

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Altonaer Kinderkrankenhaus

Prof. Dr. med. Frank Riedel

Ärztlicher Direktor

**INTRATRACHEALE SURFACTANTAPPLIKATION OHNE INTUBATION
BEI RISIKO-FRÜHGEBORENEN:
ERGEBNISSE AUS DEM PERINATALZENTRUM HAMBURG-ALTONA –
EINE VERGLEICHENDE ANALYSE**

Dissertation

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

vorgelegt von:

Judith Prescher
aus Lingen/Ems

Hamburg 2010

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 2.11.2010

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. F. Riedel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. D. Singer

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. K. Hecher

Inhaltsverzeichnis

1. Fragestellung und Ziel der Arbeit	4
2. Einleitung	5
3. Material und Methoden	
- 3.1 Gruppenauswahl	14
- 3.2 Applikationsmethode 2006	18
- 3.3 Variablenerfassung	21
- 3.4 Statistische Methoden	23
4. Ergebnisse	
- 4.1 Management der Erstversorgung mit Surfactant	25
- 4.2 Demographie und klinische Daten aller VLBW-Kinder	26
- 4.3 Demographie und klinische Daten der mit Surfactant behandelten Kinder im Jahrgangvergleich	27
- 4.4 Vergleich der Gruppen nach Applikationsmethode	29
- 4.5 Demographie und klinische Daten der mit Surfactant behandelten Patienten im Gruppenvergleich	32
- 4.6 Klinische Daten und „Outcome“	36
5. Diskussion	57
6. Zusammenfassung	78
7. Literaturverzeichnis	80
8. Abkürzungsverzeichnis	94
9. Danksagung	95
10. Eidesstattliche Erklärung	96

1 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die frühe Surfactanttherapie bei unreifen Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom ist ein durch zahlreiche kontrollierte Studien belegter Therapiestandard. Üblicherweise wird Surfactant nach Intubation endotracheal verabreicht und erfordert damit zumindest eine passagere maschinelle Beatmung mit dem Risiko für volumen- und barotraumatische Schädigungen. An der Universitätskinderklinik Köln wurde in den letzten Jahren ein Verfahren entwickelt, Surfactant unter „Continuous Positive Airway Pressure“-Atmung (CPAP-Atmung) zu verabreichen, um damit eine invasive Beatmung zu vermeiden. Mit strukturierter Einführung der Methode im Perinatalzentrum Altona im Jahr 2006 untersuchten wir verschiedene klinische Parameter und Morbiditäten bis zur Entlassung aus der Klinik und verglichen sie mit den Daten der Patienten des Jahres 2005 vor Einführung der neuen Methode.

Hypothetisch ließe sich durch die intratracheale Gabe von Surfactant an spontan atmenden Frühgeborenen die Intubationsrate und die Beatmungsrate während der ersten drei Lebenstage senken. Die neue Applikationsmethode könne ohne eine Erhöhung der Pneumothorax-Rate die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) vermindern. Adverse Effekte auf Morbiditäten wie persistierender Ductus arteriosus (PDA), intrakranielle Blutung (ICH), periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und Retinopathia praematurorum (ROP) würden nicht beobachtet werden.

2 Einleitung

Obwohl es im Bestreben eines jeden Neonatologen liegt, die Lunge seiner Patienten sowohl kurz- wie langfristig zu schützen, ist es bislang nicht gelungen, eine optimale Versorgungsstrategie für „Very-Low-Birth-Weight“ (VLBW)-Kinder festzulegen.

Im Rahmen der allgemeinen Unreife von Frühgeborenen stellt die Unreife der Lunge ein besonderes Problem dar. Auf der einen Seite bedroht eine nicht ausreichend funktionierende Lunge das Leben unmittelbar, auf der anderen Seite schädigt die häufig angewandte Beatmungstherapie das empfindliche Gewebe.

Die sich wandelnde Demographie konfrontiert uns mit einer steigenden Anzahl von immer früher geborenen, überlebenden unreifen Kindern (Koivisto et al. 2004). Somit bleibt die Behandlung des auf einem pulmonalen Surfactant-Mangel beruhenden Krankheitsbildes, des Atemnotsyndroms (ANS) oder des Respiratory Distress Syndroms (RDS) seit seiner Erstbeschreibung Ende der 50er Jahre eine Herausforderung, auch wenn Inzidenz, Schweregrad und Mortalität durch Surfactantapplikation und antenatale Kortikoidgabe entscheidend gesenkt wurden (Avery und Mead 1959, Kari et al. 1994, Crowley 2000, Greenough et al. 2002).

Gegenwärtig liegt die vom Geburtsgewicht abhängige Prävalenz des neonatalen ANS in Deutschland bei etwa 0,65 Prozent (%). Sie beträgt für die am häufigsten betroffene Subpopulation der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm (g) bzw. mit einem Gestationsalter unter 33 Schwangerschaftswochen (SSW) seit vielen Jahren konstant etwa 70 Prozent (Wauer (a) 2004). Im Gegensatz dazu sank die ANS-Letalität geburtsgewichtsbezogener Subpopulationen auf etwa 2,3 Prozent (Zahlen aus 2001). Von den für die Bundesrepublik Deutschland geschätzten 5000 erkrankten Kindern pro Jahr sterben circa 200 (Rettwitz-Volk 2003).

Zu den pulmonalen Komplikationen des ANS, vor allem während der akuten Phase, gehören sämtliche Formen des alveolären Luftlecksyndroms wie z.B. Pneumothorax und interstitielles Emphysem. Für Spät- und pulmonale Langzeiterkrankungen verantwortliche Begleitmorbidityäten sind neben der bronchopulmonalen Dysplasie die intrakraniellen Hämorrhagien, periventrikuläre Leukomalazien und ein persistierender Ductus arteriosus (Wauer (a) 2004) bedeutsam.

Die in der Surfactant-Therapie des ANS übliche Anwendung einer Intubation mit nachfolgender Beatmung ist durch keine prospektiven Daten belegt (Subramanian et al. 2005). Neben einer Erniedrigung der funktionellen Residualkapazität ohne positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) erhöht ein intratracheal liegender Tubus sowohl die Atemarbeit wie auch den Widerstand des Gasflusses. Nachteile wie eine mögliche Verletzung von Atemwegen und Alveolen, Infektionen und Hypokapnie sind bekannt (Hamalek und Morley 2006).

Die Lunge extrem unreifer Kinder ist in der Regel ungeeignet für die Luftatmung, insbesondere für eine Überdruckbeatmung. Es sind die morphologischen, biochemischen und funktionellen Besonderheiten der sehr unreifen Lunge, welche die hohe Vulnerabilität gegenüber unphysiologischer Dehnung bedingen (Wauer et al. 2004). Schon Northway publizierte 1967 einen Zusammenhang zwischen endotrachealer Beatmung und chronischer Atemstörung und stellte fest, dass eine intermittierend positive Druckbeatmung (IPPV) zu Verletzungen der Lunge beiträgt, welche wiederum die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie fördern können (Northway et al. 1967).

In ihrer historischen Präsentation hat sich die BPD-Morphologie von der heterogenen Entzündung und Fibrose zu einem Stop der Alveolarisation gewandelt. Obwohl wir heute wissen, dass die Entwicklung einer BPD von vielen Faktoren wie der eingeschränkten Vaskularisierung, einer inadäquaten Ernährung und rekurrenten Infektionen abhängt, sind exzessive Sauerstoffgabe und Baro- wie Volumentrauma weiterhin entscheidend für den Inflammationsbeginn. Ventilatorassoziierte Lungenverletzungen triggern besonders in den ersten Lebenstagen eine Kaskade von Ereignissen mit der

Aktivierung von inflammatorischen Zytokinen, welche als Biotrauma potentiell bis zum Organversagen führen können.

BPD ist eine wichtige Ursache von Morbidität wie Mortalität. Sie wird inzwischen bundesweit einheitlich definiert und für alle Frühgeborenen angegeben, welche im Alter von 36 postmenstruellen Wochen zusätzlichen Sauerstoffbedarf haben, um eine transkutan gemessene Sauerstoffsättigung von 90 % halten zu können. Gemäß den Kriterien des National Institute of Health (Jobe und Bancalari 2001) soll zwischen einer moderaten (FiO_2 22-29 %) und einer schweren ($\text{FiO}_2 \geq 30$ %) Form unterschieden werden. Die Krankheit wird in Verbindung mit verlängerten und wiederholten Krankenhausaufenthalten sowie auch mit anderen ernstesten Komplikationen der Frühgeburtlichkeit gesehen. Verglichen zu „matched“-Gestationsalter-Kindern haben Frühgeborene mit BPD eine lebenslang veränderte Lungenfunktion und zeigen neurologische Entwicklungsverzögerungen.

Auch im 21. Jahrhundert ist die BPD - trotz der effektiven Surfactant-Behandlung in der akuten Phase des RDS und trotz ausgefeilter neuer Beatmungstechniken wie Hochfrequenzoszillation und „Volume Targeted Ventilation“ - weiterhin ein großes neonatologisches Thema. Sie ist eine klinisch wichtige Komplikation der Beatmung geblieben (Yost und Soll 2002, Soll 2002) und hat bei VLBW-Frühgeborenen als individueller Prognosefaktor, als Qualitätskriterium in Neonatalstatistiken und als Zielkriterium von Interventionsstudien große Bedeutung (Wauer (b) 2004).

Im Gegensatz zur erheblich beeinflussten Mortalität von Frühgeborenen konnte die Häufigkeit der BPD nicht kontinuierlich gesenkt werden (Soll und Morley, 2001). Je nach Bezugspopulation und verwendeten BPD-Kriterien schwanken die Angaben; mit 1-2 Erkrankte auf 1000 Lebendgeborene ist sie eine der häufigsten pulmonalen Erkrankungen. Die Häufigkeit ist weltweit steigend und wird teilweise mit einer steigenden Anzahl von Kindern unter 1000 g erklärt (Wauer (b) 2004).

Die eng mit der Unreife der Frühgeborenen und mit deren Beatmung korrelierende Häufigkeit der sicher multifaktoriell bedingten BPD liegt bei ca. 15 – 30 % in der Gruppe mit einem Geburtsgewicht < 1000 g. In der Gruppe der

Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000 und 1500 g liegt die Häufigkeit wahrscheinlich zwischen 3 und 10 %. Bei Frühgeborenen, die nach 32 Schwangerschaftswochen geboren werden, ist die Erkrankung eine Rarität (AWMF-Leitlinie BPD 2009, Wauer (a) 2004). Geburtsgewicht, Sepsis, PDA, Luftlecks, ICH, nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und vor allem PDA in Kombination mit Infektion sind als Risikofaktoren beschrieben worden (Bancalari und Claure 2002).

In der sogenannten „Präsurfactant-Ära“ war die Wahrscheinlichkeit für Frühgeborene, an einer BPD zu erkranken, an den US-amerikanischen Instituten höher, die ihre Patienten primär mit künstlicher Beatmung versorgten, im Unterschied zu solchen Zentren, welche die Anwendung einer Atemhilfe in Form eines nasalen „Continuous Positive Airway Pressure“ (CPAP) bevorzugten (Avery et al. 1987).

Bei dieser Form der 1971 durch Gregory und Mitarbeiter eingeführten Atemunterstützung wird über eine Nasenmaske ein kontinuierlich positiver Atemwegsdruck erzeugt, gegen den der Patient ausatmet. Der Sinn dieser Maßnahme liegt im Offenhalten der Atemwege (Gregory et al. 1971). Neben einer Erhöhung der funktionellen Residualkapazität (FRC) kommt es möglicherweise zu einer Steigerung des Atemantriebes aufgrund einer besseren Oxygenierung. Für CPAP-Systeme mit variablem Flow wurde außerdem eine Abnahme der Atemarbeit beschrieben (Pandit et al. 2001, Klausner et al. 1996).

In der Surfactant-Ära verifizieren van Marter und Mitarbeiter mit Hilfe einer multivarianten Analyse den Einsatz der mechanischen Beatmung als Hauptrisikofaktor für die erhöhte Prävalenz von BPD bei VLBW-Kindern (van Marter et al. 2000). Obwohl Mortalität und andere unerwünschte Resultate sich im Vergleich der Häuser nicht unterschieden, war an den die künstliche Beatmung und Surfactant-Gabe favorisierenden Einheiten die BPD-Rate 4-5 mal höher. Viele Zentren, die vermehrt CPAP den Vorzug anstelle der Beatmung gaben, konnten eine niedrigere BPD-Prävalenz auch der sehr

kleinen Frühgeborenen nachweisen (de Klerk und de Klerk (a und b) 2001, Gittermann et al. 1997, Meyer et al. 2004).

CPAP kann RDS-Zeichen abschwächen. Er reduziert effektiv Mortalität und Beatmungsbedarf (Ho et al. 2002, Ammari et al. 2005, Aly et al. 2004 und 2005), versagt aber oft in der Therapie gerade der unreifsten Kinder. Dieses sogenannte CPAP-Versagen und der nachfolgende Beatmungsbedarf sind signifikant mit einem RDS und mit einem Gestationsalter unter 27 SSW assoziiert (Jonsson et al. 1997). Aus diesem Grund ist die Hauptsorge der Behandelnden, dass man durch die alleinige Anwendung von CPAP zwar die schädliche Beatmung vermeidet, aber damit gerade den Unreifsten mit dem höchsten Risiko für ein ungünstiges „Outcome“ die einzig kausale Therapie des RDS, nämlich die frühe bzw. prophylaktische Surfactant-Gabe, vorenthält (Finer 2006).

Da in vielen Fällen die frühe Surfactant-Behandlung also weiterhin obligatorisch bleibt, als Atemhilfsmaßnahme aber zunehmend bevorzugt CPAP verwendet wird, mussten Behandlungsalternativen gefunden werden, um diesem therapeutischen Dilemma zu entkommen.

Neben der Konzentration auf andere nicht-invasive Beatmungsformen, wie z.B. der Kombination von nicht-invasiver Positivdruckbeatmung (NIPPV) und CPAP (Kugelman et al. 2007), richtete man den Fokus zunehmend auf alternative Möglichkeiten der Surfactant-Applikation. Eine Variante davon, die Vernebelung von Surfactant, war bei inkonsistenten Studienresultaten mit nahezu fehlendem Effekt auf den Gasaustausch bisher keine Alternative (Jorch et al. 1997, Berggren et al. 2000). Nasopharyngeale Applikation unter der vaginalen Geburt (Kattwinkel et al. 2004) und auch der Gebrauch von Larynxmasken (Trevisanuto et al. 2005, Brimacombe et al. 2004) waren für Kinder unter 25 SSW technisch nicht einsetzbar und finden keine regelhafte Anwendung (Kribs et al. 2007).

Aus dem Bedürfnis, Surfactant möglichst unter Vermeidung von Beatmung applizieren zu wollen, wurden sowohl das skandinavische INSURE (**I**ntubation - **S**urfactant - **E**xtubation)- wie auch das von uns angewandte deutsche Magensonden-Verfahren entwickelt.

Das skandinavische Modell, als INSURE-Prozedur bekannt, basiert auf der primären nasalen CPAP-Anwendung (nCPAP) in Kombination mit einer Intubation und der frühen Surfactant-Gabe über Tubus, gefolgt von einer raschen Extubation mit anschließender nCPAP-Atemtherapie. Dieses Vorgehen wurde erstmals an spontan atmenden mit nCPAP versorgten Kindern in Kuwait notgedrungen angewendet, weil keine Atemmaschinen zur Verfügung standen, wie 1990 von Victorin und Mitarbeitern veröffentlicht (Victorin et al. 1990). Die Kombination von nCPAP und INSURE wurden von Verder und Mitarbeitern 2 Jahre später auch bei Kindern mit schwerem RDS angewendet (Verder et al. 1992). 1992 publizierten diese Autoren die erste randomisierte, kontrollierte Studie mit Surfactant-Applikation über INSURE und nachfolgender CPAP-Versorgung. Sie zeigten, dass die mechanische Beatmungsanwendung durch eine einzige Surfactant-Gabe um die Hälfte verringert werden konnte, genauer von 85 % auf 43 %, ein Effekt, der durch die frühe therapeutische Anwendung (die sogenannte „Rescue“-Anwendung) von Surfactant verstärkt wird, was in einer nachfolgend durchgeführten Studie mit 60 Frühgeborenen unter der 30. SSW bestätigt wurde (Verder et al. 1999).

Im Rahmen einer Cochrane-Metaanalyse konnten sechs klinisch kontrollierte Studien eingeschlossen werden, in denen INSURE im Vergleich zur selektiven Applikation von Surfactant und konventioneller maschineller Beatmung bei Frühgeborenen mit RDS angewandt wurde. Die meisten dieser INSURE-versorgten Kinder waren älter als 28 Schwangerschaftswochen. Die Arbeit zeigt als wichtigstes Resultat nach INSURE im Vergleich zur Standardtherapie eine Reduktion der Beatmungsdauer und von alveolären Luftlecks (Evidenzgrad 1b). Allerdings wird ein höherer Surfactant-Verbrauch nach INSURE beschrieben (Stevens et al. 2007).

Auch wenn das INSURE-Verfahren mit viel Aufmerksamkeit bedacht wurde, werden die Kinder mit dieser Art von Prozedur weiterhin intubiert und – wenn auch nur kurz - beatmet.

Da eine Intubation als niemals leichte oder benigne Prozedur (O'Donnell et al. 2006) vom Kliniker nur anzuwenden ist, wenn der zu erwartende Vorteil überwiegt, versuchten Kölner Neonatologen die Anwendung maschineller Beatmung noch mehr zu reduzieren. Sie verzichteten auf den Tubus und applizierten Surfactant prophylaktisch bzw. sehr früh mittels einer Magensonde intratracheal. Dieser eher pragmatische Ansatz geht schlicht davon aus, dass eine Surfactant-Gabe das vorhandene Surfactant-Defizit behebt und dass CPAP den endexpiratorischen Alveolenkollaps verhindert, also ein synergistischer Effekt beider Prinzipien in der Behandlung des RDS anzunehmen ist (Kribs et al. 2008).

Die Erstbeschreibung dieser Methode in der Literatur findet sich schon 1992 bei Verder und Mitarbeitern, die in ihrer INSURE-Pilotstudie zwar den größten Teil der Kinder über INSURE versorgten, im Rahmen dieser Studie aber auch - eher nebensächlich - erwähnten, dass ein kleinerer Teil der Kinder Surfactant über eine endotracheale Sonde erhielt (Verder et al. 1992). Im Gegensatz zu der INSURE-Methode fand diese Technik allerdings zunächst wenig Beachtung.

Erst zehn Jahre später, im Jahr 2002, wurde die Methode durch die Arbeitsgruppe aus Deutschland aufgegriffen und das modifizierte Verfahren unter Vermeidung einer Beatmung erstmals systematisch angewendet (Kribs et al. 2007). Anstelle eines Tubus wird bei der neuen Prozedur eine dünne Magensonde unter Sicht intratracheal plziert. Die mit Rachen-CPAP atemunterstützten Kinder erhalten das Surfactant über die Sonde und atmen es aktiv ein.

Wirklich neu ist, neben dem während der Applikation erhaltenen PEEP, dass nicht beatmet wird, sondern nur eine Laryngoskopie mit weitgehend atraumatischer Einführung einer schmallumigen Magensonde durchgeführt wird. Die endotracheale Sonde dient nur der Applikation von Surfactant und wird nach Gabe sofort wieder entfernt, um eine intratracheale Irritation durch

den Fremdkörper zeitlich so kurz wie möglich zu halten. Neu an dieser Vorgehensweise ist auch, dass die Kinder nicht, wie bei INSURE, mit Morphin sediert werden und auch kein Naloxon brauchen, was neben dem nicht veränderten Atemantrieb und den fehlenden Nebenwirkungen auf den Kreislauf von Vorteil sein könnte.

Tierversuche unterstützen den Kölner Ansatz und die Idee des synergistischen Konzepts. Bei Kaninchen ist eine erhöhte Surfactant-Inaktivierung im Vergleich zur Spontanatmung nachzuweisen, wenn der Surfactant-Gabe eine Beatmung folgt (Bohlin et al. 2005). CPAP, im Unterschied zu mechanischer Beatmung, löst nicht nur eine abgeschwächte inflammatorische Antwort in den Alveolen aus (Jobe et al. 2002), sondern eine von CPAP gefolgte Surfactant-Behandlung ruft auch weniger schwere Lungenverletzungen hervor als Surfactant in Verbindung mit mechanischer Beatmung (Nold et al. 2007). Da bei Lämmern schon einige wenige große manuelle Atemhübe zu einer beeinträchtigten Antwort auf die Surfactant-Behandlung führen, hoffte man mit der neuen Methode (Björklund et al. 1997) nicht nur den Beatmungsbedarf zu reduzieren, sondern auch die Effizienz der Surfactant-Therapie deutlich zu steigern.

Im Jahr 2006, als am Perinatalzentrum Altona die neue Methode eingeführt wurde, konnte die Frage, ob die initiale Versorgung eines Neonaten während der Erstversorgung mit CPAP genauso effektiv und sicher ist wie eine endotracheale Intubation mit nachfolgender Druckbeatmung, nicht beantwortet werden. Insbesondere konnten auch randomisierte Studien die Effektivität nicht belegen, was Halamek und Morley anhand einer Zusammenstellung aller zur Verfügung stehenden evidenzbasierten Reviews anschaulich demonstrierten (Halamek und Morley 2006).

Im Weiteren mehrten sich die Hinweise, dass auch CPAP oder NIPPV ohne Surfactant erfolgreich sein können, aber es existierte keine relevante Studie, die den unmittelbar nach Geburt angewandten CPAP-Gebrauch mit der frühen Surfactant-Gabe noch innerhalb der ersten Lebensstunde vergleicht.

In diese Zeit fiel der neue Ansatz der Kölner Arbeitsgruppe, die - ungeachtet der eher unübersichtlichen Datenlage - schon im Jahr 2002 den Vorteil der

Beatmungsvermeidung durch die CPAP-Anwendung mit dem Vorteil der Surfactant-Therapie verbinden wollte.

Nachdem erste Hinweise auf die Durchführbarkeit der Magensondentechnik bekannt wurden (Kribs et al. 2007), hat die neue Methode rasch Eingang in die Praxis gefunden, ohne das sie klinisch prospektiv untersucht worden war. Ein solches Vorgehen ist in der Medizin nicht selten, birgt aber unerwartete Gefahren, so dass wir für unser Zentrum mit Einführung der Methode im Jahr 2006 eine beobachtende Datenerhebung und Beschreibung im Rahmen dieser Arbeit als unerlässlich erachteten. Als in der primären CPAP-Versorgung routiniertes perinatales Level 1-Zentrum erschien uns die Nachahmung des Kölner Modells im Jahr 2006 vielsprechend und ausreichend risikoarm.

Mit strukturierter Einführung der Methode im Jahr 2006 untersuchten wir verschiedene Parameter bezüglich der Morbidität bis zur Entlassung aus der Klinik und verglichen sie mit den Daten der Patienten des Jahres 2005 vor Einführung der neuen Methode. Wir wollten zeigen, dass das Magensonden-Verfahren auch in unserem Zentrum praktikabel ist, und gleichzeitig, in Ermangelung von prospektiven Daten, anhand der Retrospektive untersuchen, welche Auswirkungen eine geänderte Behandlungsstrategie auf die Behandlungsergebnisse hat.

Ziel der Arbeit und unserer täglichen Bemühungen ist es, die langfristige Entwicklung der uns anvertrauten kleinen Patienten nachhaltig zu verbessern.

3 Material und Methoden

3.1 Gruppenauswahl

Im Perinatalzentrum Altona, das als Level 1-Zentrum zu den größten der Bundesrepublik gehört, wurden während des Beobachtungszeitraumes von 2005 bis 2006 insgesamt 187 VLBW-Frühgeborene, also Kinder unter 1500 Gramm, betreut. Aus dieser Gruppe der VLBW-Patienten wurden nur solche eingeschlossen, welche die klinischen Zeichen eines Atemnotsyndroms (ANS) aufwiesen und während der ersten 72 Lebensstunden mit Surfactant behandelt wurden. Nicht eingeschlossen waren VLBW-Kinder mit letalen Fehlbildungen bzw. Erkrankungen, die eine sofortige Intubation erforderlich machten, wie z.B. Zwerchfellhernie oder Gastroschisis.

Im Jahr 2005 wurden die Patienten bei entsprechender Indikation eines milden bis schweren RDS intubiert und im Anschluss an die Surfactantgabe zunächst im Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (SIMV)-Modus weiter beatmet (Kontrollgruppe).

Im Jahr 2006 wurde die bisherige Praxis der Erstversorgung geändert und die übliche Verabreichung von Surfactant über Tubus um eine neue Applikationsmethode nach dem Kölner Vorbild erweitert. Die Surfactantapplikation erfolgte, wie bei beatmeten Kindern, über eine dünne in die Luftröhre vorgeschobene Sonde, mit dem Unterschied, dass die Schienung über den Beatmungstubus fehlt, so dass die Sonde wie bei einer Intubation unter Sicht platziert werden muss (Therapiegruppe). Im Anschluss an die Surfactantgabe wurden alle Kinder der Therapiegruppe nicht primär beatmet, sondern mit Hilfe von CPAP atemunterstützt.

Unabhängig von der Surfactant-Applikationsmethode gehörte schon im Jahre 2005 die frühe Anwendung von CPAP als Atemhilfe noch während der

Erstversorgung zum Therapiestandard: Alle VLBW-Kinder bzw. Frühgeborene unter 28 SSW sind bei klinischen Zeichen von Atembeschwerden wie vermehrter Atemanstrengung, Knörksen und / oder Zyanose bzw. O₂-Bedarf mit frühem Masken-CPAP über Perivent™ mit einem Ziel-PEEP von 4-6 cm H₂O versorgt worden.

Nach der Erstversorgung und Übernahme auf die neonatologische Intensivereinheit wurde bei Bedarf mit binasalem CPAP weitertherapiert.

Bei dem Vergleich der Kontrollgruppe mit der Therapiegruppe handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die mittels Akteneinsicht ohne gesonderte Zustimmung der Patienten bzw. ihrer gesetzlichen Vertreter gefertigt wurde. Die Einholung der Zustimmung zur Verwendung von Patientendaten wurde über den individuellen Behandlungsvertrag antizipiert.

Im Rahmen der Durchführung einer genetischen Studie („Krankheitsbezogene Analyse von Kandidaten-Polymorphismen für schwere Erkrankungen des Frühgeborenen“, Studienleitung Dr. Göpel, Medizinische Universität zu Lübeck) wurde den Eltern bei drohender Frühgeburt, möglichst vor der Geburt ihres Kindes, die Anwendung der besonderen Surfactantapplikation erklärt und das Einverständnis sowohl zur Datenerfassung als auch zur anonymisierten Veröffentlichung eingeholt.

Kontrollgruppe 2005

Während des Jahres 2005 haben von den 97 im Zentrum erstversorgten VLBW-Frühgeborenen 47 Patienten Surfactant erhalten. Ausgeschlossen wurden vier Kinder mit letalen Fehlbildungen und drei Kinder, die gegen Ende des Jahres 2005 als erste Patienten des Zentrums bereits Surfactant über die intratracheale Magensonden-Technik erhielten und nachfolgend mit CPAP versorgt wurden.

Insgesamt konnten somit 40 Patienten des Jahres 2005 als Kontrollgruppe in die Beobachtung eingeschlossen werden. Gemäß zentrumsspezifischem Standard wurden die mit Surfactant zu behandelnden Patienten zur Applikation des

Medikamentes intubiert. Diese haben dann das Surfactantpräparat in Form von Alveofact[®] über den intratracheal liegenden Tubus erhalten und sind anschließend beatmet worden. Nach der Extubation wurden alle Kinder zunächst über einem auf der Station üblichen binasalen CPAP mit einem PEEP von 4-6 cm H₂O atemunterstützt.

Alle in die Kontrollgruppe eingeschlossenen Kinder des Jahres 2005 wurden nach dem Surfactanterhalt weiter beatmet und sind nicht frühzeitig extubiert worden.

Indikationskriterien für Surfactantgabe

Die Surfactantindikation erfolgte nach den Kriterien des klinikeigenen Erstversorgungsschemas:

Surfactant erhielten Frühgeborene unter der vollendeten 28. SSW bei einem FiO₂ > 0.21 innerhalb der ersten 24 Stunden.

Frühgeborene unter der vollendeten 30. SSW wurden therapiert bei einem FiO₂ ≥ 0.4 für arterielle paO₂-Werte ≥ 50 mmHg und / oder radiologischem ANS II. – III. Grades. Frühgeborene zwischen vollendeter 30. und 34. SSW erhielten Surfactant bei einem FiO₂ ≥ 0.5 zum Erreichen eines arteriellem paO₂ ≥ 50 mmHg und / oder bei einem radiologischen ANS II. – III. Grades.

Eine fehlende oder unvollständige RDS-Prophylaxe mit antenataler Kortikoidgabe verstärkte die Indikation, war aber keine Indikation an sich.

Surfactantdosis

Eine Ampulle Alveofact[®] mit 1,2 ml enthält 50-60 mg Surfactant, wobei als Einzelgabe eine Dosis von 80-100 mg/kg angestrebt wurde. Bei Wiederholung der Surfactantgabe betrug die Dosis 50 mg/kg.

Surfactantapplikation

In Kopfmittelstellung wurde das steril aufgezogene Alveofact[®] über eine als Applikationshilfe auf die Spritze aufgesteckte Plastik-Verweilkanüle (Jelco[®], 20 Gauge) in den dekonnektierten Tubus als Bolus zügig appliziert und die weitere

Beatmung nach den im Zentrum geltenden Richtlinien unverzüglich fortgesetzt. Eine Folgeapplikation, bei erneutem Vorliegen der o. g. Indikationen, war nach 6 Stunden empfohlen und nur innerhalb der ersten 3 Lebenstage möglich.

Interventionsgruppe 2006

Mit Beginn des Jahres 2006 wurde die „Kölner Methode“, Surfactant intratracheal unter erhaltener Spontanatmung zu applizieren, als neues regelhaft anzuwendendes Erstversorgungskonzept eingeführt. Nach primärer Versorgung mit zentrumsüblichem frühem Masken-CPAP über ein Perivent™-Gerät mit einem Flow von 6 l/min und einem PEEP von 4-6 cm H₂O wurde jedes Frühgeborene unter 1500 Gramm nach einer Ruhephase von etwa 15-20 Minuten evaluiert. Nach oben genanntem Protokoll mit klinikeigenen Kriterien und bei klinischen Zeichen eines ANS wurde die Indikation zu einer Surfactanttherapie gestellt. Konnatale Fehlbildungen und schwere Grunderkrankungen ausgenommen, wurde nach intravenöser Methylxanthingabe (Theophyllin oder Coffein) und bei ausreichendem Atemantrieb mit entsprechender klinischer Stabilität primär immer die intratracheale Applikation des Surfactant über Magensonde angewendet.

Kinder, die außerhalb des Zentrums versorgt wurden, und Kinder, die sofort intubiert werden mußten, wurden in diesem Jahr weiter nach altem Standard versorgt. Von allen im Jahr 2006 mit Surfactant behandelten Patienten unter 1500 Gramm wurde ein Kind, das zunächst intubiert wurde und nach Extubation im Verlauf Surfactant über eine Magensonde erhielt, aus der Beobachtung ausgeschlossen. Insgesamt konnten somit 56 mit Surfactant behandelte Kinder im Jahr 2006 in die Interventionsgruppe eingeschlossen werden. 12 Kinder haben das Surfactant primär über einen Tubus erhalten, 35 Kinder über eine Magensonde und 9 Kinder haben nach initialer Surfactant-Gabe über die Magensonde doch noch einen Tubus mit nachfolgender Surfactant-Gabe und Beatmung benötigt.

3.2 Applikationsmethode 2006

Nach Schulung am Kölner Modell war die neue Prozedur nur von in der Versorgung und Intubation sehr kleiner Frühgeborener erfahrener Mitarbeiter durchzuführen.

Nach Entgegennahme wurde das Kind in die seitliche Embryolagerung gebracht, abgetrocknet, stimuliert, oral abgesaugt und ein transkutaner Sättigungsabnehmer angebracht. Die O₂-Zufuhr erfolgte mit einer transkutan gemessenen Zielsättigung von 88-95 %.



Foto 1

Gemäß des zentrumsspezifischen Standards wurde jedes Kind während der gesamten Prozedur mit einem Flow von 6 l/min und einem PEEP von 4-6 cm H₂O kontinuierlich über Masken-CPAP versorgt (Foto 1). Verwendet wurde das zentrumsübliche Perivent™-Gerät mit Fisher&Paykel-Heizung (20 Minuten vorgewärmt, 34 °C). Bis zur Anlage eines intravenösen Zugangs mit Abnahme einer venösen Blutgasanalyse erfolgte zunächst eine 15-20 minütige Ruhephase zur Adaptation.



Foto 2

Nach Legen einer nasalen Magensonde (Charrière 6) wurde ein 10 cm langer, mononasaler Rachen-CPAP 5 cm tief eingebracht und an den Perivent™ angeschlossen (Foto 2). Nach der optionalen intravenösen Gabe von 2,5-10 µg/kgKG Atropin zur Unterdrückung eines Vagusreizes und einer Aufsättigungs-Dosis von 3 mg/kgKG Theophyllin oder einer Dosis von 20 mg Coffeincitrat/kgKG wurde 100 mg/kgKG Alveofact® auf Raumtemperatur gewärmt und in der vom Hersteller empfohlenen Konzentration aufgezo-

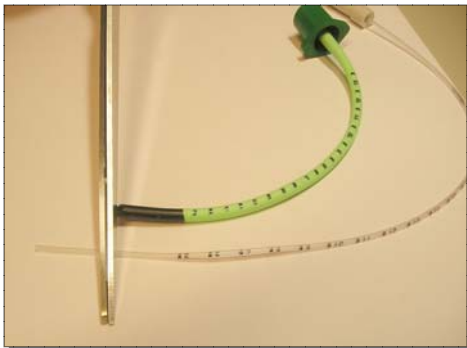


Foto 3

Eine Medikation zur Sedierung bzw. Analgesie war routinemäßig nicht vorgegeben, durfte aber bei Bedarf in nicht atemdeprimierender Dosis angewendet werden.

Die Festlegung der Intubationstiefe erfolgte durch Abschneiden einer dünnen, graduierten Magensonde (Ernährungs-sonde mit Röntgenstreifen der Firma Unomedical, DK, Charrière 05, 40 cm, steril EO CE 0459. REF 18021242 LOT 120751), die so gekürzt wurde, dass die letzte Markierung dem proximalen Ende der schwarzen Tubusmarkierung entsprach (Foto 3). Der erstversorgende Arzt fasste die

vorbereitete Magensonde zur Surfactantapplikation mit der Magillzange kurz oberhalb des distalen Endes in einem Winkel von circa 45°. Vor Einstellung des Kehlkopfes übergab er diese geschlossen an eine Pflegekraft oder eine dritte Person.



Foto 4

Nach laryngoskopischer Einstellung (Foto 4) wurde die geschlossene Magillzange mit der Magensonde zur oralen Intubation angereicht, wobei nach Platzierung im Larynx unter Sicht meist ein zweites Nachfassen zum Vorschieben der Sonde nötig war.



Foto 5

Unter manueller Fixierung der orotrachealen Sonde und nach Entfernung des Laryngoskopes erfolgte bei geschlossenem Mund die Surfactantapplikation als sukzessive, aber zügige Bolusgabe mit 100 mg/kgKG innerhalb von etwa einer Minute (Foto 5).

Anschließend wurde die intratracheal liegende Magensonde sofort entfernt. Ihre korrekte Lage wurde während der Surfactantinstillation indirekt durch Aspiration der nasogastralen Magensonde mit der Frage nach potentiell ingestiertem Surfactant kontrolliert.

Im Bedarfsfall, nach subjektiver Einschätzung der Versorgenden, wurde für einige Minuten mit einem gesteigerten Flow von 8-9 l/min und einem erhöhten PEEP von 7-8 cm H₂O behandelt. Die Anwendung von druckbegrenzten (auf 16-22 cm H₂O) Beatmungshüben war nicht regelhaft vorgesehen, im Bedarfsfall über den Rachen-CPAP aber möglich.

Die Verlegung erfolgte mit einem an den Adapter des Rachen-CPAP-Tubus angeschlossenen Ambu™-Beutel, dessen Ventil den PEEP sicherstellen sollte. Bei der folgenden Versorgung bzw. spätestens nach 24 Stunden wurde vom Rachen-CPAP auf einen CPAP mit binasalen Prongs gewechselt. Wiederholte Anwendungen von Surfactant, die ab einem FiO₂ Bedarf von > 0.4 als indiziert galten, wurden dokumentiert.

Eine sekundär notwendige Intubation und Beatmung dieser Patienten wurde nach dem zentrumseigenen Standard durchgeführt und erfolgte nach Einschätzung des behandelnden Teams spätestens bei Atemnot, Azidose oder einem erhöhten FiO₂ von > 0.6.

3.3 Variablenerfassung

Über den Zeitraum der Jahre 2005 und 2006 wurden ausgedehnte ante- und postnatale Behandlungs- und „Outcome“-Daten der Kinder erhoben. Basisinformationen über Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht und den Parameter Mehrlingsgeburt wurden auch für jene im Zentrum erstversorgten VLBW-Kinder erfasst, die kein Surfactant erhalten haben.

Gruppengleichheit von Kontrollgruppe und Therapiegruppe wurde hinsichtlich folgender Parameter geprüft: Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Mehrling, Geburtsort („Inborn“ versus „Outborn“) sowie antenatale Kortikoidgabe zur Lungenreifebehandlung.

Erfasste Kovariaten

- Jahrgang 2005 und Jahrgang 2006
- Magensonden-Gruppe, Tubus-Gruppe oder Magensonden- & Tubus-Gruppe
- Geburtsgewicht in Gramm
- Gestationsalter mit vollendeten Schwangerschaftswochen
- Einling/Mehrling
- Geschlecht
- „Inborn“/„Outborn“
- Apgar 1
- Apgar 5
- Apgar 10
- Nabelschnur-pH (NS-pH)
- Venöser Anfangs-pH (15min)
- Venöser Base-Excess
- pränatale Kortikoidgabe (Betamethason)
- Methylxanthingabe

Erfasste Variablen

- Beatmungsbedarf in den ersten 72 Lebensstunden
- Beatmungstage während des PNZ-Aufenthaltes
- Beatmungszeit während des Krankenhausaufenthaltes in Tagen
- Gesamtsumme CPAP während des PNZ-Aufenthaltes in Tagen
- Gesamtsumme CPAP während des Krankenhausaufenthaltes in Tagen
- Anwendungsdauer CPAP in Tagen
- Sauerstoffbedarf (FiO₂) bei Entlassung
- Anzahl der Surfactantapplikationen
- Kumulative Surfactantdosis (Surfactantverbrauch) in mg/kgKG

- BPD-Grad (leicht, mittel und schwer)
- Pneumothorax
- Lungenblutung
- Hirnblutungen, Grad I-IV
- Periventrikuläre Leukomalazie
- Operationen wegen:
 - Persistierendem Ductus arteriosus
 - Retinopathia praematurorum
 - Nekrotisierender Enterokolitis
- Blutkultur-positive Sepsis
- Dauer des vollständigen Nahrungsaufbaus
- Kilokalorien pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag zum Zeitpunkt der enteralen Ernährbarkeit
- Gewicht bei Entlassung
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- Tod

3.4 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS, Release 10.1.3, der Firma SPSS Inc. verwendet (SPSS GmbH Software, Rosenheimer Str. 30, D-81669 München).

Im Rahmen der explorativen Datenanalyse wurden zur Beschreibung der kontinuierlichen Variablen Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet und entsprechend aufgeführt.

Bei fehlender Normalverteilung bzw. nicht annähernd normalverteilten Daten wurden die Quartilen angegeben (Median, Quartile1 und Quartile 3).

Für stetige Parameter wurde der verteilungsfreie (nicht-parametrische) Mann-Whitney-U-Test zur Prüfung auf Unterschiede zwischen zwei Gruppen eingesetzt (Bortz 1999).

Für kategorische Variablen wurden die absolute und relative Häufigkeit berechnet und zum Vergleich unabhängiger Gruppen der exakte Test nach Fisher verwendet (Agresti 1992, Fisher 1922).

Für alle Tests wurde die zweiseitige Signifikanz nach exakter Methode berechnet. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als signifikantes Ergebnis interpretiert, eine Anpassung an multiples Testen wurde nicht durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Management der Erstversorgung mit Surfactant

Im Zeitraum von Anfang 2005 bis Ende 2006 wurden 187 Very-Low-Birth-Weight-Kinder, also Frühgeborene unter 1500 g, im Zentrum behandelt (Abbildung 1).

Von den im Zentrum insgesamt betreuten 97 VLBW-Frühgeborenen des Jahres 2005 haben 47 Patienten Surfactant erhalten. Vier dieser mit Surfactant behandelten Kinder erfüllten nicht die Eingangskriterien der Studie und wurden ausgeschlossen, weil sie wegen schwerer Komplikationen wie Zwerchfellhernie (2x), Gastrochisis und schwerem Hydrops primär intubationspflichtig waren.

Gegen Ende des Jahres 2005 haben 3 Kinder erstmals unter erhaltener Spontanatmung über eine intratracheale Magensonde Surfactant bekommen und sind dann mit CPAP versorgt worden. Diese 3 Kinder komplettieren über den Zeitraum von 2005 bis 2006 die Zahl der Magensonden-Patienten, sie wurden aber als sogenannte „drei Übungspatienten“ nicht in den Jahrgang des Jahres 2005 eingeschlossen. Ein solches Vorgehen ermöglicht einen Vergleich des Jahres 2005 mit dem Jahr 2006, in dem die neue Methode regelhaft primär einzusetzen war.

Insgesamt konnten im Jahr 2005 40 Patienten in die Beobachtung eingeschlossen werden. Diese Patienten wurden intubiert und haben Surfactant in konventioneller Weise über den Tubus erhalten. Alle Kinder wurden nach dieser Prozedur weiterbeatmet und sind nicht frühzeitig extubiert worden.

Im Jahr 2006 haben wir von den 90 VLBW-Frühgeborenen insgesamt 57 mit Surfactant behandelt. Ein Kind, das zunächst intubiert wurde und nach Extubation im Verlauf Surfactant über Magensonde erhielt, wurde ausgeschlossen. Insgesamt wurden 56 Kinder eingeschlossen, die mit Surfactant behandelt wurden: 12 primär über Tubus, 35 über Magensonde und 9 haben nach initialer Gabe über Magensonde doch noch einen Tubus mit nachfolgender Surfactantgabe benötigt.

Ingesamt wurde seit 2005 mehr CPAP eingesetzt. Außerdem ist über die Zeit der Anteil der mit Surfactantgabe ohne Intubation behandelten Kinder seit dem Jahr 2005 deutlich angestiegen.

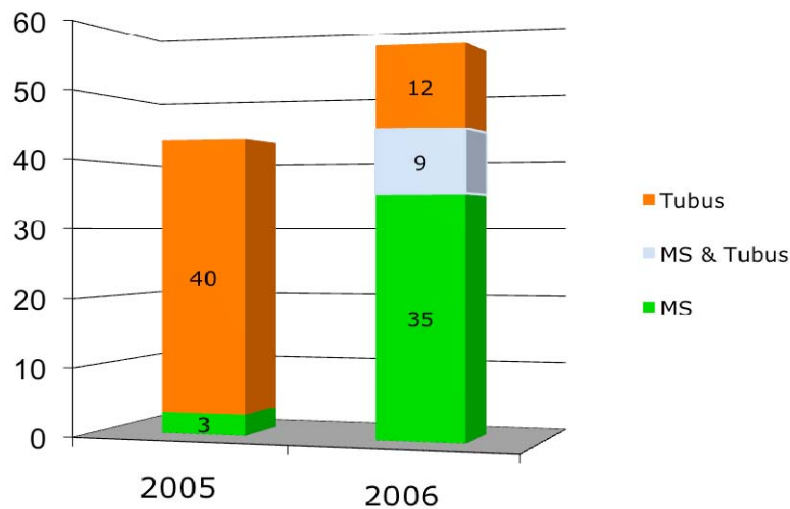


Abbildung (Abb.) 1: Management der Erstversorgung mit Surfactant bei Frühgeborenen unter 1500 Gramm im Jahr 2005 und 2006

4.2. Demographie und klinische Daten aller VLBW-Kinder

Von allen während des Beobachtungszeitraumes betreuten 187 VLBW-Kindern, gab es bezogen auf das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, das Geschlecht und auf die Mehrlingsgeburten zwischen den Jahrgängen 2005 und 2006 keinen Unterschied (Tab. 1).

	VLBW-Patienten 2005	VLBW-Patienten 2006	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	28,9 ±2,8	29,3 ±3,0	0,4788
Geburtsgewicht (g)	1092 ±269	1113 ±317	0,4905
Männlich (%)	54/97 (55,6%)	53/90 (58,9%)	0,5474
Mehrlingsgeburt (%)	26/97 (26,8%)	22/90 (24,4%)	0,1849

Tab. 1: Demographische und klinische Daten aller VLBW-Patienten in 2005 und 2006 (mit Mittelwert- und Standardabweichung (SD)- bzw. Prozentangabe)

4.3 Demographie und klinische Daten der mit Surfactant behandelten VLBW-Kinder im Jahrgangvergleich

Nachfolgend werden die demographischen Daten der Jahrgänge 2005 und 2006 tabellarisch gegenübergestellt (Tabelle 2).

	Behandelte Gruppe	2005	2006	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	96/96	27,3 ±1,7	27,8 ±2,3	0,373
Geburtsgewicht (g)	96/96	912 ±237	970 ±301	0,365
Männlich (%)	56/96 (58,3%)	26/40 (65,0%)	30/56 (53,6%)	0,299
Mehrlingsgeburt (%)	22/96 (22,9%)	10/40 (25,0%)	12/56 (21,4%)	1,000
Geburt außerhalb des KH Altona (%)	4/96 (4,2%)	2/40 (5,0%)	2/56 (3,6%)	1,000
Betamethason (%)	90/95 (94,7%)	38/40 (95,0%)	52/55 (94,5%)	1,000
Methylxanthin (%)	80/93 (86,0%)	33/38 (86,8%)	47/55 (85,5%)	1,000
Apgar 1	96/96	5,65 ±2,11	5,64 ±1,99	0,969
Apgar 5	96/96	7,73 ±1,13	7,64 ±1,85	0,578
Apgar 10	96/96	8,45 ±0,68	8,64 ±0,84	0,141
Nabelschnur-pH	93/96	7,30 ±0,12	7,27 ±0,12	0,147
Venöser pH	95/96	7,24 ±0,09	7,14 ±0,10	<0,001 (5,017E-05)
Venöser BE	93/96	6,3 ±3,1	8,5 ±4,2	0,013

Tab. 2: Demographische und klinische Daten der Surfactant-Patienten 2005 und 2006 (mit Mittelwert- und SD- bzw. Prozentangabe)

Die Gruppenunterschiede (p-Werte) beziehen sich auf die in 2005 und 2006 mit Surfactant behandelten VLBW-Kinder. Ein fehlender Wert bzw. ein unterschiedlich großes „n“ entspricht einer fehlenden Dokumentation in Akte oder Arztbrief.

Die mit Surfactant behandelten Patienten (n=96) waren hinsichtlich des mittleren Gestationsalters von 27,3 SSW in 2005 und von 27,8 SSW in 2006 (Tab. 2), sowie hinsichtlich des medianen Geburtsgewichtes von 815 g in 2005 und von 975 g in 2006 vergleichbar (Abb. 2).

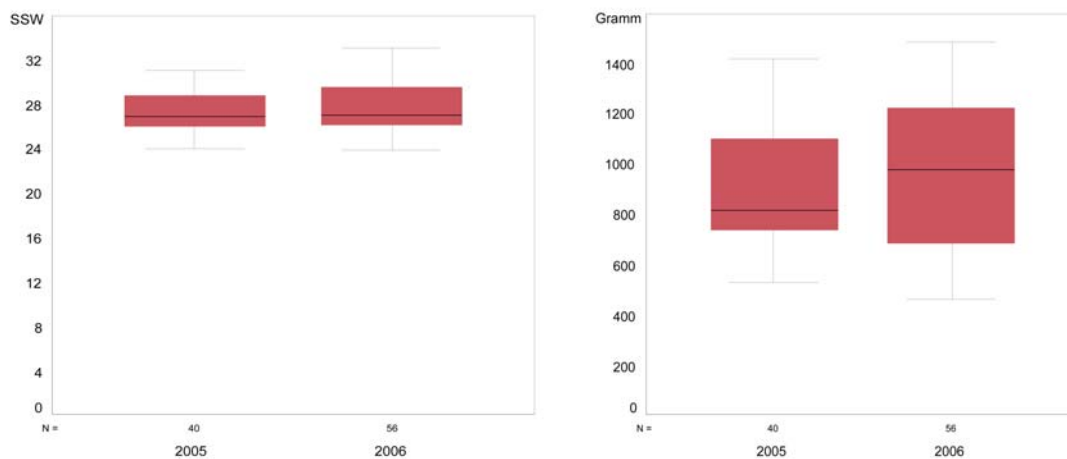


Abb. 2: Gestationsalter (SSW) und Geburtsgewicht (Gramm) im Jahrgangvergleich (Boxplots)

Das gilt ebenso für die Kriterien Geschlechterverteilung, Mehrlingsgeburt, Geburt außerhalb des Krankenhauses, antenatale Kortikoid-Behandlung und für die Behandlung mit Methylxanthin (Tab. 2).

Der Nabelschnur-pH und die Apgar-Werte der beiden Jahrgänge unterscheiden sich nicht, aber der bei der ersten Blutentnahme erhobene venöse pH ist bei den Patienten des Jahres 2006 niedriger als bei den Patienten des Jahres 2005 (Abb. 3 und 4).

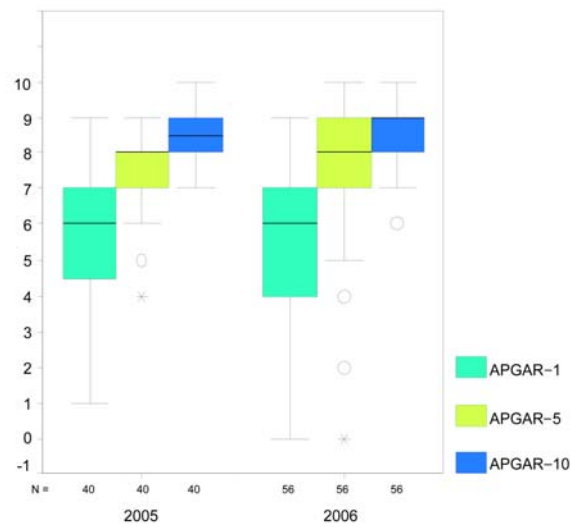


Abb. 3: Apgar-Werte 1, 5 und 10 im Jahrgangvergleich (Boxplots)

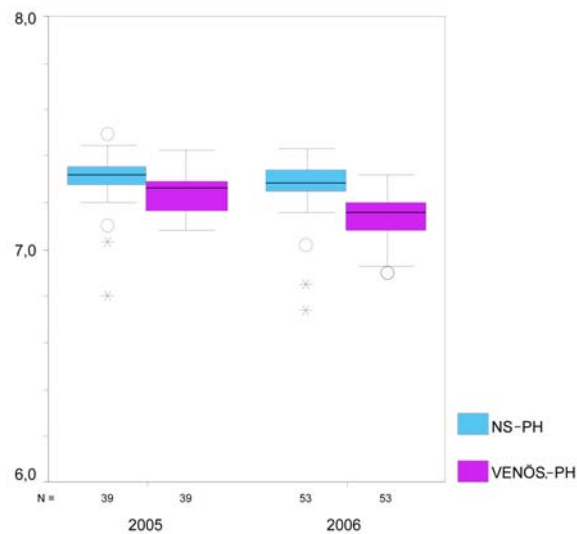


Abb. 4: Nabelschnur-pH und venöser pH im Jahrgangvergleich (Boxplots)

4.4 Vergleich der Gruppen nach Applikationsmethode

Nach Applikationsart getrennt erfolgt die Einteilung von während des Beobachtungszeitraumes insgesamt 99 mit Surfactant behandelten Patienten in 3 Gruppen: Die Magensonden-Gruppe mit insgesamt 38 Patienten (35 aus dem Jahr 2006 und 3 aus dem Jahr 2005), die Tubus-Gruppe mit 52 Patienten und

die 9 als „Versager“, bezeichneten Patienten, die nach primärer Magensonden-Versorgung doch noch einen Tubus brauchten (Tab. 3).

			JAHRGANG		Gesamt
			2005	2006	
Therapiegruppe	MS & Tubus	Anzahl		9	9
		% von Jahrgang		16,1%	9,1%
	Magensonde	Anzahl	3	35	38
		% von Jahrgang	7,0%	62,5%	38,4%
	Tubus	Anzahl	40	12	52
		% von Jahrgang	93,0%	21,4%	52,5%
Gesamt		Anzahl	43	56	99
		% von Jahrgang	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 3: Verteilung der Gruppen nach Applikationsmethode im Jahr 2005 und 2006

Verteilung der Gestationswochen nach Applikationsmethode

Die Verteilung der Gestationswochen in Wochen zeigt, daß jüngere Kinder häufiger als ältere mit Tubus versorgt wurden (Abb. 5 und Tab. 4). Das jüngste Surfactant-Kind, das erfolgreich über die MS-Technik versorgt wurde, war 25 SSW alt. Ein Kind mit 24 SSW wurde nach MS-Versuch sekundär intubiert. Die ältesten Kinder, die Surfactant erhalten haben, waren zwei Frühgeborene mit 33 SSW.

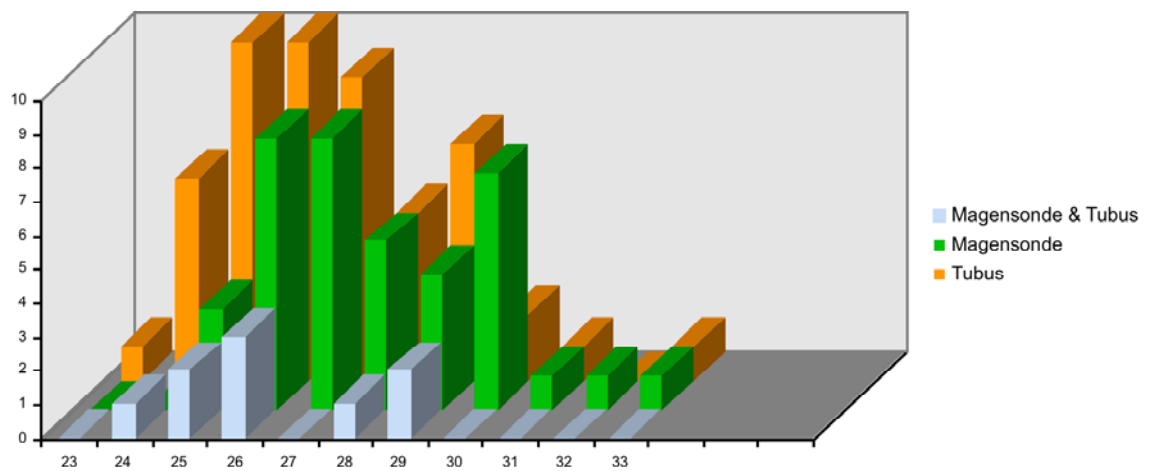


Abb. 5: Verteilung der Gestationswochen nach Applikationsmethode

Gestationsalter (Wochen)	Gesamtzahl	MS + Tubus	MS	Tubus
23	1	-	-	1
24	7	1	-	6
25	15	2	3	10
26	21	3	8	10
27	17	-	8	9
28	11	1	5	5
29	13	2	4	7
30	9	-	7	2
31	2	-	1	1
32	1	-	1	-
33	2	-	1	1
Gesamtzahl	99	9	38	52

Tab. 4: Anzahl der Frühgeborenen pro Gestationswoche

4.5 Demographie und klinische Daten der Surfactant-Patienten im Gruppenvergleich

Konzentriert man sich auf die beiden großen Gruppen innerhalb des mit Surfactant behandelten Kollektivs, also auf die MS-Gruppe und die Tubus-Gruppe, kommt man zu folgenden Ergebnissen (Abb. 6 und 7):

Das Gestationsalter der MS-Gruppe ist mit 28,3 Wochen höher als das der Tubus-Gruppe mit 27,1 Wochen, und die Magensonden-Kinder waren im Median mit einem Gewicht von 985 g schwerer als die Tubus-Kinder mit 795 g (s. Abb. 6 und 7, bzw. Tab. 5 und 6).

Die beiden Gruppen sind sich sehr ähnlich, unterscheiden sich aber statistisch signifikant und sind deshalb insgesamt nicht vergleichbar.

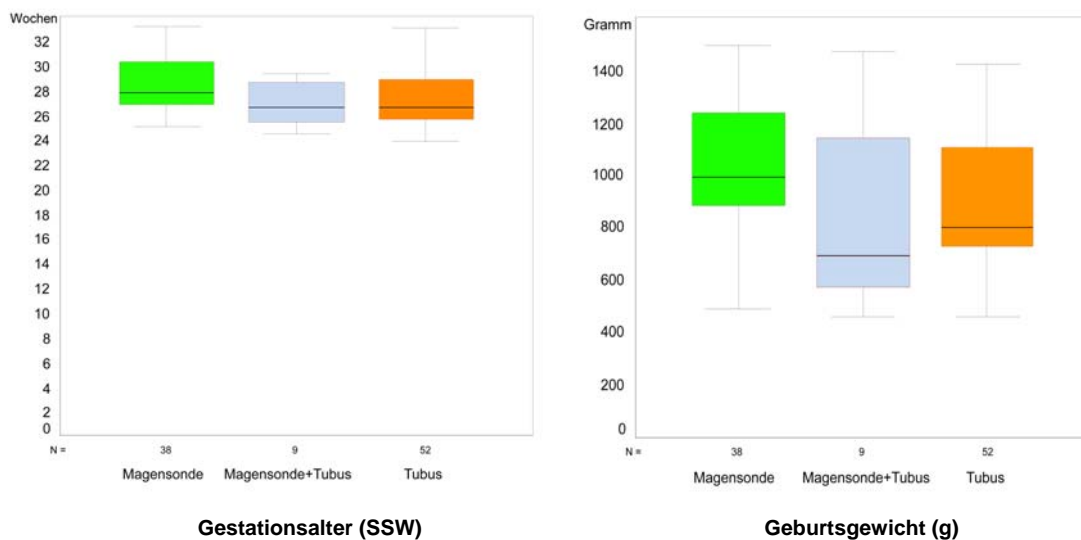


Abb. 6 und 7: Gestationsalter und Geburtsgewicht (Boxplots)

	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Gestationsalter (SSW)	26,9 ±1,8	28,3 ±2,0	27,1 ±2,0	0,005
Geburtsgewicht (g)	852 ±364	1033 ±261	900 ±251	0,013

Tab. 5: Gestationsalter und Geburtsgewicht im Gruppenvergleich (Mittelwert und SD)

	Perzentile	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Gestationsalter (SSW)	25	25,29	26,86	25,71	0,005
	50	26,71	27,86	26,71	
	75	29,00	30,29	28,86	
Geburtsgewicht (g)	25	530,00	877,50	722,50	0,013
	50	690,00	985,00	795,00	
	75	1190,00	1255,00	1100,00	

Tab. 6: Gestationsalter und Geburtsgewicht im Gruppenvergleich (Perzentilen)

Die Verteilung von Geschlecht, Mehrlingsgeburt, Geburt außerhalb des Krankenhauses war in der Tubus-Gruppe und in der Magensonden-Gruppe gleich. In beiden Gruppen wurde gleich häufig antenatal Steroid verabreicht und gleich häufig postnatal mit Methylxanthinen behandelt (Tab. 7).

	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Männlich (%)	6/9 (66,7%)	19/38 (50%)	33/52 (63,5%)	0,280
Mehrlingsgeburt (%)	2/9 (22,2%)	8/38 (21,1%)	12/52 (23,1%)	1,000
Geburt außerhalb des KH Altona (%)	0/9 (0%)	0/38 (0%)	4/48 (7,7%)	0,135
Betamethason (%)	9/9 (100%)	37/38 (97,4%)	47/51 (92,2%)	0,388
Methylxanthin (%)	7/8 (87,5%)	36/38 (94,7%)	40/50 (80,0%)	0,061

Tab. 7: Demographische und klinische Daten der Surfactant-Patienten im Gruppenvergleich

Apgar-, Nabelschnur-pH- und venöser Blutwerte im Gruppenvergleich

Der in Minute 5 erhobene Apgar-Wert ist im Gegensatz zu dem 1- und 10-Minuten-Wert bei den Magensondekindern höher als bei den Tubus-Kindern (Abb. 8).

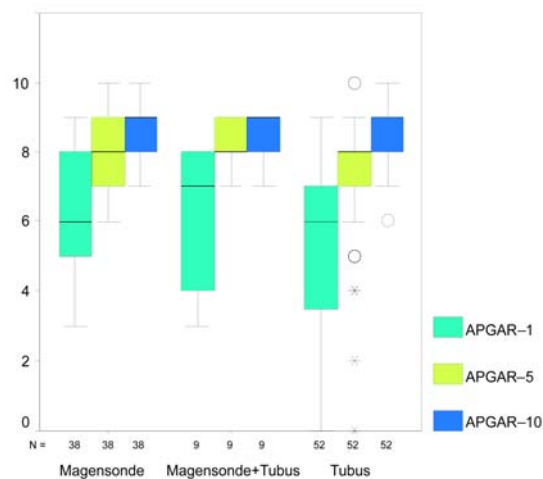


Abb. 8: Apgar-Werte Im Gruppenvergleich (Boxplots)

Ähnlich wie im Vergleich der Jahrgänge zeigt sich auch im Gruppenvergleich kein Unterschied im Vergleich des Nabelschnur-pH, wohl aber im venösen pH. Magensonde-Kinder zeigen signifikant niedrigere venöse pH-Werte als Tubus-Kinder (Abb. 9, Tab. 8).

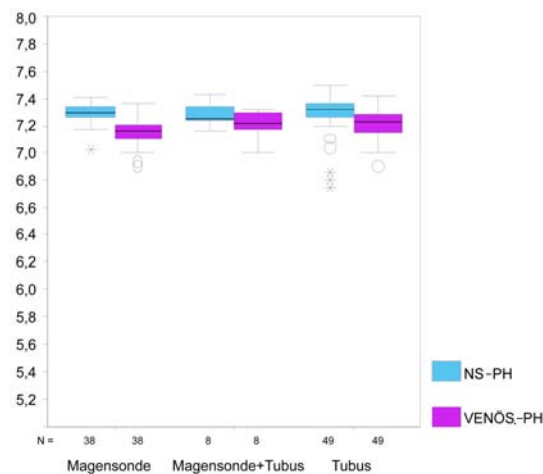


Abb.9: NS-pH und venöser pH im Gruppenvergleich (Boxplots)

	MS & Tubus	95% KI	Magen sonde	95% KI	Tubus	95% KI	p-Wert
Apgar 1	6,0	4,4-7,6	6,2	5,7-6,7	5,3	4,7-5,9	0,061
Apgar 5	8,2	7,6-8,9	8,2	7,9-8,5	7,3	6,8-7,8	0,040
Apgar 10	8,4	7,9-9,0	8,7	8,5-9,0	8,5	8,3-8,7	0,109
NS-pH	7,28	7,21-7,35	7,29	7,27-7,32	7,28	7,24-7,32	0,448
Venöser pH	7,21	7,12-7,30	7,15	7,12-7,18	7,21	7,18-7,24	0,011
Venöser BE	-6,2	(-8,0) - (-4,4)	-7,4	(-8,4) - (-6,4)	-7,7	(-9,1) - (-6,3)	0,644

Tab. 8: Apgar, Nabelschnur-pH und venöse Blutwerte im Gruppenvergleich, Mittelwert mit 95%-Konfidenzintervall (KI)

4.6 Klinische Daten und „Outcome“

Die Tabellen 9 und 10 zeigen in einer Übersicht die zum Beatmungsbedarf und zum „Outcome“ erfassten Daten der Jahrgänge 2005 und 2006.

	Behandelte Gruppe	2005	2006	p-Wert
Beatmung während der ersten 72 in Stunden (%)	61/96 (63,5%)	40/40 (100%)	21/56 (37,5%)	<0,001 (7,666E-12)
Summe Beatmung im PNZ (Tage)	8,0 ±11,0	11,9 ±10,9	5,2 ±10,7	<0,001 (3,416E-08)
Beatmungszeit insgesamt (Tage)		19,5 ±46,9	5,6 ±11,2	<0,001 (4,364E-08)
Summe CPAP im PNZ (Tage)		24,3 ±19,1	20,7 ±18,8	0,249
CPAP insgesamt (Tage)		27,9 ±20,9	22,0 ±19,7	0,215
Dauer der CPAP-Anwendung (Tage)	30,1 ±25,3	34,2 ±24,8	26,5 ±26,5	0,093
Sauerstoff bei Entlassung (%)	4/86 (4,7%)	0/35 (0%)	4/51 (7,8%)	0,419
Krankenhausaufenthalt der Überlebenden (Tage)		111,8 ±80,2 (36/40)	78,4 ±31,4 (51/56)	0,007
Keine BPD	45/87 (51,7%)	14/36 (38,9%)	31/51 (60,8%)	0,122
BPD Grad 1 (n)	20/87 (23,0%)	10/36 (27,8%)	10/51 (19,6%)	
BPD Grad 2-3 (n)	22/87 (25,3%)	12/36 (33,3%)	10/51 (19,6%)	
Pneumothorax (%)	11/96 (11,5%)	6/40 (15,0%)	5/56 (8,9%)	0,517
Lungenblutung (%)	5/96 (5,2%)	0/40 (0,0%)	5/56 (8,9%)	0,073
Sepsis mit pos. Blutkultur (n)	19/93 (20,4%)	9/38 (23,7%)	10/55 (18,2%)	1,000
Ligation eines PDA (n)	15/95 (15,8%)	7/40 (17,5%)	8/55 (14,5%)	1,000
Laserbehandlung bei Frühgeborenenretinopathie (n)	2/93 (2,2%)	2/40 (5,0%)	0/53 (0%)	0,182
OP bei nekrotisierender Enterokolitis oder Perforation (n)	7/95 (7,4%)	4/40 (10,0%)	3/55 (5,5%)	0,450
Exitus (n)	10/96 (10,4%)	5/40 (12,5%)	5/56 (8,9%)	1,000

Tab. 9: Klinische Daten und „Outcome“ im Jahresvergleich mit Angabe von Mittelwert, ±Standard-Deviation (SD), Prozentwert und exakter Signifikanz

	Perzentile	2005	2006	p-Wert
Beatmung während der ersten 72 Std. (%)	61/96 (63,5%)	40/40 (100%)	21/56 (37,5%)	<0,001 (7,666E-12)
Summe Beatmung PNZ (Tage)	25	3,00	0,00	<0,001 (3,416E-08)
	50	9,00	0,00	
	75	15,00	3,00	
Beatmung insgesamt (Tage)	25	3,25	0,00	<0,001 (4,364E-08)
	50	9,00	0,00	
	75	25,50	3,75	
Summe CPAP im PNZ (Tage)	25	9,00	3,00	0,249
	50	17,50	15,00	
	75	40,75	36,00	
CPAP insgesamt (Tage)	25	8,25	6,00	0,215
	50	28,50	15,50	
	75	42,00	38,25	
Dauer der CPAP-Anwendung (Tage)	25	13,00	6,00	0,093
	50	32,00	16,00	
	75	52,00	44,50	
Krankenhausaufenthalt der Überlebenden (Tage)	25	76,50	50,00	0,007
	50	93,00	75,00	
	75	108,75	104,00	

Tab. 10: Klinische Daten und „Outcome“ im Jahresvergleich mit Angabe der Perzentilen

Die Tabellen 11 und 12 zeigen in einer Übersicht die zum Beatmungsbedarf und zum „Outcome“ erfassten Daten der Gruppen nach Applikationsmethode Magensonde- & Tubus-, Magensonde- und Tubusgruppe.

	Gesamt	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Beatmung während der ersten 72 Std. (%)	62/99 (62,6%)	9/9 (100%)	1/38 (2,6%)	52/52 (100%)	<0,001 (1,505E-24)
Summe Beatmung PNZ (Tage)		11,0 ±9,5	0,5 ±2,0	12,6 ±12,2	<0,001 (5,211E-20)
Beatmung insgesamt (Tage)		12,11 ±9,4	0,5 ±2,05	18,7 ±41,9	<0,001 (7,039E-20)
Summe CPAP PNZ (Tage)		23,6 ±22,4	19,8 ±17,2	23,0 ±19,5	0,529
CPAP insgesamt (Tage)		25,4 ±23,3	20,2 ±18,0	26,5 ±21,1	0,263
Dauer der CPAP-Anwendung (Tage)		33,9 ±32,9	20,5 ±18,0	34,5 ±28,1	0,035
Sauerstoff bei Entlassung (%)	4/88 (4,6%)	1/7 (14,3%)	1/37 (2,7%)	2/44 (4,6%)	1,000
Krankenhausaufenthalt der Überlebenden (Tage)		94,0 ±39,5	68,7 ±22,8	109,9 ±73,5	<0,001 (0,00002)
Keine BPD	47/89 (52,8%)	2/7 (28,6%)	28/37 (75,7%)	17/45 (37,8%)	-
BPD Grad 1 (n)	20/89 (22,5%)	2/7 (28,6%)	7/37 (18,9%)	11/45 (24,4%)	
BPD Grad 2-3 (n)	22/89 (24,7%)	3/7 (42,9%)	2/37 (5,4%)	17/45 (37,8%)	
Pneumothorax (%)	11/99 (11,1%)	4/9 (44,4%)	0/38 (0%)	7/52 (13,5%)	0,020
Lungenblutung (%)	6/99 (6,1%)	2/9 (22,2%)	1/38 (2,6%)	3/52 (5,8%)	0,635
Sepsis mit pos. Blutkultur (n)	20/96 (20,8%)	2/8 (25%)	8/38 (21,1%)	10/50 (20%)	1,000
Ligation eines PDA (n)	15/97 (5,5%)	1/8 (12,5%)	2/37 (5,4%)	12/52 (23,1%)	0,036
Laserbehandlung bei Frühgeborenenretinopathie (n)	2/95 (2,1%)	0/7 (0%)	0/37 (0%)	2/51 (3,9%)	0,507
OP bei nekrotisierender Enterokolitis oder Perforation (n)	7/97 (7,2%)	2/8 (25%)	1/37 (2,7%)	4/52 (7,7%)	0,397
Exitus (n)	11/99 (11,1%)	2/9 (22,2%)	1/38 (2,6%)	8/52 (15,4%)	0,073

Tab. 11: Beatmungshäufigkeit und Anwendungsdauer einer Atemhilfe im Gruppenvergleich (Mittelwert mit SD und Prozent)

	Perzentile	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Beatmung während der ersten 72 h (%)	62/99 (62,6%)	9/9 (100%)	1/37 (2,6%)	52/52 (100%)	<0,001 (1,505E-24)
Summe Beatmung PNZ (Tage)	25	3,00	0,00	2,25	<0,001 (5,211E-20)
	50	5,00	0,00	8,00	
	75	22,00	0,00	19,75	
Beatmung insgesamt (Tage)	25	3,50	0,00	3,00	<0,001 (7,039E-20)
	50	8,00	0,00	8,00	
	75	22,50	0,00	25,00	
Summe CPAP PNZ (Tage)	25	1,50	6,00	6,00	0,529
	50	22,00	15,00	16,00	
	75	42,50	35,00	39,00	
CPAP insgesamt (Tage)	25	3,50	6,00	6,25	0,263
	50	20,00	15,00	26,50	
	75	49,00	35,00	41,25	
Dauer der CPAP-Anwendung (Tage)	25	4,00	6,00	11,00	0,035
	50	26,00	15,50	30,00	
	75	62,50	35,00	56,00	
Krankenhausaufenthalt der Überlebenden (Tage)	25	55,00	49,00	75,00	<0,001 (0,00002)
	50	81,00	68,00	95,00	
	75	128,00	88,00	115,50	

Tab. 12: Beatmungshäufigkeit und Anwendung einer Atemhilfe im Gruppenvergleich (Perzentilen)

4.6.1 Surfactantverbrauch

Bei gleich häufiger antenataler Steroidgabe (94,7 Prozent) ist weder in der Häufigkeit der Surfactantgabe, die der Einzelne erfuhr, noch im kumulativen Surfactantverbrauch ein Unterschied zwischen 2005 und 2006 zu statuieren (Tab. 13 und 14).

	2005 (n=40)	2006 (n=56)	p-Wert
Anzahl der Applikationen	2,5 ±1,7	2,6 ±2,4	0,753
Kumulative Dosis in mg/kgKG	166 ±107	195 ±154	0,311

Tab. 13: Surfactantverbrauch im Jahresvergleich 2005/2006 (Mittelwert und SD)

	Perzentile	2005	2006	p-Wert
Anzahl der Applikationen	25	1,00	1,00	0,753
	50	2,00	2,00	
	75	3,00	3,00	
Kumulative Dosis in mg/kgKG	25	72,75	91,50	0,311
	50	140,5	129,00	
	75	257,75	278,00	

Tab. 14: Surfactantverbrauch im Jahresvergleich 2005/2006 (Perzentilen)

Unterschiede ergaben sich beim Gruppenvergleich:

Die Tubus-Kinder haben hoch signifikant häufiger Surfactant erhalten als die Magensonden-Kinder: 2,8 mal im Vergleich zu 1,4 mal. Entsprechend dazu die Angaben zum Verbrauch in Tabelle 15 und 16: Magensonden-Kinder haben im Mittel pro Tag 118 mg/kgKG (Median 103 mg/kgKG) verbraucht und Tubus-Kinder 191 mg/kgKG (Median 153 mg/kgKG).

	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Anzahl der Applikationen	5,8 ±3,3	1,4 ±0,7	2,8 ±1,9	<0,001 (0,0003)
Kumulative Dosis in mg/kgKG	384 ±200	118 ±51	191 ±130	0,055

Tab. 15: Surfactantverbrauch im Gruppenvergleich (Mittelwert und SD)

	Perzentile	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Anzahl der Applikationen	25	3,00	1,00	1,00	<0,001 (0,0003)
	50	5,00	1,00	2,00	
	75	7,00	2,00	4,00	
Kumulative Dosis in mg/kgKG	25	246,00	82,75	77,00	0,055
	50	340,00	102,50	152,50	
	75	498,50	130,75	280,75	

Tab. 16: Surfactantverbrauch im Gruppenvergleich (Perzentilen)

Pulmonale Parameter

Eine erhebliche Änderung in der Beatmungshäufigkeit der mit Surfactant Behandelten wird deutlich. In dem beobachteten Zeitraum sind die Beatmungstage im Perinatalzentrum von 11,9 Tagen in 2005 auf 5,2 Tage im Jahr 2006 gesunken (Tab. 17). Im Median konnte sowohl die Beatmungszeit im Perinatalzentrum wie auch die Beatmungszeit während des gesamten stationären Aufenthaltes im Altonaer Kinderkrankenhaus von 9,0 auf 0,0 Tage reduziert werden (Abb. 10).

Betrachtet man die ersten 72 Stunden, wurden im Jahr 2005 100 % der Surfactant-Patienten beatmet. Im Gegensatz dazu mussten im Jahr 2006 nur 37,5 % der Surfactant-Patienten beatmet werden (Tab. 17 und 18).

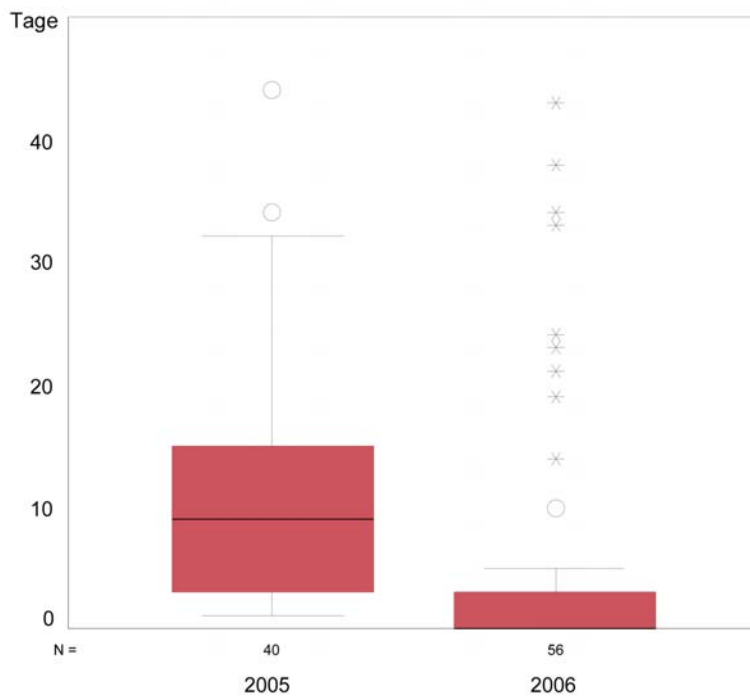


Abb.10: Summe der Beatmungstage im PNZ (Boxplots)

	Behandelte Gruppe	2005	2006	p-Wert
Beatmung während der ersten 72 in Stunden (%)	61/96 (63,5%)	40/40 (100%)	21/56 (37,5%)	<0,001 (7,666E-12)
Summe Beatmung im PNZ (Tage)	8,0 ±11,0	11,9 ±10,9	5,2 ±10,7	<0,001 (3,416E-08)
Beatmungszeit insgesamt (Tage)		19,5 ±46,9	5,6 ±11,2	<0,001 (4,364E-08)
Summe CPAP im PNZ (Tage)		24,3 ±19,1	20,7 ±18,8	0,249
CPAP insgesamt (Tage)		27,9 ±20,9	22,0 ±19,7	0,215
Dauer der CPAP-Anwendung (Tage)	30,1 ±25,3	34,2 ±24,8	26,5 ±26,5	0,093
Sauerstoff bei Entlassung (%)	4/86 (4,7%)	0/35 (0%)	4/51 (7,8%)	0,419

Tab. 17: Beatmungshäufigkeit und Anwendungsdauer einer Atemhilfe im Jahresvergleich (Angabe von Mittelwert, ± Standard-Deviation, Prozentwert und exakter Signifikanz)

	Perzentile	2005	2006	p-Wert
Beatmung während der ersten 72 Std. (%)	61/96 (63,5%)	40/40 (100%)	21/56 (37,5%)	<0,001 (7,666E-12)
Summe Beatmung PNZ (Tage)	25	3,00	0,00	<0,001 (3,416E-08)
	50	9,00	0,00	
	75	15,00	3,00	
Beatmung insgesamt (Tage)	25	3,25	0,00	<0,001 (4,364E-08)
	50	9,00	0,00	
	75	25,50	3,75	
Summe CPAP im PNZ (Tage)	25	9,00	3,00	0,249
	50	17,50	15,00	
	75	40,75	36,00	
CPAP insgesamt (Tage)	25	8,25	6,00	0,215
	50	28,50	15,50	
	75	42,00	38,25	
Dauer der CPAP-Anwendung (Tage)	25	13,00	6,00	0,093
	50	32,00	16,00	
	75	52,00	44,50	

Tab. 18: Beatmungshäufigkeit und Anwendungsdauer einer Atemhilfe im Jahresvergleich (Angabe von Perzentilen)

Der Beatmungsbedarf in den ersten 72 Stunden, wie auch die Beatmungsdauer im Perinatalzentrum bzw. während des gesamten Krankenhausaufenthaltes ist bei den Magensonden-versorgten Kindern hoch signifikant kürzer als bei den Tubus-versorgten Kindern (Tab. 19 und 20).

Im Jahresvergleich gibt es keinen Unterschied in der Summe der nasalen CPAP-Tage insgesamt. Ohne statistische Signifikanz hat die Anwendungsdauer der Atemhilfe sich für die Surfactant-Patienten tendentiell

verkürzt: Im Gegensatz zu 2005, in dem der CPAP im Median am 32. postpartalen Tag beendet wurde, war 2006 ab dem 17. Tag keine Atemhilfe mehr angewendet worden (Tab. 18).

Zum selben Parameter „Anwendungsdauer einer Atemhilfe“ wird im Gruppenvergleich deutlich, dass sich die Anwendungsdauer einer Atemhilfe signifikant verringerte.

Am 16. postpartalen Tag im Median wurde bei Magensonden-Kindern jegliche Atemhilfe beendet, bei den Tubus-Kindern konnte die Atemhilfe aber erst am 30. postpartalen Tag beendet werden (Abb. 11, Tab. 19 und 20).

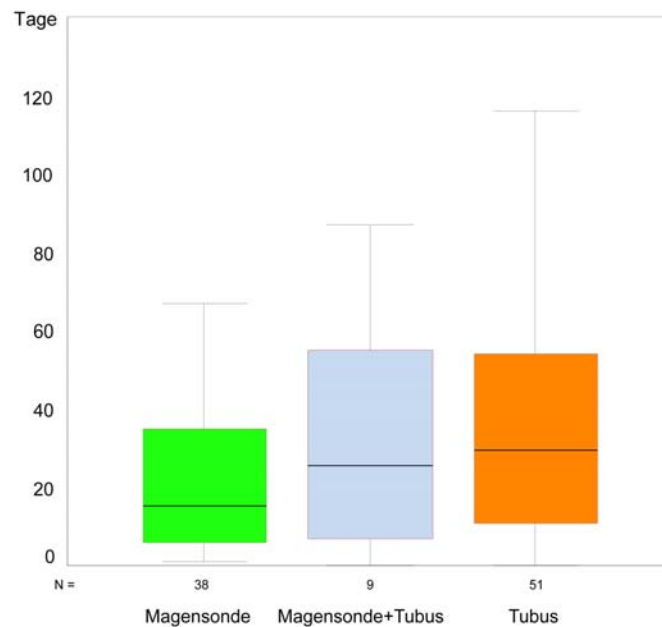


Abb. 11: Anwendungsdauer des nasalen CPAP in Tagen (Boxplots)

	Gesamt	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Beatmung während der ersten 72 Std. (%)	62/99 (62,6%)	9/9 (100%)	1/38 (2,6%)	52/52 (100%)	<0,001 (1,505E-24)
Summe Beatmung PNZ (Tage)		11,0 ±9,5	0,5 ±2,0	12,6 ±12,2	<0,001 (5,211E-20)
Beatmung insgesamt (Tage)		12,11 ±9,4	0,5 ±2,05	18,7 ±41,9	<0,001 (7,039E-20)
Summe CPAP PNZ (Tage)		23,6 ±22,4	19,8 ±17,2	23,0 ±19,5	0,529
CPAP insgesamt (Tage)		25,4 ±23,3	20,2 ±18,0	26,5 ±21,1	0,263
Dauer der CPAP-Anwendung (Tage)		33,9 ±32,9	20,5 ±18,0	34,5 ±28,1	0,035
Sauerstoff bei Entlassung (%)	4/88 (4,6%)	1/7 (14,3%)	1/37 (2,7%)	2/44 (4,6%)	1,000

Tab. 19: Beatmungshäufigkeit und Anwendungsdauer einer Atemhilfe im Gruppenvergleich (Mittelwert mit SD und Prozent)

	Perzentile	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Beatmung während der ersten 72 h (%)	62/99 (62,6%)	9/9 (100%)	1/37 (2,6%)	52/52 (100%)	<0,001 (1,505E-24)
Summe Beatmung PNZ (Tage)	25	3,00	0,00	2,25	<0,001 (5,211E-20)
	50	5,00	0,00	8,00	
	75	22,00	0,00	19,75	
Beatmung insgesamt (Tage)	25	3,50	0,00	3,00	<0,001 (7,039E-20)
	50	8,00	0,00	8,00	
	75	22,50	0,00	25,00	
Summe CPAP PNZ (Tage)	25	1,50	6,00	6,00	0,529
	50	22,00	15,00	16,00	
	75	42,50	35,00	39,00	
CPAP insgesamt (Tage)	25	3,50	6,00	6,25	0,263
	50	20,00	15,00	26,50	
	75	49,00	35,00	41,25	
Dauer der CPAP-Anwendung (Tage)	25	4,00	6,00	11,00	0,035
	50	26,00	15,50	30,00	
	75	62,50	35,00	56,00	

Tab. 20: Beatmungshäufigkeit und Anwendung einer Atemhilfe im Gruppenvergleich (Perzentilen)

BPD der Surfactant-Patienten

Nach der Konsensuskonferenz des National Institute of Health (Jobe und Bancalari, 2001) wird die BPD folgendermassen definiert:

Milde BPD bedeutet ein erhöhter FiO_2 -Bedarf mit 28 Tagen und kein erhöhter FiO_2 mit einem postmenstruellem Alter (PMA) von 36 Wochen. Eine moderate BPD entspricht einem FiO_2 von < 0.3 mit 36 Wochen PMA. Bei einem FiO_2 von ≥ 0.3 und / oder einer notwendigen Beatmung bzw. einer Beatmungshilfe (z.B. CPAP) mit 36 Wochen PMA spricht man von einer schweren BPD.

Für Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≥ 32 SSW, die in einem postnatalem Alter von > 56 Tagen einen erhöhten FiO_2 brauchen, handelt es sich ebenfalls um eine schwere BPD.

Die Häufigkeit der BPD, definiert nach Jobe et al., wird als Abbildung 12 im Jahresvergleich dargestellt.

61,1 % der Surfactant-Patienten im Jahr 2005 hatten eine BPD (Grad I-III). Im Jahr 2006 hatten 39,2 % eine BPD.

Vernachlässigt man – wie in Fachkreisen an dieser Stelle üblich - die milde BPD und zieht nur die moderate zusammen mit der schweren BPD in Betracht, ist die Rate von 33,3 % in 2005 auf 19,6 % in 2006 gesunken (Tab. 21).

Der zu erkennende Trend ist jedoch statistisch als nicht signifikant zu werten.

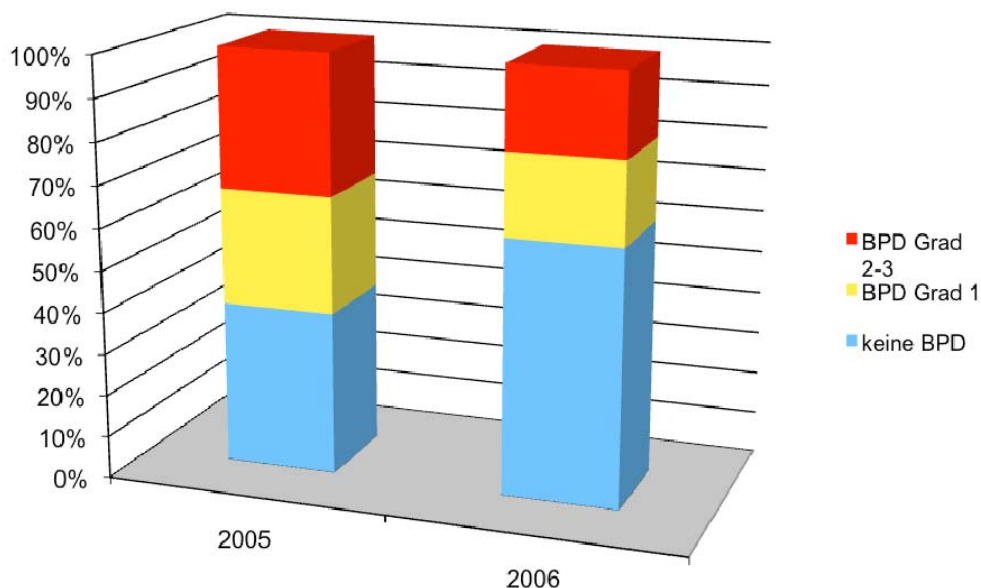


Abb. 12: BPD im Jahresvergleich

	Behandelte Gruppe	2005	2006	p-Wert
Keine BPD	45/87 (51,7%)	14/36 (38,9%)	31/51 (60,8%)	0,122
BPD Grad 1 (n)	20/87 (23,0%)	10/36 (27,8%)	10/51 (19,6%)	
BPD Grad 2-3 (n)	22/87 (25,3%)	12/36 (33,3%)	10/51 (19,6%)	

Tab. 21: BPD im Jahresvergleich

Im Vergleich dazu zeigt der Gruppenvergleich Magensonde versus Tubus einen signifikanten Unterschied aller BPD-Schweregrade (Abb. 13). In der Magensonden-Gruppe betrug die BPD-Häufigkeit 24,3 %; in der Tubus-Gruppe 62,2 %. Bezogen auf die moderaten und schweren BPDs war die Magensonden-Gruppe zu 5,4 % betroffen im Unterschied zu den Tubus-Patienten, die zu 37,8 % erkrankten (Tab. 22).

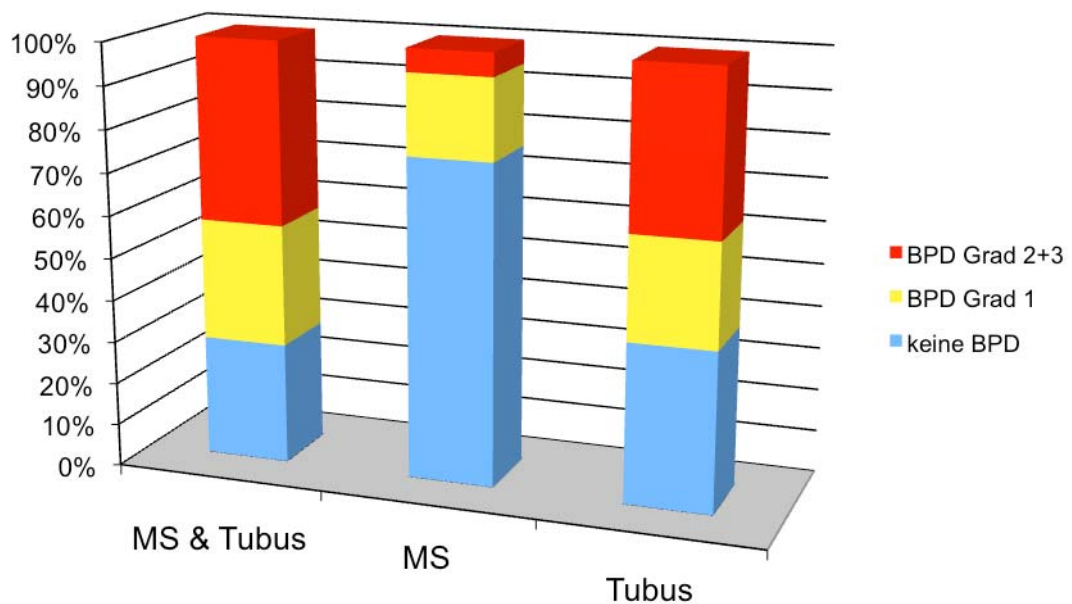


Abb. 13: BPD im Gruppenvergleich

	Gesamt	MS	Tubus	p-Wert
Keine BPD	45/82 (54,9%)	28/37 (75,7%)	17/45 (37,8%)	<0,001 (0,0004)
BPD Grad 1 (n)	18/82 (22,0%)	7/37 (18,9%)	11/45 (24,4%)	
BPD Grad 2-3 (n)	19/82 (23,2%)	2/37 (5,4%)	17/45 (37,8%)	

Tab. 22: BPD im Gruppenvergleich Magensonde und Tubus (Kreuztabelle)

Pulmonale Komplikationen

2006 wurden 5 Lungenblutungen gesehen im Vergleich zum Jahr 2005, in dem keine Lungenblutung registriert wurde.

Auch im Gruppenvergleich bleibt die pulmonale Hämorrhagie ohne statistische Signifikanz. Bei den erwähnten sechs Blutungen gesamt waren ein

Magensonden- und drei Tubus-Patienten betroffen sowie zwei aus der Magensonden+Tubus-Gruppe (Tab. 23).

	Behandelte Gruppe	2005	2006	p-Wert
Pneumothorax (%)	11/96 (11,5%)	6/40 (15,0%)	5/56 (8,9%)	0,517
Lungenblutung (%)	5/96 (5,2%)	0/40 (0,0%)	5/56 (8,9%)	0,073

Tab. 23: Pulmonale Komplikationen im Jahresvergleich

Auf die wichtige Inzidenz des Pneumothorax beziehend, gilt für das Altonaer Zentrum: Bei einer Gesamtzahl von 11 betroffenen Patienten traten 6 Pneumothoraces in 2005 im Vergleich zu 5 Pneumothoraces in 2006 auf. Statistisch signifikant hatten 7 der Intubationskinder einen Pneu, aber es war keines der Magensonden-Kinder betroffen. Aus der Gruppe Magensonde & Tubus erlitten 4 Kinder einen Pneumothorax (Tab. 24). Zwei dieser Kinder waren am ersten postpartalen Tag betroffen, die anderen am 3. und 4. Tag.

	Gesamt	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Pneumothorax (%)	11/99 (11,1%)	4/9 (44,4%)	0/38 (0%)	7/52 (13,5%)	0,020
Lungenblutung (%)	6/99 (6,1%)	2/9 (22,2%)	1/38 (2,6%)	3/52 (5,8%)	0,635

Tab. 24: Pulmonale Komplikation im Gruppenvergleich

Intrakranielle Hämorrhagien und periventrikuläre Leukomalazie

Die Hirnblutungsrate (ICH-Rate) der Surfactant-versorgten VLBW-Kinder wurde ermittelt und ist, bezogen auf die ICH I. - II. Grades mit 7,5 % im Jahre 2005 und mit 8,9 % in 2006, als unverändert anzugeben.

Im Jahresvergleich 2005 zu 2006 ist der Prozentsatz der schweren Hirnblutungen (III. - IV. Grades) von den Patienten die Surfactant erhielten,

von 37,5 % auf 19,6 % gesunken, diese Änderung war allerdings statistisch nicht signifikant (Tab. 25).

	Behandelte Gruppe	2005	2006	p-Wert
Keine intraventrikuläre Hämorrhagie	62/96 (64,6%)	22/40 (55,0%)	40/56 (71,4%)	0,160
Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 1-2 (n)	8/96 (8,3%)	3/40 (7,5%)	5/56 (8,9%)	
Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 3-4 (n)	26/96 (27,1%)	15/40 (37,5%)	11/56 (19,6%)	
Periventrikuläre Leukomalazie (n)	4/95 (4,2%)	4/40 (10,0%)	0/55 (0%)	0,029

Tab. 25: Intrakranielle Hämorrhagien und PVL im Jahresvergleich

Im Gruppenvergleich war statistisch signifikant, dass die Magensonden-Patienten mit 7,9 Prozent weniger ICH des I. - II. Schweregrades zeigten als die Tubus-Patienten, bei denen es 9,6 % waren ($p = 0,0001$). Magensonden-Patienten litten in 5,3 % der Fälle an einer schweren ICH III. - IV. Grades, während die Tubus-Patienten zu 42,3 % deutlich ($p = 0,0001$) häufiger erkrankten (Tab. 26). Die gesonderte Gruppe der mit MS- & Tubus-Versorgten hatte zu 22,2% eine ICH III. - IV. Grades.

Die PVL fiel im Jahresvergleich von 10,0 % in 2005 auf 0 % in 2006. Im Gruppenvergleich besteht kein Unterschied (Tab. 27).

	Gesamt	MS	Tubus	p-Wert
Keine intraventrikuläre Hämorrhagie	58/90 (64,4%)	33/38 (86,8%)	25/52 (48,1%)	<0,001 (0,0001)
Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 1-2 (n)	8/90 (8,9%)	3/38 (7,9%)	5/52 (9,6%)	
Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 3-4 (n)	24/90 (26,7%)	2/38 (5,3%)	22/52 (42,3%)	

Tab. 26: Intrakranielle Hämorrhagien im Gruppenvergleich Magensonde und Tubus (Kreuztabelle)

	Gesamt	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Keine intraventrikuläre Hämorrhagie	64/99 (64,4%)	6/9 (66,7%)	33/38 (86,8%)	25/52 (48,1%)	-
Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 1-2 (n)	9/99 (9,1%)	1/9 (11,1%)	3/38 (7,9%)	5/52 (9,6%)	
Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 3-4 (n)	26/99 (26,3%)	2/9 (22,2%)	2/38 (5,3%)	22/52 (42,3%)	
Periventrikuläre Leukomalazie (n)	4/97 (4,1%)	0/9 (0%)	0/36 (0%)	4/52 (7,7%)	0,141

Tab. 27: Intrakranielle Hämorrhagien und PVL im Gruppenvergleich

Operative Eingriffe

Operationen wegen persistierendem Ductus arteriosus (PDA), Retinopathie des Frühgeborenen (ROP) und nekrotisierender Enterokolitis (NEC) unterscheiden sich im Jahresvergleich nicht (Tab. 28).

	Behandelte Gruppe	2005	2006	p-Wert
Ligation eines PDA (n)	15/95 (15,8%)	7/40 (17,5%)	8/55 (14,5%)	1,000
Laserbehandlung bei Frühgeborenenretinopathie (n)	2/93 (2,2%)	2/40 (5,0%)	0/53 (0%)	0,182
OP bei nekrotisierender Enterokolitis oder Perforation (n)	7/95 (7,4%)	4/40 (10,0%)	3/55 (5,5%)	0,450

Tab. 28: Operative Eingriffe im Jahresvergleich

Das gilt mit Ausnahme der PDA-Ligatur auch im Gruppenvergleich: 5,4 % der MS-Kinder im Gegensatz zu 23,1 % der Tubus-Kinder erhielten einen operativen Verschluss eines hämodynamisch relevanten Ductus Botalli (Tab. 29).

	Gesamt	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Ligation eines PDA (n)	15/97 (15,5%)	1/8 (12,5%)	2/37 (5,4%)	12/52 (23,1%)	0,036
Laserbehandlung bei Frühgeborenenretinopathie (n)	2/95 (2,1%)	0/7 (0%)	0/37 (0%)	2/51 (3,9%)	0,507
OP bei nekrotisierender Enterokolitis oder Perforation (n)	7/97 (7,2%)	2/8 (25,0%)	1/37 (2,7%)	4/52 (7,7%)	0,397

Tab. 29: Operative Eingriffe im Gruppenvergleich

Ernährungsparameter

Die Auswertung zeigt einen Trend in Bezug auf die Ernährung von VLBW-Frühgeborenen: Mit einem zum Zeitpunkt der vollen oralen Ernährbarkeit signifikant höheren Energiequotienten wurde 2006 die Nahrung tendentiell rascher bis zur vollen Ernährung aufgebaut (Tab. 30 und 31).

Bei veränderter Kalorienzufuhr pro Kilogramm Körpergewicht und Tag (kcal/kgKG/d) ist das Entlassungsgewicht von 2005 zu 2006 vergleichbar. Die Kinder des Jahres 2006 haben zum Zeitpunkt der Ernährbarkeit 124 gegenüber 116 kcal/kgKG/d im Jahr 2005 zugeführt bekommen.

	2005	2006	p-Wert
Kalorienzufuhr (kcal/kgKG) zum Zeitpunkt der enteralen Ernährbarkeit	116 ±7,0	124 ±12,0	<0,001 (0,0001)
Entlassungsgewicht (g)	2660 ±573	2440 ±445	0,100

Tab. 30: Ernährungsparameter im Jahresvergleich (Mittelwert und SD)

	Perzentile	2005	2006	p-Wert
Enterale Ernährbarkeit (Tag)	25	11,00	10,00	0,286
	50	14,00	13,00	
	75	17,00	15,75	

Tab. 31: Enterale Ernährbarkeit im Jahresvergleich (Perzentilen)

Im Gruppenvergleich wurden Magensonden-Kinder, die zum Zeitpunkt der vollen Ernährbarkeit am 13. Lebenstag mehr Kalorien (124 kcal/kgKG/d) zugeführt bekommen haben, mit einem geringeren Gewicht als die Tubus-Kinder entlassen. Letztere erreichten am 14. Tag mit weniger Kalorienzufuhr (117 kcal/kgKG/d) die volle Ernährbarkeit (Tab. 32 und 33).

	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Kalorienzufuhr (kcal/kgKG) zum Zeitpunkt der enteralen Ernährbarkeit	124 ±20,0	124 ±9,4	117 ±8,4	0,003
Entlassungs-gewicht (g)	2539 ±404	2349 ±378	2661 ±578	0,013
Enterale Ernährbarkeit in Tagen	15,8 ±8,5	13,7 ±3,8	17,0 ±12,9	0,393

Tab. 32: Ernährungsparameter im Gruppenvergleich (Mittelwert und SD)

Parameter	Perzentile	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Enterale Ernährbarkeit in Tagen	25	8,75	10,50	11,00	0,393
	50	14,50	13,00	14,00	
	75	22,75	15,00	17,0	

Tab. 33: Enterale Ernährbarkeit im Gruppenvergleich (Perzentilen)

Sepsis, Mortalität und Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Von 2005 auf 2006 ist die Mortalität der mit Surfactant behandelten Patienten von 12,5 auf 8,9 Prozent gesunken, bleibt aber auch im Gruppenvergleich ohne statistische Signifikanz (Tab. 34 und 36). Während das Auftreten einer Blutkultur-positiven Sepsis im Jahrgangs- und Gruppenvergleich vergleichbar ist, gibt es hinsichtlich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes Unterschiede: Mit 75 Tagen waren die Liegezeiten im Jahr 2006 deutlich kürzer als mit 93 Tagen im Jahr 2005 (Tab. 34 und 35). Magensonden-Kinder werden im Median 68 Tage stationär betreut im Unterschied zu Tubus-Kindern, die im Median 95 Tage bis zur Entlassung nach Hause brauchen (Tab. 36 und 37).

	Behandelte Gruppe	2005	2006	p-Wert
Sepsis mit pos. Blutkultur (n)	19/93 (20,4%)	9/38 (23,7%)	10/55 (18,2%)	1,000
Exitus (n)	10/96 (10,4%)	5/40 (12,5%)	5/56 (8,9%)	1,000
Krankenhausaufenthalt der Überlebenden (Tage)		111,8 ±80,2 (36/40)	78,4 ±31,4 (51/56)	0,007

Tab. 34: Sepsis und Mortalität im Jahresvergleich (Mittelwerte, SD und Prozent)

	Perzentile	2005	2006	p-Wert
Krankenhausaufenthalt der Überlebenden (Tage)	25	76,50	50,00	0,007
	50	93,00	75,00	
	75	108,75	104,00	

Tab. 35: Dauer des Krankenhausaufenthaltes im Jahresvergleich (Perzentilen)

	Gesamt	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Sepsis mit pos. Blutkultur (n)	20/96 (20,8%)	2/8 (25,0%)	8/38 (21,1%)	10/50 (20,0%)	1,000
Exitus (n)	11/99 (11,1%)	2/9 (22,2%)	1/38 (2,6%)	8/52 (15,4%)	0,073
Krankenhausaufenthalt der Überlebenden (Tage)		94,0 ±39,5	68,7 ±22,8	109,9 ±73,5	<0,001 (0,00002)

Tab. 36: Sepsis und Mortalität im Gruppenvergleich (Mittelwerte, SD und Prozent)

	Perzentile	MS & Tubus	MS	Tubus	p-Wert
Krankenhausaufenthalt der Überlebenden (Tage)	25	55,00	49,00	75,00	<0,001 (0,00002)
	50	81,00	68,00	95,00	
	75	128,00	88,00	115,50	

Tab. 37: Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Perzentilen)

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Patienten beider Jahre sind hinsichtlich der demographischen Daten vergleichbar.

Unter Anwendung der Magensonden-Methode sind im Jahrgangvergleich wie auch im Gruppenvergleich wesentliche Ergebnisse die Senkung von Beatmungstagen und die Senkung des Beatmungsbedarfes während der ersten 72 Lebensstunden.

Während die Summe der CPAP-Tage ohne Unterschied bleibt, ist die CPAP-Anwendungsdauer im Gruppenvergleich in der Magensonden-Gruppe niedriger.

Im Jahrgangsvergleich ergibt sich statistisch in der Häufigkeit der Ausprägung der Schweregrade einer BPD zwischen den Gruppen 2005 und 2006 kein Unterschied.

Allerdings haben beim Vergleich der Gruppen Magensonden- versus Tubus-Applikation die Magensonden-Kinder signifikant weniger häufig eine BPD aller Schweregrade und weisen weniger häufig einen Pneumothorax auf.

Zum Zeitpunkt der Entlassung haben nach Einführung der Magensonden-Methode nicht mehr Kinder Sauerstoff-Bedarf als vor Einführung der neuen Technik.

Die Rate an Hirnblutungen hat sich im Jahrgangsvergleich nicht verändert. Unverändert häufig blieben chirurgische Massnahmen wegen ROP oder NEC, aber bezogen auf die Ductus-Ligatur wurden Tubus-Kinder häufiger als Magensonden-Kinder operiert.

Bei längeren Liegezeiten der Tubus-Kinder im Vergleich zu den Magensonden-Kindern war die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus im Jahr 2006 signifikant kürzer als 2005. Die Mortalität ist im Jahres- und im Gruppenvergleich ohne Unterschied geblieben.

5 Diskussion

Die frühe Surfactanttherapie bei unreifen Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom war lange Zeit obligat mit einer Intubation und nachfolgender Beatmung verbunden. Ein in Köln entwickeltes neues Verfahren, das Surfactant über eine passager liegende Magensonde unter Spontanatmung intratracheal zu verabreichen, wurde im Altonaer Zentrum mit Beginn des Jahres 2006 eingeführt. Im Rahmen dieser Arbeit werden verschiedene demographische Daten und klinische Ergebnisse der Patienten vor und nach Einführung der Methode verglichen, um zu zeigen, dass die Methode sicher durchführbar und das „Outcome“ der Patienten nicht gefährdet ist.

Obwohl es Risikosituationen gibt, bei denen eine Beatmung nicht vermeidbar ist, konnten wir zeigen, dass die Surfactantgabe in der Therapie des ANS nicht wie bisher mit einer Intubation bzw. mit einer maschinellen Beatmung einhergehen muss. Man kann auch die zu früh geborenen Risikokinder mit CPAP als primärer Atemhilfsmassnahme versorgen und ihnen ohne assistierte Beatmung Surfactant über Magensonde verabreichen.

In unserer Studie verringert die frühzeitige Anwendung der sogenannten „Kölner Methode“ den Beatmungsbedarf von VLBW-Kindern mit ANS-Zeichen im Vergleich zur Standardversorgung des Vergleichsjahrganges. Während des Beobachtungszeitraumes konnte die Beatmungshäufigkeit der Surfactant-Patienten von 100 % im Jahr 2005 auf 37,5 % im Jahr 2006 unter Anwendung der „Kölner Methode“ gesenkt werden ($p < 0,001$). Ein das INSURE-Protokoll (Intubation – frühe Surfactant-Gabe – rasche Extubation auf CPAP) favorisierendes Zentrum musste im Vergleich dazu 50% der Kinder mit einem Gestationsalter von 29-35 Wochen im Verlauf intubieren (Reiniger et al. 2005).

Es wurde allerdings nicht nur eine Reduktion der Beatmungstage von 11,9 auf 5,2 Tage erreicht, sondern es verringerte sich auch - unerwartet - im Gruppenvergleich die Anwendungsdauer einer Atemhilfe. Kinder, die Surfactant über einen Tubus erhielten, benötigten den CPAP fast doppelt so lange wie Kinder, die Surfactant über die Magensonden-Technik erhielten. Welche

Bedeutung diesem bislang nicht beschriebenen Ergebnis zukommt, ist gegenwärtig unklar. Ob die Anwendung von Atemhilfsmassnahmen wie CPAP über relativ lange Zeiträume auch ohne Sauerstoffsupplementierung einen Einfluss auf Wachstum und Erholungspotential einer unreifen Lunge hat, wird zukünftig ebenso zu untersuchen sein wie mögliche Langzeitauswirkungen pulmonaler oder cerebraler Art. Insbesondere auch die sofortige prophylaktische Anwendung von CPAP wird als vielversprechendes Verfahren mit großem Potential diskutiert, gilt aber noch immer als unbewiesen (Polin und Sahni 2008).

Methodische Kritik

Unsere retrospektive Beobachtung gehört zur Gruppe der Anwendungsbeobachtungen und soll hier schlicht als Beschreibung und Dokumentation einer neuen Therapieform verstanden werden. Eine derartige Anwendungsbeobachtung unterscheidet sich von einer klinischen Studie vor allem hinsichtlich des rechtlichen Status und den sehr weitgehenden, im Prüfprotokoll festgelegten Prüfungsbedingungen. Sie dient nicht nur dazu, Nebenwirkungen aufzuspüren, sondern man erhält auch Aussagen über die Praktikabilität der neuen Methode bzw. über die Frage, inwieweit der Gebrauch tatsächlich erfolgte.

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Einschätzung des ANS klinisch ohne einen standardisierten Score wie z.B. den Silverman-Score (Silverman und Anderson 1956). Die Indikation zur Surfactant-Gabe orientierte sich am klinikeigenen Standard, der zur Indikationsstellung beatmeter Patienten vorgesehen war. Erfahrungsschatz, manuelles Geschick wie auch die Verfügbarkeit von entsprechend geschultem Personal war situativ unterschiedlich.

Im täglichen klinischen Alltag lässt jedes Anweisungsprotokoll Raum für ein gewisses unterschiedlich großes subjektives Moment und auch die Ergebnisse sind niemals frei von subjektiven Einflüssen durch die behandelnden Ärzte, was aber den Bedingungen des täglichen klinischen Alltags entspricht.

Die retrospektive Auswertung von Anwendungsbeobachtungen ist schwierig, nicht nur weil sie großes Fachwissen und Erfahrung voraussetzt (Schmalisch 2004). Auch Unterschiede in der Patientenauswahl und -behandlung sowie eine fehlende Kontrollgruppe schränken den Vergleich mit den Ergebnissen von klinischen Studien ein.

Neben dem klinisch anvisierten Ziel, Beatmung zu verringern, ist das vordergründige Ziel dieser Arbeit die Gewinnung von Einsatzerfahrungen in der klinischen Routine und die Ermittlung von unerwarteten Nebenwirkungen. Aufgrund der begrenzten Patientenzahlen ist allerdings eine ausreichend statistische Sicherheit vor allem für sehr seltene Vorkommnisse nicht gegeben.

Zur Definition der Gruppen

Wir haben nicht alle VLBW-Patienten eines Jahrgangs betrachtet, sondern uns auf die Gruppe der Surfactant-Patienten konzentriert, um mögliche - mit der Anwendungsmethode zusammenhängende - Effekte aufzuzeigen. Da die neue Methode systematisch ab 2006 angewandt wurde, konnten wir verschiedene Behandlungsparameter und Resultate im Sinne eines Jahrgangsvergleiches untersuchen.

Der geänderte Blickwinkel mit Fokussierung auf die Surfactant-Patienten und der Versuch, die Patienten nach Applikationsmethoden einzuteilen, ist neu. Insbesondere die Arbeitsgruppen um Kribs und Göpel, welche Vorreiter in der Entwicklung und Anwendung der non-invasiven Magensonden-Technik waren, zeigen in ihren Arbeiten, dass die Prozedur auch sehr frühen Kindern die Fähigkeit gibt, mit Hilfe von nCPAP über lange Zeiträume zu atmen (Kribs et al. 2007 und 2008). Aber die veränderten niedrigeren Mortalitäts- und BPD-Raten sind ausschließlich im Vergleich zu historischen Kontrollen der gleichen neonatologischen Einheit aufgezeigt worden. Den über Magensonde mit Surfactant versorgten Kindern wurden alle konventionell behandelten Patienten, die sogenannte Standard-Care-Gruppe, gegenüber gestellt. Das heißt: In der Vergleichsgruppe der Standard-Versorgten hatten nur 46 % der Patienten

überhaupt Surfactant erhalten (Kribs et al. 2007). In dieser historischen Vergleichsgruppe sind Magensonden-Kinder leichter und unreifer, also relativ „kränker“ als die große Gruppe der konventionell Behandelten. Diese Problematik der Vergleichsschwierigkeit verdeutlicht den dringlich notwendigen Bedarf einer prospektiven randomisierten Datenerhebung.

Kritisch anzumerken ist, dass im Rahmen unserer Schulungsphase gegen Ende des Jahres 2005 schon einzelne Patienten mit der neuen Methode versorgt wurden, die nicht in den Jahrgang 2005 eingeschlossen werden konnten. Im Jahrgangvergleich 2005 und 2006 „fehlen“ diese drei ersten mit Magensonde versorgten Kinder aus dem Jahr 2005 regelhaft. In Ermangelung prospektiver, randomisierter Daten ist also kein direkter Methodenvergleich und auch keine Schlussfolgerung im Sinne eines eindeutig definierten Jahrgangseffektes möglich, wohl aber die Erhebung und Beschreibung von Veränderungen des Outcomes seit Einführung der Kölner Methode.

Nach systematischer Einführung befand sich die neue nicht-invasive Applikationstechnik - trotz guter Anleitung der Erstversorgenden - während des Jahres 2006 noch in einer relativen Erprobungsphase. Es ist anzunehmen, dass mit zunehmender Expertise auch noch jüngere und jüngste Gestationsalter an der Grenze zur Lebensfähigkeit mit dieser Methode versorgt werden können und so im Laufe der Zeit noch eine Veränderung bzw. Stabilisierung einzelner Outcome-Parameter erreicht werden kann (Aly et al. 2004).

In Folge der vom Gestationsalter abhängigen Inzidenz eines RDS ist die Behandlung von älteren Kindern mit Surfactant selten. Als Selektionseffekt kommt somit auch ein Einschluss von relativ älteren Frühgeborenen mit entsprechend günstigen Outcome-Daten in Frage.

Die Jahrgänge 2005 und 2006 sind bezogen auf Geburtsgewicht, Gestationsalter, Geschlecht und „Outborn“ miteinander vergleichbar. Weitere demographische Daten, die Einfluss auf Behandlungsergebnisse haben

können, sind z. B. Apgar-Werte oder Nabelschnur-pH-Werte, weil sie Aufschluss geben über den Krankheitsstatus des Patienten bzw. des Jahrgangs.

Die Magensonden-Kinder haben in der 5. Minute bessere Apgar-Werte. Außerdem zeigen sie nach etwa 15 Minuten einen niedrigeren venösen pH als die Tubus-Kinder, was auch im Jahrgangsvergleich deutlich wird.

Insbesondere hinsichtlich jener Patienten, die nach primärer Versorgung mit Surfactant über Magensonde innerhalb der ersten 72 Lebensstunden doch noch sekundär intubiert werden mussten, der sogenannten Versager-Gruppe, wäre es gut, auch weitere Risikofaktoren zu identifizieren, um diese besonders gefährdeten Kinder rechtzeitig optimiert behandeln zu können. In der Kölner Arbeitsgruppe werden als Risikofaktoren für die sogenannten „Non-Responder“ extreme Unreife unter 25 SSW und das Vorliegen einer konnatalen bakteriellen Infektion genannt. Weiterhin wirken sich negativ aus: blutkulturpositive Sepsen, männliches Geschlecht und der Zustand „Outborn“ (Kribs et al. 2007).

Als Maß für die statistische Plausibilität eines Unterschieds zeigt der p-Wert, dass unsere Magensonden-Kinder mit den Tubus-Kindern, bezogen auf das Gestationsalter ($p = 0,005$) und auf das Geburtsgewicht ($p = 0,013$), nicht vergleichbar sind (Tab. 5 und 6), obwohl sie sehr ähnlich scheinen, wie in Abbildung 6 und 7 verdeutlicht wird (s. Ergebnisse). Wegen der fehlenden Normalverteilung des Geburtsgewichts sind Median und Perzentilen als Boxplot dargestellt. Auch für den klinischen Untersucher ist bezogen auf den Mittelwert eine Differenz von 1,2 Wochen (GA) und bezogen auf den Median eine Differenz von 190 Gramm (GG) ersichtlich, wir haben aber aus klinischer Sicht den Unterschied als ausreichend gering eingeschätzt, um die Gruppen getrennt nach Applikationsmethode betrachten zu können.

Die Erkenntnisse über den Einfluss der Methode auf die untersuchten Parameter sind, im Unterschied zur bloßen Surfactant-Wirkung, somit nur eingeschränkt zu bewerten. Üblicherweise wird in klinischen Studien die

statistische Relevanz von medizinischer Relevanz oder biologischer Bedeutsamkeit unterschieden (Guyatt et al. 1995, Sim und Reid 1999). Allerdings können große Unterschiede bei unzureichender Fallzahl auch zu nicht signifikanten Ergebnissen führen (Gardner und Altman 1986). Aufgrund der Bedeutung für den Behandlungserfolg hat uns als Behandler das Potential der Verbesserung aber mehr interessiert als ein signifikantes oder nicht signifikantes Ergebnis (Gardner und Altman 2002).

Zusammenfassend waren im Beobachtungszeitraum von 2005 und 2006 die Kinder, bei denen die neue Methode angewandt wurde, älter und schwerer. Möglicherweise waren sowohl die Kinder des Jahres 2006, im besonderen aber auch die Gruppe der Magensondenkinder weniger krank, so dass eventuell ein potentiell besseres Behandlungsergebnis unabhängig von der Behandlungsmethode zu erwarten wäre.

In Folge der selektiven Trennung nach der Applikationsmethode entsteht durch den isolierten Vergleich von Magensonden- mit Tubus-Kindern ein Bias, weil alle Patienten, bei denen nach initialer Anwendung die Magensonden-Technik nicht erfolgreich war, als sogenannte Versager aus der Magensonden-Gruppe ausgeschlossen wurden und somit die Magensonden-Gruppe erwartet besser abschneidet.

Demgegenüber wird im Jahresvergleich aber die gesamte Gruppe der Surfactant-Behandelten betrachtet, also CPAP-Gewinner wie -Versager und alle intubierten Kinder. Ein entsprechend großer negativer Einfluss müsste sich demnach in schlechteren Gesamtergebnissen des Jahres 2006, in dem die neue Methode vorzugsweise und häufig angewendet wurde, widerspiegeln. Tod, BPD und andere Behandlungsergebnisse wie Operationen wegen NEC, ROP und PDA waren aber im Jahresvergleich 2005/2006 nicht schlechter, so dass die positiven Daten weder als Folge der Patientenselektion noch als Folge des geänderten Versorgungsregimes zu werten sein dürften.

Im einzelnen konnten wir zeigen, dass die Magensonden-Kinder die niedrigste Morbiditäts- und Mortalitätsrate im Vergleich zur Tubus-Gruppe und auch im Vergleich zu der sogenannten Versager-Gruppe (Magensonden- & Tubus-Gruppe) hatten. Zu beachten ist, dass die Gesamt-Tubus-Gruppe sich aus den über Tubus mit Surfactant Behandelten beider Jahre 2005 und 2006 zusammensetzt. Die in der Gesamt-Tubus-Gruppe eingeschlossenen Tubus-Kinder des Jahres 2006 sind als die potentiell kränksten anzusehen, da sie für die in diesem Jahr primär einzusetzende Magensonden-Technik nicht ausreichend stabil waren bzw. einen zu schwachen Atemantrieb zeigten. Interessant ist, dass die kleine Magensonden- & Tubus-Gruppe eine Mortalität von 22 % aufweist im Vergleich im Vergleich zu der Gruppe der Tubus-Kinder mit einer Mortalität von 15,4 %, wobei die Sterblichkeit aller mit Surfactant Behandelten von 12,5 % im Jahr 2005 auf 8,9 % im Jahr 2006 gesunken ist. Es ist nicht auszuschließen, dass die Versager, also die sekundär zu Intubierenden, durch den initialen Verzicht auf die Intubation und Beatmung einen Nachteil erlitten haben. Welchen Einfluss eine grundsätzlich mögliche schlechtere Ausgangskondition der Tubus-Kinder bzw. der Magensonden- & Tubus-Kinder auf die Behandlungsergebnisse hatte, kann im Rahmen dieser beobachtenden Studie nicht entschieden werden. Eine Stratifizierung weiterer demographischer Daten wäre dazu unabdingbar.

Zur Prozedur

Um die Spontanatmung zu erhalten, haben wir die Beatmung durch eine CPAP-Atemhilfe ersetzt. Bei der neuen nicht-invasiven Methode werden dem atemangestregten Kind der hohe Atemwegswiderstand und der Totraum eines großlumigen Tubus nicht zugemutet. Genaugenommen wird aber weiterhin mit einer ausschließlich der Medikamentenapplikation dienenden, schmallumigen Sonde gewissermaßen eine „partielle Intubation“ durchgeführt. Auch bei möglichst atraumatischer Vorgehensweise sind die mit dem laryngoskopischen

Stress und z.B. mit Verletzungen durch die Sondenspitze an einem spontan atmenden Kind verbundenen Risiken nicht sicher einschätzbar.

Kribs gibt in ihrer Originalarbeit mit 29 behandelten Patienten einen Prozentsatz von 17% für Entsättigungen und/oder Bradykardien im Rahmen der Prozedur an. Im Vergleich dazu werden für die konventionelle Intubation und Beatmung in 31 % Entsättigungen und in 4 % Bradykardien angegeben (Simon et al. 2004). Alle fünf von diesen Nebenwirkungen betroffenen Kinder des Kölner Zentrums konnten nach kurzer Beatmung mit Maske und Beutel anschließend weiter mit CPAP unterstützt werden. Eines dieser Kinder entwickelte eine schwere ICH, ein weiteres verstarb an einer Septikämie (Kribs et al. 2007).

Nach unserer Erfahrung tolerieren die Kinder das Verfahren gut, wobei die Ansichten über eine potentielle Sedierung und/oder Analgesie in Expertenkreisen ungeklärt bleibt (mündliche Stellungnahme Dr. Göpel, AMV-Konferenz, Lübeck 18.09.09).

Potentielle Fehllagen und ungleichmäßige Distribution des Surfactant sind möglich, werden aber durch den heutzutage üblichen weitgehenden Verzicht auf radiologische Kontrollen selten nachgewiesen.

Im Vergleich zu aktueller internationaler Literatur (Morley et al. 2008) lag unser PEEP mit 4 - 6 cm H₂O eher niedriger als bei den berichteten 8 cm H₂O, was Pneumothorax-Raten, Hirnblutungen und andere Morbiditäten beeinflussen haben könnte.

In Bezug auf die INSURE-Prozedur ist es bei fehlender Vergleichslage schwierig zu beurteilen, ob es einen Unterschied zwischen dem neuen Magensondenverfahren und dem INSURE-Verfahren gibt und auf welche Parameter sich dieser möglicherweise auswirkt.

Neben Intubation, analgetischer Medikation und Antagonisierung derselben beinhaltet INSURE immer auch eine auf wenige Minuten beschränkte (Hand-) Beatmung. Geht man von einer maximal professionalisierten Magensonden-Technik aus, sollte neben dem während der gesamten Prozedur zu erhaltendem PEEP das größte Augenmerk auf der Vermeidung jeglicher manueller Atemhübe liegen. Ein potentieller Schaden, der durch die Gabe von leider nur unregelmäßig dokumentierten, aber im Protokoll erlaubten

druckbegrenzten Beatmungshüben über PERIVENT™ hervorgerufen sein könnte, ist aber auch im Rahmen der Magensonden-Technik denkbar.

Zum Surfactant-Verbrauch

Ein Mehrverbrauch an Surfactant, wie er in der Literatur für das INSURE-Verfahren beschrieben ist (Stevens et al. 2007), findet sich bei uns nicht; das gilt sowohl für die Zahl der Anwendungen als auch für die kumulative Dosis. Die Versorgung von einer insgesamt größeren Patientenpopulation mit einem zu erwartenden Surfactantmangel ist aber ein sowohl mit INSURE als auch ein mit der Kölner Methode assoziierter Effekt, der zur Reduzierung der Beatmungsrate beigetragen haben kann.

Andere Studien, im Besonderen die Arbeit von Verder et al. aus Stockholm, beobachten, dass wiederholte Gaben von Surfactant nach der INSURE-Prozedur nur selten benötigt wurden. Im Vergleich zu den nach Surfactant-Gabe beatmeten Kindern wird die verbesserte Oxygenierung nach INSURE stabiler aufrechterhalten, was den reduzierten Bedarf einer zweiten Surfactant-Gabe nach INSURE erklären könnte (Verder et al. 1992, 1999 und 2009).

Tierexperimentell konnten ähnliche Beobachtungen beschrieben werden: Im Vergleich zur Spontanatmung ist bei Kaninchen eine erhöhte Surfactant-Inaktivierung nachzuweisen, wenn nach der Surfactant-Gabe eine Beatmung erfolgt (Bohlin et al. 2005). Außerdem führen bereits einige wenige an Lämmern angewandte, große manuelle Atemhübe zu einer beeinträchtigten Antwort auf die Surfactant-Behandlung (Björklund et al. 1997).

In diesem Kontext und auch aus kostentechnischen Erwägungen ist ein möglicherweise wesentliches Ergebnis dieser Arbeit, dass bei Magensonden-Kindern im Vergleich zu den Tubus-Kindern hoch signifikant weniger häufig Surfactant angewendet wurde bei insgesamt niedriger kumulativer Gesamtdosis des Surfactants in der Magensonden-Gruppe.

Die Kölner Arbeitsgruppe resümiert in ihrem etwa 4 Jahre umfassenden Erfahrungsbericht, dass sie in Bezug auf die Versorgung der frühesten

Gestationsalter die Tendenz entwickelt hat, Surfactant nicht spät, sondern eher prophylaktisch zu verabreichen, ohne auf die klinischen ANS-Symptome zu warten (Kribs et al. 2008). Dieses Vorgehen entspricht einem 2007 erstellten Europäischen Konsens, dem zur Folge insbesondere bei Frühgeborenen ohne antenatale Kortikosteroid-Behandlung für die Altersgruppe unter 27 SSW die prophylaktische Surfactant-Gabe mit einem 1a-Evidenzgrad empfohlen wird (Soll und Morley 2001, Sweet et al. 2007), was in den AWMF-Leitlinien von 2009 aber umstritten bleibt (AWMF RDS 2009). Wauer et al. hingegen betrachten, bezogen auf den Applikationszeitpunkt, das Konzept einer prophylaktischen Therapie als mittlerweile historisch (Wauer et al. 2004).

Leitliniengemäß ist die frühe Surfactant-Therapie definiert als eine Behandlung mit Surfactant innerhalb der ersten Lebensstunde. Im Unterschied dazu ist mit Interventionsbehandlung (auch „späte Therapie“ oder „Rescue-Behandlung“ genannt) eine Behandlung mit Surfactant mehr als eine Stunde postnatal bei klinischen und radiologischen Zeichen des RDS gemeint (AWMF RDS 2009).

In Abhängigkeit von der antenatalen Kortikoidgabe wird nach derzeitigem Kenntnisstand bei Frühgeborenen eines Gestationsalters zwischen 27 und 32 Schwangerschaftswochen die prophylaktische Surfactant- bzw. frühe Surfactant-Gabe in den relevanten neonatalen Behandlungsergebnissen von evidenzbasiert effektiver bis gleichwertig zur späten Interventionstherapie beschrieben (Gortner et al. 1998, Soll und Morley 2001, The Texas Neonatal Research Group 2004). Die Interventionsbehandlung soll mit Evidenzgrad 1b in dieser Gruppe eine Überbehandlung vermeiden (Gortner et al. 1998).

Während des Beobachtungszeitraumes wurde im Altonaer Perinatalzentrum die Entscheidung zur Surfactant-Therapie für die meisten der Kinder noch im Erstversorgungsraum bzw. in den ersten Lebensstunden gefällt und bewegt sich damit zwischen früher Therapie und später Rescue-Gabe. Die unreifsten Kinder mit einem Gestationsalter unter 28 SSW wurden, sobald sie überhaupt zusätzlichen O₂-Bedarf (also einen FiO₂ > 0.21) entwickelten, immer mit Surfactant behandelt.

In diesen Anfängen war die Schwelle, Surfactant über die „sanftere“ Methode geben zu wollen, so niedrig, dass möglicherweise einige Kinder Surfactant

erhielten, die es gar nicht zwingend brauchten.

Nach der Zuführung von Surfactant besteht ein nicht-linearer Zusammenhang zwischen steigendem positivem endexpiratorischem Druck und Zunahme der funktionellen Residualkapazität, wahrscheinlich durch sogenanntes alveoläres „Recruitment“ (da Silva et al. 1994), wobei Dauer und Ausmaß dieser FRC-Erhöhung individuell sehr unterschiedlich sind (Wauer et al. 2004). Die besondere Applikationsmethode des Surfactants ermöglicht den Kindern die ununterbrochene Spontanatmung. Unter Spontanatmung aber kann der Organismus nach Surfactant-Gabe den pulmonalen Luftgehalt so regeln, dass eine Verbesserung der Compliance messbar wird (Davis et al. 1988). CPAP erhält seinerseits den PEEP, so dass die alveoläre Stabilisierung nicht gefährdet wird (Dimitriou et al. 1999, Wauer et al. 2004). Möglicherweise hat die Wirkung des Surfactants, in besonderer Kombination mit der CPAP-Anwendung, einen Einfluss auf den beobachteten tendentiellen Effekt zu besseren Behandlungsergebnissen.

Bei gleich häufiger antenataler Kortikoid-Medikation von 94,7 % in den Jahren 2005 und 2006 ist auch denkbar, dass der im Jahresvergleich nicht gestiegene Surfactant-Verbrauch darauf hinweisen kann, dass es gelungen ist, eine Überbehandlung der Patienten zu vermeiden.

In der Gruppe der Magensonden-Versager war sowohl die Anzahl der Applikationen als auch die kumulative Surfactant-Dosis erheblich höher als in der Gruppe der Tubus-Kinder. Die zu dem Zeitpunkt geltenden zentrumseigenen Kriterien zur Indikationsstellung der Surfactant-Gabe sind, neben dem Enthusiasmus und dem Ziel, der sanften Versorgung gerecht zu werden, mögliche Gründe für die Entscheidung der Versorgenden, die neue Methode auch bei relativ kranken Patienten anwenden zu wollen. Sicher wurden gelegentlich auch ein hoher O₂-Bedarf, eine Apnoe-Serie wie auch eine Hyperkapnie oder Azidose toleriert, um Beatmung zu vermeiden.

Möglicherweise sind die Versager-Kinder aber so krank gewesen, dass der weit über das übliche Maß hinausgehende erhöhte Surfactant-Verbrauch, wie auch

die hohe Anwendungsquote, als „letzter medikamentöser Rettungsversuch“ interpretiert werden kann.

In ihrer Übersichtsarbeit von 2004 versuchten Morley und Davis anhand von 35 randomisierten Studien, das Potential einer Surfactant-Therapie von beatmeten Kindern zu erfassen. Verglichen mit der Plazebo-Gruppe hatten die Kinder, die Surfactant erhielten, weniger Pneumothoraces, weniger pulmonales Emphysem und eine gesunkene 28-Tage-Mortalität sowie eine niedrigere Krankenhausmortalität. Akuter Benefit von Surfactant an beatmeten Kindern beinhaltete Oxygenierungsverbesserung und Reduzierung von Beatmungsdruck und Luftlecks, hatte aber keinen Effekt auf das mittelfristige Outcome wie BPD, ICH, ROP und Krankenhausaufenthaltsdauer (Morley und Davis 2004).

Kritisch angemerkt sei, dass es nicht korrekt ist, die Ergebnisse der Surfactant-Studien zu extrapolieren, weil in diesen Studien die Kinder der Kontrollgruppe ebenfalls intubiert waren. Nur weil beatmete RDS-krankte Kinder sich mit der Gabe von Surfactant bessern, kann daraus nicht gefolgert werden, dass alle Kinder mit einem RDS für eine Surfactant-Gabe notwendigerweise intubiert werden müssen (O'Donnell 2008).

Im Altonaer Perinatalzentrum gab es einen Trend zur Verringerung der höhergradigen intrakraniellen Hämorrhagie-Rate (ICH III und IV) im Jahr 2006. Hinsichtlich der erforderlichen Operationen wegen NEC, ROP und PDA konnte im Jahresvergleich kein Unterschied nachgewiesen werden, aber im Gruppenvergleich erhielten nur 5 % der MS-Kinder im Gegensatz zu 23 % der Tubus-Kinder einen operativen Verschluss eines hämodynamisch relevanten Ductus Botalli. Bei längeren Liegezeiten der Tubus-Kinder im Vergleich zu den MS-Kindern war die Gesamt-Aufenthaltsdauer der Surfactant-Patienten in der Klinik im Jahr 2006 signifikant kürzer als im Jahr 2005, was neben dem ökonomischen Aspekt vor allem für die Patienten und ihre Familien positiv zu bewerten ist.

Zur BPD

In der Diskussion um Ursachen, Definition und Prävention der BPD gilt das Beatmungstrauma weiterhin als eine relevante Noxe. Im Gegensatz zur erheblich beeinflussten Mortalität konnte in den letzten Jahren die Inzidenz der BPD nicht konsistent gesenkt werden (Soll und Morley 2001).

Besonders in den ersten Lebenstagen erhöht mechanische Beatmung das Risiko einer BPD, definiert als zusätzlicher O₂-Bedarf mit 36 Wochen. Die Inzidenz von BPD bei sehr prämaternen Kindern scheint zu steigen, wobei die Inzidenz der sehr schweren BPD-Fälle weniger wird (Finer et al. 2006).

Die Diagnose der BPD erfolgte nach der National Institute of Health-Definition (Jobe und Bancalari 2001), wie sie in vielen Studien üblicherweise verwendet wird. Die heute empfohlene Belastungstestung nach Walsh, welche die Subjektivität der Diagnose minimieren soll (Walsh et al. 2004), hätte die Ergebnisse bzgl. der BPD-Häufigkeit möglicherweise verändert.

In unserer Beobachtung wurden Kinder, die ohne Beatmung bzw. ohne Atemhilfe eine BPD erlitten, nicht erfasst. Kinder, die sofort intubiert werden mussten, ohne Surfactant zu erhalten, wurden ebenfalls nicht eingeschlossen. Wir haben also nicht untersucht, ob es beatmete Kinder ohne Surfactant-Therapie oder nicht beatmete Kinder ohne Surfactant-Therapie gab, die eine BPD entwickelt haben.

Im Vergleich zur internationalen Literatur ist unsere BPD-Häufigkeit als vergleichbar einzuordnen. Die von Geburtsgewicht und Gestationsalter abhängige BPD-Häufigkeit wird mit 30 % für Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm und mit 85 % für Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 700 Gramm angegeben (O'Shea 2002, Aschner und Walsh 2007, AWMF-Leitlinie BPD 2009).

Bezogen auf die BPD zeigen unsere Daten, ähnlich der COIN-Studie, nur einen Trend in der Veränderung der BPD-Schweregrade von 2005 zu 2006. Im Gruppenvergleich hingegen waren die Magensonden-Kinder hinsichtlich aller BPD-Schweregrade statistisch sehr bzw. hoch signifikant weniger betroffen als die Tubus-Kinder ($p < 0,001$, vgl. Tab. 22). In der viel zitierten randomisiert

kontrollierten COIN-Studie führte der initiale Einsatz von CPAP bei Extrem-Frühgeborenen zwar zu einer Reduktion der milden BPD und einer kürzeren Beatmungszeit, jedoch auch zu einer höheren Rate an Pneumothoraces. Ein Einfluss der Intervention auf das primäre Zielkriterium der Studie „moderate bis schwere BPD oder Tod“ bestand nicht (Morley et al. 2008).

Im Unterschied zur COIN-Studie gab es bei uns 2006 nicht mehr Pneumothoraces. Statistisch signifikant hatten insgesamt sieben der Tubus-Kinder einen Pneumothorax, aber keines der Magensonden-Kinder war betroffen. Alveoläre Luftlecks gehören zu den akuten RDS-Komplikationen, wobei sich Hinweise mehren, dass die tolerierte Höhe des zur Surfactant-Gabe führenden Sauerstoffbedarfs möglicherweise einen Einfluß auf die Pneumothorax-Inzidenz hat. In einem neueren, retrospektiven Bericht aus den Niederlanden untersuchten Te Pas und Mitarbeiter Veränderungen in der Erstversorgung, genauer den Wechsel von elektiver Intubation zur primären Anwendung von frühem nCPAP kombiniert mit früher Surfactant-Rescue-Therapie ab einer - auch von uns angewendeten - FiO_2 -Zufuhr-Schwelle von 0.4. Im Unterschied zur COIN-Studie war hier die Pneumothorax-Häufigkeit in der nCPAP-Guppe geringer (Te Pas et al. 2008).

Über den gesamten Behandlungszeitraum registrierten wir sechs schwere Komplikationen im Sinne von pulmonalen Hämorrhagien, die aber sowohl im Jahrgangs- wie auch im Gruppenvergleich statistisch gesehen als nicht auffällig gelten. Bei der Gabe von synthetischen Surfactant-Präparationen werden in der Literatur maximal 11 % als Häufigkeit von pulmonalen Hämorrhagien angegeben (Stevenson et al. 1992). Raju und Langenberg errechneten in ihrer Metaanalyse ein insgesamt erhöhtes Lungenblutungsrisiko in der Surfactant-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, unabhängig von der Verwendung chemischen oder natürlichen Surfactants (relatives Risiko 1,47). Ursächlich soll neben einer direkten Gewebeläsion als pathophysiologischer Mechanismus ein erhöhtes Shuntvolumen über den Ductus arteriosus Botalli infolge des akut abgesunkenen pulmonalen Gefäßwiderstandes in Frage kommen (Raju und Langenberg 1993, Wauer et al. 2004). Gleichzeitig allerdings inhibiert Blut den Surfactant. Die von Pandit et al. beschriebene, plausibel erscheinende

Behandlung einer Lungenblutung mit Surfactant verbessert den Gasaustausch (Pandit et al. 1995), ist aber anhand von randomisierten Studien schwer zu belegen, weil die Komplikation einer pulmonalen Hämorrhagie grundsätzlich als unvorhersehbar gilt (Amizuka et al. 2003, Escande et al. 2004).

Wir haben auf die Verwendung eines kombinierten „Outcomes“ verzichtet, weil der Tod ein kompetitives Risiko des BPD-Outcomes darstellt und Kinder, die vor der 36. postmenstruellen Woche sterben, keine moderate bzw. schwere BPD mehr entwickeln können (Schmidt et al. 2008).

Die Kölner Arbeitsgruppe, die ihre ELBW-Kinder (Kinder unter 1000 Gramm) zu 90 % mit Surfactant über Magensonden-Technik versorgt, gibt für das kombinierte Outcome Tod oder BPD 17 - 25 % an (Krips et al. 2008), während andere 27 - 73 % beschreiben (Aly et al. 2004). Die Frage, ob eine Mehranwendung von Surfactant für unser Patientengut vorteilhaft gewesen wäre, so wie die Kölner Gruppe das für ihre Patienten annimmt, ist spekulativ.

Zur Frage der Intubation

Der Frage nachgehend, warum frühgeborene Kinder überhaupt intubiert werden müssen, gibt O'Donnell zu bedenken, dass möglicherweise die Fähigkeit des erstbehandelnden Arztes, ein ELBW-Kind ohne Intubation versorgen zu können, zumindest teilweise mit dem Glauben an die entsprechende Machbarkeit zusammenhängt (O'Donnell 2008). Es ist vor allem die Subjektivität der klinischen Einschätzung, die erklären kann, warum in einigen Zentren hohe Prozentzahlen von frühgeborenen Kindern nicht (76 % der Kinder < 1250 g in New York und bis zu 75 % der Kinder der 25. - 28. SSW in Ulm), in anderen Zentren aber mehrheitlich intubiert werden (Ammari et al. 2005, Lindner et al. 2005).

Der Interventionsdrang des Klinikers muss also nicht dem Reanimationsbedarf des Kindes entsprechen. Möglicherweise überlebt ein Kind nicht wegen, sondern trotz der ergriffenen Maßnahmen. Die aktuellen Daten haben den Mythos beendet, dass extrem Frühgeborene ohne Intubation rasch sterben

würden. Die meisten der Kinder brauchen keine Reanimation im eigentlichen Sinn, aber sie haben ein hohes Risiko, an einer parenchymatösen Lungenerkrankung zu erkranken, von der nicht bekannt ist, wie sie optimal behandelt werden kann (O'Donnell 2008).

Nicht jedes Kind, das nach der Geburt Atemnotzeichen zeigt, hat allerdings auch ein ANS. Eine passagere Flüssigkeitsüberladung im Sinne einer „wet lung“ nach Sectio wie auch eine pulmonale bzw. systemische Infektion kündigen sich ähnlich an.

Die Frage, ob man auch wirklich das therapiert, was man vermutet, genauer gesagt, ob auch wirklich ein ANS vorliegt, ist zu dem anvisierten frühen Behandlungszeitpunkt mit den heute üblichen Methoden nicht zu entscheiden. Die Entwicklung und breite Anwendbarkeit von pulmonalen Funktionstests auch für dieses besondere Patientengut werden in der Zukunft hoffentlich sichere Einschätzungen möglich machen.

Bis heute bleibt der Versuch einer Balance zwischen innovativer Behandlung und evidenz-basierter Medizin schwierig.

Wir wissen, dass unreife Kinder der niedrigsten Geburtsgewichtskategorie mit CPAP versorgt werden können (Finer 2006). Ein Versagen einer Atemunterstützung mit CPAP ist unter anderem auch abhängig vom Geburtsgewicht und vom Gestationsalter (Aly et al. 2005). Nicht jedes intubierte Kind und nicht jedes CPAP-Kind hat jedoch auch einen Surfactant-Bedarf. Nur 70 % der zur Intubation randomisierten Kinder erhielten im Rahmen der COIN-Studie auch Surfactant (Morley et al. 2008). Aly et al. berichteten, dass weniger als 35 % von primär mit CPAP versorgten Kindern eine Surfactant-Applikation benötigten, und resümierten, dass die primäre CPAP-Anwendung als kostengünstig und ohne assoziierte Risiken angesehen werden darf (Aly et al. 2004).

Neben der sinnvollen individualisierten Entscheidung zur Intubation im Kreißsaal bei extrem kleinen Frühgeborenen (Lindner et al. 1999) wissen wir heute, dass eine rasche Extubation nach sehr früher Surfactant-Gabe mit

anschließender CPAP-Weiterbehandlung der selektiven Surfactant-Gabe mit anschließender mechanischer Beatmung überlegen ist (Stevens et al. 2007).

Es gibt andere Autoren, welche die prophylaktische (INSURE-) Gabe von Surfactant für Gestationsalter unter der 26. SSW empfehlen (Finer 2006). Morley und Kollegen hingegen halten CPAP als Initialmaßnahme bis zu dem Beginn von klinischen ANS-Zeichen für adäquater als eine Surfactant-Prophylaxe (Morley et al. 2008). Für eine Minderheit von Kindern unter 600 Gramm bzw. unter 24 Wochen scheint es allerdings unwahrscheinlich, nur mit einer Atemhilfe zurechtzukommen (Ammari et al. 2005, Aly et al. 2004, Aly et al. 2005).

Die Frage des grundsätzlich notwendigen Beatmungsbedarfes konnte auch die mit hohen Erwartungen versehene, im Jahr 2008 veröffentlichte, randomisierte COIN-Studie nicht beantworten (Morley et al. 2008). Sie zeigt im Wesentlichen ein gleiches „Outcome“ für die 610 eingeschlossenen Kinder der 25. bis 28. SSW mit drohendem bzw. gesichertem RDS unabhängig davon, ob man sie im postnatalen Alter von 5 Minuten mit nCPAP oder endotrachealer Intubation und IPPV-Beatmung versorgt (Morley et al. 2008). Die Mortalität der Gruppen war weitestgehend gleich und der mit 28 Lebenstagen nachgewiesene gesunkene O_2 -Bedarf in der nCPAP-Gruppe war mit 36 SSW nicht mehr unterschiedlich. Obwohl bei 50 % aller Frühgeborenen der 25. bis 28. SSW eine Beatmung mit Hilfe von früher CPAP-Anwendung vermieden werden konnte, geben die höhere Pneumothoraxrate der CPAP-Gruppe und die selten zitierte, aber leicht erhöhte Mortalitätsrate für das Gestationsalter von 25 bis 26 Wochen Anlass zur Besorgnis. Das Grenzkriterium zur Intubation und damit zum Erhalt von Surfactant war ein FiO_2 -Bedarf von über 0.6, was dazu führte, Surfactant erst spät als Rescue-Therapie einzusetzen, wodurch das „Outcome“ entscheidend negativ beeinflusst worden sein könnte. Obwohl auch diese Studie alle kranken Kinder ausschloss, welche vor der 5. Lebensminute intubiert wurden, zeigt sie, dass ein Beginn der Versorgung mit CPAP auch bei den Jüngsten möglich ist, vor allem aber, dass Surfactant weiterhin die Lunge erreichen muss.

Mit Hilfe der INSURE-Technik können auch Frühgeborene niedrigsten Gestationsalters sofort nach der Behandlung mit Surfactant extubiert werden und bleiben ohne nachfolgenden Beatmungsbedarf (Tooley und Dyke 2003, Alba et al. 1995, Verder et al. 1992 und 1999), was auch durch die oft erwähnte randomisierte, prospektive CURPAP-Studie im vergangenen Jahr bestätigt wurde (Sandri et al. 2008 und 2009).

Im Rahmen der Gesamtproblematik gebührt im Moment die Aufmerksamkeit vor allem der erst kürzlich veröffentlichten holländischen Studie von Rojas und Mitarbeitern, die als Erste die INSURE-Technik mit alleiniger CPAP-Anwendung vergleichen. Diese mit hohen Erwartungen versehene prospektive Datenerhebung zeigt für Frühgeborene der INSURE-Gruppe mit einem Gestationsalter zwischen 27 und 31 Wochen sowohl einen niedrigeren Bedarf an künstlicher Beatmung als auch eine niedrigere Inzidenz von Luftlecks und von BPD im Vergleich zur CPAP-Gruppe (Rojas et al. 2009).

Vor dem Hintergrund dieses lang schon überfälligen Vergleiches erscheint unsere schon 2006 begonnene kombinierte Anwendung von CPAP und Surfactant aktuell. Wir hielten die Anwendung damals für gerechtfertigt und für ethisch vertretbar, obwohl immer die Gefahr besteht, dass die Institutionalisierung auch einer erfolgversprechenden innovativen Therapie ohne vorhergehende Prüfung von Sicherheit und Effizienz Patienten wie auch ihren Familien einen schlechten Dienst erweisen könnte (Donn und Wiswell, 2007).

Als ein schon damals in der Anwendung von CPAP sehr erfahrenes Perinatalzentrum gingen wir aber davon aus, dass neben dem optimierten CPAP-Gebrauch auch die Applikationsmethode des Surfactants das „Outcome“ der Kinder entscheidend beeinflussen kann. Es war unter den damaligen Gegebenheiten nicht möglich, die erforderliche Evidenz schon sofort mittels eines kontrollierten direkten Vergleiches von Tubus versus Magensonde zu zeigen, weil gerade die schon lange bestehende Praxis der als erfolgreich

erachteten CPAP-Anwendung randomisierte Trials - nicht nur in Deutschland - ethisch schwierig begründbar machte.

Unsere schlichte Anwendungsbeobachtung entspricht aber auch mit der nicht standardisierten Beobachtungs-, Interventions- und Dokumentationsgleichheit sicherlich den Bedingungen der klinischen Routine und war insbesondere mit der Konzentration auf die nur mit Surfactant versorgten Patienten unverzichtbar.

Wir haben gelernt, dass die Surfactant-Gabe in der Therapie des ANS nicht mit einer Intubation einhergehen muss. Anpassung ist ein Prozess über Minuten und Stunden, der durch unsere Massnahmen unterstützt, aber nicht behindert werden sollte. Beides, die Vermeidung von Intubation wie auch die Vermeidung von Beatmung, ist mit der endotrachealen Magensonden-Prozedur unter CPAP-Erhalt möglich. Ausserdem bleibt die Vigilanz des neugeborenen Kindes mit Hilfe dieses Erstversorgungsregimes eher erhalten, was für den Beginn der Mutter-Kind- Bindung von essentieller Bedeutung ist (Verder 2007).

Surfactant verbessert die Fähigkeit des Kindes, CPAP-unterstützt zu atmen und vermindert das mit mechanischer Beatmung verbundene Baro- und vor allem Volumentrauma. Die Wirksamkeit dieses Effektes hängt vom CPAP-Typ ab wie auch von der Surfactant-Präparation, der Surfactant-Dosierung und von der Surfactant-Applikationsmethode (Verder et al. 2009).

Diese Studie zeigt als Hauptergebnis eine Senkung der Intubations- und Beatmungsrates unter der neuen Methode. Im Hinblick auf das Kurzzeitoutcome scheint die Methode ohne erhöhte Komplikationsrate durchführbar zu sein. Über eine Senkung der BPD-Inzidenz können noch keine ausreichenden Aussagen gemacht werden, auch wenn wir ohne eine Verschlechterung nicht-pulmonaler Parameter eine Verbesserung des pulmonalen „Outcomes“ in Form von Trends sehen.

Mittlerweile findet das neue Verfahren nicht nur eine zunehmende Anzahl von Anwendern in Deutschland, sondern es hat auch das Interesse internationaler Autoren geweckt (Bohlin et al. 2008, Verder et al. 2009).

Noch fehlen überzeugende große prospektive, randomisierte Studien, die den Nutzen des Verfahrens im Vergleich zur konventionellen Technik belegen, aber die Frage wird zur Zeit in zwei großen multizentrischen prospektiven, randomisierten Studien untersucht.

Nach der erst im November 2009 beendeten Patientenrekrutierung werden die in Kürze zu erwartenden Daten der deutschen „Avoid Mechanical Ventilation“-Studie Aussagen über magensondenversorgte Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 26+0 bis 28+6 SSW erlauben. Im Unterschied dazu konzentriert sich die gerade begonnene ebenfalls deutsche NINSAPP-Studie („Vergleichende Untersuchung von nicht invasiver Surfactant-Applikation unter CPAP-unterstützter Spontanatmung und konventioneller Therapie des Atemnotsyndroms“) auf sehr kleine Frühgeborene und stratifiziert nach Gestationsalter in 23+0 bis 24+6 Wochen (Stratum I) und in 25+0 bis 26+6 Wochen (Stratum II).

Es stellt sich grundsätzlich die Frage, ob unsere geänderte Applikationsmethode einen additiven Effekt im Gegensatz zum INSURE-Verfahren bietet, oder ob es nicht hauptsächlich die Kombination von frühem CPAP mit sehr früher Surfactant-Gabe ist, die den gesunkenen Beatmungsbedarf erklären kann. Denkbar ist, dass unser, im Vergleich zu INSURE, weitaus weniger invasives Verfahren nicht nur den Beatmungsbedarf senken, sondern kann auch die Effizienz der Surfactant-Therapie deutlich steigern kann (Bohlin et al. 2005, Björklund et al. 1997, Thomson et al. 2004 und 2006).

Das neue Verfahren – situativ angewandt nach klinischer Expertise - hat die Behandlungsmöglichkeiten von 2005 zu 2006 erweitert. Eine Wirksamkeitsbeurteilung mit einem Rückschluss auf die bessere oder schlechtere Methode ist jedoch noch nicht möglich.

Welche Zielgruppe am meisten von der Anwendung dieser neuen therapeutischen Option profitiert und ob auch Gestationsalter an der Grenze zur Lebensfähigkeit damit optimiert behandelt werden, wird die Zukunft zeigen.

Neben medizinethischen Grenzen müssen wir möglicherweise auch eine biologische Grenze diskutieren, weil unsere Maßnahmen auf eine unreife Lunge treffen, die dafür noch nicht ausreichend entwickelt ist (Vogel (a und b) 2004). Sicher können auch extremst unreife Frühgeborene selbständig atmen; ein Foetus trainiert das Atmen immerhin schon ab der 10. SSW (Wauer und Kalache 2004). Die Feinstruktur des Lungengewebes von diesen Frühgeborenen unterscheidet sich jedoch deutlich von der reiferer Frühgeborener.

So wird für die unreifsten Gestationsalter unter 24 bzw. unter 26 Wochen die Entwicklung eines differenzierten altersadäquaten Vorgehens in der Versorgung angebracht sein. Risikopatienten, bei denen eine Intubation und maschinelle Beatmung nicht vermeidbar waren, wie auch die besondere Gruppe der CPAP-Versager verdienen mehr Beachtung. Neben der Verbesserung von Kurzzeitergebnissen werden uns zukünftig vor allem auch die individuell bedeutsamen Langzeitparameter zur geistigen, sensorischen, neurologischen und körperlichen Entwicklung interessieren (Jobe 1998, Wauer et al. 2004).

Um die optimale Versorgungsstrategie zu definieren, ist vor allem mehr Evidenz von Nöten: Moderne neonatologische Intensivmedizin muß mit Hilfe standardisierter Methoden die Qualität ihrer Daten bewerten. Sie braucht gleichermaßen vernünftige Praktiken und hoch qualifiziertes Personal, um dem sehr unterschiedlichen Bedarf mit individualisierter Behandlung begegnen zu können (Sweet et al. 2007, Vento et al. 2009).

Das Geheimnis für ein morbiditätsarmes Überleben liegt wahrscheinlich in der Feinabstimmung der Versorgungsmöglichkeiten (Soll 2009): Möglichst wenig invasive Beatmung und die umsichtige Kombination der vielen verschiedenen Therapieoptionen scheinen am erfolgsversprechendsten zu sein: So wenig wie möglich und nur so viel wie nötig.

6 Zusammenfassung

Die ersten Minuten des Lebens und die in diesem empfindlichen Fenster getroffenen Maßnahmen sind von großer Bedeutung für die weitere Entwicklung eines Kindes. Minimaler Gebrauch von Sauerstoff und Beatmung im Rahmen der Erstversorgung, die frühe Anwendung von nCPAP und - wenn nötig – eine frühe Surfactant-Behandlung gelten als Schlüsselfaktoren in der Vermeidung von pulmonalen Schädigungen (Verder et al. 2009). Die Verabreichung des in der ANS-Behandlung essentiellen Surfactants war bislang aber unabdingbar mit einer Intubation und einer zumindest kurzfristigen Beatmung verbunden.

Durch die in Skandinavien entwickelte INSURE-Technik ist es inzwischen möglich, dass auch Frühgeborene niedrigsten Gestationsalters sofort nach der Behandlung mit Surfactant extubiert werden können und ohne nachfolgenden Beatmungsbedarf bleiben (Tooley und Dyke 2003, Verder et al. 1999).

Diese Arbeit zeigt, dass es möglich ist, ganz auf Intubation und Beatmung zu verzichten, ohne dass man den Kindern die kausale Therapie des ANS mit Surfactant vorenthalten muss. Mit Hilfe einer neuen Prozedur kann man VLBW-Frühgeborene primär mit CPAP versorgen und ihnen ohne assistierte Beatmung Surfactant über eine endotracheale Magensonde verabreichen (Kribs et al. 2007). Durch die intratracheale Gabe von Surfactant an spontan atmende Frühgeborene lassen sich die Intubationsrate und die Beatmungsrate während der ersten drei Lebenstage senken, ohne dass es zu einer Erhöhung der Pneumothorax-Rate kommt oder vermehrt Lungenblutungen auftreten und ohne dass adverse Effekte auf Morbiditäten wie der ICH oder auf operativ zu behandelnde Krankheiten wie PDA, PVL oder ROP beobachtet werden.

Als Nebenergebnis verringert sich die Anwendungsdauer einer Atemhilfe. Die Datenerhebung im Sinne einer retrospektiven Kohortenstudie lässt jedoch eine abschließende Bewertung auf die bessere oder schlechtere Methode nicht zu. Patienten, bei denen eine Intubation und die maschinelle Beatmung primär

nicht vermeidbar sind, verdienen ebenso wie die Gruppe der CPAP-Versager besondere Aufmerksamkeit.

Das neue Verfahren - situativ angewandt nach klinischer Expertise - hat die Behandlungsmöglichkeiten von 2005 auf 2006 erweitert. Seit der Einführung beobachten wir im Jahresvergleich veränderte Morbiditäten ohne eine Verschlechterung der Mortalität.

Welche Zielgruppe am meisten von der Anwendung dieser neuen therapeutischen Option profitiert und ob auch Gestationsalter an der Grenze zur Lebensfähigkeit damit optimiert behandelt werden können, werden in Kürze die Ergebnisse von prospektiv angelegten Untersuchungen zeigen.

7 Literaturangaben

Agresti, A. A Survey of Exact Inference for Contingency Tables. *Statistical Science* 1992; 7: 131–153.

Alba J, Agarwal R, Hegyi T, Hiatt M. Efficacy of surfactant therapy in infants managed with CPAP. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 172–176.

Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AAE. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics* 2004; 114: 697-702.

Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AAE. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics* 2005; 115: 1660-1665.

Amizuka T, Shimizu H, Niida Y, Gawa Y. Surfactant therapy in neonates with respiratory failure due to haemorrhagic pulmonary oedema. *Eur J Pediatr* 2003; 162(10): 697–702.

Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, Ruzal-Shapiro C, Wung JT, Polin RA. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 341-347.

Aschner JL, Walsh MC. Long term outcomes: what should the focus be? *Clin Perinat* 34; 2007: 205-217.

Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; 17: 517-523.

Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB et al.. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight

centers. *Pediatrics* 1987; 79: 26-30.

AWMF-Leitlinienregister, Nr.024/01. © Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener. 06/2009; HTML-Code aktualisiert: 09.10.2009; 10: 24:58.

AWMF-Leitlinienregister, Nr.024/01. © Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). 02/2009. HTML-Code aktualisiert: 09.10.2009; 10: 25:44.

Bancalari E, Claure N. BPD: Changes in risk factors, opportunities for prevention. *Biol Neonate* 2002; 82: 286-287.

Berggren E, Liljedahl M, Winbladh B, Andreasson B, Curstedt T, Robertson B, Schollin J. Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2000; 89: 460-464.

Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O et al.. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997; 42: 348–55.

Bohlin K, Bohaufs RK, Jarstrand C, Curstedt T, Blennow M, Robertson B. Spontaneous breathing or mechanical ventilation alters lung compliance and tissue association of exogenous surfactant in preterm newborn rabbits. *Pediatr Res* 2005; 57: 624– 630.

Bohlin K, Jonsson B, Gustafsson A S, Blennow M. Continuous positive airway pressure and surfactant. *Neonatology* 2008; 93: 309-315.

Bortz J. Verfahren zur Überprüfung von Unterschiedshypothesen. In: Bortz J: Statistik für Sozialwissenschaftler, 5. Auflage, Springer, Berlin, 1999; 146-149.

Brimacombe J, Gandini D, Keller C. The laryngeal mask airway for administration of surfactant in two neonates with respiratory distress syndrome. Paediatr Anaesth 2004; 14: 188-190.

Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2000.

Da Silva WJ, Abbasi S, Pereira G, Buthani VK. Role of positive end-expiratory pressure changes on functional residual capacity in surfactant treated preterm infants. Pediatr Pulmonol 1994; 18: 89-92.

Davis JM, Veness-Meehan K, Notter RH et al. Changes in pulmonary mechanics after administration of surfactant to infants with respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1988; 319: 476-479.

De Klerk AM, de Klerk RK (a). Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. J Paediatr Child Health 2001; 37(2): 161–167.

De Klerk AM, de Klerk RK (b). Use of continuous positive airway pressure in preterm infants: comments and experience from New Zealand. Pediatrics 2001; 108: 761-763.

Dimitriou G, Greenough A, Laubscher B. Appropriate positive and expiratory pressure level in surfactant-treated preterm infants. Eur J Pediatr 1999; 158: 888-891.

Donn SM, Wiswell TE. Preface. Clin Perinat 2007; 34, Issue 1: XV-XVI.

Escande B, Kuhn P, Rivera S, Messer J. Secondary surfactant deficiencies

Arch Pediatr 2004; 11: 1351-1359.

Finer N. 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 2006; 91: 392-394.

Fisher, R. A. On the interpretation of χ^2 from contingency tables, and the calculation of P. Journal of the Royal Statistical Society 1922; 85: 87–94.

Gardner MJ, Altman DG: Confidence intervals rather than P-values: estimation rather than hypothesis testing. Br Med J 1986; 292: 746–750.

Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than P values. In: Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ: Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines. Second edition. BMJ Books 2002; 15–27.

Gittermann MK, Fusch C, Gittermann AR, Regazzoni BM, Moessinger AC. Early nasal continuous positive airway pressure treatment reduces the need for intubation in very low birth weight infants. Eur J Pediatr 1997; 156 (5): 384–388.

Gortner L, Wauer RR, Hammer H, Stock GJ, Heitmann F, Reiter HL et al.. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial. Pediatrics 1998 November; 102 (5): 1153-1160.

Gortner L. Das Atemnotsyndrom Frühgeborener: Pathogenese, Klinik und Ergebnisse der Surfactantbehandlung. In: Wauer RR. Surfactanttherapie. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 2004; 109-119.

Greenough A, Milner AD, Dimitriou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2002; Issue 1.

Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *New England Journal of Medicine* 1971; 284: 1333-40.

Guyatt G, Jaeschke R, Heddle N, Cook D, Shannon H, Walter S. Basic statistics for clinicians: 2. interpreting study results: confidence intervals. *CMAJ* 1995; 152: 169–173.

Halamek L, Morley C. Continuous positive airway pressure during neonatal resuscitation. *Clin Perinatol* 2006; 33: 83-98.

Halliday HL. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. *Biol Neonate* 2006; 89: 323-329.

Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 1.

Jobe AH. Too many unvalidated new therapies to prevent chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 1998; 132: 200-202.

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729.

Jobe AH, Kramer BW, Moss TJ, Newnham JP, Ikegami M. Decreased indicators of lung injury with continuous positive airway pressure in preterm lambs. *Pediatr Res* 2002; 52: 387–392.

Jonsson B, Katz-Salamon M, Faxelius G, Broberger U, Lagercrantz H. Neonatal care of very-low-birthweight infants in special-care units and neonatal intensive-

care units in Stockholm. Early nasal continuous positive airway pressure versus mechanical ventilation: gains and losses. *Acta Paediatrica* 1997; 419 (Suppl Apr): 4-10.

Jorch G, Hartl H, Roth B, Kribs A, Gortner L, Schaible T, Hennecke KH, Poets C. Surfactant aerosol treatment of respiratory distress syndrome in spontaneously breathing premature infants. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 222-224.

Kari MA, Hallman M, Eronem M, Teramo K, Virtanen M, Konisto M, Ikonen RS. Prenatal dexamethason treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994; 93: 730-736.

Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT, Delmore P, Ferguson JE. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J Perinatol* 2004; 24: 360-365.

Klausner JF, Lee AY, Hutchison AA. Decreased imposed work with a new nasal continuous positive airway pressure device. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 188-194.

Koivisto M, Marttila R, Kurkinen-Räty M, Saarela T, Pokela M-L, P Jouppila P, Hallman M. Changing incidence and outcome of infants with respiratory distress syndrome in the 1990s: a population-based survey. *Acta Paediatr* 2004; 93: 177-184.

Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Pediatric Anaesthesia* 2007; 17: 364-369.

Kribs A, Vierzig A, Hunseler C, Eifinger F, Welzing L, Stutzer H et al. Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants - a single centre four year experience. *Acta Paediatr* 2008; 97: 293-298.

Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr* 2007; 150: 521–526.

Lindner W, Vosseck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics* 1999; 103 (5 pt 1): 961–967.

Lindner W, Hogel J, Pohlandt F. Sustained pressure-controlled inflation or intermittent mandatory ventilation in preterm infants in the delivery room? A randomized, controlled trial on initial respiratory support via nasopharyngeal tube. *Acta Paediatr* 2005; 94: 303-309.

Meyer M, Mildenhall L, Wong M. Outcomes for infants weighing less than 1000 grams cared for with a nasal continuous positive airway pressure based strategy. *J Paediatr Child Health* 2004; 40(1–2): 38–41.

Morley CJ, Davis PG. Surfactant treatment for premature lung disorders: a review of best practices in 2002. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 (Suppl A): 299-304.

Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants? *N Engl J Med* 2008; 358: 700-708.

Nold JL, Meyers PA, Worwa CT, et al.. Decreased lung injury after surfactant in piglets treated with continuous positive airway pressure or synchronized

intermittent mandatory ventilation. *Neonatology* 2007; 92: 19-25.

Northway WH, Rosan RC, Parker DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *The New England Journal of Medicine* 1967; 276: 357-374.

O'Donnell C, Gibson AT, Davis PG. Pinching, electrocution, ravens' beaks, and positive pressure ventilation: a brief history of neonatal resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: 369-373.

O'Donnell C. 'Resuscitation' of Extremely Preterm and/or Low-Birth-Weight Infants – Time to 'Call it'? *Neonatology* 2008; 93: 295-301.

O'Shea TM. Cerebral Palsy in very preterm infants: new epidemiological insights. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 135-145.

Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics* 1995; 95 (1): 32–36.

Pandit PB et al.. Work of breathing during constant- and variable-flow nasal continuous positive airway pressure in preterm neonates. *Pediatrics* 2001; 108: 682-685.

Polin RA, Sahni R. Continuous positive airway pressure: Old questions and new controversies. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 2008; 1: 1-10.

Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metanalysis. *J Pediatr* 1993; 123: 603-610.

Reininger A, Khalak R, Kendig JW, Ryan RM, Stevens TP, Reubens L, D'Angio CT. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks'

gestation with respiratory distress syndrome decreases need of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Journal of Perinatology* 2005; 25: 703-708.

Rettwitz-Volk W. Mortalität und Morbidität von Frühgeborenen – eine Zusammenfassung der deutschen Neonatalerhebungen 2001. *Z Geburtsh Neonatol* 2003; 207: 143-147.

Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA et al.. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure – a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2009; 123: 137–142.

Sandri F, Ancora G, Lanzoni A, Tagliabue P, Colnaghi M, Ventura ML et al.. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure in newborns of 28-31 weeks' gestation: multicentre randomised controlled clinical trial. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2004; 89: 394-398.

Sandri F, Plavka R, Simeoni U. The CURPAP Study: An international randomized controlled trial to evaluate the efficacy of combining prophylactic surfactant and early nasal continuous positive airway pressure in very preterm infants. *Neonatology* 2008; 94: 60-62.

Sandri F, Simeoni U, Plavka R. On behalf of the CURPAP study group. CURPAP study – an international randomised controlled trial to evaluate the efficacy of combining prophylactic surfactant and early nasal CPAP in very preterm infants. Baltimore, MD: The PAS-Meeting 2009; Abstract 4110.

Schmalisch G. Klinische Studien und systematische Übersichten in der Surfactantforschung – ihre Stärken und Grenzen. In: Wauer RR.

Surfactantherapie. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart·NewYork, 2004; 3-10.

Schmidt B, Roberts R, Millar D, Kirpalani H. Evidence-based neonatal drug therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in Very-Low-Birth-Weight infants. *Neonatology* 2008; 93: 284-287.

Sim J, Reid N. Statistical inference by confidence intervals: issues of interpretation and utilization. *Phys Ther* 1999; 79: 186–195.

Simon L, Trifa M, Mokhtari M et al.. Premedication for tracheal intubation: a prospective survey in 75 neonatal and pediatric intensive care units. *Crit Care Med* 2004; 32: 565-568.

Silverman WC, Anderson DH. Controlled clinical trial on effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics* 1956; 17: 1-4.

Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD000510.

Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 1.

Soll RF. Current trials in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *Neonatology* 2009; 95: 368-372.

Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD003063.

Stevenson D, Walther F, Long W, Sell M, Pauly T, Gong A et al.. Controlled trial of a single dose of synthetic surfactant at birth in premature infants weighing 500 to 699 grams. The American Exosurf Neonatal Study Group I. *J Pediatr* 1992;120:3-12.

Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure für preventing morbidity and mortality in verv preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3).

Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Valls-i-Soler A, Halliday HL. Europäische Konsens-Richtlinien zur Behandlung des Atemnotsyndroms Frühgeborener. *J Perinat Med* 2007; 35: 175-186.

Te Pas AB, Spaans VM, Rijken M, Morley CJ, Walther FJ. Early nasal continuous positive airway pressure and low threshold for intubation in very preterm infants. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1049–54.

The Texas Neonatal Research Group. Early surfactant für neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: A multicenter, randomized trial. *J Pediatr* 2004; 144: 804-808.

Thomson MA, Yoder BA, Winter VT, Martin H, Catland D, Siler-Kohdr TM, et al.. Treatment of immature baboons for 28 days with early nasal continuous positive nasal pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1054–1062.

Thomson MA, Yoder BA, Winter VT et al.. Delayed extubation to nasal continuous positive airway pressure in the immature baboon model of bronchopummonary dysplasia: Lung, clinical and pathologic findings. *Pediatrics* 2006; 118: 2038-2050.

Tooley J, Dyke M. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatrica* 2003; 92: 1170-1174.

Trevisanuto D, Grazzina N, Ferrarese P, Micaglio M, Verghese C, Zanardo V. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2005; 87: 217-220.

Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N, Leviton A. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 2000; 105: 1194-1201.

Vento M, Cheung PY, Aguar M. The first golden minutes of the extremely-low-gestational-age neonate: a gentle approach. *Neonatology*, 2009; 95: 286-298.

Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F et al.. Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study. *Ugeskrift for Laeger* 1992; 154: 2136-2139.

Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A et al.. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999; 103: E24-E29.

Verder H. Nasal CPAP has become an indispensable part of the primary treatment of newborns with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2007; 96: 482-484.

Verder H, Bohlin K, Kamper J, Lindwall R, Jonsson B. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 1400-1408.

Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T, Robertson B. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease - a pilot study. *Biology of the Neonate* 1990; 58: 121-126.

Vogel, M (a). Morphologische Entwicklung der fetalen und neonatalen Lunge. In: Wauer RR. *Surfactanttherapie*. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart·NewYork, 2004; 3-10.

Vogel, M (b). Pathomorphologie respiratorischer Erkrankungen. In: Wauer RR. *Surfactanttherapie*. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart·NewYork, 2004; 98-108.

Wauer RR (a). Epidemiologie neonataler respiratorischer Erkrankungen. In: Wauer RR. *Surfactanttherapie*. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart·NewYork, 2004; 90-97.

Wauer RR (b). Die bronchopulmonale Dysplasie. In: Wauer RR. *Surfactanttherapie*. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart·NewYork, 2004;152-165.

Wauer RR, Kalache K. Prä- und postnatale funktionelle Entwicklung der Lunge und deren Störfaktoren. In: Wauer RR. *Surfactanttherapie*. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart·NewYork, 2004; 32-41.

Wauer RR, Gortner L, Schmalisch G. Surfactanttherapie beim neonatalen Atemnotsyndrom. In: Wauer RR. *Surfactanttherapie*. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart·NewYork, 2004; 109-131.

Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al.. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004; 114: 1305-1311.

Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 1.

8 Abkürzungsverzeichnis

ANS: Atemnotsyndrom

BPD: Bronchopulmonale Dysplasie

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

ELBW-FG: Extremely-Low-Birth-Weight- Frühgeborenes (< 1000 Gramm)

FiO₂: Anteil der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration

FRC: Functional Residual Capacity

GA: Gestationsalter

GG: Geburtsgewicht

ICH: Intrakranielle Hämorrhagie

INSURE: Intubate-Surfactant-Extubate

IPPV: Intermittent Positive Pressure Ventilation

KI: Konfidenzintervall

kgKG: Kilogramm Körpergewicht

MS: Magensonde

MS-Kinder: Magensonden-Kinder

nCPAP: nasal Continuous Positive Airway Pressure

NEC: Nekrotisierende Enterokolitis

NIPPV: Non-Invasive Positive Pressure Ventilation

NS-pH: Nabelschnur-pH

PDA: Persistierender Ductus arteriosus

PEEP: Positive End-Expiratory Pressure

PVL: Periventrikuläre Leukomalazie

RDS: Respiratory Distress Syndrome

ROP: Retinopathia praematurorum

SD: Standarddeviation

SF: Surfactant

SIPPV: Synchronized Intermittent Positive Pressure Ventilation

SPO₂: Sauerstoffsättigung in Prozent

VLBW-FG: Very-Low-Birth-Weight-Frühgeborenes (<1500 Gramm)

9 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Frank Riedel für seine unbedingte Verlässlichkeit und

Herrn Dr. Axel von der Wense für die Überlassung des Themas und seinen Wunsch, die neue Methode genauer betrachten zu wollen.

Dank an Frau Dr. Kribs für ihr mit mir geteiltes Vortragslampenfieber und ihren ungebrochenen Glauben an den PEEP.

Ich danke den Eltern, die ihr Einverständnis zu den fotografischen Aufnahmen ihrer Kinder gaben und Hans für die Anfertigung derselben.

Dank an die immer freundlichen Damen des AKK-Archivs, die keinen Aktenberg als zu hoch erachteten,

an Frau Sigrid Boczor für das Beistehen nicht nur in statistischen Fragen und

an Frau Professor Heike Korbmacher als meinem schlechten Gewissen.

Ich danke Helga, die das Rennen noch nicht sicher gewonnen hat und

ich danke meinen Eltern für ihren Respekt vor den vielen Facetten des Lebens.

10 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.

Judith Prescher

„On the subject of resuscitation, knowledge and practice have now reached a very satisfactory level of completeness.“

Yandell Henderson, 1928