

Diplomarbeit

**Vergleich einer konventionellen Surfactanttherapie mit
der Surfactant-INSURE-Strategie (Intubation, Surfactant,
Extubation) bei Frühgeborenen mit RDS und einem
Gestationsalter von 25+0 bis 31+6 SSW
- eine retrospektive Studie -**

eingereicht von

Sioned Ann Rück

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Grazer Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde,

Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Dr. Nicholas Morris

Univ. Prof. Dr. Friedrich Reiterer

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Bammental, am 25.10.2018

Sioned Ann Rück eh

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Dr. med. univ. Nicholas Morris bedanken, der mich für das Thema begeisterte, sich als sehr engagierter und hoch kompetenter Erstbetreuer für meine Diplomarbeit zur Verfügung stellte und mir durch ein Praktikum Einsichten in die Methoden der Neonatologie ermöglichte.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer Univ.-Doz. Dr. med. univ. Friedrich Reiterer bedanken, der mir dank langjähriger Erfahrung mit hoch geschätztem Rat bei Seite stand.

Des Weiteren möchte ich ein Wort des Dankes an PD Dr. Alexander Avian aussprechen für die wertvollen Hinweise zu Statistik und Limitationen der Studie.

Zusammenfassung

Einleitung: Die INSURE-Strategie soll, wie in internationalen Studien mehrfach berichtet wurde, die mechanische Beatmung von RDS-Patienten /-Patientinnen signifikant reduzieren und zum Teil auch die BPD-Inzidenz und Mortalitätsrate senken. Diese Studie evaluiert das Outcome der mit der INSURE-Methode an der Neonatologie der Universitätsklinik Graz behandelten Frühgeborenen.

Methoden: Retrospektive Analyse der Daten von 75 Kindern mit RDS und einem Gestationsalter von 25+0 bis 31+6 SSW, die nach deren Einführung mit der INSURE-Methode behandelt wurden (Studiengruppe: 01.03.2014 – 31.05.2015) und Vergleich mit einer entsprechenden historischen Kontrollgruppe (01.01.2012 – 31.03.2013) von 88 Kindern vor Einführung der Therapie. Die Auswertung erfolgte stratifiziert in jeweils zwei Gruppen nach Gestationsalter: 25+0 bis 27+6 und 28+0 bis 31+6 SSW. Die Signifikanz wurde mit t-Test, Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test berechnet.

Ergebnisse: 28+0 bis 31+6: Die Studiengruppe erhielt weniger mechanische Beatmung ($p=0,004$), hatte einen geringeren Sauerstoffbedarf ($p=0,000$) und weniger Bedarf an Sedativa und Analgetika ($p=0,002$ und $p=0,018$) als die Kontrollgruppe. 25+0 bis 27+6: Es gab keine Unterschiede in der mechanischen Beatmung. Die CPAP-Dauer ($p=0,006$), Sauerstoffbedarfsdauer ($p=0,045$) und Zahl der Intubationen ($p=0,011$) waren in der Studiengruppe höher. Der Bedarf an Sedativa und Analgetika blieb gleich. Beide Gestationsklassen: Die Vergleichsgruppen unterschieden sich nicht in Surfactantgaben. Hinsichtlich der Inzidenz von BPD und Mortalität und anderen Morbiditäten wie ROP, IVH, PVH, PVL und PDA konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Diskussion: Die Ergebnisse des Vergleichs der 28+0 bis 31+6 Gruppen sind in Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien zu diesem Thema. Die Ergebnisse des Vergleichs der 25+0 bis 27+6 Gruppen werfen Fragen auf; diese Gruppen waren nicht homogen ($p=0,031$). Ein Vergleich mit einer Gruppe mit mehr Kindern eines späteren INSURE-Zeitintervalls könnte für eine zweite Einschätzung sinnvoll sein.

Abstract

Introduction: The INSURE-method is said to reduce the need for mechanical ventilation significantly and partly reduce the incidence of BPD and mortality of RDS-patients, as reported repeatedly in several international studies. This study evaluates the outcome of premature infants who were born in the neonatology department of the University Clinic of Graz and treated with the INSURE-method.

Methods: Retrospective analysis of the data of 75 children with RDS and a gestational age of 25+0 to 31+6 weeks, who were treated after launch of the INSURE-strategy (study group: 01.03.2014 – 31.05.2015) were compared with the corresponding historic controls (01.01.2012 – 31.03.2013) of 88 children with treatment before the change in therapy. The evaluation was processed after stratification into two groups according to gestational age: 25+0 to 27+6 and 28+0 to 31+6 weeks. The significance was calculated with the t-test, Mann-Whitney-U-test and Chi-square-test.

Results: 28+0 to 31+6: The need for mechanical ventilation ($p=0,004$), days of oxygen requirement ($p=0,000$) and the need for sedatives and analgesics ($p=0,002$ und $p=0,018$) were significantly reduced in the study group compared to the control group. 25+0 to 27+6: There were no differences in the need for mechanical ventilation. The number of days on CPAP ($p=0,006$) and oxygen ($p=0,045$) and the number of intubations ($p=0,011$) were significantly higher in the study group. The use of sedatives and analgesics was the same. Both gestational age groups: The groups compared did not show any significant differences in surfactant use. There were no changes in the incidence of BPD or mortality or other morbidities such as ROP, IVH, PVH, PVL and PDA.

Conclusion: The outcome of the 28+0 to 31+6 groups correspond with the results of other studies on this topic. The outcome of the 25+0 to 27+6 groups are inconsistent with previous data; these groups were not homogenous ($p=0,031$). A comparison with a group of more children of a later INSURE-period could be useful for further assessment.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
1 Einleitung	1
1.1 Respiratory Distress Syndrome (RDS)	2
1.1.1 Pathophysiologie des RDS	2
1.1.2 Die Lungenentwicklung des Fetus	3
1.1.3 Surfactant	4
1.1.4 Diagnose des RDS	5
1.2 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	5
1.3 Von der Standardmethode zu der INSURE-Methode	8
1.4 Therapie des RDS in der Neonatologie Graz	9
1.4.1 Leitlinien	9
1.5 Sedierung und Analgesie	12
2 Material und Methoden	14
2.1 Patienten / Patientinnen	14
2.1.1 Ausschlusskriterien	15
2.2 Datenerfassung und Datensammlung	15
2.3 Hypothesen	16
2.4 Auswertung	17
3 Ergebnisse	18
4 Diskussion	32
4.1 Beurteilung der Ergebnisse	32
4.2 Die INSURE-Methode im Vergleich zu anderen Strategien	35
4.3 Limitationen der Studie	36
5 Literaturverzeichnis	38
6 Anhang	43

Glossar und Abkürzungen

BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
ELBW	Extremely low birth weight (GG <1000g)
FiO ₂	Sauerstoffbedarf (fraction of inspired oxygen)
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
EPT	Extremely preterm (GA <28 SSW)
GIT	Gastrointestinaltrakt
INSURE	Intubation, Surfactantgabe, Extubation
IPPV	Intermittent Positive Pressure Ventilation
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
LISA	Less invasive Surfactant administration
MIST	Minimally-invasive Surfactant therapy
nCPAP	Nasal Continuous Positive Airway Pressure
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis (necrotizing enterocolitis)
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PPV	Positive pressure ventilation
PVH	Periventrikuläre Hämorrhagie
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory Distress Syndrome
ROP	Frühgeborenen-Retinopathie (Retinopathy of Prematurity)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
VLBW	Very low birth weight (GG <1500g)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Überblick über die pränatale Lungenentwicklung	4
Abbildung 2: Geburtsgewicht in den 25+-Gruppen.....	20
Abbildung 3: Intubationen in den 28+-Gruppen.....	24
Abbildung 4: Intubationen in den 25+-Gruppen.....	25
Abbildung 5: Mechanische Beatmung in Tagen	28
Abbildung 6: Krankenhausaufenthalt in Tagen.....	31
Abbildung 7: Gestationsalter in den 25+-Gruppen	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen für eine Intubation und Surfactantgabe in der Kontroll-Gruppe	10
Tabelle 2: Indikationen für die drei Vorgehensweisen in der INSURE-Gruppe	11
Tabelle 3: Einteilung der beiden Studiengruppen.....	15
Tabelle 4: Erhobene Patientenparameter.....	16
Tabelle 5: Demographische Daten und klinische Ausgangsparameter der Patienten / Patientinnen	19
Tabelle 6: Hauptzielkriterien: BPD und Mortalität.....	21
Tabelle 7: Surfactantgaben	21
Tabelle 8: Intubationen in den 28+-Gruppen.....	23
Tabelle 9: Intubationen in den 25+-Gruppen.....	24
Tabelle 10: Beatmung in den 25+-Gruppen	26
Tabelle 11: Beatmung in den 28+-Gruppen	27
Tabelle 12: Analgesie und Sedierung.....	29
Tabelle 13: Pneumothorax-, ROP-, PVL-Inzidenzen	30
Tabelle 14: PDA, Prophylaxe und Therapie	30
Tabelle 15: Chi-Quadrat-Tests	43

1 Einleitung

Surfactant etablierte sich nach seiner Einführung 1980 (1) weltweit als zentrales Medikament in der Therapie des RDS. Doch noch heute machen sich Wissenschaftler/-innen in Kliniken Gedanken, wie der Surfactant am wirkungsvollsten und gleichzeitig harmlosesten in die Lunge der Frühgeborenen eingebracht werden kann. Die Standardmethode mit endotrachealer Intubation, Verabreichung von Surfactant und folgender mechanischer Beatmung, wurde vor allem im letzten Jahrzehnt als Goldstandard immer wieder in Frage gestellt, da die mechanische Beatmung als einer der größten Risikofaktoren der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) gilt. Um die Entstehung der BPD zu verhindern, gilt es auch die mechanische Beatmung weitgehend zu vermeiden. Um dieses Ziel zu erreichen, sind zahlreiche Studien zu alternativen Methoden der Surfactantapplikation durchgeführt worden (2–5). Die vielversprechendsten und am häufigsten in jüngsten Studien durchgeführten Methoden der Surfactantapplikation (6) sind die „INSURE“-Strategie (**I**ntubation, **S**urfactantgabe, **E**xtubation) und die „Less Invasive Surfactant Application (LISA)“ bzw. die „Minimally-Invasive Surfactant Therapy (MIST)“. Bei den beiden letztgenannten Methoden wird der Surfactant mithilfe eines dünnen Schlauchs (bspw. einer Magensonde) bei spontan atmenden Patienten / Patientinnen mit nCPAP-Unterstützung unter Laryngoskopie in die Trachea eingebracht. Bei der INSURE-Methode geht es darum die klassische Einbringung des Surfactant durch einen endotrachealen Tubus beizubehalten, dabei allerdings die Zeit der mechanischen Beatmung nach Verabreichung durch die schnellstmögliche Extubation auf ein Minimum zu beschränken. Das erste Mal führte die Neonatologie der Grazer Universitätsklinik die INSURE-Methode im Rahmen einer Studie (7) in der Zeit von August 2005 bis Oktober 2006 durch. 27 Patienten/ Patientinnen über 28+0 SSW wurden einem neuen Therapieschema unterzogen, wobei bei 19 Kindern die INSURE-Methode angewandt werden konnte. Aufgrund einer erhöhten Pneumothoraxrate in der Studiengruppe, musste die Studie allerdings abgebrochen werden und führte zunächst zu keiner Umstellung der Therapieleitlinien. Erst Mitte 2013 wurde erneut ein Versuch mit der INSURE-Methode gestartet. Dieser Versuch verlief erfolgreich und führte dann Anfang 2014 zur endgültigen Umstellung der Therapieleitlinien auf eine Leitlinie, die die

INSURE-Methode als zentrale Säule enthielt. In der Vergangenheit konnte in zahlreichen internationalen Studien bewiesen werden, dass die Anwendung der INSURE-Methode die Dauer der mechanischen Beatmung deutlich verringert (8–11). Teilweise konnten auch die Inzidenz der BPD und Mortalität verringert werden (8,11). Diese Diplomarbeit dient nun der erstmaligen Überprüfung, ob die Umstellung der Methode in Graz auch zu den erwarteten Erfolgen (geringere mechanische Beatmung, geringere Inzidenz der BPD und Mortalität, geringere Menge an Sedativa und Analgetika und Verkürzung des Krankenhausaufenthalts) geführt hat. Obwohl mit der Fallzahl dieser Studie keine Rückschlüsse auf eine signifikante Reduktion der BPD und Mortalität zu erwarten waren, bestand ein großes Interesse an der möglichen Reduktion der mechanischen Beatmung. Zusätzlich werden mit dieser Studie in diesem Zusammenhang noch nicht untersuchte Parameter wie z.B. der Bedarf an Sedativa (Midazolam (Dormicum®)) und Analgetika (Nalbuphin (Nubain®)) ausgewertet. Die INSURE-Methode könnte sich so durch eine Verringerung des jeweiligen Bedarfs auch positiv auf die Langzeit-neurologische Entwicklung auswirken (12). Für diese Evaluation wurden daher retrospektiv zwei Kohorten, eine vor und eine nach Einführung der INSURE-Methode, hinsichtlich des Outcomes und weiterer Parameter ausgewertet und verglichen. Die Forschungsfrage und die mit dem Projekt angestrebten Zielsetzungen sind für beide Geschlechter gleichermaßen von Bedeutung.

1.1 Respiratory Distress Syndrome (RDS)

Das Respiratory Distress Syndrome (RDS) ist eine Krankheit der Frühgeborenen. Es zeichnet sich durch die Unreife der Lunge aus und ist einer der größten Risikofaktoren für Morbidität und Mortalität in der Neugeborenenperiode. Die Inzidenz des RDS steigt mit sinkendem Gestationsalter. In einer Studie (2003-2007) des NICHD (United States National Institute of Child Health and Human Development) hatten 93% von 9575 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 28 SSW ein Atemnotsyndrom (RDS) (13).

1.1.1 Pathophysiologie des RDS

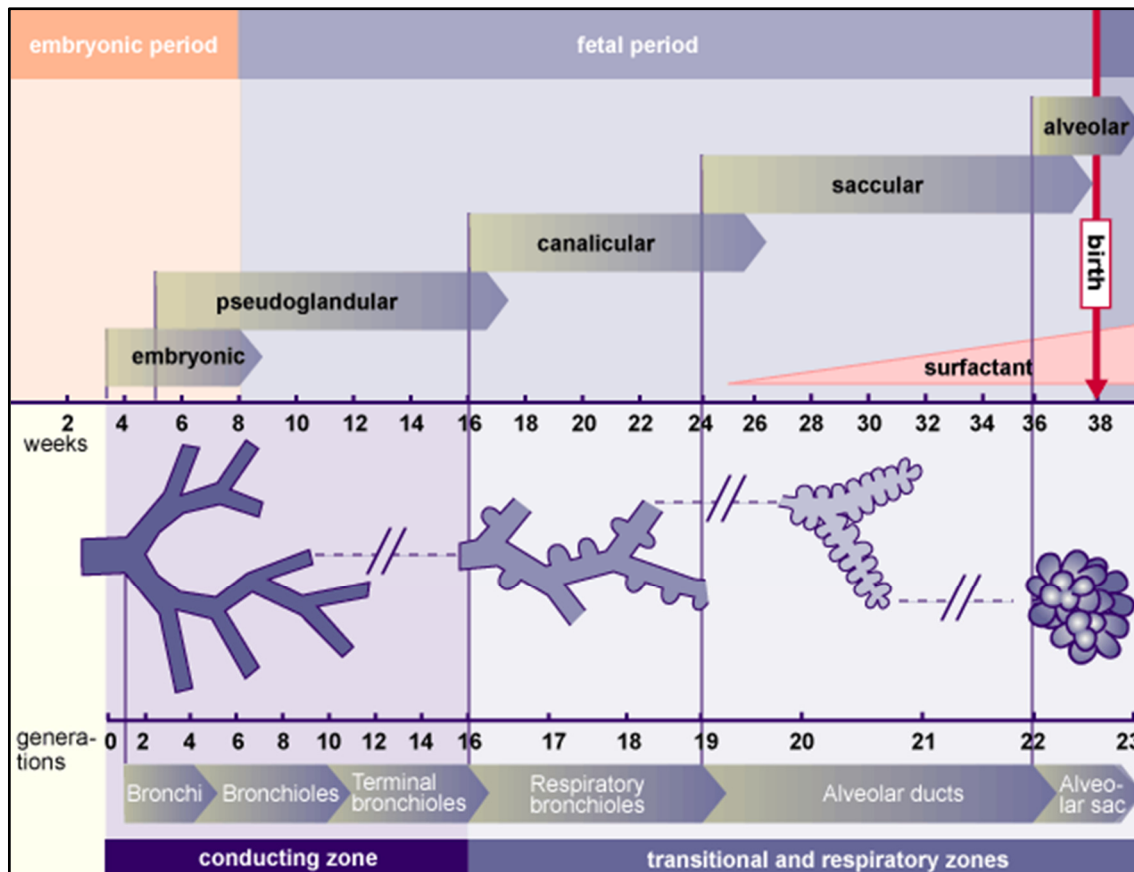
Das RDS wird durch ein quantitatives und qualitatives Surfactantdefizit ausgelöst, das auf die Unreife der Lunge bei Frühgeborenen zurückzuführen ist. Die Aufgabe

des Surfactants ist es, die Oberflächenspannung der Alveolen zu reduzieren und somit erstens die Öffnung der Alveolen zu erleichtern und zweitens das Kollabieren der Alveolen zu verhindern. Besteht ein Surfactantmangel, führt dies über Instabilität, eine geringere Elastizität und ein reduziertes Volumen der Lunge zur Entstehung von Atelektasen (14). Diese Atelektasen führen durch das damit einhergehende Ventilations-Perfusions-Mismatch zu einem intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt, der gegebenenfalls durch einen extrapulmonalen Rechts-Links-Shunt (z.B. durch einen Persistierenden Ductus Arteriosus (PDA)) ergänzt sein kann. Als Resultat hat das Kind eine Hypoxämie. Zusätzlich induziert ein Surfactantmangel eine Entzündungsreaktion der Lunge und eine Schädigung des respiratorischen Epithels. Infolgedessen kann es zu einem Lungenödem kommen, das in unreifen Lungen schlechter resorbiert wird, und so zu einer weiteren Verschlechterung des Gasaustausches führt.

1.1.2 Die Lungenentwicklung des Fetus

Die Entwicklung der Lunge beginnt im Mutterleib nach ca. 26 Tagen und ist erst im Alter von ca. zwei Jahren nach der Geburt abgeschlossen. Eine hinreichende Funktionsfähigkeit der Lunge, und mithin die potenzielle Lebensfähigkeit ohne iatrogene Intervention, besteht etwa ab der 24. Schwangerschaftswoche (SSW). Zu diesem Zeitpunkt bestehen große und primitive Formen der späteren Alveolen, die sogenannten Sacculi. In die Sacculi wachsen in Folge Septen ein, die diese unterteilen und daraus die Alveolen entstehen lassen, die maßgebend für den Gasaustausch sind (Sakkuläre Phase). Zum Zeitpunkt der 32. SSW sind pro Lunge noch keine Alveolen vorhanden. Ein Reifgeborenes (40. SSW) besitzt bereits zwischen 50 und 150 Millionen Alveolen. Bis zum zweiten Lebensjahr oder auch etwas länger führt sich die Teilung fort, so dass ein Erwachsener um die 300 Millionen Alveolen besitzt. Die Surfactantproduktion beginnt mit der 20. SSW(14,15). Hier differenzieren sich die kubischen Epithelzellen zu flachen Pneumozyten Typ II, deren Aufgabe die Surfactantproduktion ist. Im Zytoplasma dieser Zellen bilden sich sogenannte lamelläre Granula, in denen der Surfactant vor der Ausschüttung gespeichert wird.

Abbildung 1 Überblick über die pränatale Lungenentwicklung



Embryology. PathologyOutlines.com website.

<http://www.pathologyoutlines.com/topic/lungnontumorembryology.html>. Accessed October 15th, 2018.

1.1.3 Surfactant

Die herabgesetzte Surfactantaktivität bei Frühgeborenen ist nicht nur Ergebnis einer geringeren Quantität, sondern auch einer geringeren Qualität des Surfactants. Vergleicht man den Surfactant bei Früh- und Reifgeborenen, fällt ein Unterschied in der Protein- und Lipidzusammensetzung auf (16). Bei Reifgeborenen ist der Proteingehalt deutlich höher als bei Frühgeborenen, da die Expression der Proteine mit höherem Gestationsalter steigt. Surfactant von Reifgeborenen besteht zu 90% aus Lipiden und zu 10% aus Proteinen. Ein weiterer Unterschied besteht in der Zusammensetzung des Lipidanteils. Bei Reifgeborenen beträgt die Menge an Phosphatidylglycerol 10%, bei Frühgeborenen hingegen nur <1% der Gesamtlipide. Im Vergleich haben Frühgeborene hingegen mehr Phosphatidylinositol (Reifgeborene 2%, Frühgeborene 10% der Gesamtlipide). Das Surfactant mit dem höheren Anteil an

Phosphatidylglycerol, also das der Reifgeborenen, weist eine höhere Oberflächenaktivität auf. Die Phosphatidylglycerolkonzentration steigt ab der 35. SSW.

Die Gabe von pränatalen Steroiden bei drohender Frühgeburt kann die neonatale Lungenfunktion verbessern und somit das Risiko für RDS bei Frühgeborenen reduzieren(14). Pränatale Steroide bewirken die Reifung der Lunge, indem sie zu vorzeitigen Änderungen der Lungenarchitektur führen und Enzyme induzieren, die die Phospholipidsynthese und die Ausschüttung von Surfactant stimulieren.

Die Grazer Neonatologie verwendete im Beobachtungszeitraum zur Surfactanttherapie Curosurf®. Curosurf® (17) ist ein natürlicher, aus Schweinelungen gewonnener Surfactant. Er enthält fast ausschließlich polare Lipide, speziell Phosphatidylcholin und die spezifisch niedermolekularen hydrophoben Proteine SP-B und SP-C.

1.1.4 Diagnose des RDS

Das RDS ist eine Krankheit der Frühgeborenen. Die Inzidenz des RDS steigt, je geringer das Gestationsalter bei Geburt ist (13). Die Diagnose wird auf Basis der charakteristischen Klinik und des typischen Befunds im Thoraxröntgen gestellt. Das betroffene Neugeborene präsentiert sich in den ersten Lebensminuten bis -stunden mit einer Atemnotsymptomatik. Zu den klinischen Zeichen dieser Atemnotsymptomatik gehören Tachypnoe, Nasenflügeln, expiratorisches Raunzen, intercostale, substernale und subcostale Einziehungen und Zyanose. Im typischen Thoraxröntgen bilden sich ein geringes Lungenvolumen, eine diffuse retikulogranuläre Verschattung und ein positives Pneumobronchogramm ab.

1.2 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist eine häufige Erkrankung von an RDS leidenden Frühgeborenen und ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Heute unterscheidet man die „alte“ und die „neue“ Form der BPD. Die „alte“ Form trat vor allem früher, speziell vor der Einführung des therapeutischen Surfactant in den 1980ern auf. Durch die künstliche Beatmung (Volutrauma) und

Sauerstofftoxizität entstanden an der noch strukturell und funktionell unreifen Lunge Atemwegsverletzungen, Entzündungen des Gewebes und letztendlich parenchymale Fibrose (18). Durch die Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten, wie z.B. dem Wechsel zu einer weniger aggressiven mechanischen Beatmung bzw. schnellstmöglichem Umstellen auf nicht-invasive Beatmung wie nCPAP und die Einführung pränataler Steroide, änderte sich auch das Krankheitsbild zur sogenannten „neuen“ BPD. Die neue BPD betrifft vor allem Frühgeborene eines sehr geringen Gestationsalters (<28 SSW), auch „Extremely preterm (EPT)“ genannt und/oder mit extrem niedrigen Geburtsgewicht von <1000g (extremely low birth weight (ELBW)), also Kinder, die erst seit der Modernisierung der Behandlung und der Einführung des Surfactant in größerer Zahl überlebt haben. Sie zeichnet sich vor allem durch eine Störung der Lungenentwicklung aus (19). Dies bezieht sich sowohl auf die Entwicklung der Alveolen, als auch auf die Entwicklung der Gefäße. Zwischen der 23. und 32. SSW (Sakkuläre Phase) ist die Lunge sehr anfällig für Störungen (20). Das Einwachsen der Septen und somit die Ausbildung der Alveolen kann gestört werden. Es resultieren weniger, große Alveolen, die in der Gesamtheit eine kleinere Oberfläche für den Gasaustausch bieten, als bei einer ungestörten Entwicklung. Gleichzeitig kann die Vaskulogenese in der Lunge betroffen sein. Die Bildung der alveolären Kapillaren ist verringert und die Verteilung ist verändert. Außerdem ist die muskuläre Schicht der Arteriolen verdickt und trägt somit zu einem erhöhten Widerstand im Lungenkreislauf bei. In schweren Fällen kann dies zu pulmonaler Hypertension und einem Cor pulmonale führen und somit zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität beitragen. Bei sehr schweren Fällen der „neuen“ BPD (verringerte Zahl an Alveolen und Kapillaren) wird diese durch Merkmale der „alten“ BPD (Entzündung, interstitielles Ödem und Fibrosierung) ergänzt (18).

Ob die BPD-Inzidenz in den letzten Jahren zugenommen, gleichgeblieben oder abgenommen hat, ist umstritten (18). Klar ist, dass sich das Patientenkollektiv über die Jahre zu Kindern eines geringeren Gestationsalters verschoben hat, da nun mehr der Frühgeborenen mit sehr geringem Gestationsalter (EPT) überleben (21). Die BPD-Inzidenz steigt außerdem mit sinkendem Gestationsalter. Der negative Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und der Entstehung einer

BPD wurde durch eine Studie des NICHD (United States National Institute of Child Health and Human Development) dargestellt (13). Beispielweise hatten hier 55% der Kinder mit einem GA von 25 SSW eine BPD, 44% mit einem GA von 26 SSW, 34% mit einem GA von 27 SSW und 23% mit einem GA von 28 SSW. Das Geburtsgewicht (GG) korreliert, genau wie das Gestationsalter, auch negativ mit der Wahrscheinlichkeit eine BPD zu entwickeln. Kinder mit einem GG von <1250g machen 97% der BPD Fälle aus (22).

Die heute für die Diagnosestellung allgemein gültige Definition entstand 2001 in einer Konferenz des NICHD. Die Diagnose wird aufgrund des Sauerstoffbedarfs zu einem bestimmten Zeitpunkt gestellt und in Zusammenhang mit dem Gestationsalter (GA) bewertet und in eine Schwere der Erkrankung eingeteilt. Patienten / Patientinnen (wie in unserem Fall) mit GA < 32 SSW werden im Alter der korrigierten 36. SSW nach ihrem Sauerstoffbedarf und sonstiger Atemunterstützung beurteilt. Die Verläufe werden hiernach in mild, moderat und schwer eingeteilt.

Die Ätiologie der Bronchopulmonalen Dysplasie ist multifaktoriell und die Ursachen sind noch nicht vollständig geklärt (18,23). Sowohl antenatale und postnatale Faktoren spielen in der Störung der Lungenentwicklung und der Schädigung und Entzündung der Lunge eine Rolle. Zu den Risikofaktoren gehören Frühgeburtlichkeit, mechanische Beatmung, Sauerstoffgabe (Sauerstoffradikale), Infektion (Sepsis), Entzündung, Wachstumsrestriktion, PDA, sowie möglicherweise genetische Prädisposition und ein spätes Surfactantdefizit.

Kinder, die an einer BPD leiden, müssen später häufiger wegen Lungenerkrankungen rehospitalisiert werden und haben auch häufiger neurologische Entwicklungsstörungen (niedrigere mentale und psychomotorische Entwicklungsindexwerte, Zerebralparese, Blindheit und Schwerhörigkeit) (18) als andere Kinder. Das Ziel der stetigen Evaluierung und Verbesserung der RDS-Therapie ist es, die Zahl der Kinder, die anschließend an einer BPD erkranken, soweit wie möglich zu reduzieren.

1.3 Von der Standardmethode zu der INSURE-Methode

Die Lunge Frühgeborener ist sehr empfindlich und anfällig für Störungen. Als einer der Störfaktoren gilt, wie oben erläutert, die mechanische Beatmung. In Tierversuchen wurde gezeigt, und folgend auch für Menschen bestätigt, dass schon kurze Perioden mechanischer Beatmung zur Anregung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine führen, die wiederum eine Entzündung und Schädigung der Lunge und auch eine systemische Entzündungsreaktion hervorrufen können (24,25). In einem Tierexperiment (26) wurde jeweils einem frühgeborenen Lamm eines Zwillingspaares noch vor der Surfactantgabe sechs große Atemhübe mittels Beutelbeatmung verabreicht. Die so behandelten Lämmer zeigten in der Folge ein verschlechtertes Ansprechen auf die Surfactantbehandlung und im Alter von vier Stunden ein dreimal kleineres Lungenvolumen als ihre Geschwister. In der Histologie zeigten sich weniger expandierte Alveolen und mehr diffuse Lungenverletzungen als bei den Zwillingslämmern. Experimente wie diese zeigen, wie wichtig es für das Kurzzeit-Outcome ist, Lungenüberblähung und Atelectotraumen in Frühgeborenenlungen zu vermeiden (25,27). Aber nicht nur das Kurzzeitoutcome wird durch die Entzündungsprozesse beeinflusst, sondern auch die Entstehung einer BPD (28,29). Kohortenstudien legten nahe, dass die Vermeidung endotrachealer mechanischer Beatmung und die Stabilisierung sehr frühgeborener Kinder (extremely preterm; EPT) mit nCPAP zur Reduzierung der BPD führt. Im Jahr 2013 wurden zwei Meta-Analysen dazu veröffentlicht, eine im BMJ (30) und eine im Pediatrics Journal (3). Beide hatten zum Ziel CPAP als alternative Methode zur endotrachealen Intubation mit mechanischer Beatmung in der Erstlinientherapie zu prüfen. Das gemeinsame Ergebnis der Studien war, dass das kombinierte Outcome aus BPD und Mortalität bei Frühgeborenen unter 30 bzw. 32 SSW, bei Methoden, die eine endotracheale Intubation mit invasiver Beatmung vermieden, signifikant geringer war. Somit wurde gezeigt, dass nCPAP nicht nur eine gute Alternative zur mechanischen Beatmung ist, sondern ihr in der Vermeidung von Mortalität und Morbidität sogar überlegen ist. Werden die Kinder nach ihrer Geburt zunächst mit nCPAP stabilisiert, müssen sie durchschnittlich weniger Tage invasiv beatmet werden und der Surfactantverbrauch sinkt. Eine CPAP-Therapie alleine würde Frühgeborenen Surfactant vorenthalten, welcher bei RDS die einzige kausale Therapie ist (27). Um die lange mechanische Beatmung zu vermeiden

und trotzdem eine frühe prophylaktische Surfactantgabe zu ermöglichen wurde die INSURE-Methode eingeführt. Denn gerade ELBW- Kinder (extremely low birth weight) profitieren von einer frühen prophylaktischen Surfactantgabe. Die frühe prophylaktische Surfactantgabe resultiert im Vergleich zur späteren selektiven Surfactantgabe in weniger mechanischer Beatmung, weniger Air-leaks, und einer geringeren BPD und Mortalität (8,31). In einer randomisiert kontrollierten Studie aus dem Pediatrics Journal 2008 (32) wurde INSURE mit CPAP alleine verglichen. In der INSURE-Gruppe bekamen folglich weniger Kinder die erste Surfactantgabe erst nach einer Stunde, die Kinder brauchten weniger invasive Beatmung, die BPD-Inzidenz war geringer und die Zahl an Air-leaks war geringer. Wird die INSURE-Methode mit der Standardmethode (Intubation, Surfactantgabe und mechanische Beatmung) verglichen, verringert sich die Dauer der mechanischen Beatmung durch die INSURE-Methode deutlich (8,10,11). In manchen Studien konnte auch gezeigt werden, dass die BPD-Inzidenz kleiner und der Sauerstoffbedarf, die nCPAP-Beatmung und der Krankenhausaufenthalt im Vergleich zur Standardmethode deutlich verkürzt werden konnten. In einigen Studien war der Surfactantverbrauch mit der INSURE-Methode geringer (9), in anderen war er höher (8).

1.4 Therapie des RDS in der Neonatologie Graz

Die Therapie-Leitlinien der Neonatologie in Graz unterliegen einer ständigen Überprüfung und werden an neueste Erkenntnisse angepasst und somit verbessert. In den untersuchten Zeiträumen herrschten unterschiedliche Behandlungsstrategien, die retrospektiv in dieser Diplomarbeit verglichen werden sollen.

1.4.1 Leitlinien

1.4.1.1 Therapieschema zur Zeit der Kontroll-Gruppe

Für die Kontroll-Gruppe mit den Kindern, die vom 1. Januar 2012 bis zum 31. März 2013 geboren wurden, galt die Richtlinie vom 14. März 2011. Sie gibt ein unterschiedliches Vorgehen für Frühgeborene vor, die jünger als 26+0 SSW geboren wurden (33) und solche die mit 26+0 SSW und älter geboren wurden

(34). Kinder mit einem Gestationsalter unter 26+0 SSW wurden (auch ohne die Diagnose RDS) am Reanimationstisch in der Erstversorgung intubiert und ihnen wurde obligat Surfactant appliziert. Kinder, die 26+0 SSW und später geboren wurden, bekamen nur dann Surfactant, wenn die Indikationen für die Surfactantgabe erfüllt waren. Die Indikationen für die Surfactantgabe waren primäres oder sekundäres Respiratorisches Distress Syndrom, ein Sauerstoffbedarf (FiO_2) von über 35% um eine Sauerstoffsättigung von über 90% zu erreichen, Tachydyspnoe oder ein IRDS II-IV im Thorax Röntgen. Bei Vorliegen jeweils nur einer dieser Indikationen wurde Surfactant gegeben.

Tabelle 1: Indikationen für eine Intubation und Surfactantgabe in der Kontroll-Gruppe

Gestationsalter	Kriterien zur Intubation und Surfactantgabe
<26+0	<ul style="list-style-type: none"> • Immer
≥26+0	<ul style="list-style-type: none"> • primäres oder sekundäres respiratorisches Distress Syndrom (RDS) • oder ein Sauerstoffbedarf (FiO_2) von über 35% um eine O_2 Sättigung >90% zu erreichen • oder IRDS II-IV im Thorax Röntgen

1.4.1.2 Therapieschema zur Zeit der INSURE-Gruppe

In die Leitlinie „Respiratorische Erstversorgung von Frühgeborenen mit RDS“(35), die im Zeitraum von Februar 2014 bis April 2016 galt, fielen alle Kinder der INSURE-Gruppe (Geburt vom 1. März 2014 bis zum 31. Mai 2015). Für das Gestationsalter von 25+0 bis 33+6 SSW wurden nach aufsteigender Symptomatik die drei folgenden methodischen Herangehensweisen unterschieden:

- 1) Keine Notwendigkeit für respiratorische Unterstützung bzw. nCPAP
- 2) Intubation + Surfactant + Extubation (INSURE)
- 3) Intubation + Surfactant + Beatmung

Bei gutem Atemantrieb und keiner/geringer RDS-Symptomatik und keinem/geringem Sauerstoffbedarf wurde nach Methode 1) vorgegangen und keine respiratorische Unterstützung oder nur eine nCPAP-Therapie durchgeführt.

Der Sauerstoffbedarf wird zu diesem Zweck als gering definiert, wenn der Bedarf des inspiratorischen Sauerstoffanteils (FiO₂ in %) das Gestationsalter (GA) in Wochen nicht übersteigt. Er gilt als hoch, wenn der FiO₂-Bedarf (in %) größer als das GA (in Wochen) ist. Die Sauerstoffsättigung SpO₂ (gemessen mit dem Pulsoxymeter) muss hierbei über 90% sein. Wenn beispielsweise ein Frühgeborenes mit GA 27+4 unter oder gleich 27% FiO₂-Bedarf hat, wird der Sauerstoffbedarf demnach als gering eingeordnet. Ab einschließlich 28% hingegen wird der Bedarf als hoch definiert.

Zeigt das Kind unter nCPAP die klinische Erscheinung eines RDS (Einziehungen, Tachypnoe (>60/min), Raunzen) und einen hohen FiO₂-Bedarf (wie oben definiert) um eine Sättigung über 90% zu erreichen wird nach Methode 2) vorgegangen und die INSURE- Therapie eingeleitet.

Falls mit nCPAP keine Stabilisierung möglich ist und das Kind keine oder nur eine sehr geringe Eigenatmung zeigt oder es deutliche Hinweise auf eine Sepsis gibt, wird nach Methode 3) vorgegangen und eine Intubation eingeleitet. Daraufhin folgt eine Surfactantgabe mit anschließender mechanischer Beatmung.

Zur besseren Darstellung sind die Methoden 1) bis 3) in der nachfolgenden Tabelle mit ihren Indikationen dargestellt.

Tabelle 2: Indikationen für die drei Vorgehensweisen in der INSURE-Gruppe

Methoden	Indikationen
1) Keine respiratorische Unterstützung oder nCPAP	<ul style="list-style-type: none"> • guter Atemantrieb • und keine/geringe RDS-Symptomatik • und kein/geringer Sauerstoffbedarf
2) Intubation+Surfactant+Extubation (INSURE)	unter nCPAP <ul style="list-style-type: none"> • deutliche RDS Symptomatik • und erhöhter O₂ Bedarf
3) Intubation+Surfactant+Beatmung	unter nCPAP <ul style="list-style-type: none"> • insuffiziente Eigenatmung/ keine Stabilisierung • oder Kriterien für INSURE plus dringender V.a. Sepsis

1.4.1.3 Ablauf des INSURE-Manövers (35)

Der Surfactant wird aufgewärmt und aufgezogen. Die Initialdosis für Kinder unter 1500g beträgt 2,5ml/kg (200mg/kg), für Kinder über 1500g beträgt sie 1,2ml/kg (100mg/kg). Die Wiederholungs-dosis ist immer auf 1,2ml/kg (100mg/kg) bemessen. Nachdem ein Venenzugang gelegt wurde, erhält das Kind einen Coffein-Bolus i.v.(20mg/kg KG) zur Sicherung des Atemantriebs und einen Propofol-Bolus i.v.(1-2mg/kg KG) zur kurzfristigen Sedierung für die bevorstehende Intubation. Falls erforderlich werden einige IPPV-Hübe mit dem Perivent verabreicht, bevor das Kind intubiert wird. Nach der Intubation wird wieder zwischenzeitlich mit dem Perivent oder Respirator beatmet, bis das Surfactant-Applikationssystem montiert ist. Der Surfactant wird dann als Bolus in oben genannter Konzentration über das System in die Lunge verabreicht. Sobald das Kind eine stabile Sättigung und einen guten Atemantrieb hat und der FiO₂-Bedarf gefallen ist, kann das Kind extubiert und weiter am nCPAP geführt werden. Findet die Extubation innerhalb der ersten Stunde nach Intubation statt, kann das Vorgehen als INSURE-Manöver gewertet werden. Muss das Kind länger als eine Stunde mechanisch beatmet werden, handelt es sich nicht mehr um einen INSURE-Vorgang. Nach der Surfactantgabe wird innerhalb von vier bis acht Stunden ein Thorax-Röntgenbild erstellt.

Während der Zeit, die das Kind intubiert ist, wird zur Analgesie Nalbuphin (Nubain®; Opioid) sechsmal täglich in einer Dosis von 0,025mg/kg i.v. appliziert. Die Nebenwirkungen sind Hypotonie und Apnoe. Als Sedierung am Tubus wird Midazolam (Dormicum®; Benzodiazepin) als Dauertropf mit einer Rate von 0,02 bis 0,1mg/kg/Std. appliziert.

1.5 Sedierung und Analgesie

Frühgeborene sind sehr empfänglich für Schmerzreize und reagieren oft mit Agitation(36,37). Eine dieser aufreibenden, unangenehmen Erfahrungen stellt die Mechanische Beatmung dar. Es wird vermutet, dass sie mit chronisch repetitivem Schmerz assoziiert ist. Dieser Schmerz wiederum ist mit ungünstigen Langzeiteffekten verknüpft (36). Um Schmerz und Agitation während mechanischer Beatmung auszuschalten werden Benzodiazepine zur Sedierung

und Opioide zur Analgesie eingesetzt. Doch auch diese Medikamente bleiben nicht ohne Nebeneffekte. Die Nebenwirkungen des Benzodiazepins Midazolam sind zum Beispiel eine erhöhte Rate an schwerer IVH, PVL und Mortalität, Hypotension und Myoklonus (37). Die verursachte Hypotension führt wiederum zur Verminderung der Perfusion und als Folge zum reduzierten Sauerstoffangebot für das Gewebe, einem kleineren zerebralen Oxygenierungsindex und einer Verminderung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit. Benzodiazepine haben in präklinischen tierischen Studien gezeigt, dass sie zu Neuroapoptose, unterdrückter Neurogenese und einer verzögerten motorischen Entwicklung führen können (37). Auch Opioide haben einen negativen Einfluss auf die neurologische Entwicklung in Tierversuchen gezeigt. Folgen des Opioidgebrauchs waren hier: Neuroapoptose, Verminderte Neuronendichte und Dendritenlänge, reduziertes Hirnwachstum, beharrlich reduzierte Motorik, beharrlich beeinträchtigte Lernfähigkeit. Bei menschlichen Frühgeborenen konnte festgestellt werden, dass die Opioidgabe in der Folge zu reduziertem Tonus, einer schlechteren motorischen Entwicklung und einem niedrigeren Intelligenzquotienten führen (37). In der NOPAIN-Studie (38) wurden Frühgeborene in drei Gruppen aufgeteilt und erhielten entweder Midazolam oder Morphin oder ein Placebo. Die Midazolam-Gruppe hatte ein signifikant höheres, addiertes Outcome aus IVH, PVL und Mortalität im Vergleich zur Morphin-Gruppe und ein, zwar nicht signifikantes, aber im Trend höheres addiertes Outcome im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Aufgrund der Erkenntnisse über die potenziell schädlichen Nebenwirkungen von Benzodiazepinen und Opioiden scheint es obligat deren Einsatz auf das essentielle Minimum zu beschränken. Erreicht man eine verkürzte Dauer der mechanischen Beatmung, bzw. in manchen Fällen eine vollständige Vermeidung derer, führt dies als direkte Konsequenz zu einem verminderten Einsatz an Sedativa und Analgetika und damit einem verminderten Risiko für eine durch sie verursachte neurologische Entwicklungsstörung.

2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Das positive Ethikkommissionsvotum für diese Studie wurde am 8. September 2016 vergeben (EK-Nummer: 28-535 ex 15/16).

Verglichen werden Patientenkollektive von Frühgeborenen mit RDS vor Einführung einer neuen Therapie und nach Einführung dieser Therapie auf ihr Outcome und weitere Parameter.

2.1 Patienten / Patientinnen

Die für die Studie relevanten Frühgeborenen mitsamt ihren zugehörigen Daten wurden dem Patientenregister des LKH Graz entnommen. Es handelte sich dabei zunächst um alle von 2012 bis 2015 (4 Jahre) auf der neonatologischen Intensivstation stationär aufgenommenen Frühgeborenen mit RDS („FB02/FB04“) und einem Gestationsalter von 25+0 bis 31+6 SSW. Die Suche mit diesen Kriterien ergab 343 Kinder. Von diesen 343 Kindern hatten 227 eine Therapie mit Surfactant („YB01“) erhalten. Da sich die Kriterien für die Verabreichung des Surfactants in den beiden zu vergleichenden Zeitintervallen unterschieden (s.o.), war es nicht möglich nur die Kinder zu vergleichen, die Surfactant erhalten hatten, sondern es mussten alle RDS-Patienten / -Patientinnen in die Analyse miteinbezogen werden, auch solche die keinen Surfactant erhalten hatten. Aus der Gesamtheit dieser wurde eine Gruppe identifiziert, mit den Patienten / Patientinnen, die vor April 2013 konventionell behandelt wurden und eine Gruppe von Patienten und Patientinnen, die nach Februar 2014 unter anderem mit der INSURE-Strategie behandelt wurden. In der Übergangsphase April 2013 bis Februar 2014 wurde das INSURE-Protokoll an der Kinderklinik eingeführt und erprobt. Diese Übergangsphase wird nicht in die Studie inkludiert. Es wurde keine formale Fallzahlplanung durchgeführt. Um eine ausreichende Patientenzahl zu erhalten, wurde ein Zeitraum von jeweils 15 Monaten zugrunde gelegt. Dies ergab in der Kontroll-Gruppe eine Patientenzahl von 106 Kindern (wovon 66 Surfactant erhalten hatten) und in der INSURE-Gruppe eine Patientenzahl von 101 Kindern (wovon 67 Surfactant erhalten hatten). Diese insgesamt 207 Kinder wurden jeweils innerhalb ihrer Gruppe in zwei Altersklassen stratifiziert um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Diese Altersklassen sind die Gestationsalter

von 25+0 bis 27+6 SSW und 28+0 bis 31+6 SSW. Somit konnten jederzeit zwei oder vier Gruppen miteinander verglichen werden. Bei zwei Gruppen können 95%-Konfidenzintervalle mit einer Breite von $\pm 0,10$ bestimmt werden.

Tabelle 3: Einteilung der beiden Studiengruppen

vor Einführung INSURE	nach Einführung INSURE
<p>1. Januar 2012 bis 31. März 2013 (1 Jahr und 3 Monate)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontroll-Gruppe 25+0 bis 27+6 • Kontroll-Gruppe 28+0 bis 31+6 	<p>1. März 2014 bis 31. Mai 2015 (1 Jahr und 3 Monate)</p> <ul style="list-style-type: none"> • INSURE-Gruppe 25+0 bis 27+6 • INSURE-Gruppe 28+0 bis 31+6

Im Folgenden werden die Gruppen aus Übersichtlichkeitsgründen als „Kontroll-Gruppe 25+“ und „Kontroll-Gruppe 28+“ sowie „INSURE-Gruppe 25+“ und „INSURE-Gruppe 28+“ bezeichnet. Werden die zu vergleichenden Gruppen zusammengefasst, werden sie „25+-Gruppen“ und „28+-Gruppen“ genannt.

2.1.1 Ausschlusskriterien

Aus der vorliegenden Studie wurden Patienten / Patientinnen mit Zwerchfellhernien und zyanotischen Herzfehlern ausgeschlossen. Eine Omphalozele, ein Volvulus, Ileus, eine NEC oder ein perforierter GI-Trakt sind Umstände, die einer größeren Operation in den ersten Lebenswochen bedürfen. Kinder mit diesen Erkrankungen wurden ebenfalls exkludiert. Außerdem wurden Kinder ausgeschlossen, die in anderen Krankenhäusern geboren und erstversorgt wurden, genauso wie Kinder, von denen alle notwendigen Informationen nur unvollständig vorhanden waren.

2.2 Datenerfassung und Datensammlung

Die für die Studie benötigten Daten wurden aus den Online-Patientenakten der Patientendatenbank MEDOCS entnommen. Fehlende Angaben wurden teilweise durch Überprüfung der Original-Krankenakten ergänzt. Die in der nachstehenden Tabelle dargestellten Parameter wurden ermittelt und dokumentiert.

Tabelle 4: Erhobene Patientenparameter

Patientenspezifische Parameter	Geburtsdatum Gestationsalter (SSW) Geburtsgewicht (g) Geschlecht (m/w)
Morbiditäts-spezifische Parameter	Krankenhausaufenthalt (in Tagen) BPD (Sauerstoffbedarf bei korr. 36. SSW - ja/nein) Mortalität (gestorben - ja/nein) Andere: IVH I-II, IVH III&PVH, PnX, PDA, ROP, NEC, PVL (ja/nein)
Therapie-spezifische Parameter	Gabe pränataler Steroide (ja/nein) Gabe von Surfactant (Alter bei Surfactantgabe; Surfactantgaben pro Kind) INSURE (ja/nein) Anzahl der Intubationen pro Kind Gesamtbeatmungsdauer (in Tagen) invasive Beatmungstage nicht-invasive Beatmungstage Dauer des Sauerstoffbedarfs (in Tagen) Kummulativmenge der Analgesie (Nalbuphin in mg) Kummulativmenge der Sedierung (Midazolam in mg) Prophylaxe für PDA (z.B. Indomethazin - ja/nein) Medikamentöse Therapie PDA (zB. Neoprofen - ja/nein)

Die Datensammlung erfolgte zunächst namensbezogen im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel, später wurden die Namen in Codes umgewandelt. Zur Gewährleistung des Datenschutzes war der Ordner zugriffsbeschränkt auf autorisierte, an der Studie direkt beteiligte Personen.

2.3 Hypothesen

Die mittels der Studie zu überprüfenden Hypothesen waren, dass die neu eingeführte Therapie in der INSURE-Gruppe zu den folgenden Resultaten geführt hat:

Hauptzielgrößen:

- einer gering niedrigeren BPD-Rate
- einer gleichen oder marginal niedrigeren Mortalität

Nebenzielgrößen:

- einer geringeren Gesamtbeatmungsdauer und einer geringeren Dauer der invasiven Beatmung
- einer geringeren Menge an Sedativa und Analgetika
- einer kürzeren Aufenthaltsdauer auf der neonatologischen Intensivstation

2.4 Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik teilweise mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel® und teilweise mit dem Statistikprogramm SPSS®. Zu allen metrischen Parametern wurden Tabellen erstellt und je nach Verteilung entweder der Mittelwert und die Standardabweichung und/oder der Median und Interquartilsabstand berechnet. Bei allen ordinalen und nominalen Daten wurden die Häufigkeiten mit prozentualen Anteilen berechnet. Die Signifikanz der Ergebnisse wurde je nach Qualität der zu überprüfenden Parameter mit dem t-Test für unabhängige Stichproben, dem Mann-Whitney-U-Test oder dem Chi-Quadrat Test mithilfe von SPSS® überprüft. Je nach Art der Daten wurden diese zum Schluss in Tabellen, Boxplots und Kreisdiagrammen veranschaulicht.

3 Ergebnisse

Im Ausgangsdatenmaterial waren 207 Kinder in die Studie inkludiert. Hieraus zählten 106 Kinder zur Kontroll-Gruppe und 101 Kinder zur INSURE-Gruppe. Von den 106 Kindern mussten 18 Kinder exkludiert werden und von den 101 Kindern mussten 26 Kinder exkludiert werden. Die meisten dieser Streichungen (28 Kinder) wurden wegen mangelhafter Datensätze durchgeführt. So wurden etwa die Kinder, die nach der Geburt von einem anderen Krankenhaus transferiert worden waren, gestrichen, da sich das vorhergehende Procedere möglicherweise von dem für die Studie relevanten Procedere der Grazer Universitätsklinik unterschied, beziehungsweise nicht ausreichend nachvollziehbar war. Aber auch bei Kindern, die ihren gesamten Krankenhausaufenthalt in der Neonatologie in Graz verbrachten, waren die Angaben teilweise widersprüchlich. Zwischen codierten Diagnosestellungen, der detaillierten Berichterstattung in Arztbriefen oder Eintragungen in speziellen Sheets ergaben sich teilweise Differenzen. Die Kinder, bei denen bestimmte Parameter aus diesen Gründen nicht zweifelsfrei erhoben werden konnten, wurden ausgeschlossen. Zusätzlich wurden die benötigten Daten im Jahr 2012 zum Teil noch nicht elektronisch festgehalten. Diese mussten aus der originalen, handschriftlich geführten Patientenakte herausgesucht werden. Hierbei ließ sich eine der Akten nicht auffinden. Insgesamt sechzehn Kinder litten unter abdominellen Komplikationen, die zum Teil eine größere Operation während ihres Aufenthaltes notwendig machten, z.B. eine Operation eines Ileus, einer Nekrotisierenden Enterocolitis (NEC), eines Volvulus, einer Perforation des Gastrointestinaltraktes (GIT) oder einer Omphalocele. Diese Kinder wurden auch aus der Studie exkludiert. So verblieben letztendlich in der Kontroll-Gruppe 88 Kinder und in der INSURE-Gruppe 75 Kinder für die statistische Analyse. Somit ergaben sich nach der Aufteilung in jeweils zwei Gruppen nach ihrem Gestationsalter: 30 Kinder in der Kontroll-Gruppe 25+, 58 Kinder in der Kontroll-Gruppe 28+, 14 Kinder in der INSURE-Gruppe 25+ und 61 Kinder in der INSURE-Gruppe 28+.

Tabelle 5: Demographische Daten und klinische Ausgangsparameter der Patienten / Patientinnen

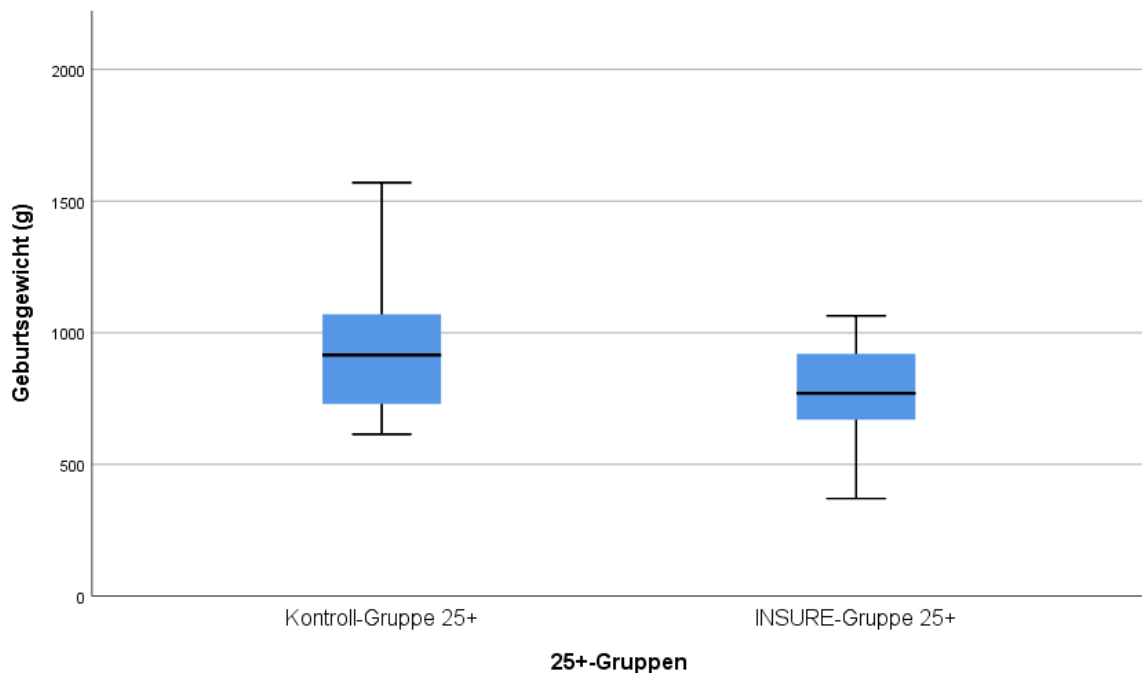
	Kontroll-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=30)	INSURE-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=14)	Signifikanz p-Wert
Anzahl			
Gestationsalter (SSW)	26,2 (SD= 0,76)	25,9 (SD= 0,73)	0,256
Geburtsgewicht (g)	934,4 (SD=223,57)	781,8 (SD=181,46)	0,031(<0,05)
Geschlecht (männlich)	16 (53,3%)	8 (57,1%)	1,000
pränatale Steroide	22 (73,3%)	13 (92,9%)	0,274

	Kontroll-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=58)	INSURE-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=61)	Signifikanz p-Wert
Anzahl			
Gestationsalter (SSW)	29,8 (SD= 1,11)	29,79 (SD= 1,082)	0,912
Geburtsgewicht (g)	1368,2 (SD=312,0)	1395,4 (SD=314,05)	0,636
Geschlecht (männlich)	25 (43,1%)	31 (50,8%)	0,399
pränatale Steroide	43 (74,1%)	44 (72,1%)	0,805

Daten angegeben als Mittelwert und Standardabweichung (Gestationsalter, Geburtsgewicht) und absolute Zahl und Prozentzahl (Geschlecht, pränatale Steroide). Berechnung der p-Werte: Mann-Whitney-U-Test (Gestationsalter); t-Test (Geburtsgewicht); Chi-Quadrat-Test (Geschlecht und pränatale Steroide).

Aus vorhergehender Tabelle wird ersichtlich, dass die Patienten / Patientinnen der 28+-Gruppen hinsichtlich aller Ausgangsparameter homogen sind. Die 25+-Gruppen zeigen bezüglich des Geburtsgewichts, der Geschlechterverteilung und der Gabe pränataler Steroide keine signifikanten Unterschiede. Das Geburtsgewicht ist jedoch in der INSURE-Gruppe signifikant ($p=0,031$) niedriger gewesen. Vergleicht man die Geburtsgewichte der 25+-Gruppen in den folgenden Boxplots, wird die Verschiebung zu geringeren Geburtsgewichten in der INSURE-Gruppe 25+ sehr deutlich.

Abbildung 2: Geburtsgewicht in den 25+-Gruppen



In der INSURE-Gruppe wurde, wie in der Einleitung beschrieben, nur an einem Teil der Kinder die INSURE-Methode (Intubation, Surfactantgabe, Extubation) angewendet. Die Zahl der Kinder, die mit der INSURE-Methode behandelt wurden und innerhalb einer Stunde erfolgreich wieder extubiert werden konnten, beläuft sich in der 25+-Gruppe auf zehn Kinder (71,4%) und in der 28+-Gruppe auf achtzehn Kinder (29,5%).

Im Hinblick auf die Hauptzielkriterien, die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und die Mortalität wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Die Mortalität sank bei ähnlicher Gruppengröße der 28+-Gruppen von 7% auf 3% und die BPD von 7% auf 2%. Das kombinierte Outcome aus Mortalität und BPD sank von 14% auf 5% Prozent. In den 25+- Gruppen war die sinkende Tendenz der Mortalität ähnlich mit 13% auf 0%. Die BPD-Inzidenz war in der INSURE-Gruppe höher mit 21% zu 3% in der Kontroll-Gruppe. Somit hatte auch die kombinierte BPD und Mortalität einen Trend zur Erhöhung in der INSURE-Gruppe.

Tabelle 6: Hauptzielkriterien: BPD und Mortalität

	Kontroll-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=30)	INSURE-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=14)	Signifikanz p-Wert
BPD	1 (3%)	3 (21%)	0,167
Mortalität	4 (13%)	0 (0%)	0,384
BPD & Mortalität	5 (16%)	3 (21%)	1,000

	Kontroll-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=58)	INSURE-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=61)	Signifikanz p-Wert
BPD	4 (7%)	1 (2%)	0,153
Mortalität	4 (7%)	2 (3%)	0,367
BPD & Mortalität	8 (14%)	3 (5%)	0,263

Daten angegeben als absolute Zahl und Prozentzahl. Berechnung der p-Werte: Chi-Quadrat-Test.

In folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Nebenzielkriterien dargestellt.

Tabelle 7: Surfactantgaben

	Kontroll-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=30)	INSURE-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=14)	Signifikanz p-Wert
Surfactantgaben pro Kind	1,2 (SD=0,664)	1,14 (SD=0,363)	0,635
Surfactant verabreicht, Kinder	26 (87%)	14 (100%)	0,384
>1 Surfactantgabe, Kinder	10 (38%)	2 (14%)	0,219
Zeitpunkt der 1. Surfactantgabe:			0,213
Innerhalb der 1. Stunde (1h)	20 (77%)	10 (71%)	
Innerhalb des 1. Lebtag (2h-24h)	5 (19%)	4 (29%)	
Ab dem 2. Lebtag (>24 h)	1 (4%)	0 (0%)	

	Kontroll-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=58)	INSURE-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=61)	Signifikanz p-Wert
Surfactantgaben pro Kind	0,72 (SD=0,79)	0,7 (SD=0,944)	0,686
Surfactant verabreicht, Kinder	33 (57%)	34 (56%)	0,899
>1 Surfactantgabe, Kinder	7 (21%)	4 (12%)	0,297
Zeitpunkt der 1. Surfactantgabe:			0,543
Innerhalb der 1. Stunde (1h)	18 (55%)	19 (56%)	
Innerhalb des 1. Lebtages (2h-24h)	14 (42%)	11 (32%)	
Ab dem 2. Lebtag (>24 h)	1 (3%)	4 (12%)	

Daten angegeben als absolute Zahl und Prozentzahl, Mittelwert und Standardabweichung. Chi-Quadrat-Test (Surfactant verabreicht, Zeitpunkt Surfactant-Gabe), Mann-Whitney-U-Test (Surfactantgaben pro Kind).

In den beiden 28+-Gruppen wurde einem gleichen Anteil der Patienten / Patientinnen Surfactant verabreicht (56% und 57%). In den 25+-Gruppen erhielten 100% der INSURE-Kinder und 87% der Kontroll-Kinder eine Surfactantbehandlung ($p=0,384$). In allen Gruppen erhielt die Mehrheit dieser Kinder die erste Surfactantgabe während der ersten Stunde nach ihrer Geburt. In den 28+-Gruppen waren es jeweils über 50% der Kinder und in den 25+-Gruppen über 70% der Kinder, die den Surfactant innerhalb ihrer ersten Lebensstunde verabreicht bekamen. Etwa ein Drittel (29% bzw. 32%) der beiden INSURE-Gruppen erhielt die erste Surfactantgabe während des ersten Lebenstages (2-24 Stunden nach der Geburt), aber nicht während der ersten Stunde ihres Lebens. In der Kontroll-Gruppe 25+ waren es 19% und in der Kontroll-Gruppe 28+ waren es 42%, die den Surfactant am ersten Lebtag, aber nicht innerhalb der ersten Stunde nach Geburt erhielten. In allen Gruppen erhielt nur ein kleiner Teil die erste Surfactantgabe nach dem ersten Lebtag. Mit vier Kindern, also 12%, waren es bei der INSURE-Gruppe 28+ mehr Kinder, die die Surfactangabe erst nach dem ersten Lebtag erhielten als in den anderen drei Gruppen. Hier war der Anteil ein geringerer mit keinem oder einem Kind (0%-4%). Die Verteilung zeigt weder in

den 25+-Gruppen noch in den 28+-Gruppen signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Die folgenden Zahlen sind Anteile der Kinder, die mindestens eine Surfactantbehandlung erhielten. In den Kontroll-Gruppen erhielten zehn Kinder (38%) der Gruppe 25+ und sieben Kinder (21%) der Gruppe 28+ mehr als eine Dosis Surfactant. In der INSURE-Gruppe erhielten zwei Kinder (14%) der 25+-Gruppe und vier Kinder (12%) der 28+-Gruppe mehr als eine Dosis. Die häufigeren Zweitgaben in den Kontroll-Gruppen haben keine Signifikanz.

Tabelle 8: Intubationen in den 28+-Gruppen

	Kontroll-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=58)	INSURE-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=61)	Signifikanz p-Wert
Intubierte Kinder	35 (60,3%)	37 (60,7%)	0,896
Intubationen pro Kind, Median	1 (IQR=1)	1 (IQR=1)	
2 Intubationen pro Kind, Kinder	2 (3,4%)	2 (3,3%)	
>2 Intubationen pro Kind, Kinder	2 (3,4%)	1 (1,7%)	

Daten angegeben als absolute Zahl und Prozentzahl, Median und Interquartilsabstand. Mann-Whitney-U-Test (Intubationen pro Kind).

In den Vergleichsgruppen der 28+-Kinder (s. folgende Kreisdiagramme) sind die Zahlen der Kinder, die intubiert wurden, in der Kontroll- und INSURE-Gruppe fast identisch mit 60,3% und 60,7% (35 und 37 Kinder). In denselben beiden Gruppen wurden jeweils nur zwei der Kinder ein zweites Mal intubiert (3,4% und 3,3%) und an zwei Kindern (3,4%) in der Kontroll-Gruppe und einem Kind (1,7%) in der INSURE-Gruppe wurden mehr als zwei Intubationen durchgeführt. Grundsätzlich lässt sich sagen, dass die Verteilung in den beiden 28+-Gruppen sehr ähnlich ist.

Abbildung 3: Intubationen in den 28+-Gruppen

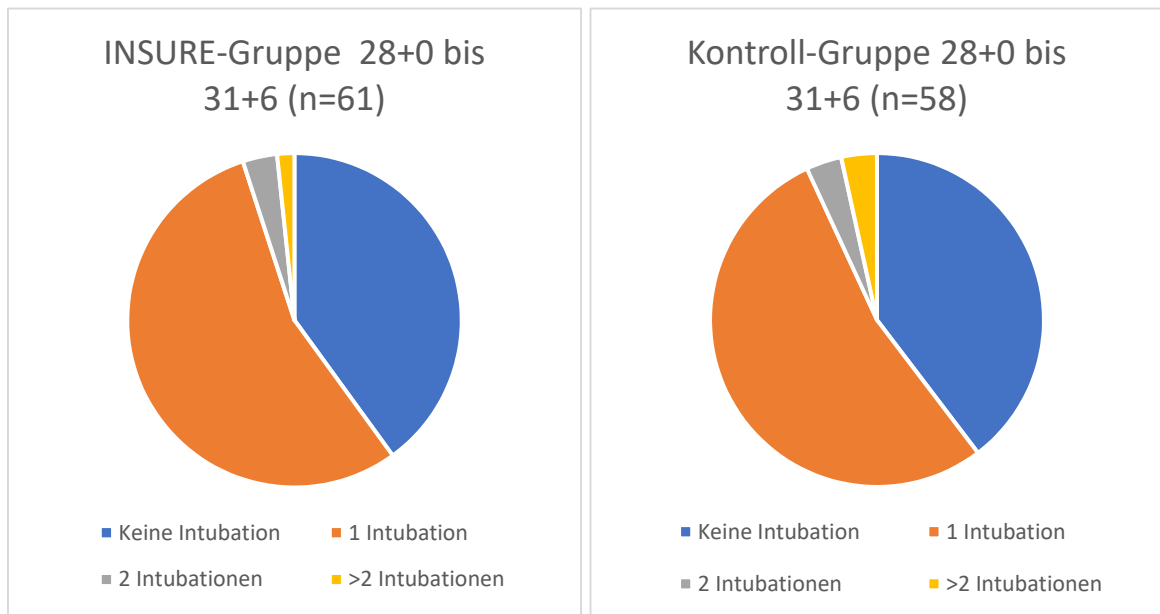


Tabelle 9: Intubationen in den 25+-Gruppen

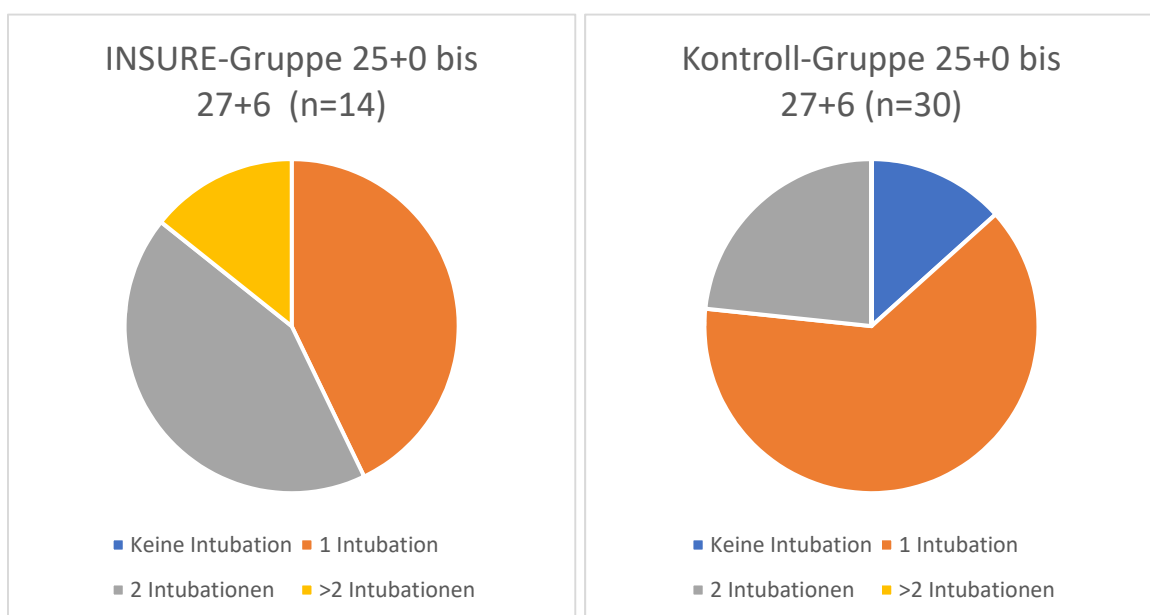
	Kontroll-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=30)	INSURE-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=14)	Signifikanz p-Wert
Intubierte Kinder	26 (86,7%)	14 (100%)	0,011 (<0,05) r=0,38
Intubationen pro Kind, Median	1 (IQR=0)	2 (IQR=1)	
2 Intubationen pro Kind, Kinder	7 (23,3%)	6 (42,9%)	
>2 Intubationen pro Kind, Kinder	0 (0%)	2 (14,3%)	

Daten angegeben als absolute Zahl und Prozentzahl, Median und Interquartilsabstand. Mann-Whitney-U-Test (Intubationen pro Kind).

Im Gegensatz dazu unterscheidet sich die Zahl der Intubationen pro Kind in den 25+-Gruppen deutlich ($p=0,011$). Der Median beträgt in der Kontroll-Gruppe 1 Intubation und in der INSURE-Gruppe 2 Intubationen pro Kind. In der INSURE-

Gruppe wurden alle Kinder (14 Kinder; 100%) mindestens einmal intubiert. In der Kontroll-Gruppe wurden 26 von 30 Kindern (86,7%) intubiert. Zu einer zweiten Intubation kam es in der Kontroll-Gruppe bei sieben und in der INSURE-Gruppe bei sechs Kindern (23,3% vs. 42,9%). In der INSURE-Gruppe mussten zwei der vierzehn Kinder mehr als zweimal intubiert werden, was 14,3% der intubierten Kinder ausmacht. In der Vergleichsgruppe mussten keine Kinder mehr als zweimal intubiert werden. Der Unterschied ($p=0,007$) in der Zahl der nötigen Intubationen wird in folgenden Kreisdiagrammen deutlich.

Abbildung 4: Intubationen in den 25+-Gruppen



Im Durchschnitt wurden die 25+-INSURE-Kinder am häufigsten intubiert mit 1,7 (Median=2) Intubationen pro Kind. In der Vergleichsgruppe beträgt die durchschnittliche Zahl an Intubationen 1,1 (Median=1) pro Kind. Bei den 28+-Kindern sind es 0,72 (Median=1) durchschnittliche Intubationen in der Kontroll- und 0,66 (Median=1) in der INSURE-Gruppe.

Nahezu alle Kinder wurden während ihres Aufenthalts beatmet. Als mechanisch beatmet im Sinne dieser Studie gelten alle Kinder, die länger als eine Stunde mechanisch beatmet wurden.

Tabelle 10: Beatmung in den 25+-Gruppen

	Kontroll-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=30)	INSURE-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=14)	Signifikanz p-Wert und Effektstärke r
Beatmung generell, Kinder	30 (100%)	14 (100%)	-
mechanische Beatmung, Kinder	26 (86,7%)	11 (78,6%)	0,809
nCPAP, Kinder	26 (86,7%)	13 (92,9%)	0,926
Sauerstoffbedarf, Kinder	29 (96,7%)	14 (100%)	1,000
Gesamtbeatmungsdauer, Tage	33,5 (IQR=31)	43 (IQR=23)	0,008 (<0,05) r=0,40
mechanische Beatmung, Tage	5 (IQR=10)	6 (IQR=13)	0,960
nCPAP, Tage	22 (IQR=26)	41,5 (IQR=31)	0,006 (<0,05) r=0,41
Sauerstoffbedarf, Tage	28,5 (IQR=42)	44,5 (IQR=25)	0,045 (<0,05) r=0,30

Daten angegeben als absolute Zahl und Prozentzahl, Median und Interquartilsabstand. Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test angewendet.

In den beiden 25+-Gruppen wurden alle Kinder (100%) beatmet. Die Anzahl der Kinder, die mechanisch beatmet wurden und die durchschnittliche Dauer der mechanischen Beatmung pro Kind hat sich mit Einführung der neuen Strategie nicht signifikant verändert. Die Länge der nCPAP-Beatmung (Median) verdoppelte sich jedoch fast von 22 auf 41,5 Tage ($p=0,006$). Der Anteil der Kinder, die nCPAP erhielten, ist gleichgeblieben. Die Gesamtbeatmungsdauer hat sich durch die längere nCPAP-Beatmung auch signifikant verlängert von 33,5 auf 43 Tage (Median; $p=0,008$). Die Länge des Sauerstoffbedarfs war mit 44,5 Tagen in der INSURE-Gruppe deutlich länger als in der Kontroll-Gruppe mit 28,5 Tagen ($p=0,045$).

Tabelle 11: Beatmung in den 28+-Gruppen

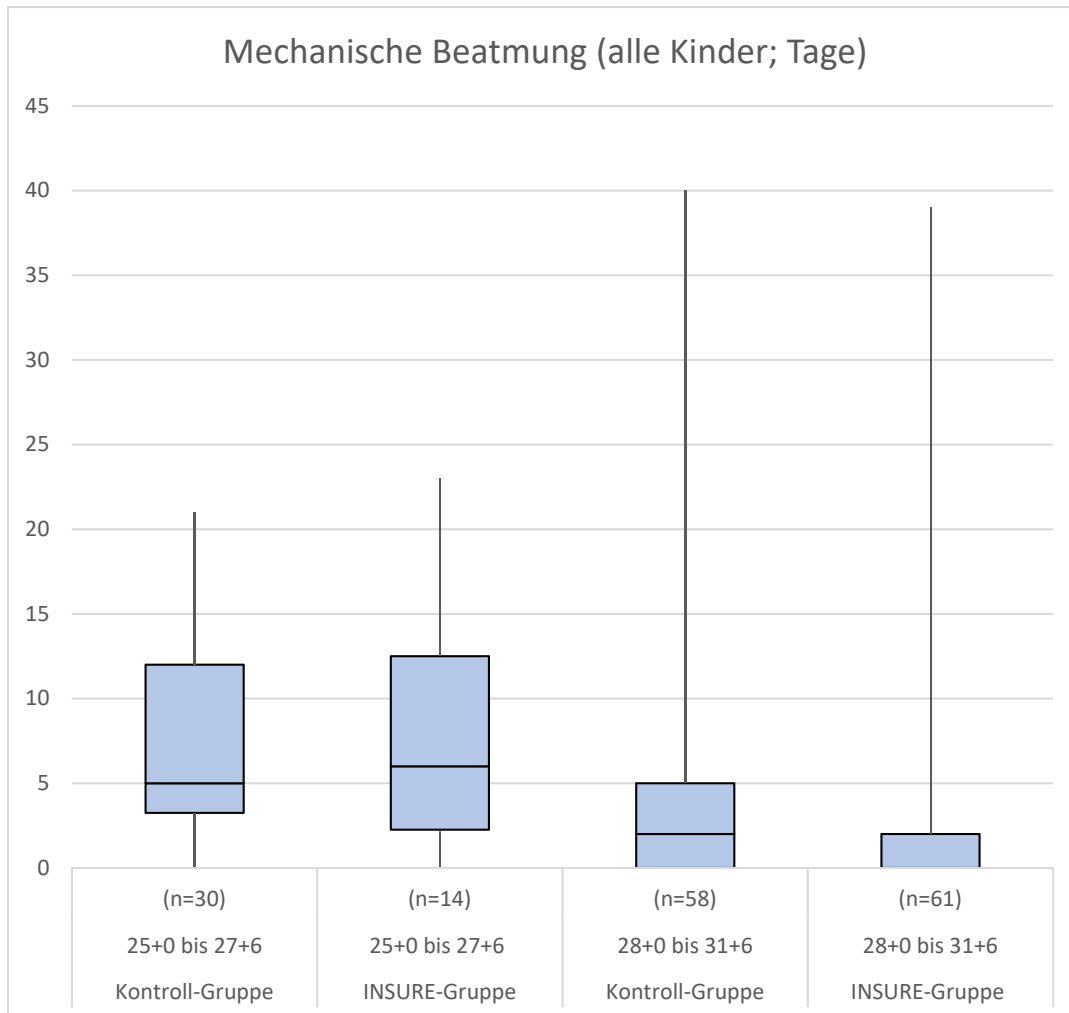
	Kontroll-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=58)	INSURE-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=61)	Signifikanz p-Wert und Effektstärke r
Beatmung generell, Kinder	56 (96,6%)	56 (91,8%)	0,271
mechanische Beatmung, Kinder	35 (60,3%)	21 (34,4%)	0,005 (<0,05)
nCPAP, Kinder	51 (87,9%)	54 (88,5%)	0,920
Sauerstoffbedarf, Kinder	53 (91,4%)	38 (62,3%)	0,000 (<0,05)
Gesamtbeatmungsdauer, Tage	6,5 (IQR=14)	5,5 (IQR=10)	0,204
mechanische Beatmung, Tage	2 (IQR=5)	0 (IQR=2)	0,004 (<0,05) r=0,26
nCPAP, Tage	4 (IQR=9)	4 (IQR=7)	0,652
Sauerstoffsbedarf, Tage	5,5 (IQR=16)	1 (IQR=5)	0,000 (<0,05) r=0,37

Daten angegeben als absolute Zahl und Prozentzahl, Median und Interquartilsabstand. Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test angewendet.

In den 28+-Gruppen wurden 96,6% (Kontrolle) und 91,8% (INSURE) beatmet. Die durchschnittliche Gesamtbeatmungsdauer in Tagen war annähernd gleich. Der Median der nCPAP-Therapie beträgt in beiden Gruppen vier Tage und der Teil an Kindern, die nCPAP erhielten war in beiden Gruppen gleich. In den 28+-Gruppen fällt jedoch ein deutlicher Unterschied in der Anzahl mechanisch-beatmeter Kinder auf ($p=0,005$). In der INSURE-Gruppe wurden relativ betrachtet nur halb so viele Kinder (21 (34,4%)) wie in der Kontroll-Gruppe (35 (60,3%)) invasiv beatmet. Die INSURE-Gruppe hatte dadurch durchschnittlich signifikant weniger Tage Bedarf an mechanischer Beatmung (Reduktion von 2 auf 0 Tage; $p=0,004$) als die Kontroll-Gruppe. Dasselbe gilt für den Sauerstoffbedarf, er reduzierte sich von 5,5 auf 1 Tag ($p=0,000$), nachdem nur 62,3% der Kinder in der INSURE-Gruppe im Vergleich zu 91,4% der Kinder in der Kontrollgruppe Sauerstoff erhalten mussten ($p=0,000$).

Aus dem untenstehenden Boxplot ist ersichtlich, wie viele Tage die Kinder jeweils mechanisch beatmet wurden. Auch die Mediane der Beatmungstage lassen sich hier ablesen (von links nach rechts: 5,6,2,0).

Abbildung 5: Mechanische Beatmung in Tagen



Entsprechend der geringeren mechanischen Beatmung in der INSURE-Gruppe 28+ ist auch die nötige Analgesie und Sedierung pro Kind in dieser Gruppe signifikant gesunken (siehe folgende Tabelle). In den 25+-Gruppen ist derselbe Trend bei dem Bedarf an Analgetika und Sedativa erkennbar, aber es gab keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 12: Analgesie und Sedierung

	Kontroll-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=30)	INSURE-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=14)	Signifikanz p-Wert
Analgesie			
Nalbuphin in mg	0,24 (IQR=0,356)	0,11 (IQR=0,230)	0,101
Sedierung			
Midazolam in mg	4,21 (IQR=5,400)	1,37 (IQR=5,725)	0,256

	Kontroll-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=58)	INSURE-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=61)	Signifikanz p-Wert
Analgesie			
Nalbuphin in mg	0,06 (IQR=0,225)	0,00 (IQR=0,100)	0,018 (<0,05) r=0,22
Sedierung			
Midazolam in mg	1,34 (IQR=4,833)	0,00 (IQR=0,952)	0,002 (<0,05) r=0,28

Daten angegeben als Median und Interquartilsabstand

Bezüglich der Nebenzielgrößen Pneumothorax (PnX), Frühgeborenen-Retinopathie (ROP; Retinopathy of Prematurity) und Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen (s. Anhang für p-Werte). Die NEC als Nebenzielgröße wurde nicht analysiert, da die Daten dieser Kinder (wegen sonst verfälschter Sedativa- und Analgetika-Werten) ausgeschlossen werden mussten.

Tabelle 13: Pneumothorax-, ROP-, PVL-Inzidenzen

	Kontroll-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=30)	INSURE-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=14)	Kontroll-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=58)	INSURE-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=61)
Pneumothorax	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	3 (5%)
ROP	4 (13%)	6 (43%)	1 (2%)	2 (3%)
PVL	1 (3%)	0 (0%)	1 (2%)	3 (5%)

Fast alle Kinder der 25+-Gruppen erhielten eine PDA-Prophylaxe mit Indomethacin (90% und 93%). Der Anteil der Kinder in den 28+-Gruppen war kleiner (59% und 49%). In beiden 28+-Gruppen fiel bei 21% der Kinder ein PDA auf. Bei den 25+-Kindern fiel in 37% (11 Kinder der Kontroll-Gruppe) und in 50% (7 Kinder der INSURE-Gruppe) ein PDA auf. Diese wurden teilweise medikamentös und zu einem sehr kleinen Teil chirurgisch behandelt, wobei in folgender Tabelle nur die medikamentöse Behandlung festgehalten wurde. Es wurden bezüglich des PDA, seiner Prophylaxe und seiner Therapie keine Unterschiede in den Häufigkeiten festgestellt (p-Werte s. Anhang).

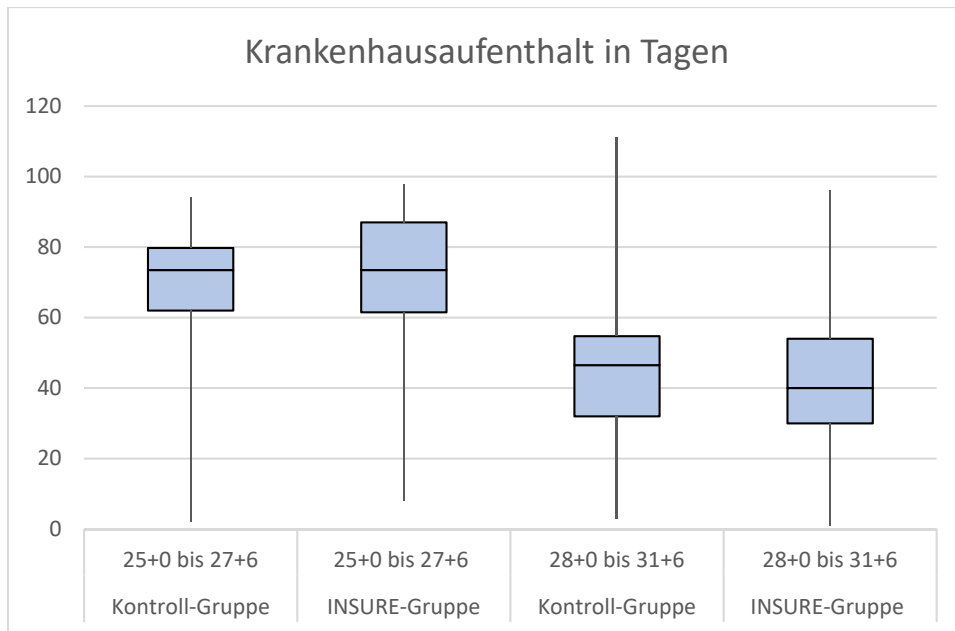
Tabelle 14: PDA, Prophylaxe und Therapie

	Kontroll-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=30)	INSURE-Gruppe 25+0 bis 27+6 (n=14)	Kontroll-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=58)	INSURE-Gruppe 28+0 bis 31+6 (n=61)
PDA-Prophylaxe	27 (90%)	13 (93%)	34 (59%)	30 (49%)
PDA	11 (37%)	7 (50%)	12 (21%)	13 (21%)
medikamentöse Therapie	5 (17%)	6 (43%)	4 (7%)	9 (15%)

Die Länge des Krankenhausaufenthaltes bis zur Entlassung war in den Vergleichsgruppen jeweils sehr ähnlich. Wird der Median betrachtet, zeigt sich ein gleicher Wert mit 73,5 Tagen in beiden 25+-Gruppen (IQR=20 Kontroll-Gruppe

25+ und IQR=30 INSURE-Gruppe 25+). In den 28+-Gruppen hatte die INSURE-Gruppe einen Median von 40 Tagen Aufenthalt (IQR=25) und die Kontroll-Gruppe 6,5 Tage mehr (IQR=23) (Vergleiche untenstehende Abbildung).

Abbildung 6: Krankenhausaufenthalt in Tagen



4 Diskussion

4.1 Beurteilung der Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich über die Ergebnisse der vorliegenden Studie sagen, dass die Einführung der neuen Leitlinie zu signifikanten Veränderungen geführt hat.

Generell waren die beiden 28+-Gruppen besser vergleichbar als die beiden 25+-Gruppen. Die 28+-Gruppen waren in ihrer Fallzahl und ihrer Beschaffenheit sehr homogen. Zwischen ihren Ausgangsparametern gab es keine signifikanten Unterschiede. Bei den 25+-Gruppen war dies nicht der Fall. Erstens enthielt die INSURE-Gruppe 25+ nur halb so viele Kinder wie ihre Vergleichsgruppe und zweitens war sie in ihrer Beschaffenheit nicht vollständig homogen. Wie oben beschrieben, waren die 25+-Kinder der INSURE-Periode bei Geburt signifikant kleiner bzw. leichter ($p=0,031$). Sie wurden auch vergleichsweise früher geboren, auch wenn dieser Unterschied zwar nicht signifikant ist ($p=0,256$), ist er bei Betrachtung des Boxplots im Anhang nicht zu übersehen.

Hinsichtlich der Hauptzielkriterien BPD und Mortalität ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens feststellen. Man kann jedoch sagen, dass die Inzidenz der BPD und die Mortalität an der Neonatologie Graz im Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien deutlich geringer sind. In einer Metaanalyse (3) mit vergleichbaren Kindern mit einem Gestationsalter unter 30 SSW lag die BPD-Rate bei 49% (INSURE) und 59% (Kontrolle). Auch die kombinierte BPD und Mortalität war in unserer Studie viel geringer als in anderen Studien (32).

Bezüglich der Anzahl der Kinder, die Surfactant erhielten, der Anzahl der Surfactantgaben und dem Zeitpunkt der ersten Gabe, waren zwischen Studien- und Vergleichsgruppen keine Unterschiede feststellbar. Unterschiede hätten entstehen können, da Kinder in der INSURE-Gruppe 25+ eventuell schon bei niedrigerem FiO_2 -Bedarf Surfactant erhielten, als in der Kontroll-Gruppe 25+. Die Grenze in der Kontroll-Gruppe lag bei 35% und bei der INSURE-Gruppe bei nur einem Prozent mehr als das Gestationsalter in SSW. Generell waren die

Indikationen zur Surfactantgabe in beiden Zeitintervallen unterschiedlich definiert und hätten zu einer unterschiedlichen Behandlung von Kindern mit denselben Symptomen führen können. Obwohl nicht signifikant, erhielten die Kinder der Kontroll-Gruppen häufiger eine zweite Surfactantgabe, als die Kinder der INSURE-Gruppe. Gründe dafür könnten sein, dass die Kinder in den Kontroll-Gruppen nach der ersten Gabe in einem schlechteren Erkrankungszustand verblieben oder, dass mit der zweiten Gabe bei den INSURE-Kindern gezögert wurde, da dafür eine weitere Intubation nötig gewesen wäre.

Sechs Kinder in der Kontrollgruppe 25+ wurden jünger als 26+0 geboren und somit nach einem eigenen Schema („Reanimation des kleinen Frühgeborenen“) behandelt. Dies bedeutet obligatorische Intubation, Surfactantgabe und Beatmung. Zwei von den Kindern wurde erst nach der ersten Stunde nach Geburt Surfactant verabreicht, vier erhielten innerhalb der ersten Stunde ihre Gabe. Nach der Intubation wurden die Kinder zwischen 3 und 17 Tagen intubiert gelassen. Drei der Kinder erhielten eine zweite Surfactantdosis. In der INSURE-Gruppe 25+ erhielten die entsprechenden vier Kinder, die jünger als 26+0 geboren wurden, alle Surfactant. Drei Kindern wurde er innerhalb der ersten Stunde und einem innerhalb des ersten Lebtags verabreicht. Alle vier Kinder erhielten eine einzelne Surfactantgabe und keine zweite Dosis. Zwei Kinder wurden erfolgreich mit der INSURE-Methode behandelt, zwei nicht. Drei dieser Kinder mussten zwischen sechs und sechzehn Tagen invasiv beatmet werden. Dazu musste das eine, zunächst erfolgreich mit der INSURE-Methode behandelte Kind, reintubiert werden. Nur eines der vier Kinder wurde somit mittels der INSURE-Methode behandelt ohne invasiv beatmet werden zu müssen. Hier ist aber anzumerken, dass es sich dabei um ein Kind mit einem unverhältnismäßig hohen Gewicht (1064g) für das entsprechende Gestationsalter von 25 SSW handelte.

Während die 28+-Gruppen sehr homogene Intubationsverhältnisse zeigten, unterschieden sich diese in den 25+-Gruppen. Die Kinder der INSURE-Gruppe 25+ wurden häufiger intubiert als die Kinder der Kontroll-Gruppe 25+. Dieses Missverhältnis könnte Resultat davon sein, dass acht von zehn Kindern, die zunächst erfolgreich mit der INSURE-Methode behandelt worden waren, nochmals intubiert und mechanisch beatmet werden mussten, am ehesten

aufgrund einer Apnoe-Problematik. Nur zwei dieser Kinder erhielten auch eine zweite Surfactantgabe. Die Zahl der invasiven Beatmungstage (Median) ist bei den Kindern, die zunächst mit der INSURE-Methode behandelt wurden allerdings viel geringer (4 Tage), als bei denen, die in derselben Gruppe nicht mit der INSURE-Methode behandelt (15 Tage) wurden. Dies kann allerdings auch darauf zurückzuführen sein, dass die Kinder, die eine Stunde nach Intubation und Surfactantgabe nicht extubiert werden konnten, von vorneherein schwächer waren und deshalb längere mechanische Beatmung erhalten mussten. Von vierzehn Kindern der INSURE-Gruppe 25+ haben drei Kinder einen Sauerstoffbedarf über die korrigierte 36. SSW hinaus gehabt. Diese drei Kinder wurden zunächst erfolgreich mit der INSURE-Methode behandelt, mussten dann aber in Folge reintubiert werden und wurden zwischen 5 und 23 Tagen mechanisch beatmet. Hier stellt sich die Frage, ob die Kinder der INSURE-Gruppe nicht vielleicht doch von einer längeren mechanischen Beatmung direkt nach Surfactantgabe profitiert hätten oder was der Grund für das Versagen der CPAP-Therapie im Anschluss war.

Bezüglich der Beatmung konnten generell die meisten Unterschiede festgestellt werden. Auffällig ist hier aber auch, dass die Ergebnisse der 25+ Gruppen und der 28+-Gruppen nicht aufeinander übertragbar sind. Während es in der INSURE-Gruppe 28+ zu den, vor der Studie erwarteten, Veränderungen kam, war dem in der INSURE-Gruppe 25+ nicht so. In der INSURE-Gruppe 28+ kam es tatsächlich zu einer Verkürzung der durchschnittlichen Länge der mechanischen Beatmung und auch zu einer Verringerung der Anzahl der Kinder, die mechanische Beatmung erhalten haben. Beim Sauerstoffbedarf ergab sich dasselbe: Sowohl der Anteil der Kinder, die Sauerstoff benötigten verkleinerte sich, als auch die durchschnittliche Dauer des Sauerstoffbedarfs. In der INSURE-Gruppe 25+ zeigte sich keine signifikante Änderung bei der mechanischen Beatmung. Die durchschnittliche Dauer der nCPAP-Beatmung und damit auch der generellen Beatmung pro Kind war jedoch verlängert, genauso wie die durchschnittliche Dauer des Sauerstoffbedarfs im Vergleich zur Kontroll-Gruppe 25+. Man kann die Sauerstoffbedarfstage und die Bedarfstage an mechanischer Beatmung (Mediane) mit den Ergebnissen einer INSURE-Studie aus dem Jahr 2004 (9) vergleichen, in denen Frühgeborene unter 30 SSW untersucht wurden. Die mechanische

Beatmung dauerte in der INSURE-Gruppe dieser Studie 2 Tage (Gruppe 25+: 6; Gruppe 28+: 0) und in der Kontroll-Gruppe 5,6 Tage (Gruppe 25+: 5; Gruppe 28+: 2). Zum Vergleich sind die Mediane in Tagen der vorliegenden Studie in Klammer gesetzt. Die INSURE-Gruppe hatte einen Sauerstoffbedarf von 7 Tagen (Gruppe 25+: 44,5; Gruppe 28+: 1) und die Kontroll-Gruppe von 11,3 Tagen (Gruppe 25+: 28,5; Gruppe 28+: 5,5).

In der vorliegenden Studie konnte analog der Verringerung der mechanischen Beatmung in der INSURE-Gruppe 28+ auch die erhoffte signifikante Verringerung der Analgesie und Sedierung pro Kind erreicht werden. Die Sedierung und Analgesie der INSURE-Gruppe 25+ zeigt eine ähnliche Tendenz der Reduktion, diese war aber nicht signifikant. Durch die Verringerungen der Kumulativmengen an Benzodiazepinen und Opioiden pro Kind wird gleichzeitig auch das Risiko für schädliche Nebenwirkungen reduziert und damit potenziell einem negativen Effekt auf die Langzeit-neurologische Entwicklung entgegengewirkt.

4.2 Die INSURE-Methode im Vergleich zu anderen Strategien

Die INSURE-Methode ist nicht die einzige Strategie, die entwickelt wurde um mechanische Beatmung zu reduzieren. Seit mehr als einem Jahrzehnt werden international viele Studien zu anderen Surfactantapplikationsarten mit demselben Ziel z.B. LISA (auch „MIST“ genannt) durchgeführt. Die LISA-Methode versucht die bei der INSURE-Methode noch benötigte Sedierung, Intubation und Überdruckbeatmung gänzlich zu umgehen. Hierbei handelt es sich potenziell um ein schonenderes Verfahren. Denn eine Intubation ist mit Risiken verbunden, wie Verletzungen, die zu einem Air-leak führen können. Eine Reihe deutscher Studien (2,39–41) begründen Zuversicht in die LISA-Methode und konnten zeigen, dass diese im Vergleich zur Standardmethode ebenfalls das Outcome der kombinierten BPD und Mortalität deutlich verringert, teilweise auch die Inzidenz der BPD alleine verringert, sowie die Dauer der mechanischen Beatmung verkürzt. In zwei neuen Meta-Analysen (42,43) wurden diese Ergebnisse bestätigt. Die „Take Care“ Studie (44) legt nahe, dass LISA besser sein könnte als INSURE. In dieser Studie war in der LISA-Gruppe die Notwendigkeit für mechanische Beatmung in den ersten 72 Stunden geringer, der Bedarf an invasiver und nicht-invasiver Beatmung kleiner

als der Bedarf der INSURE-Gruppe und die BPD-Inzidenz signifikant kleiner. In einer anderen Studie wurde festgestellt, dass die INSURE und die MIST-Methode zu denselben Outcomes führten (45). Welche letztendlich die beste Methode ist, bleibt umstritten. Andere Methoden wie die Larynxmaske zur Surfactantverabreichung stehen noch zur Debatte und werden aktuell in Studien getestet (4).

Bei der Abwägung für die Einführung einer neuen Therapie muss jedoch in Betracht gezogen werden, dass eine neue Methode zunächst oft mit einer erhöhten Misserfolgs- und/oder Komplikationsrate assoziiert sein kann (7). Eine Umstellung lohnt sich bei minimal verbessertem Langzeit-Outcome vielleicht nicht, da sich das Outcome auch mit der Länge der Anwendung einer Methode und der damit einhergehenden Erfahrung und Übung optimiert (41).

4.3 Limitationen der Studie

Diese Studie hat zwei wichtige Limitationen. Eine Limitation ist das retrospektive Studiendesign. Auswirkung dessen war die teilweise unzureichende Dokumentation von zu untersuchenden Merkmalen, die in Exklusionen von Patienten / Patientinnen endete. Diese könnten die Datenqualität und Aussagekraft beeinträchtigt haben. Die zweite Limitation ist die Behandlung beider Gruppen in unterschiedlichen Zeitintervallen mit ca. einem Jahr Zwischenzeit. Die Kriterien für die Intubation und Surfactantgabe, speziell die Kriterien für Kinder mit einem GA unter 26+0 SSW und die Grenze für den FiO₂-Wert, änderten sich. Darüber hinaus war in der Kontroll-Periode nur eine von drei Bedingungen nötig für eine Intubation und Surfactantgabe, während in der INSURE-Periode eine Kombination aus klinischen Zeichen und einer bestimmten FiO₂-Grenze nötig war.

Betrachtet man die Fallzahl pro Gruppe, hatte die Kontroll-Gruppe 25+ die Hälfte und die INSURE-Gruppe 25+ sogar weniger als ein Viertel der Fälle verglichen mit den beiden 28+-Gruppen. Je größer die Fallzahl, desto signifikanter ist auch der p-Wert. Oder anders gesagt, bei ungenügend großer Fallzahl, kann ein nicht signifikanter p-Wert resultieren. Dieser p-Wert demonstriert dann nicht unbedingt, dass keine Differenz besteht, sondern vielleicht nur, dass die Evidenz nicht stark

genug ist. So könnte es letztendlich sein, dass in den 25+-Gruppen klinisch relevante Unterschiede dieser Studie statistisch nicht signifikant waren.

Die Ergebnisse der 28+-Gruppen waren in Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien zu diesem Thema. Die Ergebnisse der 25+-Gruppen werfen Fragen auf. Angesichts dessen, dass die Studien- und die Kontroll-Gruppe 25+ nicht homogen waren ($p=0,031$) könnte ein Vergleich mit einer Gruppe mit mehr Kindern eines späteren INSURE-Zeitintervalls für eine zweite Einschätzung sinnvoll sein.

5 Literaturverzeichnis

1. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe T. Artificial Surfactant Therapy in Hyaline-Membrane Disease. Bd. 315, *The Lancet*. 1980. S. 55–9.
2. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, u. a. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2011;378(9803):1627–34. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60986-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60986-0)
3. Fischer HS, Buhner C. Avoiding Endotracheal Ventilation to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2013;132(5):e1351–60. Verfügbar unter: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-1880>
4. Roberts KD, Brown R, Lampland AL, Leone TA, Rudser KD, Finer NN, u. a. Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration in Neonates: A Randomized, Controlled Trial. *J Pediatr* [Internet]. 2017;193:40–46.e1. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.068>
5. Bao Y, Zhang G, Wu M, Ma L, Zhu J. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC Pediatr*. 2015;15(1).
6. Herting E. Less invasive surfactant administration (LISA) - Ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. *Early Hum Dev* [Internet]. 2013;89(11):875–80. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.08.023>
7. Kutschera J, Reiterer F, Müller W, Urlesberger B. Surfactanttherapie unter Nasen-CPAP bei Frühgeborenen über 28+0 Wochen – Erhöhte Pneumothorax Rate? *Z Geburtshilfe Neonatol* [Internet]. 2007 [zitiert 15. Februar 2017];211(S 1):FV79. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-983048>
8. Stevens TP, Blennow M, Myers EW, Soll R. 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).

9. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Early Extubation and Nasal Continuous Positive Airway Pressure After Surfactant Treatment for Respiratory Distress Syndrome Among Preterm Infants <30 Weeks' Gestation. *Pediatrics* [Internet]. 2004;113(6):e560–3. Verfügbar unter: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.113.6.e560>
10. Tooley J DM. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. [Internet]. Bd. 92, *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 2003. S. 1170. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-00464519>
11. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, u. a. Nasal Continuous Positive Airway Pressure and Early Surfactant Therapy for Respiratory Distress Syndrome in Newborns of Less Than 30 Weeks' Gestation. *Pediatrics* [Internet]. 1999;103(2):e24–e24. Verfügbar unter: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.103.2.e24>
12. Library TC. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit (Cochrane Review) Ng E , Taddio A , Ohlsson A. 2004;(1):2002–4.
13. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, u. a. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network [Internet]. Bd. 126, *Pediatrics*. 2010. S. 443–56. Verfügbar unter: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-2959>
14. Martin RM. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. 2016 [zitiert 15. Februar 2017]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-respiratory-distress-syndrome-in-the-newborn?source=search_result&search=surfactantmangelsyndrom&selectedTitle=2~149#H1
15. Frank L, Ilene Sosenko RS. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: Possible implications for the prematurely born infant. Bd. 110, *The Journal of Pediatrics*. 1987. S. 9–14.
16. Hallman M, Kulovich M, Kirkpatrick E, Sugarman RG, Gluck L.

- Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: Indices of lung maturity. *Bd. 125, American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1976. S. 613–7.
17. FACHINFORMATION Curosurf® 120 mg Curosurf® 240 mg. 2016.
 18. Eichenwald E, Stark A. Pathogenesis and clinical features of bronchopulmonary dysplasia - UpToDate [Internet]. September 2017 . 2017. Verfügbar unter: https://ezproxy.ufm.edu:2166/contents/pathogenesis-and-clinical-features-of-bronchopulmonary-dysplasia/print?source=search_result&search=Pathogenesis and clinical features of bronchopulmonary dysplasia&selectedTitle=1~136
 19. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):73–81.
 20. Baraldi E, Filippone M. Chronic Lung Disease after Premature Birth. 2007;1946–55.
 21. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* [Internet]. 2014;100(3):145–57. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2009.08.007>
 22. Walsh MC, Szeffler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, u. a. Summary Proceedings From the Bronchopulmonary Dysplasia Group. *Pediatrics* [Internet]. 2006;117(Supplement 1):S52–6. Verfügbar unter: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2005-0620I>
 23. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2014;100(3).
 24. Naik AS, Kallapur SG, Bachurski CJ, Jobe AH, Michna J, Kramer BW, u. a. Effects of ventilation with different positive end-expiratory pressures on cytokine expression in the preterm lamb lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):494–8.
 25. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol*. 2002;7(5):353–60.
 26. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, u. a. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res*. 1997;42(3):348–55.
 27. 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(6):392–4.
28. Bose CL, Dammann CEL, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(6):F455–61.
 29. JOBE AH. Decreased Indicators of Lung Injury with Continuous Positive Expiratory Pressure in Preterm Lambs. *Pediatr Res [Internet]*. 2002;52(3):387–92. Verfügbar unter:
<http://www.pedresearch.org/cgi/doi/10.1203/01.PDR.0000025341.25481.42>
 30. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P-Y. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *Bmj [Internet]*. 2013;347(October):f5980. Verfügbar unter:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3805496&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 31. Soll R, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2001;(2). Verfügbar unter:
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000510>
 32. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, u. a. Very Early Surfactant Without Mandatory Ventilation in Premature Infants Treated With Early Continuous Positive Airway Pressure: A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics.* 2008;123(1).
 33. Kutschera J. Reanimation des kleinen Frühgeborenen Altersgruppe: <26+0 SSW. 2011.
 34. Kutschera J. Surfactanttherapie bei IRDS. 2011.
 35. Morris N. Respiratorische Erstversorgung von Frühgeborenen mit RDS. 2014.
 36. Hall RW, Boyle E, Young T. Do Ventilated Neonates Require Pain Management? *Semin Perinatol [Internet]*. 2007;31(5):289–97. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2007.07.002>
 37. Mcpherson C. Sedation and Analgesia in Mechanically Ventilated Preterm Neonates : Continue Standard of Care or Experiment ? *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2012;17:351.

38. Anand KJS, McIntosh N, Lagercrantz H, Young TE, Vasa R, Barton B a, u. a. Analgesia and Sedation in Preterm Neonates Who Require Ventilatory Support. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153:331–9.
39. Göpel W, Kribs A, Härtel C, Avenarius S, Teig N, Groneck P, u. a. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2015;104(3).
40. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, u. a. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2015;169(8):723–30. Verfügbar unter: <http://archpedi.jamanetwork.com.ezproxy.rush.edu/article.aspx?articleid=2319107>
41. Kribs A, Vierzig A, Hünseler C, Eifinger F, Welzing L, Stützer H, u. a. Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants - A single centre four year experience. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2008;97(3):293–8.
42. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. Bd. 102, *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition.* 2017.
43. Rigo V, Lefebvre C, Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2016;175(12).
44. Heidarzadeh M, Mirnia K, Hoseini MB, Sadeghnia A, Akrami F, Balila M, u. a. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: Randomized controlled trial in alzahra hospital. *Iran J Neonatol.* 2013;4(2):5–9.
45. Aguar M, Cernada M, Brugada M, Gimeno A, Gutierrez A, Vento M. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2014;103(6).

6 Anhang

Abbildung 7: Gestationsalter in den 25+-Gruppen

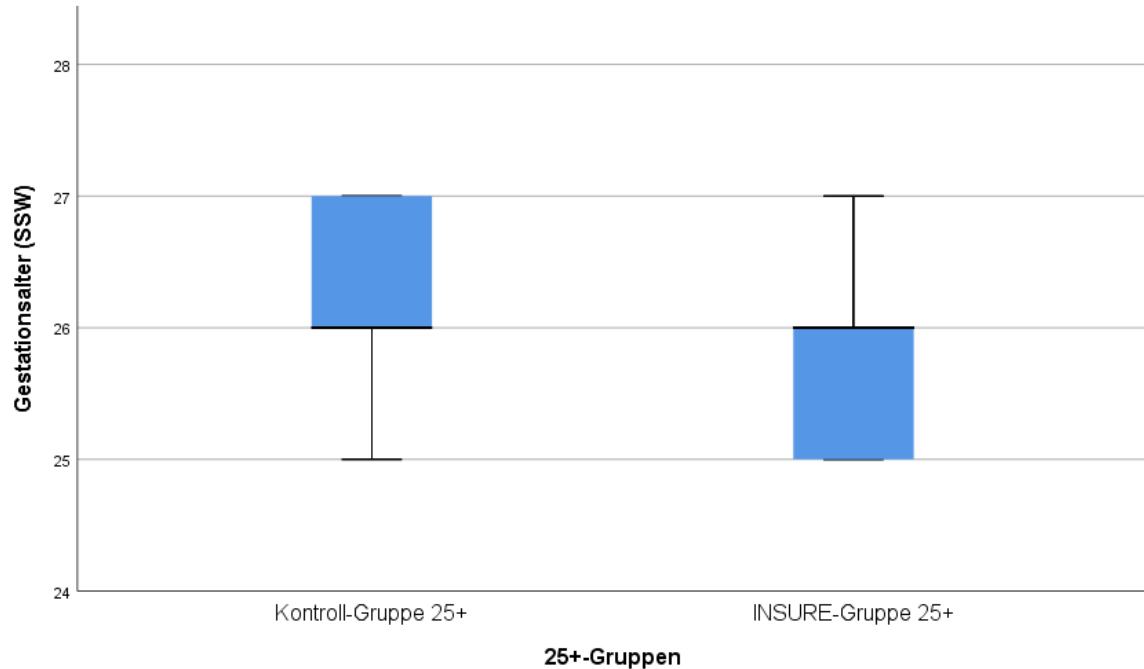


Tabelle 15: Chi-Quadrat-Tests

	Signifikanz (p-Werte)	
	25+-Gruppen	28+-Gruppen
Geschlecht	1,000	0,399
pränatale Steroide	0,274	0,805
Surfactant erhalten	0,384	0,899
BPD	0,167	0,153
Mortalität	0,384	0,367
IVH I+II	0,559	0,336
IVH III+ PVH	1,000	0,164
PnX	-*	0,690
PDA Prophylaxe	1,000	0,302
PDA	0,611	0,884
med. Therapie PDA	0,135	0,170
ROP	0,073	0,589
PVL	1,000	0,334

Gruppen 25+: n= 44 Fälle (Kontinuitätskorrektur); Gruppen 28+: n= 119 Fälle (Chi-Quadrat nach Pearson); $p > 0,05$: Kein signifikanter Unterschied. *Keine PnX in beiden Gruppen