

Diplomarbeit

**Epidemiologie der nekrotisierenden Enterokolitis
im südlichen Österreich
eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Fabian Wellmann

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Neonatologie
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Bernhard Resch
FA Dr. med. univ. Stefan Kurath-Koller**

Graz, am 20.08.2018

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.

Graz, am 20.08.2018

Fabian Wellmann eh

Danksagungen

Ich möchte mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erstellung der Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch und FA Dr. Stefan Kurath-Koller für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit bedanken.

Der größte Dank geht an meine Familie! Vor allem meine Eltern, die mir das gesamte Studium erst ermöglichten und mich zu jeder Zeit unterstützten. Ohne deren Hilfe und finanzielle Unterstützung wäre meine Ausbildung nicht möglich gewesen. Besonders bedanken möchte ich mich auch noch bei meiner Schwester Romana, die mir beim Formatieren und Korrekturlesen der Arbeit eine sehr große Hilfe war.

Weiters möchte ich mich bei meinen Studienkollegen bedanken, insbesondere bei David und Johannes, mit denen ich die gesamte Studienzeit verbracht, unzählige Stunden gemeinsam gelernt und auch abseits davon viel erlebt habe.

Ein sehr großer Dank gilt auch Lissi, die immer ein offenes Ohr für mich hatte und mich stets unterstützt und motiviert hat.

Zusätzlich geht ein großes Dankeschön an alle Freundinnen und Freunde, die ich im Laufe der Jahre kennen gelernt habe und mich bei meiner Studienzeit begleitet haben. Vielen Dank für die vielen unvergesslichen Momente, den Spaß abseits des Studiums, die Freude, die wir hatten und hoffentlich auch in Zukunft noch oft haben werden.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist der häufigste, lebensbedrohliche Notfall des Gastrointestinaltraktes im Neugeborenenalter. Der größte Risikofaktor dafür ist die Frühgeburt mit niedrigem Geburtsgewicht. In der Literatur wird eine Inzidenz der NEC von 7 bis 11 % bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm beschrieben. In einer Vorgängerstudie aus Graz, die den Zeitraum von 1998 bis 2004 betrachtete, betrug die Inzidenz zwischen 0,7 und 4,5 %. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die aktuelle NEC-Inzidenz im südlichen Österreich über einen Zeitraum von zehn Jahren zu evaluieren.

Methoden: Diese retrospektive Studie beinhaltet alle Kinder mit der Diagnose „nekrotisierende Enterokolitis“ an den drei NICUs im südlichen Österreich (Graz, Leoben, Klagenfurt). Es wurden nur PatientInnen im Zeitraum zwischen 01.01.2007 und 31.12.2016 mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g eingeschlossen. Das Geschlecht, Geburtsdatum, Entlassungsdatum, GA, GG, Alter der Mutter, Apgar-Score, Art der Entbindung, Nebendiagnosen, Therapie, Mortalität und ob eine Operation stattgefunden hat, wurden erhoben, statistisch ausgewertet und die drei Standorte miteinander verglichen.

Ergebnisse: Die Inzidenz im südlichen Österreich betrug 2,9 % (Graz: 2,7 %, Leoben: 4,6 %, Klagenfurt: 2,2 %) und war in Leoben signifikant höher als in Graz und Klagenfurt ($p < 0,05$). 28,3 % der PatientInnen sind verstorben, wobei in Klagenfurt die Mortalität mit 12,5 % am geringsten war. 32 der 46 PatientInnen waren männlich und es sind sieben männliche und sechs weibliche Kinder verstorben. 71,7 % der PatientInnen wurden operativ versorgt. Das durchschnittliche Gestationsalter betrug 27+1 SSW und die Kinder hatten ein mittleres Geburtsgewicht von 939 g. 93 % der PatientInnen mit NEC wurden per Kaiserschnitt geboren und hatten eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 108 Tagen. Diese war bei rein konservativ behandelten Kindern 40 Tage kürzer als bei operativ versorgten. Das durchschnittliche Alter der Mutter eines Kindes, welches eine NEC entwickelte, betrug 31 Jahre und war in Klagenfurt mit 36 Jahren am höchsten.

Konklusion: In dieser Studie lag die Inzidenz der NEC im südlichen Österreich bei 2,9 % und somit unter den in der Literatur bekannten Werten, mit regionalen Unterschieden in Abhängigkeit von der jeweiligen Studienpopulation und dem Einsatz von Probiotika.

Abstract

Background: Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most common, life-threatening emergency of the gastrointestinal tract of neonates. The main risk factor for NEC is premature birth with very low birth weight. Literature describes an incidence of NEC from 7 to 11% for children with a birthweight below 1500 g. A previous study from Graz, which focuses on the period between 1998 and 2004, shows an incidence from 0.7 to 4.5%. The main goal of this work is to evaluate the current incidence of the NEC in the south of Austria over a decade.

Methods: This retrospective study includes all children diagnosed with “necrotizing enterocolitis” at the three NICU's in southern Austria (Graz, Leoben, Klagenfurt). The study only includes patients who were born between 01.01.2007 and 31.12.2016. In addition, the patients' birth weight had to be less than 1500 g. Gender, date of birth, discharge date, gestational age, birth weight, maternal age, Apgar score, art of delivery, secondary diagnosis, treatment, mortality and whether a surgery had been performed, were collected, statistically evaluated and the three locations were compared.

Results: The incidence in southern Austria was 2.9% (Graz: 2.7%, Leoben: 4.6%, Klagenfurt: 2.2%) and it was significantly higher in Leoben than in Graz and Klagenfurt ($p < 0.05$). 28.3% of the patients died, with mortality of 12.5% being the lowest in Klagenfurt. 32 of the 46 patients were male and seven male children died as well as six female children. 71.7% of the patients were treated surgically. The average gestational age was 27 + 1 weeks and the children had a mean birth weight of 939 g. 93% of patients with NEC were born by caesarean section and stayed a mean of 108 days in hospital. The length of hospital stay was 40 days shorter for children treated with conservative treatment than for children treated surgically. The average age of the mother of a child, who developed a NEC, was 31 years and with 36 years the highest average age was recorded in Klagenfurt.

Conclusion: This study has shown that the incidence of NEC in southern Austria is 2.9% and therefore lies below the data mentioned in literature, with regional differences depending on the particular study population and the application of probiotics.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagungen	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis.....	v
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
1 Einleitung	1
1.1 Frühgeburt.....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Häufigkeit.....	2
1.1.3 Ursachen und Risikofaktoren.....	4
1.1.4 Folgen.....	7
1.1.4.1 Mortalität	7
1.1.4.2 Morbidität	8
1.1.4.3 Ökonomische Aspekte	9
1.2 Nekrotisierende Enterokolitis.....	10
1.2.1 Definition und Einteilung	10
1.2.2 Häufigkeit.....	11
1.2.3 Ursachen	12
1.2.4 Klinik/Symptome	12
1.2.5 Diagnostik.....	15
1.2.6 Therapie	16
1.2.7 Folgen.....	17
1.2.7.1 Mortalität	17
1.2.7.2 Morbidität	17
1.2.7.3 Ökonomische Aspekte	18

1.2.8	Prävention	19
1.3	Fragestellung und Zielsetzung	20
2	Material und Methoden.....	21
2.1	PatientInnenkollektiv	21
2.2	Datenerhebung	22
2.3	Statistische Auswertung	23
3	Ergebnisse	25
3.1	Inzidenz.....	25
3.2	Mortalität	29
3.3	Beatmung.....	33
3.4	Medikamente.....	33
3.5	Geschlechterverteilung.....	35
3.6	Chirurgische Versorgung.....	35
3.7	Perinatale Daten	36
3.7.1	Gestationsalter.....	36
3.7.2	Geburtsgewicht.....	39
3.7.3	Kaiserschnitt	41
3.7.4	Apgar-Score.....	42
3.8	PPROM und AIS	43
3.9	Diagnosen	43
3.10	Aufenthaltsdauer	45
3.11	Alter der Mutter	47
3.12	Mehrlinge	48
4	Diskussion.....	49
4.1	Hauptzielgröße	49
4.2	Nebenzielgrößen	52
4.3	Limitationen.....	59
4.4	Konklusion.....	60

5	Literaturverzeichnis	61
---	----------------------------	----

Glossar und Abkürzungen

AIS	Amnioninfektionssyndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BB	Blutbild
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BW	birth weight (Geburtsgewicht)
CRP	C-reaktives Protein
DIC	disseminated intravascular coagulation (Disseminierte intravasale Gerinnung = Verbrauchskoagulopathie)
EKs	Erythrozytenkonzentrate
ELBW	extremely low birth weight (extrem niedriges Geburtsgewicht)
EOS	Early-Onset Sepsis
GA	gestation age (Gestationsalter)
IL-8	Interleukin-8
IRDS	infant respiratory distress syndrome (Atemnotsyndrom des Frühgeborenen)
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KAGes	Krankenanstaltengesellschaft
LBW	low birth weight (niedriges Geburtsgewicht)
LMP	last menstrual period (letzte Menstruation)
LOS	Late-Onset Sepsis
NCPAP	nasal continuous positive airway pressure
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NICU	neonatologische Intensivstation
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli
PPROM	preterm premature rupture of membranes (vorzeitiger Blasensprung)
PVH	Periventrikuläre Hämorrhagie
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
ROP	retinopathie of prematurity (Frühgeborenen-Retinopathie)
RSV	respiratory syncytial virus
Sepsis nc	Sepsis non classified (nicht einteilbare Sepsis)

SIMV	Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (mechanische Beatmung)
SSW	Schwangerschaftswoche
TTN	transient tachypnea of the newborn (transienter Tachypnoe des Neugeborenen)
VLBW	very low birth weight (sehr niedriges Geburtsgewicht)
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Frühgeburtenraten im Jahr 2010; aus (5).....	3
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz im südlichen Österreich.....	25
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz in Graz.....	27
Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz in Leoben	27
Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz in Klagenfurt	28
Abbildung 6: Mortalität.....	29
Abbildung 7: Mortalität pro SSW in der gesamten Studienpopulation	30
Abbildung 8: Aufteilung der Verstorbenen nach deren GA in der gesamten Population	31
Abbildung 9: Mortalität je nach GG in der gesamten Studienpopulation	32
Abbildung 10: Aufteilung der Verstorbenen nach deren GG in der gesamten Population	32
Abbildung 11: Häufigkeit der verwendeten Medikamente je nach Krankenhaus..	34
Abbildung 12: Geschlechterverteilung der NEC-PatientInnen.....	35
Abbildung 13: Operative Versorgung	36
Abbildung 14: Gestationsalter in Tagen	37
Abbildung 15: Anzahl der geborenen PatientInnen pro SSW der gesamten Studienpopulation.....	38
Abbildung 16: Anzahl der geborenen PatientInnen pro SSW an den einzelnen Standorten.....	39
Abbildung 17: Geburtsgewicht (in Gramm).....	40
Abbildung 18: Anzahl der PatientInnen je nach GG der gesamten Studienpopulation	40
Abbildung 19: Anzahl der PatientInnen je nach GG pro Standorten.....	41
Abbildung 20: Vergleich der Apgar-Werte von überlebenden und verstorbenen PatientInnen in der gesamten Studienpopulation	42
Abbildung 21: Häufigkeit der Diagnosen in der gesamten Studienpopulation	44
Abbildung 22: Aufteilung der einzelnen Diagnosen nach Standort.....	45
Abbildung 23: Aufenthaltsdauer (in Tagen) von den bei der Entlassung lebenden PatientInnen	46
Abbildung 24: Alter der Mütter.....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: modifizierte Bell-Kriterien; aus (25,43,44).....	14
Tabelle 2: Mortalitätsrate der NEC nach Geburtsgewicht; aus (51).....	17
Tabelle 3: Inzidenz der NEC im südlichen Österreich pro Jahr	26
Tabelle 4: NEC - Inzidenz der einzelnen Spitäler	28
Tabelle 5: Mortalität je nach Geschlecht	29
Tabelle 6: Häufigkeit der verwendeten Medikamente in der gesamten Studienpopulation.....	33
Tabelle 7: Anzahl der behandelten Kinder pro Krankenhaus	34
Tabelle 8: Geschlechterverteilung der NEC-PatientInnen	35
Tabelle 9: Einteilung der Studienpopulation anhand des Gestationsalters.....	37
Tabelle 10: Kaiserschnitte pro Krankenhaus	41
Tabelle 11: Durchschnittliche Apgar-Werte	42
Tabelle 12: Häufigkeit der PPRM in den einzelnen Spitälern	43
Tabelle 13: Durchschnittliche Aufenthaltsdauer (in Tagen) von nicht operierten und operierten PatientInnen, die den stationären Aufenthalt überlebten.....	46
Tabelle 14: Vergleich der NEC-Inzidenz zwischen Probiotika und Kontrollgruppe (Neugeborene < 1500g); aus (61).....	50

1 Einleitung

1.1 Frühgeburt

1.1.1 Definition

Die World Health Organization (WHO) definiert die Frühgeburt als Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche post menstruationem, beziehungsweise bei einer Tragzeit von weniger als 259 Tagen (1). Als Geburt wird sowohl ein lebendes Kind unabhängig des Gewichtes als auch ein totes Kind, das mit einem Gewicht von mehr als 500 g geboren wird, bezeichnet (2).

Die Frühgeburt kann sowohl nach dem Gestationsalter (GA – gestational age), als auch nach dem Geburtsgewicht (BW – birth weight) unterteilt werden.

Das Gestationsalter berechnet sich meist von dem ersten Tag der letzten Menstruation (last menstrual period – LMP) bis zur Geburt und beträgt normalerweise 280 Tage. Da die Ovulation und somit auch der wahrscheinlichste Zeitpunkt der Befruchtung erst zwei Wochen später stattfindet, ist diese Methode bis auf zwei Wochen genau. Der derzeitige Goldstandard zur Berechnung des Gestationsalters ist der frühe Ultraschall, bei welchem die Scheitel-Steiß-Länge, der biparietale Durchmesser und die Femurlänge gemessen werden. Diese Untersuchung ist bis auf fünf Tage genau. Wird der Ultraschall jedoch im ersten Trimester durchgeführt, bedarf es einer geübten Untersucherin/eines geübten Untersuchers. (3)

Das GA kann in folgende vier Gruppen unterteilt werden:

- Späte Frühgeburt: GA zwischen 34 und 36 Wochen (engl. near term; late preterm)
- Mäßige Frühgeburt: GA zwischen 32 und 33 Wochen (engl. moderate prematurity; preterm)
- Schwere/sehr frühe Frühgeburt: GA zwischen 28 und 31 Wochen (engl. severe prematurity; very preterm)
- Extreme Frühgeburt: GA unter 28 Wochen (engl. extreme prematurity/preterm) (4)

Einige AutorInnen fassen die späte und die mäßige Frühgeburt zusammen, sodass das GA nur in drei Gruppen unterteilt wird (5).

Beim Geburtsgewicht unterscheidet man drei Gruppen:

- Niedriges Geburtsgewicht: Geburtsgewicht von unter 2500 g (engl. low birth weight – LBW)
- Sehr niedriges Geburtsgewicht: Geburtsgewicht von unter 1500 g (engl. very low birth weight – VLBW)
- Extrem niedriges Geburtsgewicht: Geburtsgewicht von unter 1000 g (engl. extremely low birth weight – ELBW) (6)

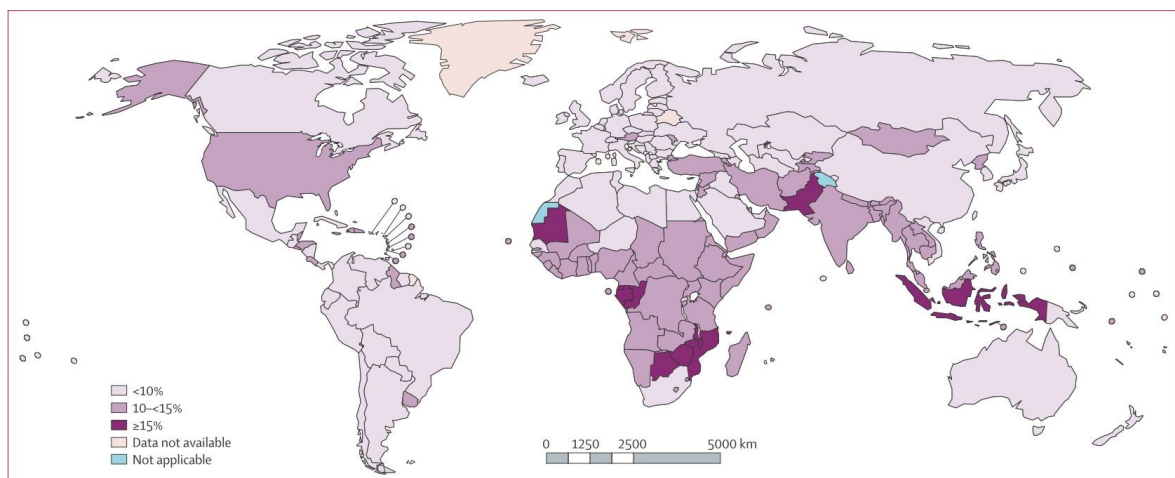
1.1.2 Häufigkeit

Die Häufigkeit der Frühgeburtlichkeit verschiedener Literaturquellen zu vergleichen stellt eine Herausforderung dar, zumal die Bezugsgrößen variieren. Grundsätzlich sollte die Tragzeit und somit das GA verwendet werden, da allerdings eine exakte Bestimmung nicht immer möglich ist, wird teilweise auch das Geburtsgewicht als Bezugsgröße gewählt. (7)

Basierend auf einer Datenerhebung aus 184 Staaten, betrug die Anzahl der Frühgeburten im Jahr 2010 14,9 Millionen, davon sind 55 % männlich. Im Schnitt entspricht dies 11,1 % aller Geburten, wovon 85 % auf die Gruppe der mäßigen oder späten Frühgeburten, also nach der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) fallen. Zudem variiert der Anteil der Frühgeburten sehr stark zwischen den einzelnen Ländern – von 5 % in einigen Ländern Nordeuropas bis 18 % in Malawi.

Vor allem in den Staaten südlich der Sahara und in Südasien wurden sehr hohe Zahlen von Frühgeburten beobachtet. Generell konnte ein Trend erkannt werden, dass der Anteil an Frühgeburten in Entwicklungsländern über jenen der Industriestaaten liegt. Bei den Industriestaaten liegt der Schnitt der Frühgeburten bei 9,3 %, wobei die USA mit 12 % alleine für 42 % aller Frühgeburten dieser Staaten verantwortlich sind. Hinter den Vereinigten Staaten von Amerika liegt Österreich mit einer Inzidenz von 10,9 % auf Platz zwei in diesem Ranking und somit ebenfalls deutlich über dem Schnitt vergleichbarer Länder. (5)

Abbildung 1: Frühgeburtenraten im Jahr 2010; aus (5)



Fünf Jahre zuvor, im Jahr 2005, wurde die Zahl der Frühgeborenen noch auf 12,9 Millionen geschätzt. Dies entspricht 9,6 % aller Geburten weltweit, was bedeutet, dass die Zahl in dem Zeitraum sehr rasch weiter angewachsen ist. (8) Generell ist seit 1990 ein deutlicher Trend von immer häufiger werdenden Frühgeburten zu erkennen. Nur in den drei Staaten, Kroatien, Ecuador und Estland sind die Frühgeburtenraten in den 20 Jahren von 1990 bis 2010 zurückgegangen. (5)

1.1.3 Ursachen und Risikofaktoren

Laut Schätzungen der WHO sterben von den jährlich 130 Millionen geborenen Kindern 8 Millionen vor dem Erreichen des ersten Geburtstages. In den Vereinigten Staaten von Amerika sind ungefähr 17 bis 34 % davon durch Frühgeburt verschuldet, jedoch kann in der Hälfte der Fälle keine Ursache gefunden werden. (9)

Je nach Literatur lassen sich die Ursachen der Frühgeburt in verschiedene Gruppen einteilen:

- Spontane vorzeitige Wehen (40 – 45 %): bei noch nicht stattgefundenem Blasensprung; definiert als regelmäßige Wehen in Zusammenhang mit Änderung der Zervix (Verkürzung, Eröffnung des Muttermundes) vor Vollendung der 37. SSW
- Geburt aufgrund von mütterlicher oder fetaler Indikation (30 – 35 %): entweder weil die Wehen induziert sind oder der Säugling durch vorzeitigen Kaiserschnitt geboren wird
- Vorzeitiger Blasensprung (engl. preterm premature rupture of membranes, PPROM) (20 – 25 %): ungeachtet, ob die Geburt vaginal oder per Kaiserschnitt stattfindet (4)

Während bei weißen Frauen eine Frühgeburt meist durch vorzeitige Wehen verursacht wird, ist der vorzeitige Blasensprung bei farbigen Frauen die häufigste Ursache (4).

Eine weitere Aufteilung lässt sich wie folgt abgrenzen:

- Medizinisch induzierte Frühgeburt (30 – 40 %): Die Hauptursachen hier sind Plazentainsuffizienz und Präeklampsie. Seltener sind Blutungen in der Schwangerschaft, Rhesusinkompatibilität, und schwere mütterliche Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Hypertension, für die Frühgeburt verantwortlich.

- Spontane Frühgeburtlichkeit (60 – 70 %): Diese ist meist auf eine vaginal aufsteigende Infektion zurückzuführen. Weitere Ursachen sind uterine Pathologien, wie Myome oder eine Zervixinsuffizienz, oder auch eine Überdehnung des Uterus aufgrund von Mehrlingsschwangerschaft, eines großen Fetus oder Polyhydramnion. (1,10)

Die Frühgeburt als Folge einer geburtshilflichen Intervention findet statt, wenn das Risiko für die Mutter oder das Kind bei Fortsetzung der Schwangerschaft vermeintlich größer ist als die mit der Frühgeburt assoziierten Risiken (11).

Die pathogenen Bakterien bei einer Infektion schwächen die fetalen Membranen und führen dadurch zum Blasensprung. Außerdem werden durch die Metabolisierung der Arachidonsäure zu Prostaglandinen häufig vorzeitige Wehen ausgelöst. Darüber hinaus können die Bakterien Toxine freisetzen, die in weiterer Folge inflammatorische Prozesse in der Dezidua bewirken, was ebenso zu Wehen führen kann. Oftmals wird die Ursache nur teilweise geklärt oder ist zur Gänze unklar, hierbei spricht man von der idiopathischen Frühgeburtlichkeit. (1)

Durch mikrobiologische Untersuchungen wird angenommen, dass Infektionen mit rund 25 % einer der Hauptgründe für die Frühgeburt sind (9). Um diese hohe Zahl zu verringern, wird von vielen Ärzten versucht, die Infektion mit Antibiotika zu behandeln. Bei Frauen, die ein Frühgeburtenrisiko haben, welches nicht aus einer diagnostizierten Infektion resultiert, kann die Verwendung eines falschen, nicht wirksamen Antibiotikums zu einem bereits zu späten Zeitpunkt in der Schwangerschaft (nach der 22. SSW) mehr schaden als nützen. Des Weiteren kann sich die Wahl des richtigen Antibiotikums bei Frauen, bei denen eine Infektion diagnostiziert wurde, als ebenso schwer erweisen. (10)

Eine Herausforderung ist, zwischen Ursachen und Risikofaktoren zu unterscheiden, da die Frühgeburt meist aus mehreren Risikofaktoren resultiert, die eine bestimmte Ursache hervorrufen können. Es gibt eine Vielzahl an bekannten Risikofaktoren die eine Frühgeburt begünstigen, die Ursachen sind oftmals allerdings nicht genau festzustellen. Risikofaktoren und Ursachen überschneiden sich oft.

Risikofaktoren können in folgende Gruppen eingeteilt werden (2):

- Sozioökonomische Verhältnisse:
 - niedrige soziale Schicht
 - mütterliches Alter unter 18 Jahren beziehungsweise über 35 Jahren
 - Multiparität
 - Alleinerziehend
 - Nikotinkonsum der Mutter
- Anamnese
 - vorausgegangene Frühgeburten oder Totgeburten
 - mehr als zwei Fehlgeburten
- Schwangerschaftskomplikationen
 - aszendierende Infektionen
 - Uteruspathologien
 - fetale Fehlbildungen oder Mehrlinge

Eine Studie von Moutquin aus dem Jahr 2003 beschreibt ähnliche Risikofaktoren, teilt diese jedoch nicht in Gruppen ein. Zusätzlich zu den bereits erwähnten werden folgende als signifikant erwähnt:

- Niedriger Body-Mass-Index (BMI)
- Mehr als zwei Stunden am Tag stehen
- Angst/Stress in den vorangegangenen drei Monaten während der derzeitigen Schwangerschaft
- Künstliche Befruchtung: dadurch deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit auf Mehrlingsschwangerschaft (12)

Da es sich um ein in Österreich viel diskutiertes Thema handelt, ist das Rauchen in Bezug auf die sozioökonomischen Verhältnisse besonders hervorzuheben. Bereits 1957 wurde ein relevanter Zusammenhang zwischen Schwangeren die rauchen und dem Auftreten von Frühgeburten gezeigt. Im Schnitt war die Inzidenz der Frühgeburt bei Frauen, die während der Schwangerschaft rauchten, etwa doppelt so hoch, wie bei jenen, die nicht rauchten. Auch das Ausmaß des Nikotinkonsums beeinflusste die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind zu früh geboren wurde. Je mehr Zigaretten geraucht wurden, desto eher trat eine Frühgeburt auf. (13)

Damals wurde als Definition einer Frühgeburt das Geburtsgewicht und nicht das Gestationsalter verwendet, was mit ein Grund dafür sein dürfte, dass spätere Studien diese Zahlen etwas relativierten. So beschreibt eine aktuellere Metaanalyse mit über 100.000 Probandinnen, dass Frauen, die während ihrer Schwangerschaft rauchten, ein knapp über 25 %iges Risiko für eine Frühgeburt haben. (14)

Es gibt verschiedene Mechanismen, inwiefern Rauchen eine Frühgeburt auslösen kann. Hierzu zählen zum Beispiel die Nikotin-induzierte Vasokonstriktion oder auch die Kohlenstoffmonoxid-induzierte fetale Hypoxie. In direktem Zusammenhang mit bekannten Auslösern der Frühgeburt erhöht Rauchen einerseits das Risiko einer PPRM, welche zu ungefähr einem Viertel Auslöser einer Frühgeburt ist, um 70 %. Auf der anderen Seite reduziert es die Wahrscheinlichkeit einer Präeklampsie um ungefähr 50 %. (14)

Obwohl insgesamt beim Zusammenhang von Rauchen und Frühgeburt in der Literatur teilweise sehr unterschiedliche Zahlen beschrieben werden, steht fest, dass es sich beim Rauchen während der Schwangerschaft um einen der wenigen beeinflussbaren Faktoren für Frühgeburten handelt. Durch Fokussieren auf Beendigung des Nikotinkonsums während der Tragzeit lässt sich mit großer Wahrscheinlichkeit die Inzidenz der Frühgeburten reduzieren. Trotz Vermutungen gibt es im Gegensatz zum aktiven Rauchen beim Passivrauchen derzeit noch keine verlässlichen Daten, die beweisen, dass ein direkter Zusammenhang zur Frühgeburt besteht. (14)

1.1.4 Folgen

1.1.4.1 Mortalität

Jährlich sterben ungefähr 3,1 Millionen Babys als direkte Folge der Frühgeburt, womit sie weltweit der häufigste Grund für neonatale Todesfälle (Tod innerhalb des ersten Lebensmonats) ist (11).

Allgemein ist die Mortalitätsrate sehr abhängig von der Wirtschaftslage des jeweiligen Landes. In Staaten mit einem hohen Einkommen überleben mehr als 90 % der Babys, welche vor Vollendung der 28. SSW auf die Welt kommen, während es in Ländern mit niedrigen Einkommen lediglich 10 % sind. So gab es zu Beginn des 20. Jahrhunderts in Industriestaaten wie England oder den USA vergleichbare Mortalitätsraten wie etwa ein Jahrhundert später in Afrika. (5)

Je niedriger das GA bei Geburt ist, desto niedriger ist auch die Überlebenschance. Nur 6 % der Kinder, welche in der 22. SSW geboren werden, konnten das Krankenhaus lebend verlassen, während es in der 28. SSW bereits 92 % waren. (15)

Bei Tod vor dem 5. Geburtstag war die Frühgeburt im Jahr 2010 nach der Pneumonie der zweithäufigste Grund und es wurde erwartet, dass es bis 2015 zum häufigsten Grund wird (16). Dies konnte in einer Studie von Liu aus dem Jahr 2016 bestätigt werden. Die Komplikationen der Frühgeburt waren 2015 mit 17,8 % vor der Pneumonie mit 15,5 % der häufigste Grund für das Versterben von Kindern innerhalb der ersten 59. Lebensmonate. (17)

1.1.4.2 Morbidität

Obwohl 85 % der Frühgeburten nach der 32. SSW geboren werden, gibt es in dieser PatientInnengruppe nur wenige Studien zur Morbidität im Vergleich zu den sehr frühen Frühgeburten (18,19). In einer Studie aus Österreich trat bei 46,7 % aller moderaten und späten Frühgeburten eine neonatale Krankheit auf. Je früher ein Kind geboren wurde, desto eher war es von einer Erkrankung betroffen und desto länger war auch der Spitalsaufenthalt. So hatten 93 % der Neugeborenen mit einem GA von 32 Wochen eine Krankheit und waren im Schnitt 26 Tage stationär im Spital, während es nach 36 Wochen nur noch 24 % beziehungsweise 4 Tage waren. In der Studienpopulation trat mit 29 % die therapiebedürftige Hyperbilirubinämie am häufigsten auf, gefolgt von respiratorischen Erkrankungen (IRDS, TTN, Sauerstoffbedarf) mit 14,3 % und dem Bedarf einer totalen parenteralen Ernährung mit 13,7 %. (19)

In einem generellen Vergleich der späten Frühgeburten zu den Reifgeborenen war erkennbar, dass bei den Frühgeburten viele Erkrankungen signifikant häufiger auftreten. Beim IRDS (16,5 % vs. 0,3 %), bei der Wachstumsverzögerung (24,8 % vs. 4 %), bei der therapiebedürftigen Hyperbilirubinämie (37,9 % vs. 11 %) und bei der Sepsis (4,9 % vs. 0,3 %) waren die Unterschiede am größten. (20)

Die zahlenmäßig kleinere, jedoch von schweren Erkrankungen häufiger betroffene Gruppe, sind die frühen Frühgeburten vor der Vollendung der 32. SSW. Generell ist zu sehen, dass je früher die Kinder geboren wurden, desto häufiger die Krankheiten auftraten. Die Kinder mit VLBW entwickelten folgende Krankheiten:

- Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (IRDS) 93 %
- Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) 59 %
- Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) 46 %
- Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) 42 %
- Late-Onset Sepsis (LOS) 36 %
- Ventrikelblutung/Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) 36 %
- Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) 11 %
- Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) 3 %
- Early-Onset Sepsis (EOS) 2 % (15)

Bei Kindern mit ELBW ist die Rehospitalisierungsrate in den ersten zwei Lebensjahren bis zu dreimal höher wie bei Kindern mit normalem Geburtsgewicht. Dieses Risiko wird durch Infektionen mit dem respiratory syncytial virus (RSV) noch einmal erhöht. (21)

1.1.4.3 Ökonomische Aspekte

Die wirtschaftliche Belastung ist im Vergleich zum menschlichen Leiden natürlich zu vernachlässigen, jedoch nicht, um Politiker und Gesundheitsbehörden auf dieses Gesundheitsproblem aufmerksam zu machen. 2005 wurde in den USA angenommen, dass die Frühgeburten das Land jedes Jahr mindestens 26,2 Milliarden US-Dollar kosten. (22)

Dies beinhaltet die Kosten der medizinischen Versorgung bis zum Erreichen des 5. Geburtstages der Frühgeburten, die Kosten der Entbindung und die Kosten von eventuell notwendigen, frühen Eingriffen (23).

Die Pflege dieser Gruppe von Kindern, welche nur 12 % aller Lebendgeburten ausmacht, ist für 60 % der Gesamtausgaben für stationäre postpartale Behandlung verantwortlich. Diese Ausgaben korrelieren eindeutig mit dem Gestationsalter, sodass ein Kind, welches in der 38. SSW geboren wird, nur ein Zehntel der Kosten von einem Kind, das in der 35. SSW auf die Welt kommt, beansprucht. (22)

1.2 Nekrotisierende Enterokolitis

1.2.1 Definition und Einteilung

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eine ulzerierende und hämorrhagisch-nekrotisierende Entzündung des Dün- und Dickdarms und der häufigste lebensbedrohliche Notfall des Gastrointestinaltraktes im Neugeborenenalter (24,25).

Bereits 1823 beschrieb Charles Billard in Paris eine „gangränöse Enterokolitis“ bei einem kleinen, schwachen Neugeborenen mit Infektion, Entzündung und Nekrose des Gastrointestinaltraktes, was heute als erster Fallbericht einer NEC bezeichnet werden kann (26,27). Im Jahr 1965 verwendete Mizrahi zu allererst den Begriff „nekrotisierende Enterokolitis“, um ein klinisches Syndrom bestehend aus einem geblähten Abdomen, Erbrechen, Schock und intestinaler Blutung sowie Perforation zu beschreiben.(27,28)

1978 hat Dr. Bell die NEC in drei verschiedene Stadien eingeteilt (29), welche einige Jahre später von Walsh und Kliegman jeweils in A und B weiter kategorisiert wurden.(30)

- I – Verdacht auf NEC:
 - a) unspezifische Symptome + Erbrechen, geblähtes Abdomen
 - b) unspezifische Symptome + blutigem Stuhl
- II – definitive NEC:
 - a) leicht krank mit mittelschwerer Allgemeinsymptomatik
 - b) moderat krank mit gestörter Vitalfunktion
- III – Fortgeschrittene NEC:
 - a) schwer krank – ohne Perforation
 - b) schwer krank – mit Perforation (25)

1.2.2 Häufigkeit

Das Risiko einer NEC ist umgekehrt proportional zum Geburtsgewicht und Gestationsalter. Durch die Verbesserung der geburtshilflichen und neonatalen Versorgung ist die Überlebenschance für kleinere und unreifere Neugeborene, und somit auch die Risikopopulation für eine NEC, gestiegen. (31) Bei Neugeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht wird in mehreren Reviews und großen Multi-Center-Studien eine Inzidenz der NEC von 7 bis 11 % beschrieben (15,32-34). Bezüglich der Inzidenz existieren keine Geschlechterunterschiede, jedoch haben männliche Neugeborene mit VLBW ein höheres Risiko an einer NEC zu versterben (35).

Obwohl 90 % der NEC Fälle bei Frühgeburten auftreten, können auch Reifgeborene betroffen sein. Hierbei handelt es sich oft um eine „sekundäre“ Erkrankung, welche häufig bei Neugeborenen mit Down-Syndrom, Geburtsasphyxie, angeborenen Herzfehlern, Rotavirusinfektion oder Morbus Hirschsprung auftritt. (24)

1.2.3 Ursachen

Die Ursachen für die NEC sind bis heute nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass es sich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, die im Zusammenhang mit der Unreife des Gastrointestinaltraktes steht. Der größte Risikofaktor für eine NEC ist die Frühgeburtlichkeit. Die NEC tritt häufiger auf, je geringer das Geburtsgewicht und je niedriger das Gestationsalter sind. Obwohl in einigen Fällen bestimmte Bakterien und Viren aus Kulturen gewonnen wurden, kann in den meisten Fällen kein eindeutiges Pathogen identifiziert werden. (24)

In über 90 % der Fälle kann histologisch eine Koagulationsnekrose gefunden werden, was für die Bedeutung der Ischämie spricht. Zusätzlich sind noch eine Entzündung und eine bakterielle Überbesiedelung vorhanden, sodass vermutet wird, dass die NEC ein Zusammenspiel aus drei Ereignissen ist: Durch die intestinale Ischämie tritt zu Beginn eine Schleimhautverletzung auf, gefolgt von einer Entzündung der gestörten Schleimhautintegrität mit einer anschließenden Nekrose der betroffenen Region. (36)

Männliches Geschlecht und Pneumothorax werden mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer NEC assoziiert, während hypertensive Schwangerschaftserkrankungen mit einem niedrigeren Risiko vergesellschaftet sind (37). In einer Studie aus dem Jahr 2002 wird beschrieben, dass von 186 PatientInnen mit der Diagnose NEC nur zwei PatientInnen vor Diagnosestellung nicht oral gefüttert wurden (38). Daraus lässt sich schließen, dass über 95 % der NEC-Fälle auftreten, nachdem mit der enteralen Ernährung begonnen wurde (39).

1.2.4 Klinik/Symptome

Die NEC kann mit einer Vielzahl von Symptomen einhergehen und sowohl schleichend (meistens) als auch fulminant (seltener) entstehen (24). Die Bandbreite geht von unspezifischen Symptomen, die sich langsam über mehrere Tage entwickeln, bis zu einem plötzlichen Beginn mit gastrointestinalen Zeichen, Multiorganversagen und Schock innerhalb weniger Stunden (40).

Der Krankheitsbeginn ist meist in der zweiten oder dritten Lebenswoche, kann jedoch bei VLBW Neugeborenen auch erst im Laufe des dritten Lebensmonats eintreten (24). Je früher das Kind geboren wird, umso später nach der Geburt tritt die Krankheit auf (41). Die ersten, oftmals unspezifischen Symptome beinhalten Apnoeanfälle, Temperaturinstabilität, Nahrungsverweigerung oder auch passagere Bradykardien und gehen den gastrointestinalen Beschwerden wenige Stunden bis einige Tage voraus. Neben der abdominellen Schwellung treten auch fade riechende Stühle und zu 25 % blutig-schleimige Stühle auf. Im Anschluss verläuft die NEC nach unbekannter Zeit dramatisch, die Kinder werden kühl, lethargisch, mit blass-grauer Haut und präsentieren sich mit prallen, glänzenden Abdomen mit verstärkter Gefäßzeichnung. Im fortgeschrittenen Verlauf können noch flächenhafte Nekrosen entstehen und sich eine Sepsis, eine metabolische Azidose oder eine Ateminsuffizienz entwickeln. (24,25)

Im Falle einer Darmperforation kann sich das Abdomen blau verfärben. Durch eine Hernie kann Peritonealflüssigkeit beim männlichen Neugeborenen in das Skrotum gelangen und dieses rötlich oder bläulich verfärben (27). Die NEC kann in jedem Teil des Gastrointestinaltraktes vorkommen, betrifft jedoch meist das Ileum sowie das proximale Colon und kann fokal, fleckig und diffus auftreten (42).

Tabelle 1: modifizierte Bell-Kriterien; aus (25,43,44)

Stadium	Systemische Zeichen	Gastrointestinale Zeichen	Radiologische Zeichen
Ia	Temperatur instabil, Apnoeanfälle, Bradykardie, Lethargie	Leicht geblähtes Abdomen, schleimiger Kot (fade riechend), Erbrechen	Normal oder intestinale Dilatation, milder Ileus
Ib	Gleich wie Ia	Gleich wie Ia, + blutigem Stuhl	Gleich wie Ia, + leichte Vergrößerung von Leber und Milz
IIa – leicht krank	Gleich wie Ia	Gleich wie Ib, + fehlende Darmgeräusche, deutlich geblähtes Abdomen, mögliche Druckschmerzhaftigkeit	Intestinale Dilatation, Ileus, pneumatosis intestinalis
IIb – moderat krank	Gleich wie Ia, + schwache metabolische Azidose, leichte Thrombozytopenie	Gleich wie IIa, + definitive Druckschmerzhaftigkeit, Bauchwandödem	Gleich wie IIa, + Luft in der Pfortader, möglichen Aszites
IIIa – schwer krank, ohne Perforation	Gleich wie IIb, + Hypotension, Bradykardie, schwere Apnoe, kombinierte metabolische und respiratorische Azidose, Verbrauchskoagulopathie (DIC), Neutropenie, Oligurie	Gleich wie IIb, + Zeichen einer generalisierten Peritonitis, ausgeprägte Druckschmerzhaftigkeit, extrem geblähtes, gespanntes (verhärtetes) Abdomen, starke Hyperämie	Gleich wie IIb, + definitiven Aszites (keine freie Luft)
IIIb – schwer krank, mit Perforation	Gleich wie IIIa	Gleich wie IIIa	Gleich wie IIb, + Pneumoperitoneum

1.2.5 Diagnostik

Eine Abdomenübersichtsaufnahme (auch Abdomenleeraufnahme) ist entscheidend und die wichtigste Maßnahme zur Diagnose einer NEC. Sie wird durch das Vorhandensein von Luft in der Pfortader oder „Pneumatosi intestinalis“ (Gasansammlung in der Darmwand) bestätigt. (24,31) Diese ist beim Behandlungsbeginn bei 50 bis 75 % der PatientInnen vorhanden und kann den klinischen Zeichen teilweise um einige Stunden vorausgehen (24,25).

Die Wertigkeit von Ultraschall zur Diagnostik bei NEC ist noch nicht ausreichend erforscht. In Fällen, wo jedoch das radiologische Ergebnis nicht zur klinischen Situation der Patientin/ des Patienten passt oder der Zustand des Kindes ohne radiologischen Hinweis immer schlechter wird, kann der Ultraschall hilfreich in der Diagnostik sein. (45) Bei ungefähr 50 % der Kinder, die operiert werden, lässt sich keine freie Luft in der Abdomenübersichtsaufnahme finden. Wird jedoch Flüssigkeit im Ultraschall gefunden, sollte dies als möglicher chirurgischer Notfall sehr ernst genommen werden (46). Hingegen ist in unkomplizierten Fällen die diagnostische Bedeutung des Ultraschalls vermutlich limitierend. Infolgedessen sollten die Abdomenübersichtsaufnahme und der Ultraschall ergänzend zur Diagnostik der NEC verwendet werden. (45)

Einige andere Untersuchungen sind nicht beweisend, können jedoch einen Hinweis geben: Bauchumfangkontrolle, BB, Thrombozyten, BGA, CRP, IL-8, Gesamteiweiß, Plasmatische Gerinnung, Serumelektrolyte, Kreatinin und Blutkultur (25). Die Laboruntersuchungen werden daher nicht zur Diagnose selbst verwendet, sondern unterstützen diese. So kann zum Beispiel eine schwere oder persistierende Thrombozytopenie, eine Neutropenie, eine Koagulopathie oder eine Azidose auf eine schwere Erkrankung hinweisen. (31)

Die Differentialdiagnosen beinhalten Volvulus, gastrointestinale Obstruktionen, isolierte intestinale Perforation, spezifische systemische oder intestinale Infektionen und die idiopathische fokale intestinale Perforation. Diese ist nur schwer von der NEC abzugrenzen, da zu Beginn keine Entzündung vorliegt und es zu einem Pneumoperitoneum kommen kann. Meist sind die PatientInnen jedoch nicht so ernsthaft erkrankt wie bei der NEC. (24,25)

1.2.6 Therapie

Sowohl bei bestätigter NEC als auch bereits bei Verdacht darauf ist ein sofortiger Behandlungsbeginn indiziert. Derzeit gibt es keinen Therapiestandard bei nachgewiesener NEC. Das Ziel der Therapie ist zu unterstützen und weitere Verletzungen zu vermeiden: (24)

- Nahrungskarenz, Magenablaufsonde, Infusionstherapie, Antibiotika
- Volumensubstitution (gegebenenfalls auch Transfusionen)
- Sauerstoffgabe (25)

Bei bestätigter NEC sollten eine engmaschige Kontrolle mittels Abdomenübersichtsröntgen und eine chirurgischer Mitbeurteilung erfolgen (25). Absolute Indikationen für die chirurgische Intervention sind ein Pneumoperitoneum im Abdomenleerröntgen oder ein positiver Nachweis von Stuhl in der Peritonealflüssigkeit als Bestätigung der Perforation. Das Nichtansprechen der medikamentösen Therapie, eine tastbare Raumforderung sowie eine Rötung der Bauchdecke gelten unter anderem als relative Indikationen zur Operation. (24)

Bei der chirurgischen Versorgung wird eine explorative Laparotomie durchgeführt und dabei, falls notwendig, die Bauchhöhle von ausgetretenem Darminhalt gesäubert, sicher nekrotische Darmanteile entfernt und ein Ileostoma angelegt (25). Neben der Laparotomie kann auch noch die primäre Peritonealdrainage als alternative Operationsmethode in Erwägung gezogen werden. Die Vorteile der beiden Behandlungen werden bis heute sehr kontrovers diskutiert und sind Teil vieler Studien. (40) Bei PatientInnen, welche primär mit Peritonealdrainage behandelt werden, ist laut Literatur zwischen knapp unter 25 % und über 70 % der Fälle eine sekundäre Laparotomie notwendig (47,48).

1.2.7 Folgen

1.2.7.1 Mortalität

Obwohl sich die postpartale Behandlung und Pflege deutlich verbessert hat, ist die Mortalität der NEC seit ungefähr zehn Jahren unverändert (49) und mit 28 bis 32 % noch immer relativ hoch (49,50). Die Mortalitätsrate hängt signifikant mit dem Geburtsgewicht zusammen und sinkt bei steigendem Gewicht deutlich ab. Jedoch ist der Einfluss der NEC auf die Mortalität bei höheren Geburtsgewicht deutlich größer und auch der Unterschied zur gesunden Vergleichsgruppe erheblicher als bei niedrigerem GG. (51)

Tabelle 2: Mortalitätsrate der NEC nach Geburtsgewicht; aus (51)

GG (in g)	Risiko einer NEC	M ohne NEC	M mit NEC
501-750	12,0 %	34,0 %	42,0 %
751-1000	9,2 %	10,7 %	29,4 %
1001-1250	5,7 %	4,1 %	21,3 %
1251-1500	3,3 %	2,6 %	15,9 %

Legende: GG = Geburtsgewicht; M = Mortalität

Die höchsten Mortalitätsraten gibt es mit 49 % bei den operativ behandelten PatientInnen (48). In einer Studie von Hull aus 2014 geht hervor, dass je nach Operationsmethode die Mortalität unterschiedlich ist: PatientInnen, die nur mit Peritonealdrainage behandelt werden, haben das höchste Risiko an der NEC zu versterben, während es bei der Laparotomie und bei der Peritonealdrainage mit sekundärer Laparotomie ungefähr gleich viele sind (50).

1.2.7.2 Morbidität

Ein Wiederauftreten der Erkrankung wird in ungefähr 4 bis 10 % der PatientInnen mit NEC beschrieben. Es kann jedoch kein Mortalitätsunterschied zwischen Kindern mit einer und Kindern mit mehreren Episoden gefunden werden. (52,53)

Die frühen postoperativen Komplikationen beinhalten Wundinfektionen, Stomaprobleme und eine Dehiszenz der Wundränder. Später können intestinale Strikturen auftreten, welche sich in ungefähr 10 % der operativ oder medikamentös behandelten PatientInnen entwickeln. Als Folge der kurativen Resektion des nekrotischen Darmanteils können bei massiver Resektion als Komplikation ein Kurzdarmsyndrom, Komplikationen mit dem zentralen Venenkatheter und ein cholestatischer Ikterus auftreten. (24)

Das Auftreten einer NEC beeinträchtigt unter den Kindern mit VLBW sowohl die motorische als auch die geistige Entwicklung der Kinder am stärksten, da diese aufgrund der verzögerten enteralen Ernährung sehr oft einen schlechten Ernährungszustand haben (54). Neugeborene mit ELBW, deren NEC operativ behandelt wird, haben im Vergleich zu den Kindern ohne NEC eine signifikante Wachstumsverzögerung und eine ungünstige neurologische Entwicklung. Des Weiteren sind das Gewicht, die Körpergröße und der Kopfumfang bei operativ behandelten NEC-PatientInnen deutlich häufiger unter der 10. Perzentile. Sie entwickeln viel eher eine BPD und eine zystische periventrikuläre Leukomalazie. Zwischen PatientInnen mit medikamentös behandelter NEC und Kindern ohne NEC ist bezüglich der Folgen kein signifikanter Unterschied festzustellen, weshalb davon auszugehen ist, dass die operative Behandlung mit einer größeren Schwere der Erkrankung assoziiert ist. (55)

1.2.7.3 Ökonomische Aspekte

Die finanziellen Auswirkungen der NEC sind erheblich: Es wird angenommen, dass durch die Behandlung und Pflege der betroffenen Neugeborenen in den Vereinigten Staaten von Amerika jährlich Kosten zwischen 500 Millionen und 1 Milliarde US-Dollar entstehen (40). Je nach Behandlungsart ist der stationäre Aufenthalt der Neugeborenen mit der Diagnose NEC deutlich länger als bei Kindern ohne NEC. Im Fall der medikamentösen Therapie bleiben die Betroffenen im Schnitt um 20 Tage länger im Spital, während es bei der operativen Behandlung über 60 Tage mehr sind. (56)

1.2.8 Prävention

Die Prävention der NEC ist bis heute Thema in vielen Studien und es wurden bereits viele verschiedene Ansätze versucht. Jedoch können über viele Punkte keine definitiven Aussagen getroffen werden, weshalb nur wenige Maßnahmen der Entstehung einer NEC vorbeugen. In erster Linie ist dies die Ernährung mit Muttermilch (36,40). Neugeborene, welche mit Muttermilchersatz (Formulanahrung) gefüttert werden, erkranken sechs bis zehn Mal häufiger an einer NEC als diejenigen, die ausschließlich mit Muttermilch ernährt wurden (57).

Eine weitere bekannte, präventive Maßnahme ist die nicht aggressive enterale Ernährung (40), da bereits eine Ernährung mit mehr als 20 ml/kg/Tag, ab dem ersten Lebenstag das Risiko einer NEC erhöht (58). Berseth brach im Jahr 2003 eine Studie ab, in der bei einer Gruppe die Nahrungsmenge vom ersten Lebenstag an täglich um 20 ml/kg erhöht wurde. Dadurch erkrankten deutlich mehr Neugeborene an einer NEC als in der Kontrollgruppe, in welcher die Kinder mit einer konstanten Nahrungsmenge (20 ml/kg/Tag für die ersten 7-10 Lebenstage) ernährt wurden. (59)

Probiotika sind lebende, nicht-pathogene Mikroorganismen, die sich im menschlichen Darmtrakt ansiedeln und replizieren (42,60). Die Anwendung dieser beugen eine NEC vor und reduzieren sowohl die Inzidenz als auch die Gesamtmortalität. Deshalb empfiehlt ein Cochrane Review aus dem Jahr 2014 aufgrund der guten Ergebnisse den Einsatz von Probiotika, auch wenn bezüglich Zeitpunkt und Dauer der Therapie noch weitere Studien erforderlich sind. (61)

Die Anwendung von oralen Antibiotika zeigte bereits in mehreren Studien eine statistisch signifikante Reduktion von NEC Fällen sowie auch von NEC bedingten Todesfällen, sodass sich die Anwendung von oralen Antibiotika als effektiver als die Ernährung mit Muttermilch erwiesen hat (62-64). Es gibt zwar keine Daten zu unerwünschten Nebenwirkungen, allerdings ist noch nicht bekannt, ob es durch die Gabe von Antibiotika möglicherweise zu einem vermehrten Auftreten von resistenten Bakterien kommt. Die Studienlage zur Gabe von oralen Antimykotika bezüglich der Effektivität ist nicht eindeutig, jedoch können keine negativen Auswirkungen durch die Anwendung gefunden werden. (36)

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

In einer Arbeit von Schmölzer aus dem Jahr 2006, die den Zeitraum von 1998 bis 2004 betrachtete, lagen die Inzidenzraten für die NEC an der klinischen Abteilung für Neonatologie in Graz für frühgeborene Kinder mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g deutlich unter dem internationalen Vergleich (0,7 % vs. 5 – 7 %) (36).

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die aktuelle NEC-Inzidenz im südlichen Österreich über einen Zeitraum von zehn Jahren zu erheben und Graz mit den beiden anderen neonatologischen Intensivstationen (NICU) in dieser Region (Leoben, Klagenfurt) zu vergleichen. Dadurch soll erkannt werden, ob die Inzidenz in Graz noch immer deutlich unter der im internationalen Vergleich (5,45 % laut Vermont Oxford Network database) ist und ob auch die beiden anderen Spitäler im südlichen Österreich eine ähnliche Inzidenz wie Graz aufweisen oder ob größere Unterschiede vorhanden sind.

Fragestellung:

Liegt die Inzidenz der NEC in Graz noch immer unter dem internationalen Vergleich? Weisen die beiden anderen Spitäler im südlichen Österreich eine ähnliche Inzidenz auf?

2 Material und Methoden

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten über die nekrotisierende Enterokolitis an den drei neonatologischen Intensivstationen (NICU) im südlichen Österreich – Graz, Leoben und Klagenfurt – erhoben.

2.1 PatientInnenkollektiv

Das PatientInnenkollektiv umfasst alle Neugeborenen mit der Diagnose „nekrotisierende Enterokolitis“, welche an einer der drei oben erwähnten NICU's im Zeitraum zwischen 01.01.2007 und 31.12.2016 behandelt wurden. Die Diagnose wurde nur dann als solche gewertet, wenn sie mittels ICD-10 Code codiert wurde und auch bestätigt war. Des Weiteren wurden die PatientInnen nur in die Studie aufgenommen, wenn das Geburtsgewicht unter 1500 g betrug, unabhängig vom Gestationsalter.

Ausgeschlossen wurden alle PatientInnen, welche nicht exakt nekrotisierende Enterokolitis als Diagnose hatten wie auch jene, bei denen nur der Verdacht bestand (z.B. Bell Stadium I). Weiters wurden alle Neugeborenen, trotz korrekter Diagnose, mit einem Geburtsgewicht von > 1500 g nicht berücksichtigt. Wenn das Kind zwar in einem der drei Spitäler geboren wurde, jedoch aufgrund von anderen Gründen – zum Beispiel spezielle Herzoperation – zwischenzeitlich verlegt und auswärts die NEC diagnostiziert wurde, wurden diese nicht in die Studie aufgenommen. Nach Graz transferierte Kinder (Tertiärzentrum) wurden dem zuweisenden Krankenhaus zugerechnet.

Um die Inzidenz berechnen zu können, wurden die Gesamtzahlen der Geburten < 1500 g Geburtsgewicht von den drei NICU's angefordert.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mittels retrospektiver Datenanalyse aus den jeweiligen elektronischen Patientenverwaltungsprogrammen. Für Graz und Leoben ist dies das medizinisch pflegerische Kommunikations- und Informationsnetzwerk MEDOCS, welches in allen Krankenanstalten der steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGes) verwendet wird. Die Daten dieser beiden Krankenhäuser konnten gemeinsam in Graz erhoben werden. Die Daten von Klagenfurt wurden vor Ort mithilfe des Klinik-Information-Systems ORBIS + NICE von der Firma AGFA HealthCare Ges. m. b. H. gesammelt.

Für die Erfassung der gewünschten Daten wurden der Aufnahmezustand – in diesem Fall die Dokumentation der Geburt –, die im stationären Verlauf verfassten Dekurse, die Labordaten und der Entlassungsbericht (Arztbrief, Kurzarztbrief) verwendet. Alle Daten wurden in einer Microsoft® Excel® 2016-Tabelle niedergeschrieben.

Die PatientInnen wurden prinzipiell jenem Krankenhaus zugeordnet, in dem die Diagnose der NEC gestellt wurde. Es gibt einige Kinder, die nicht in Graz geboren wurden, jedoch im Verlauf nach Graz transferiert wurden und ebenda die Diagnose der NEC bekamen, diese wurden zum ursprünglichen Krankenhaus hinzugerechnet. Einige PatientInnen erhielten die Diagnose in Leoben und mussten zur operativen Versorgung nach Graz gebracht werden, da diese in Leoben nicht möglich ist. Diese Gruppe wird aufgrund des Geburtsortes noch zu Leoben gezählt.

Bei jedem Kind wurden das Geschlecht, das Geburtsdatum (entspricht dem Aufnahmezeitpunkt), das Entlassungsdatum – und die dadurch errechnete Aufenthaltsdauer –, das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, das Alter der Mutter, der Apgar-Score, die Art der Entbindung – Kaiserschnitt ja oder nein – und ob es sich um eine Mehrlingsschwangerschaft handelte, erhoben. Außerdem wurde dokumentiert, ob der/die PatientIn verstorben ist, eine Operation stattgefunden hat und ob es in der Schwangerschaft zu einem vorzeitigen Blasensprung (PPROM) oder einem Amnioninfektionssyndrom (AIS) gekommen ist.

Des Weiteren wurde erfasst, ob im Laufe des stationären Aufenthaltes, bei dem die NEC diagnostiziert wurde, eine der folgenden Erkrankungen aufgetreten war: Early-Onset Sepsis (EOS), Late-Onset Sepsis (LOS), eine nicht einteilbare Sepsis (Sepsis nc), Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (IRDS), Periventrikuläre Leukomalazie (PVL), Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), Periventrikuläre Hämorrhagie (PVH), bronchopulmonale Dysplasie (BPD) oder ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA).

Bezüglich der Behandlung wurde der Einsatz von Antibiotika, Katecholaminen und Erythrozytenkonzentrate (EKs) evaluiert und ob im Laufe des Aufenthaltes eine mechanische Beatmung oder eine mit nCPAP (nasal continuous positive airway pressure) erfolgte. Da das PatientInnenkollektiv ausschließlich ein GG von < 1500 g hatte, wurde jedeR PatientIn im Laufe des Aufenthaltes mit nasalem CPAP versorgt.

Aus den Labordaten wurde der maximale CRP-Wert am Tag der Diagnose evaluiert. War dieser nicht exakt zu erkennen, wurde der höchste Wert im Zeitraum von wenigen Tagen, die als Diagnosezeitpunkt in Frage gekommen sind, verwendet. Die erhobenen Daten weisen sehr große Unterschiede auf. Da vor allem die Aussagekraft aufgrund des nicht zu definierenden Diagnosezeitpunkts eher gering ist, wurden diese Daten nicht in die Arbeit aufgenommen und auch nicht ausgewertet. Zusätzlich limitierte sich die Aussagekraft durch das Vorhandensein von anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel einer Sepsis.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und die Erstellung der Grafiken erfolgte mithilfe von Microsoft® Excel® 2016. Für numerische Variablen wurden abhängig von der Verteilung Mittelwert, Standardabweichung beziehungsweise Median, Minimum und Maximum berechnet. Für kategoriale Variablen wurde die deskriptive Analyse angewendet. Zur statistischen Analyse wurden mittels Microsoft® Excel® 2013 die numerischen Daten mit dem t-Test und kategoriale Daten mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet. Eine statistische Signifikanz wurde ab einem Wert von $p < 0,05$ definiert.

Die Inzidenz wurde berechnet, indem die Anzahl der NEC-Fälle durch die Gesamtanzahl der Kinder, welche < 1500 g GG hatten, geteilt wurde. Dies wurde für jedes Krankenhaus und für jedes einzelne Jahr erhoben.

3 Ergebnisse

3.1 Inzidenz

Im Studienzeitraum zwischen 2007 und 2016 wurde an den drei Kliniken im südlichen Österreich – Graz, Leoben, Klagenfurt – bei 46 Kindern unter 1500 g Geburtsgewicht eine nekrotisierende Enterokolitis diagnostiziert. Insgesamt wurden im gleichen Zeitraum 1565 Kinder mit einem ebenso niedrigen Geburtsgewicht (< 1500 g) geboren, womit sich eine durchschnittliche Inzidenz von 2,94 % ergibt. Im zeitlichen Verlauf lässt sich zwar ein ansteigender Trend erkennen, jedoch ist dieser nicht sehr auffällig.

Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz im südlichen Österreich

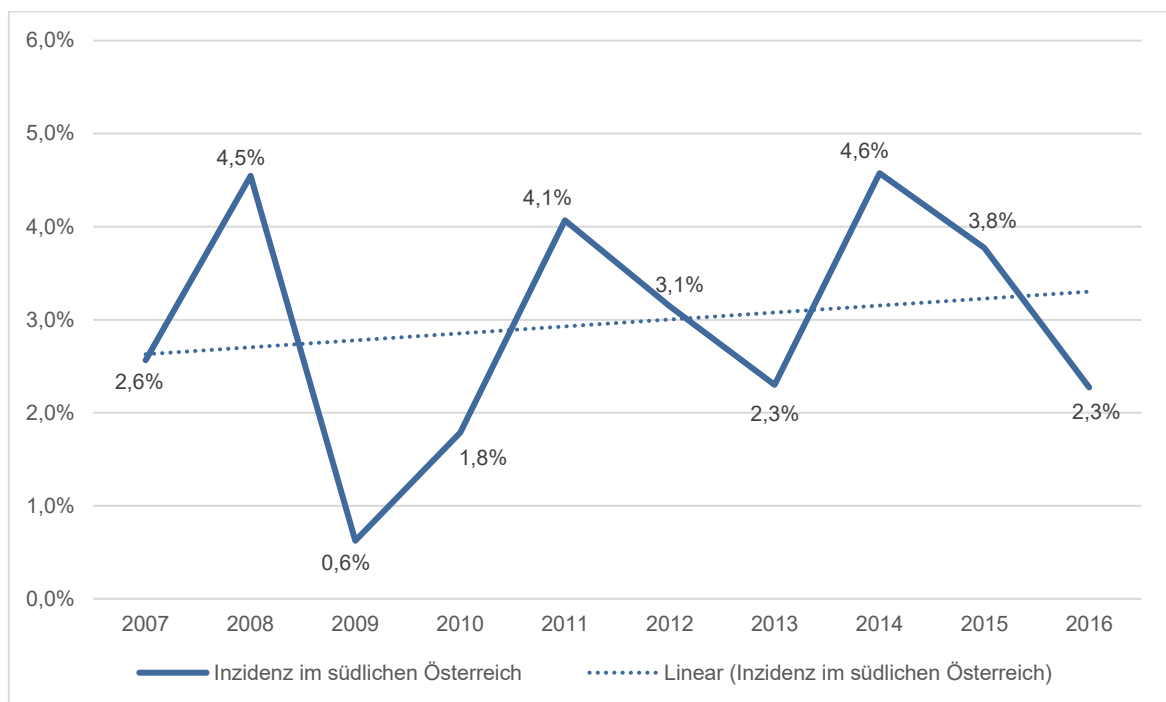


Tabelle 3: Inzidenz der NEC im südlichen Österreich pro Jahr

Behandlungsjahr	Gesamt < 1500 g GG	NEC-Fälle	Inzidenz
2007	156	4	2,6 %
2008	132	6	4,5 %
2009	160	1	0,6 %
2010	168	3	1,8 %
2011	172	7	4,1 %
2012	159	5	3,1 %
2013	174	4	2,3 %
2014	153	7	4,6 %
2015	159	6	3,8 %
2016	132	3	2,3 %
Gesamt	1565	46	2,9 %

Legende: GG = Geburtsgewicht

An den einzelnen Standorten sind über die Zeitspanne von zehn Jahren Inzidenzen von 2,7 % (Graz), 4,6 % (Leoben) und 2,2 % (Klagenfurt) zu finden. In Leoben ist sowohl im Vergleich mit Graz ($p = 0,047$) als auch mit Klagenfurt ($p = 0,044$) eine signifikant höhere Inzidenz festzustellen.

Die PatientInnengruppen stellen sich nach dem Geburtsort der PatientInnen zusammen. Von den PatientInnen aus Leoben wurden bis auf einem alle im Laufe ihres Spitalaufenthaltes nach Graz verlegt. Elf PatientInnen erhielten ihre Diagnose in Leoben, während drei weitere vor Diagnosestellung aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes und intensiverer Behandlungsnotwendigkeit nach Graz transferiert wurden und dort mit NEC diagnostiziert wurden.

Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz in Graz

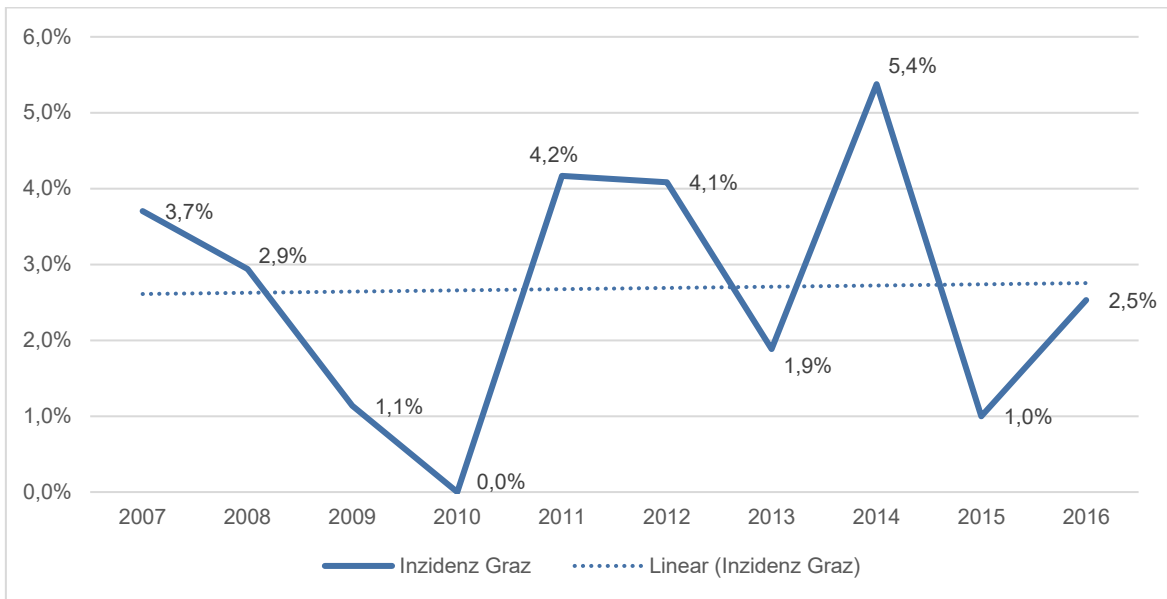
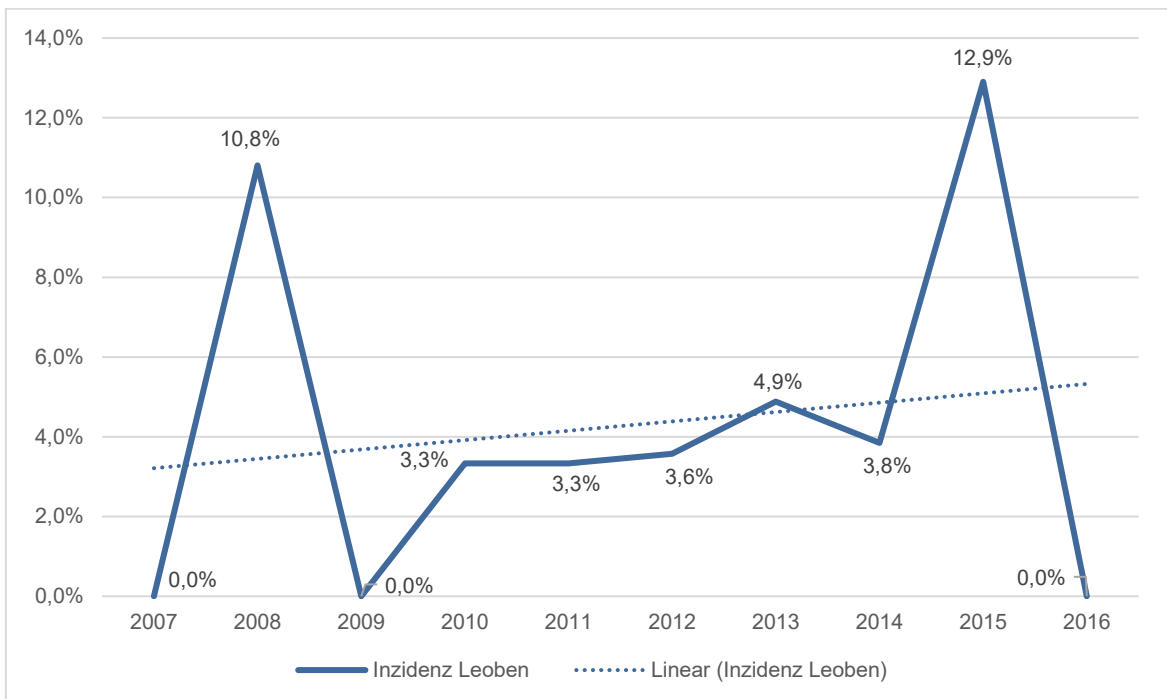


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz in Leoben



Anmerkung: In dieser Abbildung wurde aufgrund der großen Inzidenzunterschiede – 0 bis 12,9 % – eine andere Skalierung verwendet.

Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz in Klagenfurt

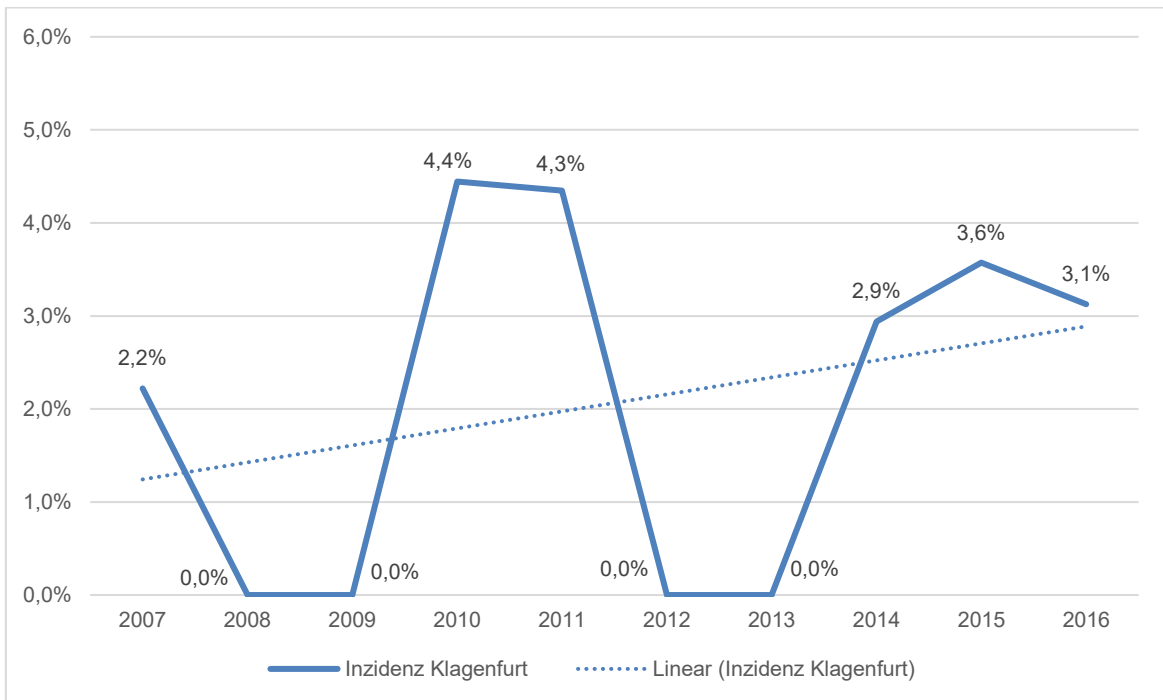


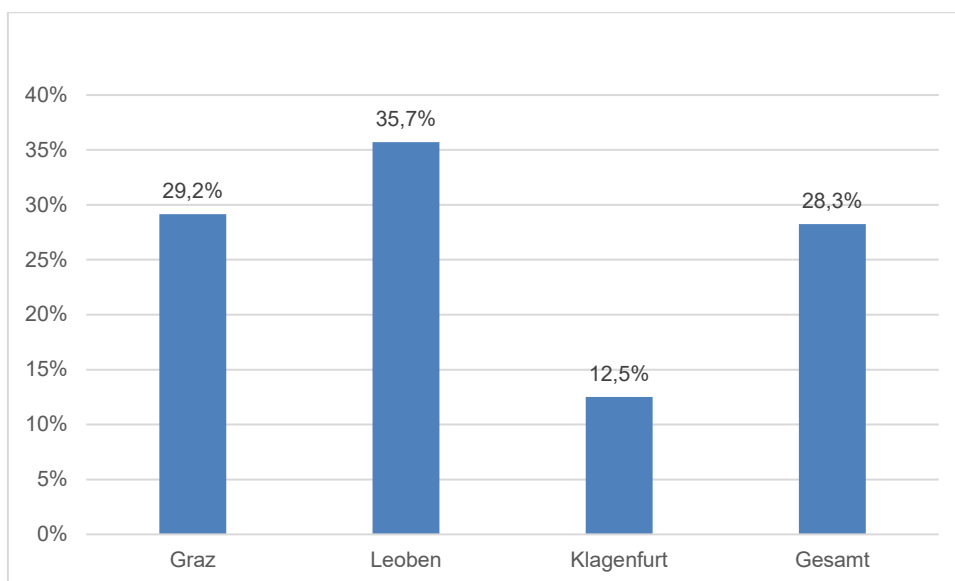
Tabelle 4: NEC - Inzidenz der einzelnen Spitäler

Behandlungsjahr	Graz	Leoben	Klagenfurt
2007	3,7 % (3/81)	0,0 % (0/30)	2,2 % (1/45)
2008	2,9 % (2/68)	10,8 % (4/37)	0,0 % (0/27)
2009	1,1 % (1/88)	0,0 % (0/30)	0,0 % (0/42)
2010	0,0 % (0/93)	3,3 % (1/30)	4,4 % (2/45)
2011	4,2 % (4/96)	3,3 % (1/30)	4,3 % (2/46)
2012	4,1 % (4/98)	3,6 % (1/28)	0,0 % (0/33)
2013	1,9 % (2/106)	4,9 % (2/41)	0,0 % (0/27)
2014	5,4 % (5/93)	3,8 % (1/26)	2,9 % (1/34)
2015	1,0 % (1/100)	12,9 % (4/31)	3,6 % (1/28)
2016	2,5 % (2/79)	0,0 % (0/21)	3,1 % (1/32)
Gesamt	2,7 % (24/902)	4,6 % (14/304)	2,2 % (8/359)

3.2 Mortalität

13 der insgesamt 46 Kinder mit bestätigter NEC sind verstorben. Dies entspricht im Durchschnitt 28 % und reicht von 13 % in Klagenfurt bis zu 36 % in Leoben. Jedes Kind, welches von Leoben verstorben ist, wurde im Laufe des Aufenthalts nach Graz transferiert. In Graz verstarben sieben PatientInnen, in Leoben fünf und in Klagenfurt nur einer.

Abbildung 6: Mortalität



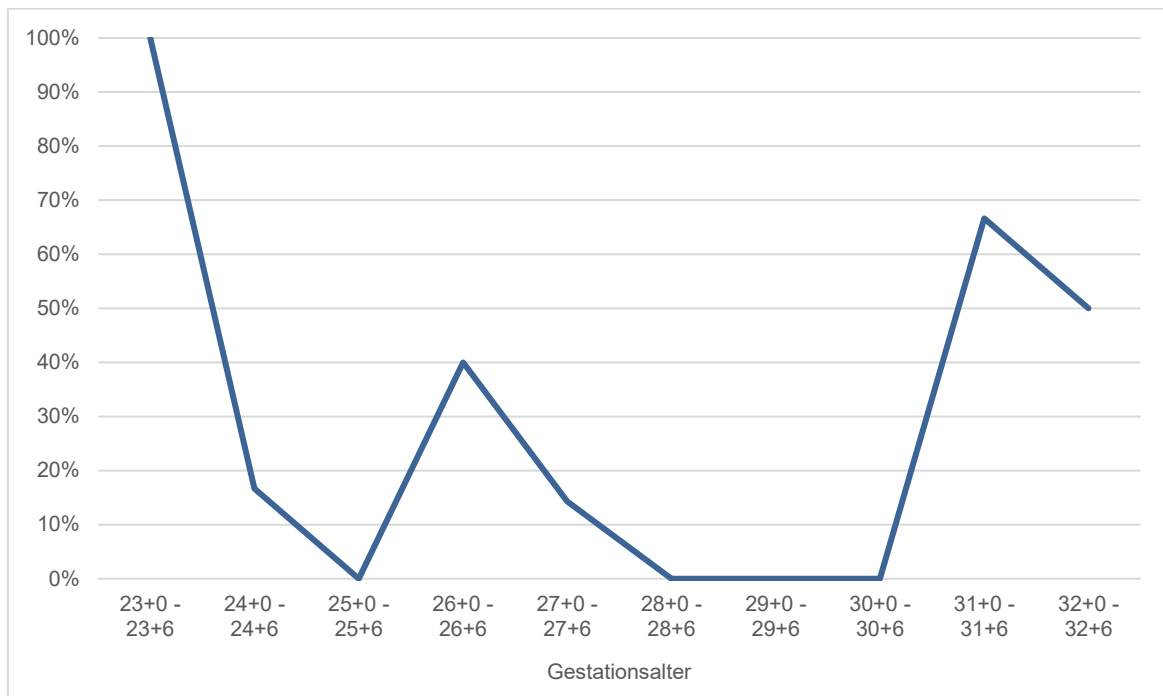
Es sind sieben männliche und sechs weibliche Kinder an der NEC verstorben. Aufgrund des höheren Anteils an männlichen Personen in der Studienpopulation (70 %), sind prozentuell beinahe doppelt so viele weibliche als männliche Kinder verstorben. So überlebten in Graz fast nur die Hälfte der weiblichen PatientInnen, während es bei den männlichen über 80 % waren.

Tabelle 5: Mortalität je nach Geschlecht

Verstorben	männlich	weiblich
Graz	15,4 %	45,5 %
Leoben	33,3 %	50,0 %
Klagenfurt	14,3 %	0 %
Gesamt	21,9 %	42,9 %

Aufgeteilt auf das Gestationsalter lässt sich erkennen, dass von den vier Kindern (zwei aus Graz, zwei aus Leoben), welche in der 24. Schwangerschaftswoche (23+0 – 23+6) geboren wurden, keines überlebte. Danach fiel die Mortalität jedoch ab, sodass bei Kindern, die im Laufe der 25. SSW (24+0 – 24+6) geboren wurden, nur eines der insgesamt sechs verstorben ist (17 %). Weitere Spitzen zeigten sich mit 40 % bei Geburten in der 27. SSW (26+0 – 26+6), in der vier der insgesamt zehn PatientInnen verstarben, in der 32. SSW (31+0 – 31+6), in welcher zwei der drei Kindern den stationären Aufenthalt nicht überlebten und in der 33. SSW (32+0 – 32+6), in der nur eineR der zwei PatientInnen überlebte.

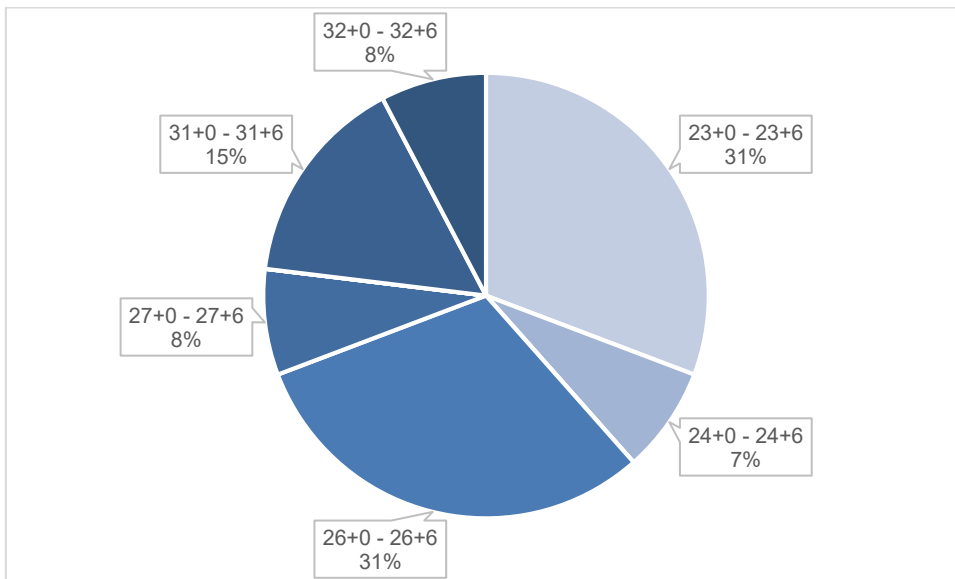
Abbildung 7: Mortalität pro SSW in der gesamten Studienpopulation



Anmerkung: In der 31. SSW (30+0 – 30+6) wurde kein Kind geboren.

Die verstorbenen PatientInnen, welche in der 24. SSW geboren wurden, machten mit 36 % aller Verstorbenen den größten Teil in der gesamten Studienpopulation aus. Alle Kinder, welche in der 26. SSW (25+0 – 25+6), 29. SSW (28+0 – 28+6) und 30. SSW (29+0 – 29+6) auf die Welt kamen, überlebten den Aufenthalt.

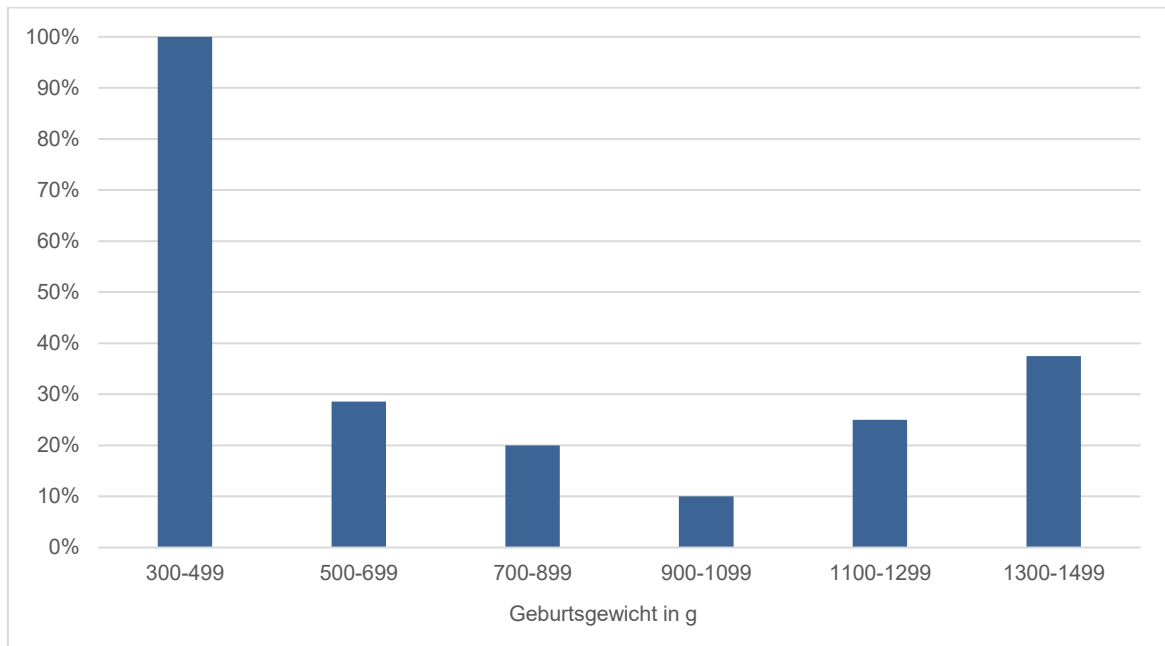
Abbildung 8: Aufteilung der Verstorbenen nach deren GA in der gesamten Population



In Graz überlebten insgesamt sieben PatientInnen den Aufenthalt nicht. Drei Kinder, die vor Vollendung der 25. SSW geboren wurden, verstarben. Drei weitere, die in der 27. SSW geboren wurden, und einer der in der 32. SSW auf die Welt kam. Von Leoben verstarben zwei Kinder, welche in der 24. SSW geboren wurden und je eines aus den Gruppen die in der 25., 32. und 33. SSW auf die Welt kamen. In Klagenfurt ist lediglich ein Patient verstorben. Dieser wurde in der 28. SSW (27+5) geboren.

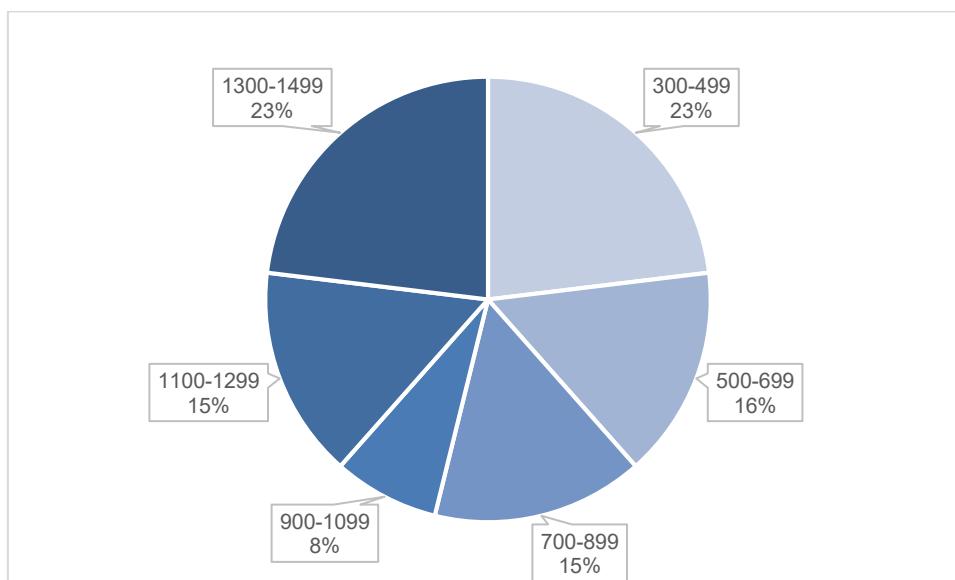
Mit Ausnahme der Kinder mit < 500 g GG, von denen kein einziges überlebte, ist die Mortalität durchwegs ähnlich und liegt im Schnitt bei 23 %. Mit 10 % ist die Mortalität bei Kindern mit einem GG zwischen 900 und 1099 g am geringsten.

Abbildung 9: Mortalität je nach GG in der gesamten Studienpopulation



Fast ein Viertel aller verstorbenen PatientInnen kam mit einem GG von unter 500 g auf die Welt.

Abbildung 10: Aufteilung der Verstorbenen nach deren GG in der gesamten Population



3.3 Beatmung

Bezüglich der Beatmung wurde erhoben, ob die PatientInnen im Laufe des Aufenthaltes mechanisch beatmet werden mussten beziehungsweise ob nasaler CPAP (nCPAP), wie in der Neonatologie häufig, angewendet wurde. Alle Kinder mit NEC benötigten zumindest initial nCPAP.

Mechanische Beatmung (Synchronized Intermittend Mandatory Ventilation, SIMV) war bei 44 der insgesamt 46 Kinder notwendig (96 %). Von den nicht mechanisch beatmungspflichtigen Kindern stammte eines aus Graz (GA 28+2; GG 1080 g) und eines aus Klagenfurt (GA 31+6; GG 1460 g). Beiden waren männlich, wurden per Kaiserschnitt geboren, waren Einlinge, wurden nicht operiert und hatten bis auf IRDS keine weiteren Erkrankungen. Des Weiteren war bei beiden keine Behandlung mittels Katecholaminen oder Erythrozytenkonzentraten notwendig. Zusätzlich handelt es sich bei den beiden Jungen um jene zwei mit der kürzesten Aufenthaltsdauer, welche den stationären Aufenthalt überlebten (44 und 47 Tage).

3.4 Medikamente

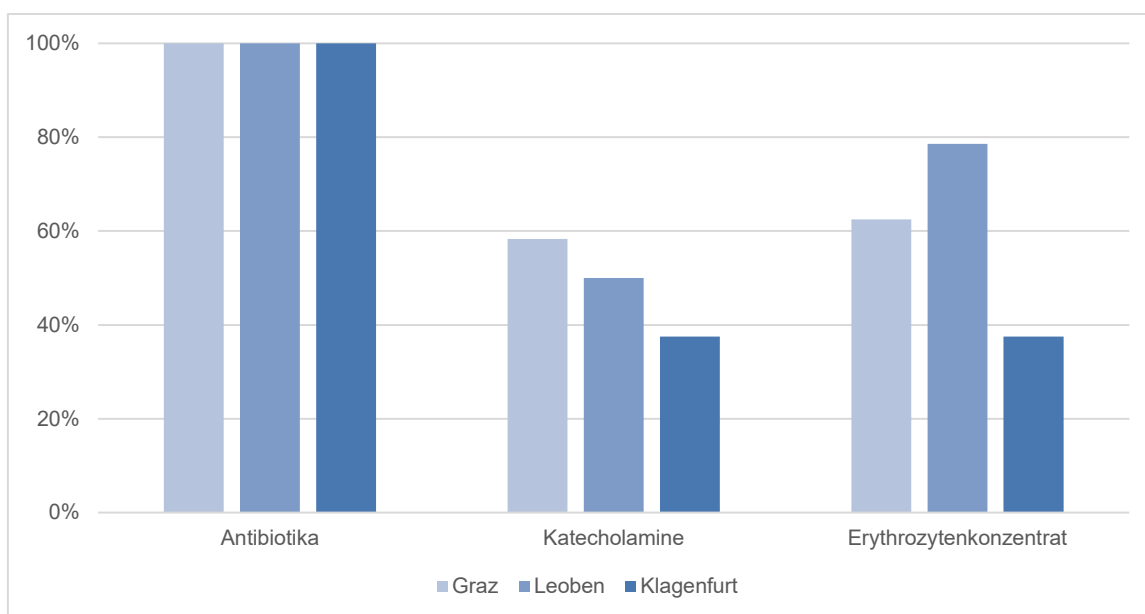
Jedes der 46 Kinder in der Studienpopulation wurde mit Antibiotika behandelt. Während des Aufenthaltes bekam mehr als die Hälfte jeweils Katecholamine oder Erythrozytenkonzentrate.

Tabelle 6: Häufigkeit der verwendeten Medikamente in der gesamten Studienpopulation

Medikament	Anzahl	Prozent
Antibiotika	46	100 %
Katecholamine	24	52 %
Erythrozytenkonzentrat	29	63 %

Aufgeteilt auf die jeweiligen Standorte lässt sich erkennen, dass in Klagenfurt sowohl Katecholamine als auch EKs am seltensten verwendet wurden. Während der Durchschnitt der gesamten Studienpopulation jeweils über 50 % liegt, wurden in Klagenfurt jeweils nur 38 % mit Katecholaminen und EKs behandelt. Die PatientInnen aus Graz wurden am öftesten mit Katecholaminen (58 %) versorgt und die PatientInnen aus Leoben am öftesten mit EKs (79 %).

Abbildung 11: Häufigkeit der verwendeten Medikamente je nach Krankenhaus



Die Anzahl der behandelten Kinder pro Standort ist in Tabelle 7 ersichtlich.

Tabelle 7: Anzahl der behandelten Kinder pro Krankenhaus

Standort	Antibiotika	Katecholamine	Erythrozytenkonzentrat
Graz	24/24	14/24	15/24
Leoben	14/14	7/14	11/14
Klagenfurt	8/8	3/8	3/8

3.5 Geschlechterverteilung

Von den insgesamt 46 erhobenen Kindern mit NEC waren 70 % männlich. An jedem einzelnen Standort waren mehr als die Hälfte der PatientInnen männlich.

Abbildung 12: Geschlechterverteilung der NEC-PatientInnen

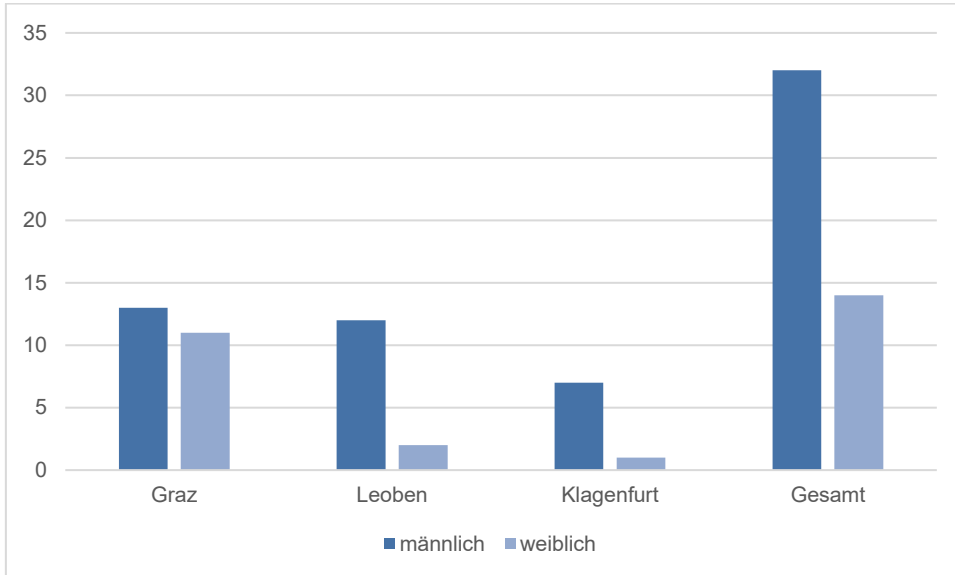


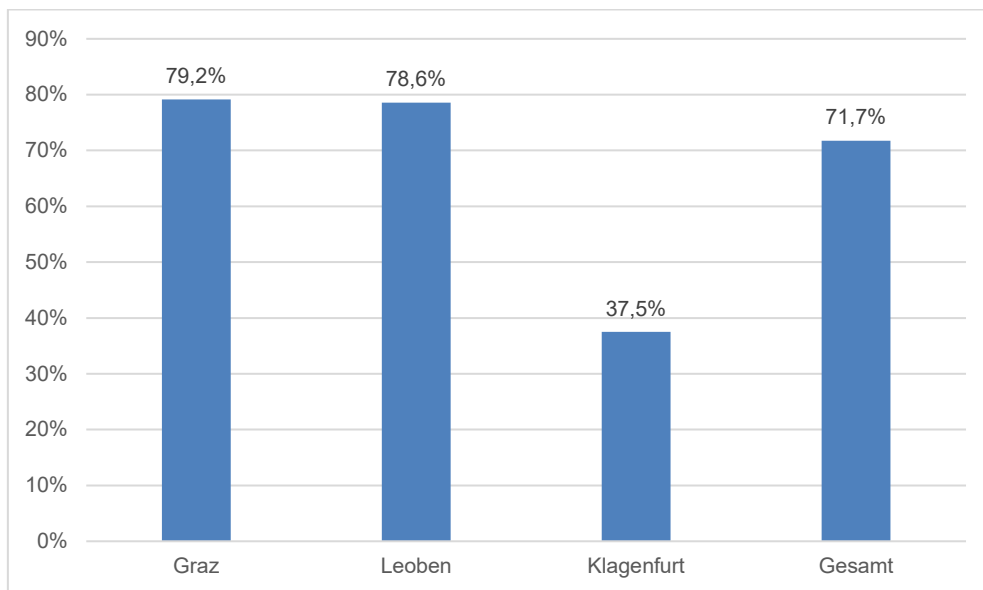
Tabelle 8: Geschlechterverteilung der NEC-PatientInnen

Geschlechterverteilung	männlich	weiblich
Graz	13 (54,2 %)	11 (45,8 %)
Leoben	12 (85,7 %)	2 (14,3 %)
Klagenfurt	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)
Gesamt	32 (69,6 %)	14 (30,4 %)

3.6 Chirurgische Versorgung

33 der 46 PatientInnen wurden operativ behandelt. Während in Graz von 24 Kindern 19 operiert wurden, waren es in Klagenfurt nur drei der insgesamt acht.

Abbildung 13: Operative Versorgung



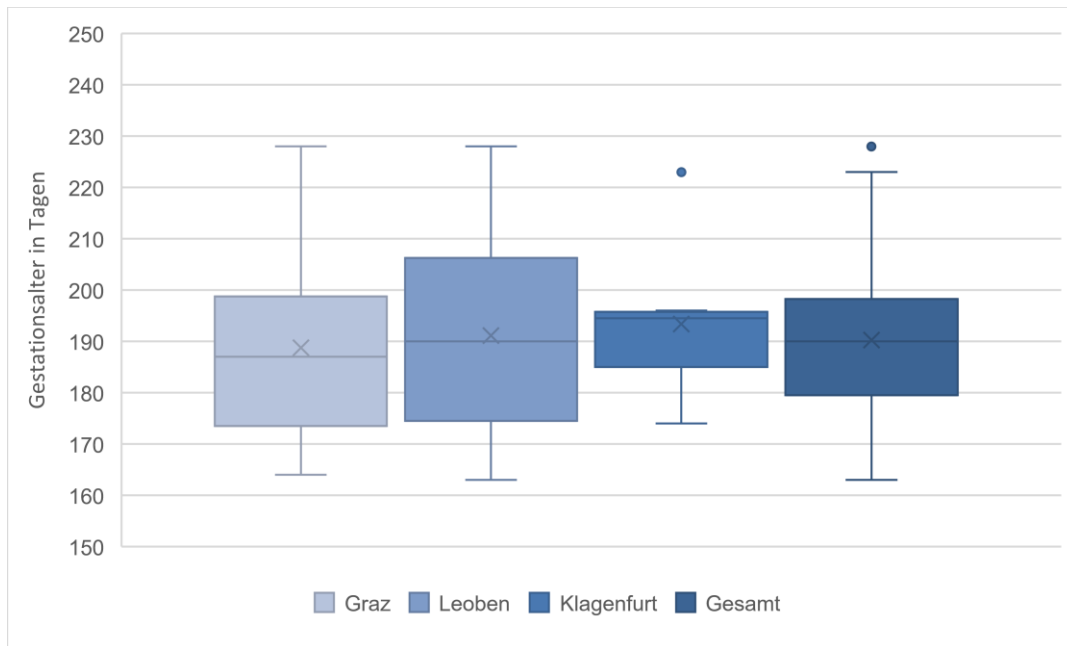
Von den verstorbenen Kindern wurde, bis auf eines, jedes operiert. Das nicht operierte Kind (GA 26+5; GG 750 g) verstarb jedoch bereits am 4. Lebenstag, stammte aus Graz, war seit der Geburt in schlechtem Allgemeinzustand und hatte zusätzlich zur NEC noch eine Early-Onset Sepsis, eine intraventrikuläre Hämorrhagie, IRDS und einen PDA.

3.7 Perinatale Daten

3.7.1 Gestationsalter

Im Schnitt betrug das Gestationsalter 190 Tage (27 SSW + 1 Tag), wobei es von 163 Tagen (23+2) bis zu 228 Tagen (32+4) reichte (median 190 Tage; SD 17 Tage). Aufgeteilt auf die jeweiligen Standorte lag der Durchschnitt in Graz bei 188,8 Tagen (26+6) (range 164 – 228; median 187; SD 16), in Leoben bei 191,1 Tagen (27+2) (range 163 – 228; median 190; SD 19) und in Klagenfurt bei 193,4 Tagen (27+4) (range 174 – 223; median 194,5; SD 14).

Abbildung 14: Gestationsalter in Tagen



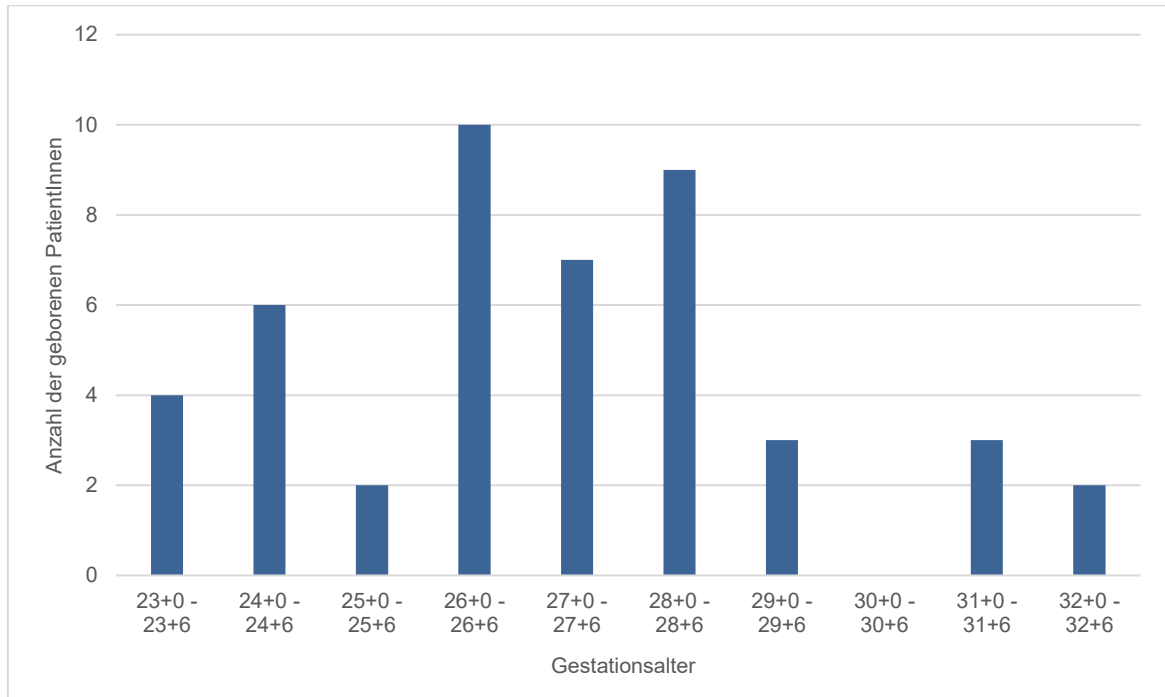
Aufgeteilt auf die vier bekannten Gruppen war zu erkennen, dass fast die gesamte Studienpopulation vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren wurde und somit extrem oder sehr früh frühgeboren ist. Mehr als die Hälfte aller Kinder mit NEC waren sogar extreme Frühgeburten und auch der Durchschnitt lag fast eine Woche unter der Obergrenze für extreme Frühgeburten.

Tabelle 9: Einteilung der Studienpopulation anhand des Gestationsalters

Gruppen	SSW	Anzahl	Prozent
Late preterm	34+0 bis 36+6	0	0 %
Moderate preterm	32+0 bis 33+6	2	4,3 %
Very preterm	28+0 bis 31+6	15	32,6 %
Extreme preterm	< 28+0	29	63,0 %

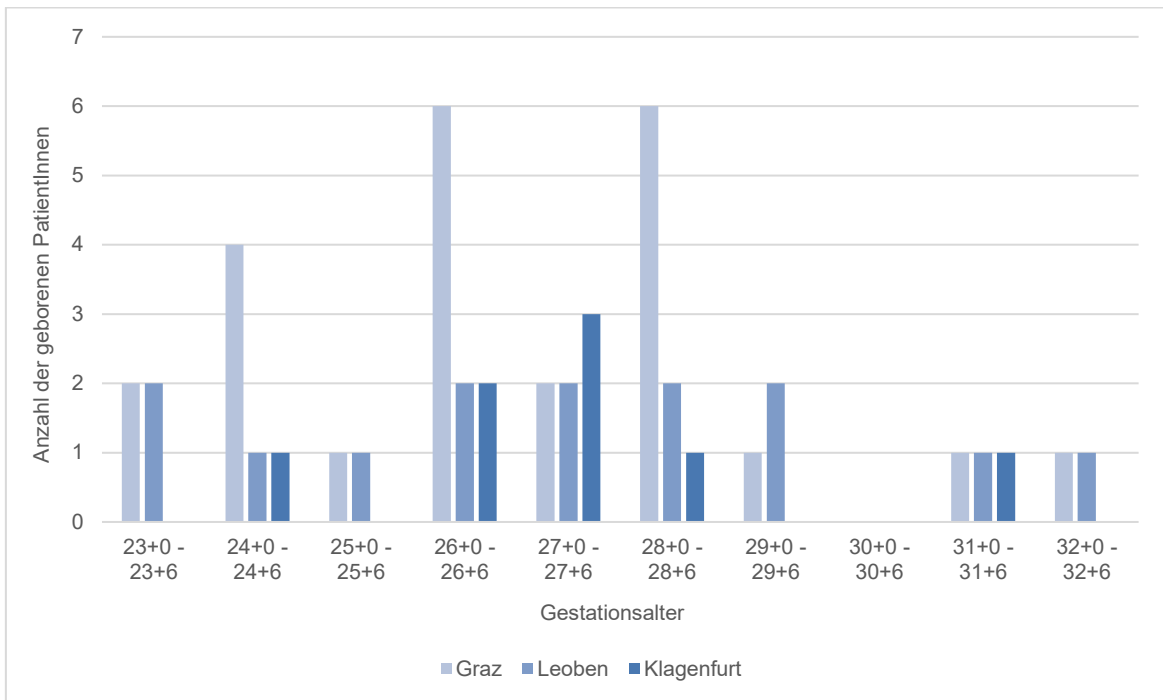
Die meisten Kinder wurden in der 27. SSW (26+0 – 26+6) geboren und kein einziges in der 31. SSW (30+0 – 30+6). Die genaue Aufteilung ist der Abbildung 15 zu entnehmen.

Abbildung 15: Anzahl der geborenen PatientInnen pro SSW der gesamten Studienpopulation



Obwohl Leoben insgesamt nur 14 PatientInnen mit NEC hatte, teilten sich diese so auf, dass in jeder SSW mindestens ein Kind geboren wurde (ausgenommen 31. SSW). Mit einer deutlich höheren PatientInnenanzahl ist Graz – mit Ausnahme der 31. SSW (30+0 – 30+6) – ebenfalls in jeder SSW vertreten. Mit jeweils sieben PatientInnen aus Graz stechen besonders die 27. SSW (26+0 – 26+6) und die 29. SSW (28+0 – 28+6) hervor. In Klagenfurt dagegen teilten sich die acht PatientInnen auf lediglich fünf verschiedene SSW auf.

Abbildung 16: Anzahl der geborenen PatientInnen pro SSW an den einzelnen Standorten



3.7.2 Geburtsgewicht

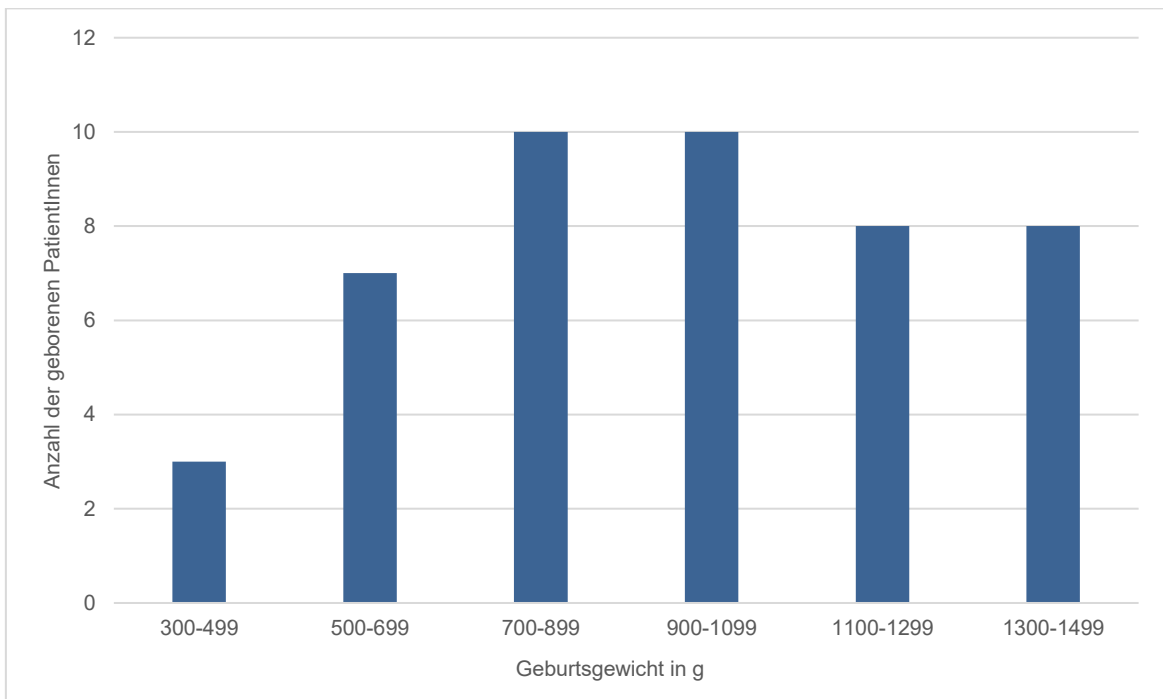
Das Geburtsgewicht betrug durchschnittlich 939 g (range 370 g – 1496 g; median 936,5 g; SD 296 g). In Graz waren die Kinder mit 865 g im Schnitt am leichtesten (range 370 g – 1496 g; median 845 g; SD 297 g) und in Klagenfurt mit 1068 g am schwersten (range 690 g – 1460 g; median 948 g; SD 262 g). Das Kind mit dem geringsten GG, welches bei Entlassung aus dem Krankenhaus noch lebte, hatte exakt 500 g und wurde in Leoben geboren.

Abbildung 17: Geburtsgewicht (in Gramm)



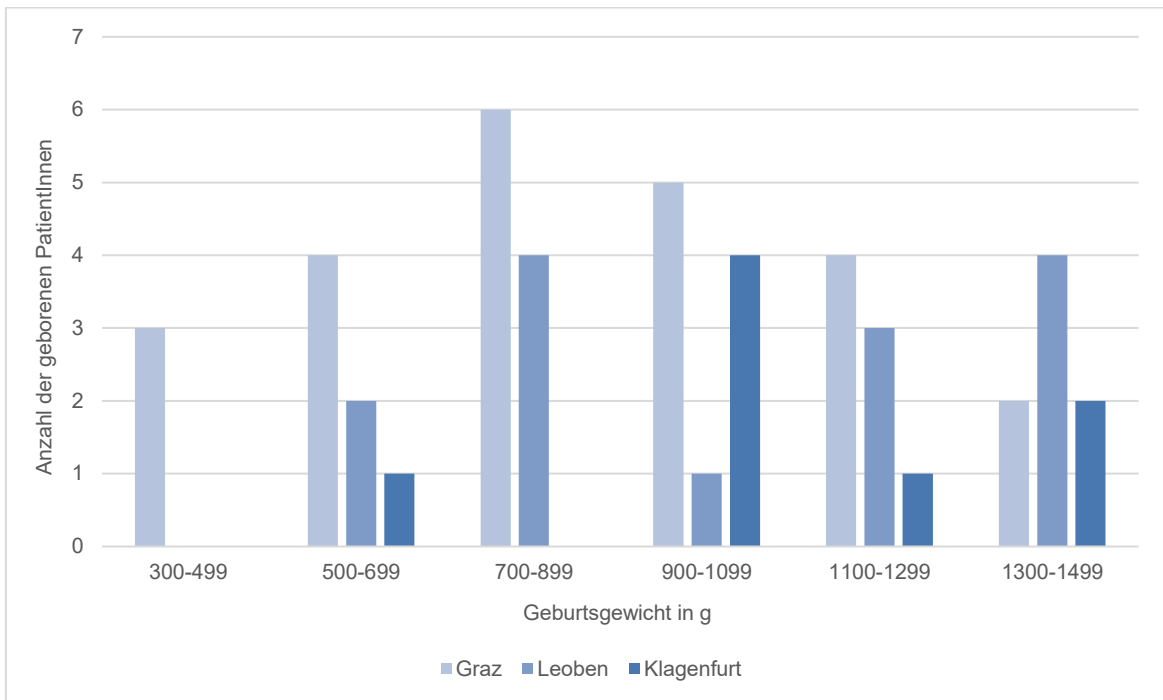
Die Verteilung des Geburtsgewichts aller Kinder in 200 g Schritten ist in Abbildung 18 zu sehen.

Abbildung 18: Anzahl der PatientInnen je nach GG der gesamten Studienpopulation



Alle Kinder unter 500 g GG und insgesamt sieben der acht Kinder mit dem geringsten GG stammten aus Graz.

Abbildung 19: Anzahl der PatientInnen je nach GG pro Standorten



3.7.3 Kaiserschnitt

Von den 46 Kinder, welche eine NEC entwickelten, konnte bei 45 die Geburtsart erhoben werden. 42 davon (93 %) wurden per Kaiserschnitt geboren. Das einzige Kind, von dem die Art der Geburt nicht erhoben werden konnte, stammte aus Leoben. Alle Kinder von Leoben und Klagenfurt, bei denen die Geburtsart erhoben werden konnte, wurden per Kaiserschnitt geboren.

Tabelle 10: Kaiserschnitte pro Krankenhaus

Standort	Anzahl	Prozent
Graz	21/24	88 %
Leoben	13/13	100 %
Klagenfurt	8/8	100 %
Gesamt	42/45	93 %

3.7.4 Apgar-Score

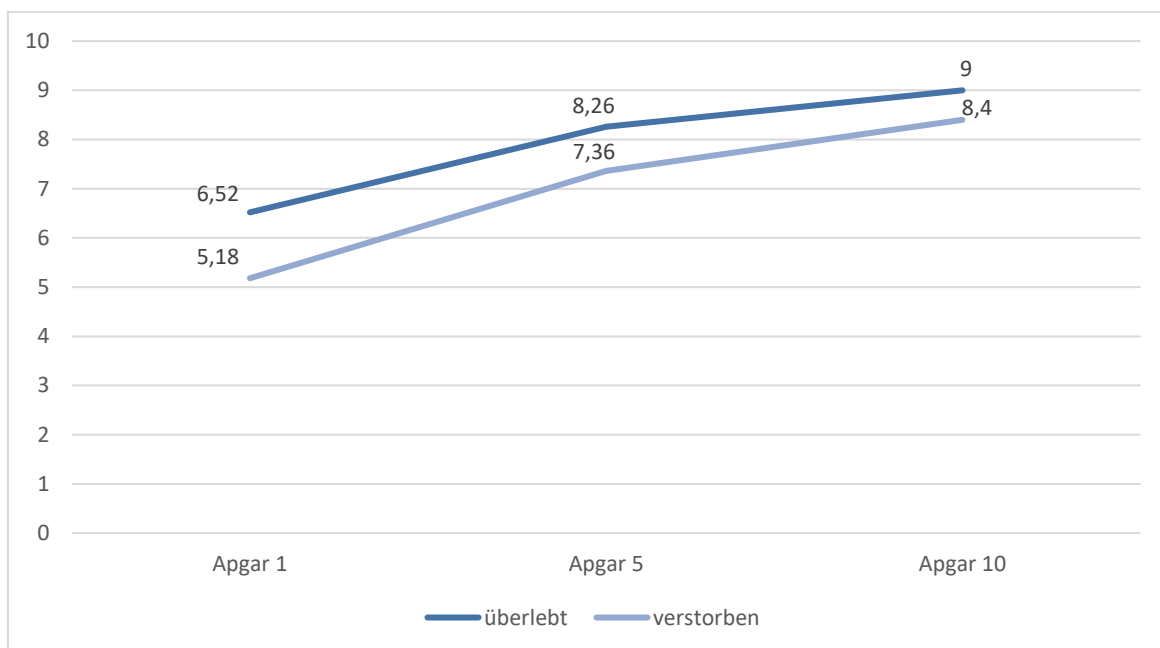
Der Apgar-Score konnte bei 40 der 46 PatientInnen erhoben werden. Bei zwei weiteren PatientInnen konnte der Wert nach 1 und 5 Minuten evaluiert werden, jedoch nicht nach 10 Minuten. In Graz und in Klagenfurt konnten von jedem Kind alle Werte retrospektiv ermittelt werden. In Leoben konnte von den 14 Kindern bei vier retrospektiv kein Wert ermittelt werden und bei zwei weiteren fehlte der 10-Minuten-Wert.

Tabelle 11: Durchschnittliche Apgar-Werte

Apgar-Score	Apgar 1	Apgar 5	Apgar 10
Graz	6,08	8,08	8,75
Leoben	6,80	8,10	9,38
Klagenfurt	5,63	7,75	8,63
Gesamt	6,17	8,02	8,85

Aufgeteilt auf PatientInnen, welche den stationären Aufenthalt überlebten und jenen, die verstorben sind, lässt sich ein Unterschied von ungefähr einem Punkt im Apgar-Score erkennen (Abbildung 20).

Abbildung 20: Vergleich der Apgar-Werte von überlebenden und verstorbenen PatientInnen in der gesamten Studienpopulation



3.8 PPROM und AIS

In der gesamten Studienpopulation konnte in keinem einzigen Fall ein Amnioninfektionssyndrom beschrieben werden. Ein vorzeitiger Blasensprung wurde retrospektiv insgesamt bei neun PatientInnen (20 %) erhoben.

Tabelle 12: Häufigkeit der PPROM in den einzelnen Spitälern

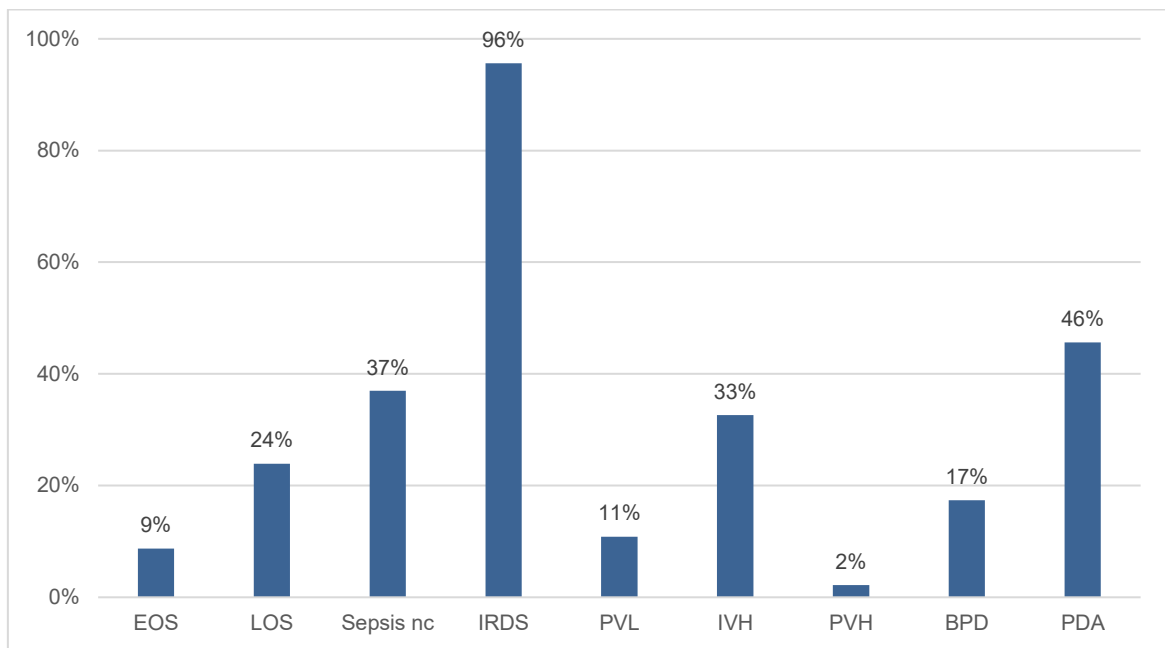
Standort	Anzahl	Prozent
Graz	5	21 %
Leoben	3	21 %
Klagenfurt	1	13 %

Von allen PatientInnen mit PPROM wurden acht operiert und nur eine rein konservativ behandelt. Dies entspricht 89 % verglichen mit 67,6 % bei PatientInnen ohne PPROM. Es sind jedoch nur zwei PatientInnen verstorben (22 %), während in der Population ohne vorzeitigem Blasensprung 30 % verstorben sind.

3.9 Diagnosen

Insgesamt wurden neun Nebendiagnosen zur NEC erhoben. Bei 44 von 46 PatientInnen und somit am häufigsten wurde IRDS diagnostiziert. Der PDA (21 von 46 PatientInnen) wurde ebenfalls häufig als Nebendiagnose gestellt. Am seltensten – nur bei einem männlichen Patienten – wurde die PVH erhoben. Eine Sepsis wurde 32-mal erhoben, wobei diese auf EOS, LOS und Sepsis non classified (nc) unterteilt wurde. Bei 17 PatientInnen konnte die Sepsis retrospektiv weder als EOS noch als LOS identifiziert werden, sodass diese als Sepsis nc klassifiziert wurde. Bei einem Kind wurde sowohl eine EOS als auch eine LOS diagnostiziert. Bei einem weiteren wurden eine LOS und eine Sepsis nc beschrieben. In Summe hatten 30 verschiedene Kinder im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes eine Sepsis.

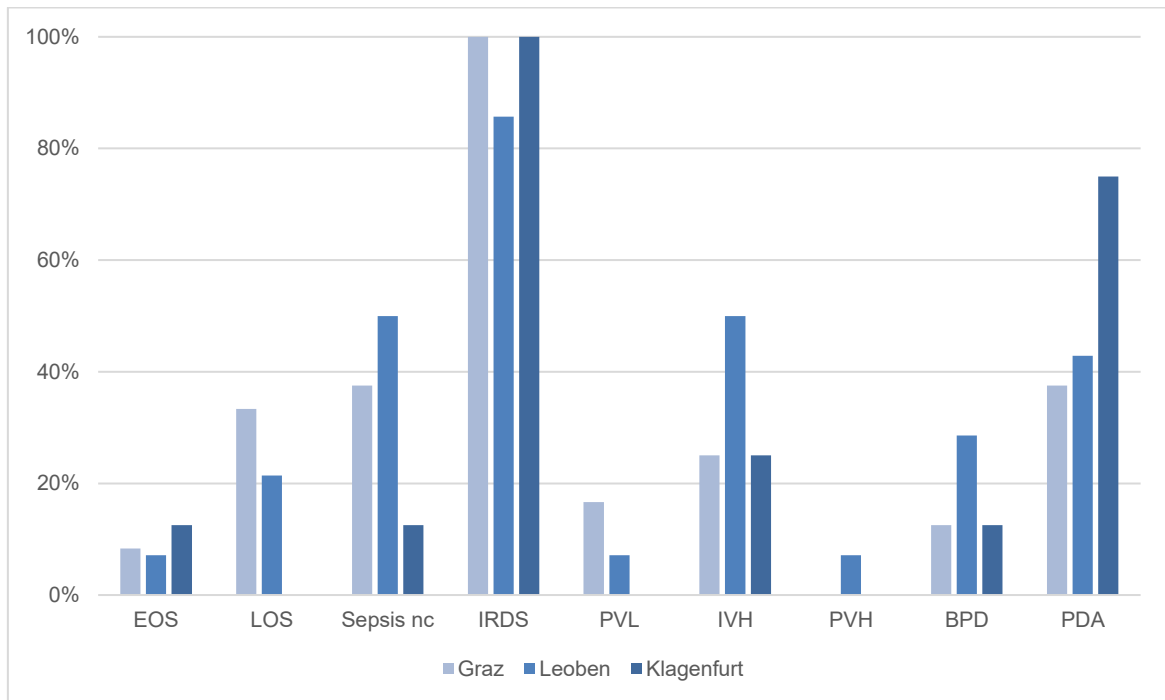
Abbildung 21: Häufigkeit der Diagnosen in der gesamten Studienpopulation



Aufgeteilt auf die jeweiligen Standorte konnten teilweise sehr unterschiedliche Häufigkeiten der Nebendiagnosen erhoben werden. In Graz und Klagenfurt wurde bei jedem Kind ein IRDS diagnostiziert, während in Leoben zwei PatientInnen keines hatten. In Klagenfurt wurde keine einzige LOS beschrieben, während diese in Graz bei jedem dritten Kind (33 %) mit NEC diagnostiziert wurde. Die nicht zuteilbare Sepsis nc wurde in Leoben bei der Hälfte der PatientInnen erhoben (50 %), während sie in Klagenfurt nur bei 13 % zu erheben war. Auch die IVH wurde in Leoben ebenfalls mit 50 % am häufigsten diagnostiziert, während in Graz und Klagenfurt nur halb so viele Kinder an einer IVH litten (jeweils 25 %). Eine BPD wurde insgesamt bei acht PatientInnen erhoben. In Leoben hatte fast ein Drittel der Kinder eine BPD (29 %), während in Graz und in Klagenfurt nur bei 13 % der Kinder eine BPD erhoben wurde.

Der einzige Fall von PVH wurde bei einem Jungen in Leoben (26+1; 1100 g) diagnostiziert. Dieser hatte zusätzlich ein IRDS, eine IVH, eine Sepsis nc und einen PDA. Aufgrund der NEC wurde der Junge operiert und ist nach insgesamt einem Lebensmonat verstorben.

Abbildung 22: Aufteilung der einzelnen Diagnosen nach Standort

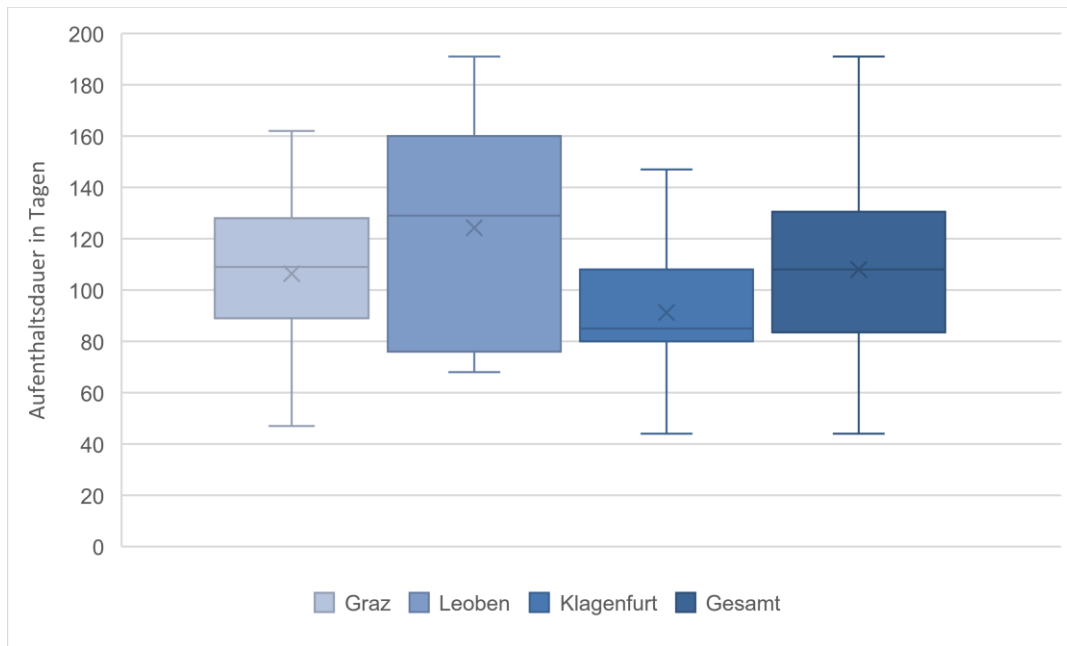


3.10 Aufenthaltsdauer

Die mittlere Aufenthaltsdauer der bei Entlassung noch lebenden PatientInnen betrug 108 Tage (range 44 – 191; median 108; SD 35). Je nach Krankenhaus wurden unterschiedliche Zahlen gefunden. So waren in Klagenfurt (91 Tage; range 44 – 147; median 85; SD 31) die PatientInnen im Schnitt über 30 Tage kürzer stationär in Behandlung als in Leoben (124 Tage; range 68 – 191; median 129; SD 43). Graz lag mit 106 Tagen (range 47 – 162; median 109; SD 29) ebenfalls noch knapp unter dem allgemeinen Schnitt. Statistisch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Am kürzesten war ein Patient in Klagenfurt mit 44 Tagen in stationärer Behandlung. Am längsten ein Patient aus Leoben mit 191 Tagen. Obwohl nur neun der 33 PatientInnen, welche den Aufenthalt überlebten, aus Leoben stammen, wurden die zwei mit der längsten Aufenthaltsdauer und vier der fünf am längsten stationär behandelten Kinder ebendort geboren.

Abbildung 23: Aufenthaltsdauer (in Tagen) von den bei der Entlassung lebenden PatientInnen



Von den insgesamt 33 PatientInnen, die den stationären Aufenthalt überlebten, wurden 21 operiert und zwölf rein konservativ behandelt. Die PatientInnen, welche keine chirurgische Versorgung benötigten, waren im Schnitt 40 Tage kürzer im Spital. Der größte Unterschied konnte mit über 50 Tagen Differenz in Klagenfurt gefunden werden. Den längsten stationären Aufenthalt, ohne eine Operation gehabt zu haben, hatte mit 131 Tagen ein Patient aus Leoben.

Tabelle 13: Durchschnittliche Aufenthaltsdauer (in Tagen) von nicht operierten und operierten PatientInnen, die den stationären Aufenthalt überlebten

Standort	OP nein	OP ja
Graz	84,8	113,0
Leoben	89,7	141,5
Klagenfurt	76,8	127,5
Gesamt	82,7	122,5

3.11 Alter der Mutter

Das durchschnittliche Alter einer Mutter, deren Kind eine NEC entwickelte, betrug 31 Jahre (range 18 – 40; median 31; SD 6,4). In Graz konnte von 22 der 24 Mütter das Alter erhoben werden (91,7 %), in Leoben nur von vier der 14 Mütter (28,6 %) und in Klagenfurt war von jeder Mutter das Alter bekannt (100 %). Im Schnitt waren die Mütter in Graz mit 29 Jahren am jüngsten (range 18 – 39; median 28; SD 6,1), während in Klagenfurt mit 36 Jahren (range 31 – 40; median 37,5; SD 4) das Durchschnittsalter deutlich über dem allgemeinen Durchschnitt lag. Somit war das Alter der Mütter in Klagenfurt signifikant höher als in Graz ($p = 0,0017$). Leoben lag mit 31 Jahren genau im Durchschnitt der Studienpopulation (range 23 – 37; median 32,5; SD 6,0).

Mit 31 Jahren war die jüngste Mutter in Klagenfurt zwei Jahre älter als der Durchschnitt in Graz. Die älteste Mutter brachte mit 40 Jahren ebenfalls in Klagenfurt ihr Kind zur Welt. Beim Maximalwert konnte an den unterschiedlichen Standorten kein großer Unterschied beobachtet werden (Graz: 39 Jahre, Leoben: 37 Jahre, Klagenfurt: 40 Jahre).

Abbildung 24: Alter der Mütter



3.12 Mehrlinge

Von 45 erhobenen Kindern wurden insgesamt 17 (38 %) als Mehrlinge geboren. Aufgeteilt auf Graz (42 %), Leoben (31 %) und Klagenfurt (38 %) wurden ähnliche Zahlen beobachtet. Bei einem Kind war nicht bekannt, ob es als Einling oder Mehrling geboren wurde.

4 Diskussion

4.1 Hauptzielgröße

Das Ziel der Studie war es zu evaluieren, wie die Inzidenz bei frühgeborenen Kindern mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g in Graz und den beiden anderen neonatologischen Intensivstationen, Leoben und Klagenfurt, im südlichen Österreich im internationalen Vergleich liegt und ob Unterschiede festzustellen sind. Die ausgewerteten Daten wurden für den Zeitraum von 2007 bis 2016 erhoben und beinhalten alle Kinder mit der Diagnose Nekrotisierende Enterokolitis bei < 1500 g Geburtsgewicht.

In den Jahren von 2007 bis 2016 konnte im südlichen Österreich eine durchschnittliche Inzidenz der NEC von 2,9 % ermittelt werden. Diese liegt deutlich unter den internationalen, in der Literatur beschriebenen Inzidenzen von 7 bis 11 % (15,32-34). An der neonatologischen Intensivstation in Graz wurde eine Inzidenz von 2,7 % erhoben. Diese ist zwar klar über dem vor zehn Jahren evaluierten Wert von 0,7 % (36), jedoch noch deutlich unter den beschriebenen Werten in der Literatur. Der Unterschied zur Arbeit von Schmölzer et al aus 2006 liegt in erster Linie am Design. So wurden damals nur Kinder einbezogen welche ausschließlich an der Neonatologie Graz versorgt wurden, beziehungsweise innerhalb der ersten 28 Lebenstage zutransferiert wurden. Außerdem war die Studienpopulation bei Schmölzer deutlich geringer als bei der vorliegenden Arbeit (405 vs. 1565 Kinder). Auffällig zeigt sich weiterhin, dass die geringste Inzidenz mit 2,2 % in Klagenfurt erhoben wurde, während in Leoben, bei einer ähnlichen Gesamtzahl von Kindern mit < 1500 g Geburtsgewicht, mit 4,6 % die höchste Inzidenz der drei Standorte errechnet wurde.

Im Studienzeitraum wurden an den Standorten in Graz und Klagenfurt zur Prophylaxe einer NEC Probiotika verabreicht. Einzig am Standort in Leoben wurden diese nicht zur Prophylaxe verwendet. (65) In einem Cochrane Review aus dem Jahr 2014 wurden Ergebnisse von mehreren Studien erhoben und dabei die NEC-Inzidenz zwischen Kindern, welche prophylaktisch Probiotika erhielten, mit einer Kontrollgruppe, welche keine Probiotika bekamen, verglichen (siehe Tabelle 14). (61)

Tabelle 14: Vergleich der NEC-Inzidenz zwischen Probiotika und Kontrollgruppe (Neugeborene < 1500g); aus (61)

Studie	Probiotika	Kontrollgruppe
Al-Hosni 2012 (66)	4,0 % (2/50)	3,9 % (2/51)
Bin-Nun 2005 (67)	1,4 % (1/72)	13,7 % (10/73)
Braga 2011 (68)	0,0 % (0/119)	3,6 % (4/112)
Dani 2002 (69)	1,4 % (4/295)	2,8 % (8/290)
Demirel 2013 (70)	4,4 % (6/135)	5,1 % (7/136)
Fernandez-Carrocera 2013 (71)	8,0 % (6/75)	16,0 % (12/75)
Kitajima 1997 (72)	0,0 % (0/45)	0,0 % (0/46)
Lin 2005 (73)	1,1 % (2/180)	5,3 % (10/187)
Lin 2008 (74)	1,8 % (4/217)	6,5 % (14/217)
Manzoni 2006 (75)	2,6 % (1/39)	7,3 % (3/41)
Manzoni 2009 (76)	0,0 % (0/151)	6,0 % (10/168)
Mihatsch 2010 (77)	2,2 % (2/91)	4,5 % (4/89)
ProPreams 2013 (78)	2,0 % (11/548)	4,4 % (24/551)
Rojas 2012 (79)	3,4 % (6/176)	5,4 % (10/184)
Rougé 2009 (80)	4,4 % (2/45)	2,0 % (1/49)
Samanta 2009 (81)	5,5 % (5/91)	15,8 % (15/95)
Sari 2010 (82)	5,5 % (6/110)	9,0 % (10/111)
Gesamt	2,4 % (58/2439)	5,8 % (144/2475)

Wie bei diesem Review zu erkennen ist, war die Inzidenz bei Spitälern, welche Probiotika verwendeten, deutlich geringer als in der Kontrollgruppe. In unserer Arbeit konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied bei der Inzidenz zwischen Graz und Klagenfurt, den Krankenhäusern welche Probiotika als Prophylaxe verwenden und Leoben, wo prophylaktisch keine Probiotika gegeben werden, berechnet werden ($p < 0,05$). Somit wird auch anhand der vorliegenden Arbeit die Gabe von Probiotika zur NEC-Prophylaxe empfohlen.

Im deutschsprachigen Raum ist nur wenig Literatur zur Inzidenz der NEC zu finden. In den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wird die Inzidenz der operierten Fälle mit 2 bis 4 % angegeben, ist jedoch nicht mit der vorliegenden Studie vergleichbar, da die konservativ behandelten Fälle nicht inkludiert wurden (83).

4.2 Nebenzielgrößen

In der Literatur wird eine Mortalität von 28 bis 32 % beschrieben (49,50). Die Mortalität in unserer Studienpopulation lag mit 28 % im unteren Bereich, schwankte jedoch von 13 % in Klagenfurt bis zu 36 % in Leoben. Die niedrige Mortalität in Klagenfurt ist einerseits auf die niedrige Gesamtanzahl von NEC-PatientInnen (acht) im erfassten Zeitraum, und andererseits auf die Tatsache zurückzuführen, dass in Klagenfurt, weniger Kinder mit extremely low birth weight (< 1000 g) versorgt wurden, wodurch die Aussagekraft einschränkt ist. Die Gesamtanzahl der NEC-PatientInnen war in Graz mit 24 PatientInnen deutlich höher als an den beiden anderen Standorten. In Graz wurde mit 29% eine Mortalität evaluiert, wie sie in der Literatur beschrieben ist. Des Weiteren wurden an diesem Standort auch die Kinder mit dem niedrigsten Geburtsgewicht aus der gesamten Studienpopulation geboren und versorgt. Würde man jene Kinder exkludieren, die ein GG von unter 600 g haben, ergibt sich ebenfalls eine vergleichsweise niedrige Mortalität von 15 % anstatt der beschriebenen 29 %.

In einer Studie von Holman aus dem Jahr 1997 wird beschrieben, dass männliche Neugeborene mit VLBW ein höheres Risiko haben, an einer NEC zu versterben, als weibliche (35). In der vorliegenden Arbeit wurden konträre Ergebnisse dazu ermittelt. So sind insgesamt 43 % der weiblichen NEC-PatientInnen verstorben und nur 22 % der männlichen. In Graz hat sogar nur knapp über die Hälfte der Patientinnen mit der Diagnose NEC den stationären Aufenthalt überlebt (54 %), im Vergleich zu 85 % der männlichen Patienten.

Die Mortalitätsrate der NEC bei Kindern mit VLBW verringert sich laut Fitzgibbons mit ansteigendem Geburtsgewicht, welches dieser in vier Gruppen zu je 250 g unterteilt (51). In unserer Studie konnte dies nicht bestätigt werden, da die geringste Mortalität mit 7 % bei Kindern mit einem GG von 751 bis 1000 g gefunden wurde. Anschließend stieg sie wieder auf 25 % bei Kindern mit 1001 – 1250 g GG an. Bei 1251 – 1500 g GG wird in der Literatur eine Mortalität von nur 16 % angegeben, während im Zuge unserer Arbeit mit 33 % nur der mittlere der fünf Werte erhoben wurde. Sowohl in der Arbeit von Fitzgibbons als auch in der vorliegenden wurden die höchsten Mortalitätsraten in der Gruppe mit dem geringsten GG gefunden (501 – 750 g). Die unterschiedlichen Mortalitätsraten bezüglich des GG erklären sich vor allem durch die geringe Anzahl der Studienpopulation in der vorliegenden Arbeit. Bei insgesamt 13 verstorbenen PatientInnen, erlangt jeder einzelne Todesfall deutlich mehr Gewicht als in einer größeren Studienpopulation.

Die beiden einzigen Kinder, welcher in unserer Studie nicht mechanisch mittels SIMV beatmet werden mussten, waren grundsätzlich „gesund“ und hatten nur IRDS als Nebendiagnose. Guthrie 2003 und Carter 2009 erkannten in ihren Arbeiten, dass die mechanische Beatmung ein Risikofaktor für die Entwicklung einer NEC ist (84,85). Dies konnte in unserer Arbeit nicht erkannt werden, da keine Vergleichswerte zu Kindern ohne NEC erhoben wurden. Jedoch war die Zahl mit 96 %, welche eine mechanische Beatmung benötigten, sehr hoch. Dabei wäre es notwendig zu unterscheiden, ob die SIMV vor oder nach der Diagnosestellung benötigt wurde.

Die Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate zeigt keinen Zusammenhang damit, ob ein PatientIn operiert wurde oder nicht. So erhielten 64 % der PatientInnen, die operiert wurden und 62 %, die nicht operiert wurden, EKs. Bei der Gabe von Katecholaminen gab es mit 64 % bei den operierten und 23 % bei den konservativ versorgten PatientInnen einen Unterschied. Im Krankenhaus Klagenfurt gab es nicht nur die geringste Inzidenz aller Standorte, sondern es wurden ebenso am seltensten EKs und Katecholamine verabreicht. Auch bei Mortalität, Anzahl der operierten Kinder, Nebendiagnosen und Aufenthaltsdauer hatte das Spital in Klagenfurt die niedrigsten Werte. Dies lässt sich vermutlich auf das, im Vergleich zu den beiden anderen Standorten, deutlich höhere durchschnittliche Geburtsgewicht zurückführen. Jedoch schmälert auch die geringe Anzahl an gesamten PatientInnen in Klagenfurt die Aussagekraft.

Bezüglich der Geschlechterverteilung schrieb Holman 1997, dass es keine Unterschiede gibt (35). In einem neueren Review von Samuels aus dem Jahr 2017 wird bei zwölf verschiedenen Studien ein männlicher Anteil von 49 bis 55 % bei NEC-PatientInnen beschrieben. 49 % wird nur in einer Studie erwähnt, während bei neun der Wert über 50 % liegt und somit das männliche Geschlecht leicht gehäuft vorkommt. (86) Auch Carter beschreibt mit 53,7 % einen höheren Anteil an männlichen Patienten (85). Im Gegensatz dazu waren in unserer Studie mit 70 % mehr als zwei Drittel aller PatientInnen männlich, wobei in Graz mit 13 männlichen (54 %) und elf weiblichen Kindern (46 %) noch der geringste prozentuelle Unterschied vorgefunden wurde. Trotz dieses großen Geschlechterunterschieds in der Studienpopulation müsste man eine größere PatientInnengruppe über mehrere Jahrzehnte beobachten, um zu sehen, ob sich die Zahlen relativieren oder ob es tatsächlich einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur rezenten Literatur gibt.

In der Literatur werden sehr unterschiedliche Zahlen zum prozentuellen Anteil der operativ behandelten PatientInnen beschrieben. Guthrie beschrieb im Jahr 2003, dass 37 % der NEC-PatientInnen chirurgisch versorgt wurden (84), während bei Guillet 2006 ungefähr die Hälfte der PatientInnen operiert wurde (32). Lee aus dem Jahr 2003 und Holman im Jahr 2006 geben keine exakten Zahlen an und beschreiben beide, dass eine chirurgische Versorgung in ungefähr 20 bis 70 % der Fälle notwendig ist (87,88). In der vorliegenden Studie wurde eine chirurgische Versorgung in durchschnittlich 72 % der Fälle durchgeführt, was somit knapp oberhalb der in der Literatur beschriebenen Höchstwerte liegt. Mit beinahe 80 % operativ versorgten PatientInnen, liegt vor allem Graz darüber. Nur Klagenfurt liegt mit 37,5 % operierten PatientInnen deutlich unter dem Schnitt der vorliegenden Studie und auch im Vergleich mit der Literatur im unteren Bereich. In Klagenfurt kann dies wiederum an der kleineren PatientInnenanzahl liegen. Des Weiteren haben die Kinder hier weniger Nebendiagnosen und weisen ein höheres durchschnittliches GG auf. Aufgrund der geringeren Versorgungsstufe des Krankenhauses wurden alle Kinder von Leoben, bei denen sich der Zustand deutlich verschlechterte, nach Graz transferiert. In Graz dürften die hohen Zahlen an der raschen Möglichkeit eine Operation durchzuführen, liegen.

Beim Gestationsalter wurden in unserer Arbeit sehr ähnliche Durchschnittswerte an den drei Standorten erhoben. In der Literatur ist bei Llanos ersichtlich, dass die höchste NEC-Inzidenz zwischen der 26. SSW und der 33. SSW vorliegt (38). In unserer Studie wird zwar nicht die Inzidenz anhand der SSW berechnet, jedoch wurden die meisten Kinder, welche eine NEC entwickeln, zwischen der 27. und der 29. SSW geboren. Über 95 % der Kinder wurden vor der 32. SSW geboren und sind somit sehr früh oder extrem früh frühgeboren. Hier gilt es zu erwähnen, dass dies vor allem darauf fußt, dass keine Kinder > 1500 g berücksichtigt wurden. Es bestätigt jedoch auch, dass das Risiko an einer NEC zu erkranken indirekt proportional zum GA ist.

Im Durchschnitt betrug das Geburtsgewicht 939 g, wobei zwischen den Durchschnitten aus Graz und Klagenfurt mehr als 200 g lagen. Da in Graz sieben der acht Kinder mit dem niedrigsten GG geboren wurden, müssen die Daten von diesem Standort in Relation zum niedrigen GG der Kinder, welches mit einer höheren Mortalität und Morbidität einhergeht, gesehen werden.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei den drei vaginalen Geburten bei 842 g und war somit mehr als 100 g unter dem Durchschnitt, welcher bei Kaiserschnitten erhoben wurde (952 g). Son fand in einer Studie 2016 heraus, dass es zwischen vaginaler Geburt und Kaiserschnitt keinen Unterschied in der Inzidenz gibt (89). Dies konnte in unserer Arbeit nicht untersucht werden, da die Geburtsart von nicht mit NEC diagnostizierten Kindern, nicht miterhoben wurde. In Bezug auf die Mortalität, Morbidität, oder andere Parameter konnten in unserer Studie keine Unterschiede entdeckt werden. Jedoch war die Anzahl der vaginalen Geburten sehr gering, wodurch die Aussagekraft wiederum eingeschränkt ist.

In einer Studie von Zampieri wurde ermittelt, dass die Mortalität bei Kindern mit NEC mit einem niedrigeren Apgar-Wert nach 1 Minute verbunden ist (90). In unserer Arbeit konnte dieses Ergebnis bestätigt werden. Zwischen den überlebenden und den verstorbenen PatientInnen wurde beim 1-Minuten-Wert ein Unterschied von über einem Punkt erhoben. Im weiteren Verlauf näherten sich diese etwas an, sodass beim Apgar-Wert nach 5 Minuten 0,9 Punkte Unterschied ermittelt wurden und nach 10 Minuten noch eine Differenz von 0,6 Punkten bestand. Der Wert der Kinder, die den Aufenthalt nicht überlebten, lag jedoch immer unter dem der Überlebenden.

Ein vorzeitiger Blasensprung (PPROM) ist laut Literatur für 25 bis 30 % aller Frühgeburten verantwortlich (4). In einer weiteren Studie wird beschrieben, dass Neugeborene, welche einen unkomplizierten PPRÖM in der Vorgeschichte haben, im Vergleich mit Kindern, welche spontan frühgeboren werden, eine höhere Mortalität aufweisen und ein größeres Risiko haben, an einer NEC oder auch anderen neonatalen Erkrankungen zu erkranken (91). In unserer Studie konnte dies jedoch nicht bestätigt werden. Es wurde nur bei 20 % ein PPRÖM berichtet und die Mortalität lag mit 22 % bei PatientInnen mit PPRÖM unter jenen ohne PPRÖM (30 %). Da jedoch nur eine sehr geringe Anzahl an Kindern einen PPRÖM aufwies, ist die Aussagekraft bezogen auf die niedrigere Mortalität eingeschränkt. Durch weitere Studien wäre es notwendig herauszufinden, ob ein PPRÖM im südlichen Österreich generell seltener ist als in der internationalen Literatur beschrieben.

Die Verteilung der Nebendiagnosen in unserer Studienpopulation ist beinahe ident mit jener, welche in der Literatur bei frühen Frühgeburten mit VLBW beschrieben wird (15). Größere Unterschiede werden nur bei folgenden Erkrankungen gefunden: Die BPD tritt in der vorliegenden Studie mit nur 17 % deutlich seltener auf, im Vergleich zu 42 % bei allen Kindern mit VLBW. Auch die LOS kommt etwas seltener vor (24 % zu 36 %), während die EOS ein wenig häufiger in unserer Studie ermittelt wurde (9 % zu 2 %). (15) In unserer Studienpopulation hatte mit 37 % zudem mehr als jedeR dritte PatientIn eine Sepsis nc. Diese wurde in der Literatur bei den Kindern mit VLBW nicht evaluiert. Dahingehend zeigt unsere Arbeit, dass eine Sepsis generell in unserer Studienpopulation häufiger vorgekommen ist als in der Literatur bei der Gesamtbevölkerung mit VLBW.

Im Vergleich der drei Standorte im südlichen Österreich war die Aufenthaltsdauer von PatientInnen, welche den Aufenthalt überlebten, in Leoben mit 124 Tagen am höchsten. Beinahe 20 Tage waren die Kinder hier länger stationär als in Graz und mehr als 30 Tage länger als in Klagenfurt. Dies lässt sich möglicherweise durch das mehrfache Verlegen der PatientInnen aus Leoben erklären. Von den neun PatientInnen, die den Aufenthalt überlebten, wurden acht nach Graz transferiert und teilweise nach einiger Zeit wieder zurück nach Leoben.

2011 zitierte Neu eine Arbeit von Bisquera aus 2003, in der veröffentlicht wurde, dass Kinder, welche chirurgisch versorgt wurden, um beinahe 40 Tage länger stationär im Krankenhaus blieben, als jene, die konservativ behandelt wurden (40,56). In der vorliegenden Studie hatten die PatientInnen, die nicht operiert wurden, eine Aufenthaltsdauer von 82,7 Tage, während die chirurgisch versorgten einen stationären Aufenthalt von 122,5 Tage hatten. Somit ergibt sich ein Unterschied von exakt 40 Tagen zwischen den operierten PatientInnen (123 Tage) und jenen, die konservativ behandelt wurden (83 Tage). In Klagenfurt konnte sogar ein Unterschied von 50 Tagen zwischen den chirurgisch und konservativ versorgten PatientInnen erhoben werden. Jedoch wurden hier insgesamt nur zwei der überlebenden PatientInnen chirurgisch versorgt, sodass die Aussagekraft sehr gering ist.

Das Durchschnittsalter der Mütter unterschied sich in unserer Studie sehr stark. Vor allem in Klagenfurt, am Ort der niedrigsten Inzidenz, waren die Mütter im Schnitt sieben Jahre älter als der Durchschnitt der Mütter aus Graz und Leoben. Kanungo veröffentlichte 2011 eine Studie, in der er herausfand, dass die Inzidenz einer NEC mit ansteigendem Alter der Mutter immer geringer wird (92). Daraus lässt sich schließen, dass ein Zusammenhang mit dem deutlich höheren Alter der Mütter in Klagenfurt und der dort erhobenen, niedrigsten Inzidenz aller drei Standorte besteht.

Mehr als ein Drittel der PatientInnen in der Studie wurden als Mehrlinge geboren. Dies lässt sich vor allem dadurch erklären, dass Mehrlinge ein bekannter Risikofaktor für die Frühgeburt ist (2) und die gesamte Studienpopulation frühgeboren ist. Kirkby verglich 2010 in einer Studie die Inzidenz verschiedener Erkrankungen von frühgeborenen Mehrlingen und Einlingen. In Bezug auf die Inzidenz der NEC konnten jedoch keine Unterschiede festgestellt werden. (93)

4.3 Limitationen

Ein limitierender Faktor sind die geringen Gruppengrößen in Klagenfurt und Leoben mit eingeschränkter Aussagekraft. An diesen Standorten kann bereits ein PatientIn zu einem prozentuell merklichen Unterschied führen.

Des Weiteren wäre es interessant gewesen, die einzelnen NEC-Stadien zu erheben und auszuwerten. In der Literatur können je nach Stadium unterschiedliche Angaben zu den Parametern gefunden werden. Leider war dies in der vorliegenden Studie nicht möglich, da das Stadium nicht bei jeder Patientin/jedem Patienten angegeben wurde. In Graz und Leoben konnte bei fast keiner Patientin/keinem Patienten das Stadium in der Dokumentation gefunden werden. Lediglich in Klagenfurt war das NEC-Stadium bei allen PatientInnen bekannt.

Aufgrund der Dokumentation war es in vielen Fällen nicht möglich, den genauen Zeitpunkt der Diagnose zu erheben. Daher war es auch nicht möglich zu erheben, welche Medikamente vor Diagnosezeitpunkt verabreicht wurden und an welchem Lebenstag die Erkrankung aufgetreten war. Des Weiteren war die Nachverfolgung bei Kindern, die verlegt wurden, schwierig. In einigen Fällen war nicht genau ersichtlich, welche Diagnosen zu welchem Zeitpunkt gestellt wurden und was der Grund für die Verlegung war.

4.4 Konklusion

In dieser Studie wurde gezeigt, dass die Inzidenz der NEC im südlichen Österreich 2,9 % beträgt und in Leoben signifikant höher ist als in Graz und Klagenfurt. Leoben war auch der einzige Standort, welcher keine Probiotika als NEC-Prophylaxe verwendete. Die Inzidenz liegt zwar unter den in der Literatur bekannten Werten, ist jedoch nicht so gering, wie in einer einige Jahre zuvor veröffentlichten Studie. Die niedrigste Inzidenz wurde in Klagenfurt erhoben. Die Mortalität war an diesem Standort ebenfalls am niedrigsten. Konträr zur Literatur, wo männliche Patienten eine höhere Mortalität vorweisen, sind in dieser Studie 43 % der weiblichen NEC-PatientInnen verstorben und nur 22 % der männlichen. Eine erhöhte Mortalität geht in dieser Studie einher mit einem niedrigen Geburtsgewicht, vielen Nebendiagnosen und einem niedrigeren Apgar-Wert nach 1 Minute. Des Weiteren lässt sich ein Zusammenhang zwischen einem höheren Alter der Mutter und einer niedrigen NEC-Inzidenz erkennen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Beinder E. Frühgeburt. In: Rath W, editor. Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik, Erkrankungen, Entbindung. 2. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2010. p. 519-526.
- (2) Dudenhausen JW editor. Praktische Geburtshilfe. 21. Auflage ed. Berlin: De Gruyter; 2011.
- (3) Tielsch JM. Global Incidence of Preterm Birth. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2015;81:9-15.
- (4) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
- (5) Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet 2012 Jun 9;379(9832):2162-2172.
- (6) Siva Subramanian K. Extremely Low Birth Weight Infant. 2014; Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/979717-overview>. Accessed 03/07, 2018.
- (7) Kainer F, Steldinger R, Klosterhalfen T. Risikogeburt. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2013. p. 606-609.
- (8) Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ 2010 Jan;88(1):31-38.
- (9) Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. N Engl J Med 2010 Feb 11;362(6):529-535.
- (10) Steer PJ. The epidemiology of preterm labour--why have advances not equated to reduced incidence? BJOG 2006 Dec;113 Suppl 3:1-3.
- (11) Platt MJ. Outcomes in preterm infants. Public Health 2014 May;128(5):399-403.
- (12) Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. BJOG 2003 Apr;110 Suppl 20:30-33.
- (13) SIMPSON WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. Am J Obstet Gynecol 1957 Apr;73(4):807-815.
- (14) Ion R, Bernal AL. Smoking and Preterm Birth. Reprod Sci 2015 Aug;22(8):918-926.

- (15) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010 Sep;126(3):443-456.
- (16) Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012 Jun 9;379(9832):2151-2161.
- (17) Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* 2016 Dec 17;388(10063):3027-3035.
- (18) Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA* 2000 Aug 16;284(7):843-849.
- (19) Scheuchenegger A, Lechner E, Wiesinger-Eidenberger G, Weissensteiner M, Wagner O, Schimetta W, et al. Short-term morbidities in moderate and late preterm infants. *Klin Padiatr* 2014 Jul;226(4):216-220.
- (20) Haroon A, Ali SR, Ahmed S, Maheen H. Short-term neonatal outcome in late preterm vs. term infants. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014 Jan;24(1):34-38.
- (21) Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008 Jan 19;371(9608):261-269.
- (22) Morken NH. Preterm birth: new data on a global health priority. *Lancet* 2012 Jun 9;379(9832):2128-2130.
- (23) Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016 Apr;21(2):68-73.
- (24) Maheshwari A, Waldemar A. C. Necrotizing Enterocolitis. In: Kliegman R, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 869-871.
- (25) Obladen M. Magen-Darm-Erkrankungen. In: Maier RF, Obladen M, editors. *Neugeborenenintensivmedizin*. 9th ed. Berlin: Springer; 2017. p. 218-222.
- (26) Obladen M. Necrotizing enterocolitis--150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology* 2009;96(4):203-210.
- (27) Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol* 2013 Mar;40(1):27-51.
- (28) MIZRAHI A, BARLOW O, BERDON W, BLANC WA, SILVERMAN WA. Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants. *J Pediatr* 1965 Apr;66:697-705.

- (29) Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978 Jan;187(1):1-7.
- (30) Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr* 1987 Apr;17(4):213-288.
- (31) Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006 Oct 7;368(9543):1271-1283.
- (32) Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006 Feb;117(2):e137-42.
- (33) Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000 Nov;106(5):1070-1079.
- (34) Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002 Jul;110(1 Pt 1):143-151.
- (35) Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health* 1997 Dec;87(12):2026-2031.
- (36) Schmolzer G, Urlesberger B, Haim M, Kutschera J, Pichler G, Ritschl E, et al. Multi-modal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis: clinical report and review of literature. *Pediatr Surg Int* 2006 Jul;22(7):573-580.
- (37) Luig M, Lui K, NSW & ACT NICUS Group. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health* 2005 Apr;41(4):174-179.
- (38) Llanos AR, Moss ME, Pinzon MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002 Oct;16(4):342-349.
- (39) Kim JH. Necrotizing enterocolitis: the road to zero. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014 Feb;19(1):39-44.
- (40) Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011 Jan 20;364(3):255-264.
- (41) Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. *Acta Paediatr Suppl* 2005 Oct;94(449):100-105.
- (42) Dominguez KM, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2012 Jun;39(2):387-401.

- (43) Gregory KE, Deforge CE, Natale KM, Phillips M, Van Marter LJ. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation. *Adv Neonatal Care* 2011 Jun;11(3):155-64; quiz 165-6.
- (44) Reisinger KW, Kramer BW, Van der Zee DC, Brouwers HA, Buurman WA, van Heurn E, et al. Non-invasive serum amyloid A (SAA) measurement and plasma platelets for accurate prediction of surgical intervention in severe necrotizing enterocolitis (NEC). *PLoS One* 2014 Mar 6;9(6):e90834.
- (45) Bohnhorst B. Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013 Sep;98(5):F445-50.
- (46) Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. *Neonatology* 2014;106(4):289-295.
- (47) Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008 Jul;248(1):44-51.
- (48) Blakely ML, Lally KP, McDonald S, Brown RL, Barnhart DC, Ricketts RR, et al. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. *Ann Surg* 2005 Jun;241(6):984-9; discussion 989-94.
- (49) Thyoka M, de Coppi P, Eaton S, Khoo K, Hall NJ, Curry J, et al. Advanced necrotizing enterocolitis part 1: mortality. *Eur J Pediatr Surg* 2012 Feb;22(1):8-12.
- (50) Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg* 2014 Jun;218(6):1148-1155.
- (51) Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg* 2009 Jun;44(6):1072-5; discussion 1075-6.
- (52) Stringer MD, Brereton RJ, Drake DP, Kiely EM, Capps SN, Spitz L. Recurrent necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1993 Aug;28(8):979-981.
- (53) Thyoka M, Eaton S, Hall NJ, Drake D, Kiely E, Curry J, et al. Advanced necrotizing enterocolitis part 2: recurrence of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 2012 Feb;22(1):13-16.
- (54) van Vliet EO, de Kieviet JF, Oosterlaan J, van Elburg RM. Perinatal infections and neurodevelopmental outcome in very preterm and very low-birth-weight infants: a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2013 Jul;167(7):662-668.

- (55) Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005 Mar;115(3):696-703.
- (56) Bisquera JA, Cooper TR, Berseth CL. Impact of necrotizing enterocolitis on length of stay and hospital charges in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2002 Mar;109(3):423-428.
- (57) Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990 Dec 22-29;336(8730):1519-1523.
- (58) Brown EG, Sweet AY. Preventing necrotizing enterocolitis in neonates. *JAMA* 1978 Nov 24;240(22):2452-2454.
- (59) Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003 Mar;111(3):529-534.
- (60) Srinivasan PS, Brandler MD, D'Souza A. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2008 Mar;35(1):251-72, x.
- (61) AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 10;(4):CD005496. doi(4):CD005496.
- (62) Siu YK, Ng PC, Fung SC, Lee CH, Wong MY, Fok TF, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of oral vancomycin in prevention of necrotising enterocolitis in preterm, very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998 Sep;79(2):F105-9.
- (63) Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD000405. doi(1):CD000405.
- (64) Bell EF. Preventing necrotizing enterocolitis: what works and how safe? *Pediatrics* 2005 Jan;115(1):173-174.
- (65) Kurath-Koller S, Moissl-Eichinger C, Gorkiewicz G, Kraschl R, Kanduth C, Hopfer B, et al. Changes of intestinal microbiota composition and diversity in very low birth weight infants related to strategies of NEC prophylaxis: protocol for an observational multicentre pilot study. *Pilot Feasibility Stud* 2017 Nov 7;3:52-017-0195-y. eCollection 2017.
- (66) Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, Stewart LA, Borghese RA, Cahoon M, et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2012 Apr;32(4):253-259.
- (67) Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005 Aug;147(2):192-196.

- (68) Braga TD, da Silva GA, de Lira PI, de Carvalho Lima M. Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011 Jan;93(1):81-86.
- (69) Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate* 2002 Aug;82(2):103-108.
- (70) Demirel G, Erdeve O, Celik IH, Dilmen U. *Saccharomyces boulardii* for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized, controlled study. *Acta Paediatr* 2013 Dec;102(12):e560-5.
- (71) Fernandez-Carrocera LA, Solis-Herrera A, Cabanillas-Ayon M, Gallardo-Sarmiento RB, Garcia-Perez CS, Montano-Rodriguez R, et al. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013 Jan;98(1):F5-9.
- (72) Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Yuki N, Takayama H, Fujimura M. Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997 Mar;76(2):F101-7.
- (73) Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005 Jan;115(1):1-4.
- (74) Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008 Oct;122(4):693-700.
- (75) Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis* 2006 Jun 15;42(12):1735-1742.
- (76) Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugini L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA* 2009 Oct 7;302(13):1421-1428.
- (77) Mihatsch WA, Vossbeck S, Eikmanns B, Hoegel J, Pohlandt F. Effect of *Bifidobacterium lactis* on the incidence of nosocomial infections in very-low-birth-weight infants: a randomized controlled trial. *Neonatology* 2010;98(2):156-163.
- (78) Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirotta M, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013 Dec;132(6):1055-1062.

- (79) Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodriguez VA, Rondon MA, Bastidas JA, et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics* 2012 Nov;130(5):e1113-20.
- (80) Rouge C, Piloquet H, Butel MJ, Berger B, Rochat F, Ferraris L, et al. Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2009 Jun;89(6):1828-1835.
- (81) Samanta M, Sarkar M, Ghosh P, Ghosh J, Sinha M, Chatterjee S. Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns. *J Trop Pediatr* 2009 Apr;55(2):128-131.
- (82) Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2011 Apr;65(4):434-439.
- (83) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k-Leitlinie: Nekrotisierende Enterokolitis (NEK). 2017; Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-009l_S2k_Nekrotisierende_Enterokolitis_2018-02.pdf. Accessed 07/05, 2018.
- (84) Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol* 2003 Jun;23(4):278-285.
- (85) Carter BM, Holditch-Davis D. Risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: how race, gender, and health status contribute. *Adv Neonatal Care* 2008 Oct;8(5):285-290.
- (86) Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr* 2017 Apr 14;17:10.1186/s12887-017-0847-3.
- (87) Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003 Dec;8(6):449-459.
- (88) Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006 Nov;20(6):498-506.
- (89) Son M, Grobman WA, Miller ES. Is mode of delivery associated with the risk of necrotizing enterocolitis? *Am J Obstet Gynecol* 2016 Sep;215(3):389.e1-389.e4.
- (90) Zampieri N, Zamboni C, Camoglio FS. Necrotizing enterocolitis in multiple gestations: comparison with singletons. *Minerva Pediatr* 2012 Feb;64(1):1-6.

(91) Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, Chen R, Hadar E, Hod M, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 2011 Jan;204(1):48.e1-48.e8.

(92) Kanungo J, James A, McMillan D, Lodha A, Faucher D, Lee SK, et al. Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: a social paradox? *Obstet Gynecol* 2011 Oct;118(4):872-877.

(93) Kirkby S, Genen L, Turenne W, Dysart K. Outcomes and milestone achievement differences for very low-birth-weight multiples compared with singleton infants. *Am J Perinatol* 2010 Jun;27(6):439-444.