspw. die nicht-/invasiven Beatmungszeiten oder die Dauer des Krankenhausaufenthalts, zeigte keine signifikanten Veränderungen zwischen den beiden Gruppen. Einzig der Zeitraum der parenteralen Ernährung war signifikant niedriger in der Interventionsgruppe (14.8 ± 3.6 Tage vs. 17.8 ± 7.3 Tage, $p < 0.001$).

1.4 Diskussion

Nach strenger Standardisierung der „less invasive surfactant administration“, in Kombination mit einem multiprofessionellem Teamtraining, verbesserte sich die Erfolgsrate der Methode signifikant auf 92 %.

Zweifellos ist die LISA-Methode eine anspruchsvolle Technik, bei der eine Vorerfahrung im Bereich der endotrachealen Intubation ein Vorteil sein kann (Roberts, Halibullah et al. 2021). Demgegenüber stehen weitere Faktoren, welche das Ergebnis von LISA-Versorgungen möglicherweise beeinflussen. So kann bspw. ein Unterschied von wenigen Wochen des Gestationsalters einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome zu Folge haben (Kribs, Roll et al. 2015). Hierbei ist zu beachten, dass bei Frühgeborenen bereits kleine Unterschiede im Geburtsgewicht oder dem Gestationsalter eine Veränderung der physiologischen Reife bedingen können (Pena, Teberg et al. 1988, Engoren, Courtney et al. 2009).

Nach der Einführung des standardisierten LISA-Verfahrens in unserem Perinatalzentrum deuteten einige der Patientenparameter (Geburtsgewicht, Körpergröße, Kopfumfang) darauf hin, dass in der Interventionsgruppe die Kinder größer und somit reifer waren als in der Vergleichsgruppe. Aufgrund dieser möglichen Selektionsbias könnte es zu einer Stichprobenverzerrung gekommen sein. Mit Hilfe eines multivariaten logistischen Regressionsmodells konnte ein potenzieller Einfluss verschiedener Prädiktoren auf den LISA Erfolg statistisch ausgeschlossen werden. Das Modell ergab, dass die unterschiedlichen Patientencharakteristika keinen signifikanten Einfluss auf den Erfolg der Methode hatten, sondern lediglich der Zeitpunkt der Intervention entscheidend war. Damit konnte allerdings nicht geklärt werden, bei welchen Grenzwerten bestimmter Patientencharakteristika ein erhöhtes Risiko des Therapiemisserfolgs vorlag. Zukünftige prospektive Langzeitstudien von LISA-Versorgungen könnten hier für mehr Klarheit bei dem Outcome von Frühgeborenen mit bspw. unterschiedlichen Gestationsalter und Geburtsgewicht sorgen. Dadurch könnten zukünftig evidenzbasierte Grenzwerte die Entscheidung erleichtern, bei einem erhöhten Risiko des LISA-Misserfolgs eine primäre Intubation anzustreben.

Des Weiteren konnte eine signifikante Verkürzung des Zeitraums zwischen zwei LISA-Versorgungen in der Interventionsgruppe beobachtet werden (11.8 ± 15.5 Tage vs. 36.1 ± 37.4 Tage, $p < 0.001$). Dies wirft die Frage auf, inwieweit der alleinige Frequenzanstieg der LISA-Prozeduren für den Erfolg verantwortlich ist. Durch die vermehrte Anwendung von LISA ist auch die Erfahrung in der Durchführung gestiegen. Van Sambeek und Kollegen berichteten, dass der Erfolg einer neonatologischen Intubation von der Erfahrung des Anwenders abhängig sein

kann (van Sambeek, van Kuijk et al. 2019). Diese Schlussfolgerung ist nur bedingt auf unsere Studie anwendbar, da sich die Methoden der Intubation und der LISA-Durchführung in einigen Aspekten, wie z.B. der Tubusgröße, unterscheiden. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass die vermehrte Anwendung von LISA in der Interventionsgruppe einen positiven Einfluss auf unser Ergebnis hatte. Durch die steigende Anzahl von LISA-Versorgungen und der damit verbundenen Integration des Verfahrens in die klinische Routine wird so ein vertrauter Umgang mit diesem komplexen Verfahren im Team begünstigt. Neben der gesteigerten Anwendung spielte auch das Standardisierungsverfahren von LISA eine wichtige Rolle. Dabei konnte sowohl die strukturierte Vorbereitung im simulierten Setting als auch die Schulung mit Videomaterial und Handlungsanweisungen mit zur Erfolgsverbesserung des LISA-Verfahrens beitragen. Weitere Studien unterstützen die Aussage, dass die praktische Schulung positiv auf den Verlauf der LISA-Methode einwirken kann (Szczała, Hożejowski et al. 2020, Williamson, McDermott et al. 2021).

Da sowohl die praktische Umsetzung von LISA als auch die Erhöhung der LISA-Fallzahlen in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Standardisierungsprozess standen, ist eine Unterscheidung des Anteils beider Einflussgrößen am Erfolg nicht möglich.

Der Fokus des LISA-Standards lag besonders auf den neu definierten Einschlusskriterien und auf der strukturierten Anleitung für dieses komplexe Verfahren. Das Ziel lautete deshalb, durch eine detaillierte Handlungsanweisung eine sicherere und etablierte Performance im Team zu erreichen. Wie zuvor berichtet, kann bei einer anspruchsvollen Technik, wie der neonatologischen Intubation, der Erfolg von der Erfahrung des Anwenders abhängig sein (van Sambeek, van Kuijk et al. 2019). In unserer Studie führten ausschließlich Ärzte ab einem Oberarztstatus die LISA-Methode durch. Aufschlüsse über den Einfluss der individuellen Vorerfahrungen auf den Erfolg des LISA-Standards ließ unsere Studie – aufgrund des Studiendesigns – nicht zu.

Eine multizentrische Studie, welche die individuellen Kenntnisstände der einzelnen Fachärzte berücksichtigt, könnte diese Einflussgröße besser analysieren.

Bei dem Vergleich zwischen den Outcome-Parametern der beiden Patientengruppen, kam es zu keinen eindeutigen Unterschieden. Lediglich die niedrigere Dauer der parenteralen Ernährung in der Interventionsgruppe war signifikant. Eine mögliche Erklärung dafür geben die Patientendaten der Interventionsgruppe, welche einen signifikanten Unterschied in der Größe und dem Gewicht zu der Vergleichsgruppe zeigten. Der Unterschied in der Reife der Frühgeborenen kann sich so in der Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung widerspiegeln. Da die Dauer der parenteralen Ernährung diversen Einflussfaktoren unterliegt, lässt sich aber eine sichere Aussage zu der Veränderung nicht durch unsere Studie treffen.

Zu dem respiratorischen Outcome konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Da die Vermeidung einer IMV zu einem besseren Überleben der Patienten ohne BPD beiträgt (Fischer and Bühner 2013) und die erfolgreiche Applikation von Surfactant die respiratorische Morbidität senkt (Gortner, Schüller et al. 2018), wäre auch hier, hinsichtlich verschiedener respiratorischer Verlaufparameter, interessant, ob es zu einer signifikanten Veränderungen durch

die Intervention kam. Die Ergebnisse zeigten eine Tendenz, dass die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung reduziert werden konnte (33% vor Intervention vs. 8% nach Intervention, $p = 0.061$). Allerdings wurde hier eine statistische Signifikanz knapp verfehlt. Ergänzend zu den IMV-Zeiten ist auch der Bedarf von Sauerstoff in der korrigierten 36. SSW ein bedeutsamer Parameter, da dieser für die Diagnosestellung der BPD wichtig ist (Jobe and Bancalari 2001). Hier sollten zukünftige Studien, welche diese Aspekte bei der standardisierten LISA-Versorgung berücksichtigen, mit Hilfe größerer Patientendaten mehr Aufschluss über das respiratorische Outcome geben.

1.4.1 Limitationen

Die hier beschriebene Studie hat folgende Limitationen:

Die Einführung des strukturierten LISA-Standards erfolgte 2020 in unseren Level-1-Perinatalzentrum. Da LISA ausschließlich im Kreissaal angewendet wurde, ist eine direkte Übertragung der Studienerkenntnisse auf die Neugeborenenintensivstation nicht möglich. Ebenso wird die externe Validität der Ergebnisse auf andere Perinatalzentren durch das monozentrische Studiendesign stark reduziert. Bereits ein Unterschied des Levels zwischen verschiedenen Perinatalzentren kann zu einem Unterschied im Outcome bei der Versorgung von Frühgeborenen führen (Marlow, Bennett et al. 2014). Zur Aussage über die Übertragbarkeit des LISA-Konzepts auf anderen Perinatalzentren und der möglichen Erfolgsverbesserung wäre ein multizentrisches Studiendesign notwendig.

Zusätzlich muss beachtet werden, dass die Interventionsgruppe mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen wurde, wodurch es zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen kann. Hinzu kommt die geringe Patientenzahl beider Vergleichsgruppen. Trotz der erreichten statistischen Signifikanz muss dies bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden. Des Weiteren kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede einiger Patientencharakteristika beider Gruppen zu einer Ergebnisverzerrung führten. Die Kinder in der Interventionsgruppe waren größer und schwerer als in der Vergleichsgruppe. Das multivariate Regressionsmodell berücksichtigte jedoch den Einfluss wichtiger Prädiktoren.

Trotz der genannten Einschränkungen konnte mit der vorgestellten Studie gezeigt werden, dass eine strukturierte Standardisierung des LISA-Prozederes in Kombination mit einem multiprofessionellen Schulungsprogramm zu einer signifikanten Verbesserung der LISA-Erfolgsrate führte. Aufgrund der geringen Fallzahl sind die berichteten Beobachtungen mit Vorsicht zu interpretieren.

1.5 Ausblick

Seit den 1980er Jahren wird Surfactant erfolgreich zur Behandlung des RDS bei Frühgeborenen angewendet (Halliday 2008). Zusätzlich hat sich in den letzten zwei Dekaden gezeigt, dass durch die generelle verbesserte Versorgung die Mortalität von Frühgeborenen unter der 32. SSW deutlich reduziert wurde (Grisaru-Granovsky, Reichman et al. 2014). Trotz dieser positiven Entwicklung gibt es die Beobachtung, dass die Rate von extremen Frühgeborenen mit einer BPD in den letzten Jahren zunahm (Stoll, Hansen et al. 2015). Allerdings kann mit Hilfe weniger invasiver Beatmungsmethoden das Risiko einer BPD gesenkt werden (Rigo, Lefebvre et al. 2016). Eine hohe Relevanz besitzt dabei die Vermeidung von mechanischen Beatmungsepisoden, welche u.a. durch weniger invasive Methoden wie LISA verkürzt werden (Langhammer, Roth et al. 2018). Dennoch muss betont

werden, dass LISA nicht immer die optimale Lösung zur Applikation von Surfactant ist. Bei stark respiratorisch instabilen Kindern sollte abgewogen werden, ob eine LISA-Versorgung sinnvoll ist oder eine primäre Intubation angestrebt werden sollte. Im Falle eines LISA-Misserfolgs wird durch die folgende Intubation eine erneute Atemwegsmanipulation verursacht, wodurch es zu einer wiederholten stressvollen Intervention kommt (Herting 2013). Die primäre Intubation wäre hier die bessere Entscheidung gewesen.

Andere Verfahren, wie die Vernebelung von Surfactant, könnten durch die Vermeidung der Intubation dieses Problem lösen. Erste Versuche zu dieser Technik gab es bereits in den 1990er Jahren (Dijk, Heikamp et al. 1997). Allerdings waren die Ergebnisse aufgrund der niedrigen Therapieeffizienz unbefriedigend. Pilotstudien der letzten Jahre, welche auf eine Kombination von vernebelten Surfactant und nCPAP beruhen, deuten auf ein mögliches Potential hin (Pillow and Minocchieri 2012, Minocchieri, Berry et al. 2019).

Dennoch sind zuerst weitere Studien erforderlich, welche die Effektivität der nicht-invasiven Surfactantadministration mittels der Vernebelung bestätigen.

Aktuell wird in den “European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome” von 2019 die LISA-Methode zur Surfactantadministration bei Frühgeborenen mit RDS empfohlen (Sweet, Carnielli et al. 2019). Ein stabiler Zustand des Kindes und die Vorerfahrung der Ärzte im Bereich LISA bilden dabei eine wichtige Voraussetzung zur Durchführung der Methode.

Die LISA-Technik bietet hier ein sicheres Verfahren zur Versorgung von Frühgeborenen mit RDS und sollte in der Praxis weiter Anwendung finden – vorzugsweise in strukturierter und standardisierter Form.

Auf Grundlage dieser Publikationsdissertation und den zu Grunde liegenden Daten lässt sich sagen, dass die strukturelle Standardisierung der LISA-Methode in Kombination mit einem multiprofessionellen Schulungsprogramm signifikant den Erfolg der Technik verbesserte.

1.6 Literaturverzeichnis

Abdel-Latif, M. E., P. G. Davis, K. I. Wheeler, A. G. De Paoli and P. A. Dargaville (2021). "Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome." *Cochrane Database of Systematic Reviews*(5).

Behnke, J., B. Lemyre, C. Czernik, K. P. Zimmer, H. Ehrhardt and M. Waitz (2019). "Non-Invasive Ventilation in Neonatology." *Dtsch Arztebl Int* 116(11): 177-183.

Bugter, I. A. L., L. C. E. Janssen, J. Dieleman, B. W. Kramer, P. Andriessen and H. J. Niemarkt (2020). "Introduction of less invasive surfactant administration (LISA), impact on diagnostic and therapeutic procedures in early life: a historical cohort study." *BMC Pediatr* 20(1): 421.

Dargaville, P. A., C. O. Kamlin, A. G. De Paoli, J. B. Carlin, F. Orsini, R. F. Soll and P. G. Davis (2014). "The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25-28 weeks gestation." *BMC Pediatr* 14: 213.

De Luca, D., S. Shankar-Aguilera, R. Centorrino, F. Fortas, N. Yousef and V. P. Carnielli (2020). "Less invasive surfactant administration: a word of caution." *Lancet Child Adolesc Health* 4(4): 331-340.

Dijk, P. H., A. Heikamp, D. A. Piers, E. Weller and S. Bambang Oetomo (1997). "Surfactant nebulisation: safety, efficiency and influence on surface lowering properties and biochemical composition." *Intensive Care Med* 23(4): 456-462.

Engoren, M., S. E. Courtney and R. H. Habib (2009). "Effect of weight and age on respiratory complexity in premature neonates." *J Appl Physiol* (1985) 106(3): 766-773.

Finer, N. (2006). "To intubate or not--that is the question: continuous positive airway pressure versus surfactant and extremely low birthweight infants." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 91(6): F392-394.

Fischer, H. S. and C. Bühner (2013). "Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis." *Pediatrics* 132(5): e1351-1360.

Göpel, W., A. Kribs, A. Ziegler, R. Laux, T. Hoehn, C. Wieg, J. Siegel, S. Avenarius, A. von der Wense, M. Vochem, P. Groneck, U. Weller, J. Möller, C. Härtel, S. Haller, B. Roth and E. Herting (2011). "Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial." *Lancet* 378(9803): 1627-1634.

Gortner, L., S. S. Schüller and E. Herting (2018). "Review demonstrates that less invasive surfactant administration in preterm neonates leads to fewer complications." *Acta Paediatrica* 107(5): 736-743.

- Grisaru-Granovsky, S., B. Reichman, L. Lerner-Geva, V. Boyko, C. Hammerman, A. Samueloff and M. S. Schimmel (2014). "Population-based trends in mortality and neonatal morbidities among singleton, very preterm, very low birth weight infants over 16 years." *Early Hum Dev* 90(12): 821-827.
- Halliday, H. L. (2008). "Surfactants: past, present and future." *J Perinatol* 28 Suppl 1(Suppl 1): S47-56.
- Herting, E. (2013). "Less invasive surfactant administration (LISA) - ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants." *Early Hum Dev* 89(11): 875-880.
- Herting, E., C. Härtel and W. Göpel (2019). "Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 104(6): F655-f659.
- Horbar, J. D., R. F. Soll, J. M. Sutherland, U. Kotagal, A. G. Philip, D. L. Kessler, G. A. Little, W. H. Edwards, D. Vidyasagar, T. N. Raju and et al. (1989). "A multicenter randomized, placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome." *N Engl J Med* 320(15): 959-965.
- Isayama, T., H. Iwami, S. McDonald and J. Beyene (2016). "Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis." *Jama* 316(6): 611-624.
- Jobe, A. H. and E. Bancalari (2001). "Bronchopulmonary dysplasia." *Am J Respir Crit Care Med* 163(7): 1723-1729.
- Klotz, D., U. Porcaro, T. Fleck and H. Fuchs (2017). "European perspective on less invasive surfactant administration-a survey." *Eur J Pediatr* 176(2): 147-154.
- Kribs, A., F. Pillekamp, C. Hünseler, A. Vierzig and B. Roth (2007). "Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks)." *Paediatr Anaesth* 17(4): 364-369.
- Kribs, A., C. Roll, W. Göpel, C. Wieg, P. Groneck, R. Laux, N. Teig, T. Hoehn, W. Böhm, L. Welzing, M. Vochem, M. Hoppenz, C. Bühner, K. Mehler, H. Stützer, J. Franklin, A. Stöhr, E. Herting, B. Roth and f. t. N. T. Investigators (2015). "Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial." *JAMA Pediatrics* 169(8): 723-730.
- Langhammer, K., B. Roth, A. Kribs, W. Göpel, L. Kuntz and F. Miedaner (2018). "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* 177(8): 1207-1217.
- Liebers, B., C. U. Ebenebe, M. Wolf, M. E. Blohm, E. Vettorazzi, D. Singer and P. Deindl (2021). "Improved Less Invasive Surfactant Administration Success in Preterm Infants after Procedure Standardization." *Children (Basel)* 8(12).

Marlow, N., C. Bennett, E. S. Draper, E. M. Hennessy, A. S. Morgan and K. L. Costeloe (2014). "Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 99(3): F181-188.

Minocchieri, S., C. A. Berry and J. J. Pillow (2019). "Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 104(3): F313-f319.

Pena, I. C., A. J. Teberg and K. M. Finello (1988). "The premature small-for-gestational-age infant during the first year of life: comparison by birth weight and gestational age." *J Pediatr* 113(6): 1066-1073.

Pillow, J. J. and S. Minocchieri (2012). "Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization." *Neonatology* 101(4): 337-344.

Rigo, V., C. Lefebvre and I. Broux (2016). "Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis." *Eur J Pediatr* 175(12): 1933-1942.

Roberts, C. T., I. Halibullah, R. Bhatia, E. A. Green, C. O. F. Kamlin, P. G. Davis and B. J. Manley (2021). "Outcomes after Introduction of Minimally Invasive Surfactant Therapy in Two Australian Tertiary Neonatal Units." *J Pediatr* 229: 141-146.

Stoll, B. J., N. I. Hansen, E. F. Bell, M. C. Walsh, W. A. Carlo, S. Shankaran, A. R. Laptook, P. J. Sánchez, K. P. Van Meurs, M. Wyckoff, A. Das, E. C. Hale, M. B. Ball, N. S. Newman, K. Schibler, B. B. Poindexter, K. A. Kennedy, C. M. Cotten, K. L. Watterberg, C. T. D'Angio, S. B. DeMauro, W. E. Truog, U. Devaskar and R. D. Higgins (2015). "Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012." *Jama* 314(10): 1039-1051.

Sweet, D. G., V. Carnielli, G. Greisen, M. Hallman, E. Ozek, A. Te Pas, R. Plavka, C. C. Roehr, O. D. Saugstad, U. Simeoni, C. P. Speer, M. Vento, G. H. A. Visser and H. L. Halliday (2019). "European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update." *Neonatology* 115(4): 432-450.

Szczapa, T., R. Hożejowski and P. Krajewski (2020). "Implementation of less invasive surfactant administration in clinical practice-Experience of a mid-sized country." *PLoS One* 15(7): e0235363.

van Sambeek, S. J., S. M. J. van Kuijk, B. W. Kramer, P. M. Vermeulen and G. D. Vos (2019). "Endotracheal intubation skills of pediatricians versus anesthetists in neonates and children." *Eur J Pediatr* 178(8): 1219-1227.

Williamson, S. L., H. McDermott and H. Gowda (2021). "Implementing less invasive surfactant administration on a neonatal unit." *Arch Dis Child Educ Pract Ed*.

2. Zusammenfassung

2.1 Deutsche Version

Die LISA-Methode wurde in unsrem Level-1-Perinatalzentrum 2016 eingeführt. Das Fehlen eines standardisierten Verfahrens führte u.a. durch undefinierte Einschlusskriterien und den unstrukturierten Handlungsabläufen zu einer unzufriedenen Gesamtsituation.

Das Ziel dieser Studie war, die Verbesserung der LISA-Erfolgsrate innerhalb von 12 Monaten auf mindestens 75 % zu verbessern, indem ein hochstandardisiertes LISA-Konzept in Kombination mit einem multiprofessionellen Schulungsprogramm erstellt und umgesetzt wurde. Für die Erfolgskontrolle wurde die Interventionsgruppe von 24 Frühgeborenen, welche Surfactant über die standardisierte LISA-Methode erhielten, mit einer historischen Vergleichsgruppe von 21 Frühgeborenen, welche Surfactant über LISA vor der Etablierung des LISA-Standards erhielten, verglichen. Dabei zeigte sich, dass sich die LISA-Erfolgsrate von 62 % vor der Intervention auf 92 % nach der Intervention verbesserte ($p = 0.029$). Der Vergleich respiratorischer Outcome-Parameter zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen.

Wir konnten mit dieser Studie nachweisen, dass die Einführung eines LISA-Standards in Kombination mit einem Schulungsprogramm zu einer gesteigerten Erfolgsrate der Methode führte.

2.2 Englische Version

The LISA method was introduced in our level 1 perinatal center in 2016. However, the lack of a standardized procedure, with its unclear inclusion criteria and non-structured courses of action, among other factors, led to an unsatisfactory overall situation.

This study aimed to improve the LISA success rate to at least 75% within 12 months by creating and implementing a highly standardized LISA concept combined with a multi-professional training program. We compared the intervention group of 24 preterm infants receiving surfactant via the standardized LISA approach with a historical comparison group of 21 preterm infants receiving surfactant via LISA before establishing the LISA standard.

The LISA success rate improved from 62% pre-intervention to 92% post-intervention ($p = 0.029$). A comparison of respiratory outcome parameters showed no significant differences between the two groups.

We demonstrated that implementing a standardized LISA approach combined with an educational program led to a higher success rate of the method.

3. Erklärung des Eigenanteils

Meine Aufgaben im Rahmen der Dissertation waren die Erhebung und Dokumentation aller klinischen Patienteninformationen in Tabellenform und die Durchführung einer umfangreichen Literaturrecherche zur aktuellen Datenlage zur LISA-Methode. Basierend auf den erhobenen Daten berechnete ich die deskriptive Statistik nach Absolvierung eines Statistikkurses des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätskrankenhauses Eppendorf. Herr Eik Vettorazzi beriet uns ausführlich bezüglich der statistischen Auswertung. Zusätzlich half ich bei der Erstellung und Korrektur der englischen Publikation „Improved Less Invasive Surfactant administration Success in Preterm Infants after Procedure Standardization“ (Liebers, Ebenebe et al. 2021), bei der ich Erstautor bin.

4. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. med. Philipp Deindl, der mich kontinuierlich bei meiner Arbeit unterstützt hat. Zusätzlich danke ich dem Leiter der Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin Prof. Dr. med. Dominique Singer, welcher diese Arbeit ermöglicht hat. Weiter danke ich allen Mitarbeiter:innen der neonatologischen Intensivstation 5H des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, die maßgeblich zum Ergebnis beigetragen haben und welche mir eine wichtige Hilfe waren. Großer Dank gebührt außerdem unseren Co-Autoren, die diese Arbeit konstruktiv mitgetragen haben.

Abschließen möchte ich mich bei meiner Familie und besonders bei meiner Frau Svenja Liebers für die durchgehende Unterstützung in meinem Studium bedanken.

5. Lebenslauf

Adresse: Meerweinstraße 10
22303 Hamburg
Kontaktdaten: 015774742292
7027714@stud.uke.uni-hamburg.de
Geburtsdatum: 20.01.1992
Familienstatus: verheiratet

v	10/2017 - dato	Studium Studium der Humanmedizin Hamburg, UKE 10. Semester (04/2022)
v	04/2014 - dato	Beruf Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg Abt. Anästhesie
v	07/2021	Famulatur Nephrologie/Gastroenterologie Universitätsklinikum Eppendorf, Kinder-UKE
v	03/2021	Herzchirurgie Asklepios Klinik St. Georg
v	08/2020	Handchirurgie BG Klinikum Hamburg MVZ
v	04/2011-03/2014	Ausbildung Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg
v	12/2010-03/2011	Zivildienst Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg Kinderchirurgische Station
	Deutsch Englisch Latein	Sprachkenntnisse Muttersprache Sicher in Schrift und Sprache Latinum
	Sport Musik	Interessen Kampfkunst, Kitesurfen, Volleyball, Klavier, Gitarre

Hamburg, den 03.05.2022

Björn Liebers

6. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: