

Diplomarbeit

**Kann die Probiotikatherapie mit *Lactobacillus casei rhamnosus*  
Komplikationen bei intensivgepflegten Reifgeborenen  
reduzieren?**

eingereicht von

**Kathrin Leonhardt**

zur Erlangung des Akademischen Grades

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde  
Klinische Abteilung für Neonatologie**

unter der Anleitung von

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

Graz, am 24.03.2020

## ***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 24.03.2020*

*Kathrin Leonhardt eh*

## **Danksagungen**

Allen voran möchte ich ein großes Dankeschön an meinen Diplomarbeitsbetreuer Univ.-Prof. Dr. med. univ. Bernhard Resch richten. Sie haben eine unglaubliche Geduld mit mir gehabt und mich nie unter Druck gesetzt. Auch bei der Datenerhebung und bei jeglichen Fragen waren Sie mir eine große Hilfe.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen ganz besonderen Freunden, Teresa, Marie, Heschem und Bella, die mich auf dieser Reise durch das Studium begleitet und unterstützt haben. Ich verdanke euch einige Meilensteine und bin froh euch als Freunde zu haben.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken. Ich kann gar nicht in Worte fassen, wie dankbar ich euch für alles bin. Ihr habt mich immer unterstützt und nie den Glauben an mich verloren. Danke Mama und Papa, für die unzähligen “therapeutischen“, aufmunternden und motivierenden Telefonate, die Unterstützung bei all den Umzügen und dass ihr mir dieses Studium ermöglicht habt. Auch bei dir Jan möchte ich mich bedanken. Du hast mich trotz der meist großen Entfernung immer aufgebaut und warst für mich da. Du bist der beste Bruder, den man sich vorstellen kann und ich danke dir, dass ich immer auf dich zählen kann.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Ehemann Christian bedanken. Du bist für mich und mein Studium nach Graz gezogen und hast keine meiner Entscheidungen jemals in Frage gestellt. Du hast meine Launen vor jeder Prüfung ertragen und meine Träume und Vorstellungen in jeglicher Hinsicht unterstützt.

*Danke*

# **Zusammenfassung**

## **Hintergrund**

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD), Late-onset Sepsis (LOS), Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP), Multiorganversagen (MODS) und Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) sind typische Komplikationen bei intensivgepflegten Reifgeborenen. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen welchen Effekt eine frühzeitige Probiotikatherapie mit *Lactobacillus casei rhamnosus* (LCR35) auf diese Komplikationen hat.

## **Methoden**

Es wurden retrospektiv alle Reifgeborenen (37-42SSW) herangezogen, die im Jahre 2005 bis 2015 geboren sind, innerhalb der ersten 24 Lebensstunden an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz aufgenommen wurden und sich für mindestens 7 Tage auf der Intensivstation befanden. Alle Reifgeborenen erhielten nach einer Leitlinienempfehlung systematisch die identische Therapie, beginnend am ersten Lebenstag: ein enterales Probiotikum, Gentamicin und ein Antipilzmittel. Für die deskriptive Analyse wurden nicht nur die Häufigkeiten der Komplikationen sondern auch perinatale und neonatale Daten gesammelt.

## **Ergebnisse**

Im Studienzeitraum wurden 2940 Reifgeborene aufgenommen. Davon benötigten 1301 Patientinnen/ Patienten eine neonatale Intensivbehandlung. Von den 456 Reifgeborenen die die Einschlusskriterien erfüllten wurden 23 aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen und weitere 30 verstarben. Somit ergab sich eine Studienpopulation von 403 Patientinnen/ Patienten bei denen die durchschnittliche und mediane Aufenthaltsdauer 10 Tage betrug. Das mediane Gestationsalter betrug 38 Schwangerschaftswochen und das Geburtsgewicht 3300g. 246 NG (61%) hatten nicht-invasive oder invasive Respiratorunterstützung und 334 (83%) erhielten Antibiotika. Kein Kind entwickelte eine NEC, MODS, VAP, oder AAD. 16 NG (4.0%) entwickelten eine LOS. 13% (2/16) dieser Patientinnen/ Patienten wurden gestillt im Vergleich zu 31% (123/387) bei denen die keine LOS entwickelten ( $p=0.055$ ). Alle Blutkulturen waren negativ auf LCR. Diese Behandlung war sicher und ohne Nebenwirkungen.

## **Schlussfolgerung**

Bei der beobachteten Studienpopulation zeigten sich im Vergleich zur Literatur sehr niedrige intensivmedizinische Komplikationsraten. Das seit fast zwei Jahrzehnten verfolgte standardisierte, prophylaktische, multimodale und anti-infektive Konzept der Abteilung, welches eine frühzeitige Prophylaxe mit einem LCR35-Stamm beinhaltet erwies sich als sicher und resultierte in diesen sehr niedrigen Komplikationsraten bei Reifgeborenen. In diesem Fragenkomplex ist der Einfluss von früher Muttermilchernährung nicht zu unterschätzen.

**Schlüsselwörter:**

Reifgeborene, Late-onset Sepsis, Nekrotisierende Enterokolitis, Antibiotika-assoziierte Diarrhoe, Multiorganversagen, Ventilator-assoziierte Pneumonie, Probiotika, *Lactobacillus casei rhamnosus*

# **The effect of the probiotic strain *Lactobacillus casei rhamnosus* on complication rates of neonatal intensive care in term infants**

## **Background**

Antibiotic-associated diarrhea (AAD), Late-onset sepsis (LOS), ventilator associated pneumonia (VAP), multi-organ dysfunction syndrome (MODS) and necrotizing enterocolitis (NEC) are typical complications in infants needing intensive care. The aim of this study was to investigate the effect of early probiotic therapy with *Lactobacillus casei rhamnosus* (LCR35) regarding these complications.

## **Methods**

The study retrospectively included all term infants (37-42SSW) born between 2005 & 2015 who were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Division of Neonatology, Pediatric Department, Medical University of Graz, Graz, Austria within the first 24 hours of life and were hospitalized at the NICU for at least 7 days. All newborns received a triple anti-infective prophylactic regimen starting on the first day of life including the oral probiotic LCR35, enteral gentamicin and the antifungal agent nystatin. For detailed analysis perinatal and neonatal data and frequencies of the intensive care complications were collected.

## **Results**

Of 2940 neonates admitted to the neonatal ward 1301 needed NICU care and 456 fulfilled the inclusion criteria. A further 23 neonates were excluded due to missing data and 30 neonates died, thus, the study population comprised 403 neonates. The median gestational age was 38 weeks, 3300g median birth weight and 10 days average length of stay. 246 term infants (61%) had non-invasive or invasive respiratory support and 334 (83%) received antibiotics. None of the neonates developed a NEC, MODS, VAP, or AAD. Sixteen neonates (4.0%) developed LOS; 13% (2/16) of these patients were breastfed compared to 31% (123/387) in those who did not develop LOS ( $p = 0.055$ ). All blood cultures were negative for LCR. This treatment was safe and without side effects.

## **Conclusion**

We found very low intensive care complication rates in the study population of term infants compared to the literature. The standardized, prophylactic, multimodal, and anti-infective concept involving early prophylaxis with an LCR35 strain for almost two decades proved to be safe and highly effective. Breast milk feeding remains to be an important part of prophylaxis for neonatal complications in this population.

## **Key words:**

term infant; probiotics; *Lactobacillus casei rhamnosus*; necrotizing enterocolitis; multiple organ dysfunction syndrome; neonatal intensive care; ventilator associated pneumonia; Late-onset sepsis; antibiotic-associated diarrhea

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	v
Abkürzungsverzeichnis .....	ix
Abbildungsverzeichnis .....	xi
Tabellenverzeichnis .....	xii
1 Einleitung .....	1
1.1.1 Die frühe mikrobielle Besiedlung des Darmes.....	2
1.1.2 Probiotika .....	2
1.1.3 Wirkmechanismen von Probiotika .....	3
1.1.4 Klinische Auswirkungen von Probiotika.....	4
1.2.1 Antibiotika- assoziierte Diarrhoe .....	5
1.2.2 Late-onset Sepsis.....	6
1.2.3 Ventilator-assoziierte Pneumonie .....	10
1.2.4 MODS .....	12
1.2.5 NEC.....	15
2 Material und Methoden .....	19
2.1 Studiendesign/Studienpopulation .....	19
2.2 Datenerfassung .....	21
2.3 Definition der Outcome Parameter.....	22
2.4 Ethische Handhabung der Studie.....	24
2.5 Datenschutz .....	24
2.6 Datenauswertung .....	25
3 Ergebnisse.....	26
3.1 Daten der Reifgeborenen die eine LOS entwickelten .....	30
3.2 Vergleich der Populationen mit und ohne LOS .....	32

4 Diskussion .....	37
4.1 Limitationen .....	41
4.2 Schlussfolgerung .....	40
5 Literatur .....	44
Anhang .....	50
Publikation.....	50

## Abkürzungsverzeichnis

AAD	Antibiotika-assoziierte Diarrhoe
AB	Antibiotikum
ALT	Alanintransaminase
ASD	Vorhofseptumdefekt
CFU	Colony forming units
CoNS	Koagulase- negative Staphylokokken
CPAP	positive Druckbeatmung ( <i>von engl. continuous positive airway pressure</i> )
ED	Einzeldosen
EOS	Early-onset Sepsis
FN	Formulanahrung
FG	Frühgeborenes
G	Gramm
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
GIT	Gastrointestinaltrakt
HMO	humane Milch-Oligosaccharide
ICU	Intensive Care Unit
ISAPP	Internationalen Wissenschaftlichen Vereinigung für Probiotika und Präbiotika
IRDS	neonatales Atmennotsyndrom ( <i>von engl. infant respiratory distress syndrom</i> )
LCR	Lactobacillus casei rhamnosus
LOS	Late-onset Sepsis
MM	Muttermilch

MODS	Multiorganversagen (MODS <i>von engl. multiple organ dysfunction syndromes</i> )
NApH	Nabelschnurarterien pH-Wert
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis (NEC <i>von engl. Neonatal necrotizing enterocolitis</i> )
NICU	neonatale Intensivstation ( <i>von engl. neonatal intensive care unit</i> )
RG	Reifgeborene $\geq 37$ bis $\leq 42$ SSW
SFD	small for date
SSW	Schwangerschaftswoche
TLR	Toll like Rezeptor
VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonie
VLBW	Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht ( <i>von engl. Very Low Birth Weight</i> )
VSD	ventrikuläre Septumdefekte

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Haupterreger der LOS und deren Inzidenzen in den verschiedenen Geographischen Arealen (18).....	7
<b>Abbildung 2:</b> Modifizierte Bell-Klassifikation der NEC (56) .....	16
<b>Abbildung 3:</b> Pathophysiologie der NEC (58).....	17
<b>Abbildung 4:</b> Flussdiagramm zur Veranschaulichung der Studienpopulation .....	26
<b>Abbildung 5:</b> Diagramm zur Prozentuellen Verteilung von Erregernachweisen der LOS Fälle .....	30
<b>Abbildung 6:</b> Prozentuale Verteilung der postnatalen Ernährungsformen bei Reifgeborenen mit und ohne LOS auf der Neonatologischen Intensivstation Graz in den Jahren 2005-2015 .....	33
<b>Abbildung 7:</b> Prozentuale Verteilung der Entbindungsformen bei Reifgeborenen mit und ohne LOS auf der Neonatologischen Intensivstation Graz in den Jahren 2005-2015.....	34
<b>Abbildung 8:</b> Vergleich der Basisdaten bei Reifgeborenen mit und ohne LOS, die sich in den Jahren 2005-2015 auf der Neonatologischen Intensivstation Graz befanden.....	35
<b>Abbildung 9:</b> Vergleich der Hauptdiagnosen bei Reifgeborenen mit und ohne LOS, die sich in den Jahren 2005-2015 auf der Neonatologischen Intensivstation Graz befanden...	36

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Mögliche Hauptwirkmechanismen von Probiotika.(11) .....	3
<b>Tabelle 2:</b> Klinische Auswirkungen von Probiotika bei Kindern (13) .....	4
<b>Tabelle 3:</b> Theoretische Mechanismen von Fütterungsstrategien zur Verhinderung der LOS bei Neugeborenen (23).....	9
<b>Tabelle 4:</b> Variablen als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer VAP.....	11
<b>Tabelle 5:</b> Organdysfunktions-Kriterien (30) .....	13
<b>Tabelle 6:</b> Verteilung der Säuglinge nach dem Grad der Organfunktionsstörung (29).....	14
<b>Tabelle 7:</b> Maßnahmen zur Vorbeugung der NEC (58) .....	18
<b>Tabelle 8:</b> Das standardisierte, prophylaktische, multimodale und anti-infektive Schema	20
<b>Tabelle 9:</b> Datenerhebung.....	21
<b>Tabelle 10:</b> perinatale Daten von 403 Reifgeborenen die sich von 2005-2015 für mindestens 7d auf der NICU Graz befanden.....	27
<b>Tabelle 11:</b> Hauptdiagnosen der gesamten Studienpopulation.....	28
<b>Tabelle 12:</b> Ausgewählte Daten des neonatalen Spitalaufenthaltes von 403 Reifgeborenen die sich von 2005-2015 für mind. 7d auf der NICU Graz befanden .....	28
<b>Tabelle 13:</b> Outcome Parameter .....	29
<b>Tabelle 14:</b> perinatale Daten von 16 Reifgeborenen die eine LOS entwickelten.....	30
<b>Tabelle 15:</b> Ausgewählte Daten des neonatalen Spitalaufenthaltes von 16 Reifgeborenen die eine LOS entwickelten.....	31
<b>Tabelle 16:</b> Hauptdiagnosen der Studienpopulation mit LOS .....	32

# 1 Einleitung

Seit mehreren Jahrzehnten beschäftigt sich die Forschung mit den Fragen, was Probiotika sind, wann und wie man sie verwenden kann, wie ihr genauer Wirkmechanismus ist und welche Rolle das intestinale Mikrobiom bei Krankheit und Gesundheit spielt.

Dieses Interesse ist größtenteils auf Studien zurückzuführen, die auf Unterschiede in der Darmflora von gesunden und kranken Patientinnen/ Patienten hinweisen (1). Bei gesunden Personen und unter normalen Bedingungen, bilden bestimmte Bakterien aus dem Gastrointestinaltrakt eine mikrobielle Barriere, die zum einen die Darmstruktur schützen, zum anderen Energie und Nährstoffe bereitstellen und so die intestinale Homöostase aufrechterhalten. Sie verhindern das Eindringen pathogener Bakterien und halten ein dynamisches Gleichgewicht. Wird diese Balance zerstört, kann dies zu verschiedenen Krankheiten führen. Zur Wiederherstellung des Darmmikrobioms wird daher oft auf Probiotika zurückgegriffen. (2) Diese sind dafür bekannt das mikrobielle Gleichgewicht des Gastrointestinaltraktes durch immunregulatorische und antibakterielle Wirkungen zu verbessern (3).

In der pädiatrischen Forschung sind Probiotika ein heiß diskutiertes Thema. Es werden verschiedene klinische Bedingungen diskutiert, in denen Probiotika und Präbiotika einen Einfluss auf das Mikrobiom haben könnten.

Auch wird beschrieben dass die Intensivpflege bei schwer kranken Reifgeborenen das Darmmikrobiom verändern und dadurch möglicherweise das Wachstum von Krankheitserregern fördern kann. Eine Dysbiose des Darms oder ein Ungleichgewicht der Darmmikrobiota erhöhen das Risiko für Krankheiten mit entzündlichem Hintergrund.(4) Zu diesen typischen Komplikationen der Intensivpflege gehören unter anderem die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), die Late-onset Sepsis (LOS), die Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP), das Multiorganversagen (MODS) und die Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD). Alle genannten Diagnosen sind nicht nur dafür bekannt zu längeren Krankenhausaufenthalten zu führen, sondern auch die Mortalitätsrate erheblich zu steigern. Auch die Ressourcen, wie die Kosten in der Intensivpflege werden stark durch diese beeinflusst. (5–7)

Ziel dieser Diplomarbeit ist es zu untersuchen welchen Effekt eine frühzeitige Probiotikatherapie mit *Lactobacillus casei rhamnosus* auf diese Komplikationen hat.

Unsere Hypothese behauptete dass durch die Gabe des Probiotikums *Lactobacillus casei rhamnosus*, die Komplikationsrate in der Intensivpflege gesenkt werden könne. Den Grund zur Annahme, dass die prophylaktische Supplementierung von Probiotika zu einer Verminderung der Inzidenz führt, gaben vorangegangene Studien.

### **1.1.1 Die frühe mikrobielle Besiedlung des Darmes**

Die frühe Darmbesiedlung bei Neugeborenen erfolgt schrittweise. Sie wird beeinflusst durch genetische und mütterliche Einflüsse. Möglicherweise spielen Umwelteinflüsse und ernährungsbedingte Expositionen die größte Rolle. Jüngste klinische und experimentelle Studien legen nahe, dass die Darmbesiedlung bereits während des fetalen Lebens durch Mikroben im intrauterinen Milieu beginnen könnte. Die wichtigste Quelle von früh kolonisierenden Bakterien ist der mütterliche Darm. (1,8,9)

Während der vaginalen Entbindung erhalten Neugeborene ein wichtiges Inokulum kolonisierender Mikroben. Zu Beginn besiedeln vorübergehend Lactobazillen, aus dem vaginalen Milieu der Mutter, den Darm des Neugeborenen. Daher spielt die vaginale Entbindung auch eine bedeutende Rolle in der frühen Darmbesiedlung. Nach der Geburt schreitet die schrittweise Darmbesiedlung voran. Bei gestillten Neugeborenen dominieren bald Bifidobakterien das Darmmikrobiom. Muttermilchkomponenten wie Glykoproteine und insbesondere menschliche Milchligosaccharide (HMOs) fördern selektiv das Wachstum von Bifidobakterien. Man geht davon aus dass sich bis zum Alter von 2-3 Jahren eine dem Erwachsenen ähnliche Darmbesiedlung etabliert hat. Während des schrittweisen Reifungsprozesses können schädliche Expositionen, insbesondere der Einsatz von Antibiotika, schwerwiegende Störungen des Darmmikrobioms verursachen. (1)

### **1.1.2 Probiotika**

Laut der Internationalen Wissenschaftlichen Vereinigung für Probiotika und Präbiotika (ISAPP) sind Probiotika lebende Mikroorganismen, die wenn sie in angemessenen Mengen verabreicht werden, dem Wirt einen Nutzen für die Gesundheit bringen (10).

Die beim Menschen am häufigsten verwendeten Probiotika sind aus der Gattung *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* oder des Hefestamms *Saccharomyces boulardii* (11).

### 1.1.3 Wirkmechanismen von Probiotika

Die genauen Wirkmechanismen sind noch Teil der derzeitigen Forschung. Die ISAPP-Experten schlugen kürzlich drei mögliche Hauptmechanismen der probiotischen Wirkung vor, die in Tabelle 1 zusammengefasst wurden.

**Tabelle 1: Mögliche Hauptwirkmechanismen von Probiotika**

Mechanismen*	Beispiele
prävalent (vermutlich bei probiotischen Gattungen verbreitet)	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Kolonisationsresistenz</li><li>➤ Säure- und kurzkettige Fettsäureproduktion</li><li>➤ Regulation der Darmpassage</li><li>➤ Normalisierung eines gestörten Mikrobioms</li><li>➤ erhöhter Umsatz von Enterozyten</li><li>➤ kompetitiver Ausschluss pathogener Mikroorganismen</li></ul>
häufig (verbreitet bei probiotischen Stämmen)	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Vitaminsynthese</li><li>➤ Direkter Antagonismus</li><li>➤ Verstärkung der Darmbarriere</li><li>➤ Gallensalzstoffwechsel</li><li>➤ Enzymaktivität</li><li>➤ Neutralisation von Karzinogenen</li></ul>
selten (stammspezifisch)	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ immunologische Wirkungen</li><li>➤ Produktion spezifischer Bioaktivstoffe</li><li>➤ endokrinologische Wirkungen</li><li>➤ neurologische Wirkungen</li></ul>

\* Es ist wahrscheinlich, dass mehrere Mechanismen gleichzeitig wirken; Es wird jedoch als unwahrscheinlich angesehen, dass ein bestimmtes Probiotikum alle drei Mechanismen ausübt

nach Szajewska, 2016, S. 2 (11)

Viele probiotische Stämme haben starke entzündungshemmende Wirkungen und vermindern die Darmpermeabilität durch Stärkung der Schleimschicht und / oder durch die Vermehrung von Tight Junctions. Durch Probiotika wird die Energiegewinnung der aufgenommenen Lebensmittel erhöht. Sie verändern die Darmschleimhaut indem sie teilweise abgebaute humane Milch- Oligosaccharide (HMO), kurzkettige Fettsäuren, Aminosäuren, Vitamine und sekundäre Gallensäuren freisetzen. Außerdem verändern sie die Zusammensetzung des Darmmikrobioms, indem sie im Wettbewerb mit anderen Mikroben stehen und Bakteriozine produzieren. (12)

### 1.1.4 Klinische Auswirkungen von Probiotika

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der Klinischen Auswirkungen von Probiotika bei Kindern.

**Tabelle 2: Klinische Auswirkungen von Probiotika bei Kindern**

Bedingungen	Wirkung von Probiotika als Gruppe	Beispiele für Probiotika mit dokumentierter oder vielversprechender Wirksamkeit
Akute Gastroenteritis (Behandlung)	Reduzierung der Durchfalldauer um ca. einen Tag	ESPGHAN starke Empfehlung ➤ <i>Lactobacillus</i> GG ➤ <i>S.boulardii</i>  schwache Empfehlung ➤ <i>L. reuteri</i> DSM 17938
Antibiotika-Assoziierte-Diarrhö (Prävention)	Reduziertes Risiko	➤ <i>Lactobacillus</i> GG ➤ <i>S.boulardii</i>
Nosokomiale Diarrhö (Prävention)	Reduziertes Risiko	➤ <i>Lactobacillus</i> GG
Infektionen bei Kindern in Kindertagesstätten (Prävention)	Reduziertes Risiko	Erfolgversprechend ➤ <i>Lactobacillus</i> GG ➤ <i>L. reuteri</i> DSM 17938
Allergie (Prävention)	Reduziert das Risiko von Ekzemen	WAO schlägt die Verwendung von Probiotika in ausgewählten Hochrisikopopulationen vor, um das Risiko von Ekzemen zu verringern; Es gibt jedoch keinen klaren Hinweis darauf, welches Probiotikum verwendet werden soll

NEK (Prävention)	Reduziert das Risiko einer NEK und Mortalität bei Säuglingen mit einem Geburtsgewicht < 1500g	Keine klaren Hinweise von wissenschaftlicher Seite, welche probiotischen Stämme empfohlen werden sollten
Helicobacter pylori Infektionen	Reduziert das Risiko von Nebenwirkungen und erhöht die Eradikationsrate	Keine eindeutigen Angaben, welcher Stamm verwendet werden soll Erfolgsversprechend ➤ <i>S. boulardii</i>
Säuglingskoliken	Reduziert die Schreidauer	➤ <i>L. reuteri</i> DSM 17938 (dokumentiert bei gestillten Säuglingen)
Bauchschmerzen- verbunden mit funktionellen gastrointestinalen Störungen	Bestimmte Probiotika reduzieren die Intensität des Schmerzes (Insbesondere bei Patientinnen/ Patienten mit Reizdarmsyndrom)	Es werden mehr Studien benötigt um die Vorteilhaften Stämme herauszusuchen. Erfolgsversprechend ➤ <i>Lactobacillus</i> GG ➤ VSL#3
Induktion der Remission bei Colitis ulcerosa	Eine limitierte Evidenz deutet darauf hin, dass Probiotika, die der Standardtherapie hinzugefügt werden, geringe Vorteile bieten können	ESPGHAN/ECCO ➤ <i>E. coli</i> Nissle 1917 ➤ VSL#3
Induktion der Remission bei Morbus Crohn	Insuffiziente Evidenz	ECCO/ESPGHAN: nicht empfohlen
Funktionelle Verstopfung	Bis weitere Daten verfügbar sind, sollte die Verwendung von Probiotika als Untersuchungsmaßnahme betrachtet werden	ESPGHAN/NASPGHAN: nicht empfohlen

ECCO, European Crohn´s and Colitis Organisation; ESPGHAN, European Society for Paediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; NEK, nekrotisierende Enterokolitis NASPGHAN, North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; WAO, World Allergy Organisation

nach Szajewska 2016, S. 3 (11)

### 1.2.1 Antibiotika- assoziierte Diarrhoe

Im menschlichen Darm leben mehr als 400 verschiedene Bakterienarten die in einem bestimmten Gleichgewicht koexistieren. Eine antibiotische Behandlung stört dieses Gleichgewicht, wodurch es zu einer Reihe von verschiedenen Symptomen kommen kann. (13) Diarrhoe ist eines der häufigsten Nebenwirkungen bedingt durch Einnahme von

Antibiotika. Die Inzidenz der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe liegt zwischen 5 und 39%. Bei hospitalisierten Patientinnen/ Patienten sogar mehr. (7) Die am häufigsten assoziierten Antibiotika sind die auf Anaerobier wirkenden Aminopenicilline, Cephalosporine und Clindamycin. Die AAD führt nicht nur zu häufigen wässrigen Stuhlgängen und krampfartigen Bauchmerzen sondern verändert auch das Darmmikrobiom, die intestinale Schleimhaut Integrität und den Vitamin/ Mineralstoffwechsel. Außerdem kommt es oft zu einem Überwachsen verschiedener Enteropathogene, meist Clostridium difficile. In extremen Fällen kann es auch zu Elektrolytstörungen, Volumenmangel, pseudomembranöser Kolitis, toxischem Megacolon und möglicherweise zum Tod führen. (13)

Die Kriterien für eine AAD variieren stark in verschiedenen durchgeführten Studien. Im Review von Johnston et al. werden viele Definitionen genauestens aufgelistet. Definitionen variieren zwischen ein bis drei abnormalen Stühlen in einem Zeitraum von 24-72h. (7) In dieser Diplomarbeit wurde folgende Definition verwendet. Eine AAD liegt vor, bei einer Veränderung der normalen Stuhlfrequenz von mindestens drei losen oder wässrigen Stühlen täglich über einen Zeitraum von mindestens drei Tagen(7).

Es wird Versucht die Inzidenz der AAD zu verringern. Ein Ansatz ist die frühzeitige Supplementierung von Probiotika. Diese sollen das natürliche Gleichgewicht im Darm wieder herstellen (13). In einer Studie verringerte die Behandlung mit Probiotika im Vergleich zu Placebo das Risiko an einer AAD zu erkranken von 28,5% auf 11,9%. Ungefähr einer von sieben Fällen von AAD wurde somit durch die Gabe von Probiotika verhindert.(14) Eine Metaanalyse von publizierten RCTs weist auf eine vorteilhafte Wirkung bei der Verwendung von Probiotika zur Verhinderung der AAD hin. Diese Analyse zeigte auch, dass die probiotische Behandlung, sowohl mit der Hefe *S. boulardii* als auch mit *Lactobacillus GG*, gegenüber Placebo eine signifikante Reduzierung der Inzidenz von AAD ergab (Odds Ratio [OR]: 0,39 [95% CI: 0,25–0,62]; P .001). Es gibt eine Reihe von weiteren Studien die den Nutzen von Probiotika zur Vorbeugung von AAD belegen, aber keine Hinweise das sie auch für die Behandlung dessen von Nutzen sind.(15)

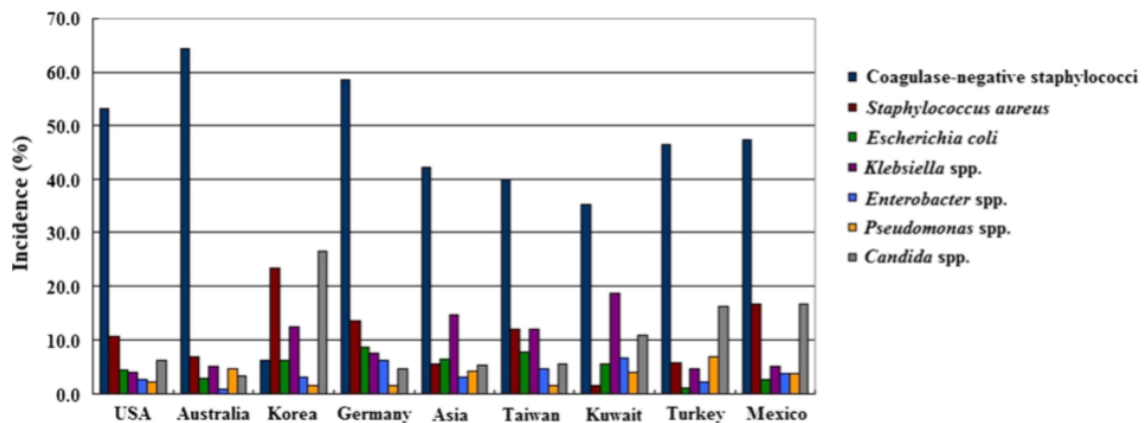
### **1.2.2 Late-onset Sepsis**

Die Neugeborenen Sepsis ist ein klinisches Syndrom und entsteht durch eine bakterielle Infektion der Blutbahn (16). Sie wird definiert durch das Vorhandensein einer positiven

Blut- oder Liquorkultur in einer 48 bis 72 Stunden nach der Geburt entnommenen Probe (17).

Sie ist eines der Hauptursachen von Morbidität und Mortalität bei Neugeborenen. Eine Unterteilung findet in eine Early-onset Sepsis (EOS) und eine Late-onset Sepsis (LOS) statt. (16) Eine EOS spiegelt meistens eine aufsteigende Infektion des Genitaltrakts der Mutter aber auch transplazentare Infektionen wieder, wohingegen die LOS eher mit dem postnatalen nosokomialen Umfeld und den Umweltbedingungen, mit der höchsten Inzidenz zwischen dem 10. und 22. Lebenstag, assoziiert wird. Die LOS ist ein großes Problem auf neonatologischen Intensivstationen (18). Sie führt zu längeren Krankenhausaufenthalten, sowie zu einem erhöhten Risiko einer schlechten neurologischen Entwicklung (19).

Säuglinge mit einem sehr niedrigem Geburtsgewicht (VLBW) haben aufgrund des noch unreifen Immunsystems, dem erhöhten Bedarf an invasiven Geräten und die noch nicht ausgereifte Hautbarriere, ein besonders hohes Risiko (25%) eine LOS zu entwickeln. Die häufigsten Erreger sind Koagulase- negative Staphylokokken (CoNS), gefolgt von *Staphylococcus aureus* und gram negativen Bazillen. (16) In Abbildung 2 werden die Unterschiede in den verschiedenen Geographischen Arealen aufgezeigt.



**Abbildung 1: Haupterreger der LOS und deren Inzidenzen in den verschiedenen Geographischen Arealen (18)**

Die Inzidenz der LOS hat in den letzten Jahren zugenommen. Dies liegt wahrscheinlich an der erhöhten Überlebenschance von Frühgeborenen und die damit verbundene höhere Anzahl an Neugeborenen mit einem extrem niedrigen Geburtsgewicht (VLBW). In einem Krankenhaus in Oman beispielsweise, betrug die LOS-Inzidenz 4,3 pro 1000 Lebendgeburten, in Industrieländern 3–3,7 pro 1000 und in anderen Golfstaaten wie Saudi-

Arabien, die Vereinigten Arabischen Emirate und Kuwait 11,6 pro 1000 Lebendgeburten (16).

### **Risikofaktoren**

Zu den Risikofaktoren für LOS gehören die Frühgeburtlichkeit, eine langfristige Anwendung invasiver Eingriffe wie mechanische Beatmung und intravaskuläre Katheterisierung, eine lang anhaltende parenterale Ernährung, lange Krankenhausaufenthalte, chirurgische Eingriffe, ein frühzeitiges Versagen der enteralen Fütterung mit Muttermilch sowie zugrunde liegende Erkrankungen der Atemwege und des Herz-Kreislauf-Systems. (18)

Mit abnehmendem Gestationsalter steigt das Risiko eine LOS zu entwickeln. Auf 1000 Lebendgeburten kommen eins bis zwei LOS-Diagnosen. Die Sterberate bei Reifgeborenen betrug etwa 3%. (20)

Warnsymptome einer beginnenden Sepsis können Dyspnoe, Tachypnoe, Apnoen, Trinkschwäche, blasse Haut, Petechien, Hyperexzitabilität, Krampfanfälle, Fieber, Hypothermie, arterielle Hypotonie, sein. (57)

Zur Vorbeugung der LOS werden verschiedene Strategien verfolgt. Zu Ihnen zählen auch antimikrobielle Maßnahmen, eine begrenzte Steroidverwendung, frühzeitige enterale Ernährung, begrenzte Verwendung invasiver Geräte, Standardisierung der Katheterpflege, sorgfältige Händehygiene und die Verwendung von Probiotika. (17) In Tabelle 3 werden einige Fütterungsstrategien und ihre theoretischen Mechanismen aufgezeigt.

**Tabelle 3: Theoretische Mechanismen von Fütterungsstrategien zur Verhinderung der LOS bei Neugeborenen**

<b>Untersuchte Strategie</b>	<b>theoretische Mechanismen</b>
Probiotika	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ die Darmschleimhautbarriere um die Translokation von Bakterien zu verhindern</li> <li>Kompetitiver Ausschluss von potentiellen Pathogenen</li> <li>Produzieren Bakteriozine, die Pathogene töten.</li> <li>↑ Immunglobulin A Schleimhautreaktion</li> <li>Modulation der Wirt-Immunreaktion auf mikrobielle Produkte</li> <li>↑ enterale Ernährung und Darmreifung</li> </ul>
Frühe enterale trophische Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> <li>verhindert die Atrophie der Magen-Darm-Schleimhaut</li> <li>↑ die Etablierung einer gesunden Darmflora</li> <li>↓ die Verwendung von parenteraler Ernährung durch Erleichterung der vollständigen enteralen Ernährung</li> <li>↑ Darmschleimhaut Immunität</li> </ul>
Lactoferrin	<ul style="list-style-type: none"> <li>antimikrobielle Wirkung durch Eisenchelatbildung</li> <li>immunmodulatorische Funktion durch Zytokinproduktion</li> <li>↑ das Wachstum von probiotischen Bakterien</li> <li>↑ das Wachstum und die Differenzierung von Enterozyten</li> <li>↓ die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies</li> </ul>

LOS, late-onset sepsis.

**nach Dong, 2014, S. 3 (18)**

Mehrere Studien haben gezeigt dass die Verwendung von Probiotika die Inzidenz der LOS verringern kann. Eine Metaanalyse von 2016 berichtete über eine statistisch signifikante Reduzierung der LOS-Inzidenz bei Frühgeborenen durch Probiotikasupplementierung mit einer Senkung des RR um 14% und einer Reduzierung des absoluten Risikos um 2,4% (16,3% vs. 13,9%) (17).

Eine weitere Metaanalyse von Aceti et al. bestätigt die statistisch signifikante, vorteilhafte Wirkung von Probiotika bei ausschließlich mit Muttermilch gefütterten VLBW Frühgeborenen (RR 0,75 (95% KI 0,65–0,86). Unabhängig der Fütterungsart, entwickelten weniger Neugeborene in der Probiotikagruppe eine LOS im Vergleich zur Kontrollgruppe (13,60% vs. 17,24%). Bei den Neugeborenen die nur mit Muttermilch ernährt wurden, waren nur probiotische Gemische und keine Einzelstammprobiotika wirksam, um die LOS-Inzidenz signifikant zu reduzieren. (21)

### **1.2.3 Ventilator-assoziierte Pneumonie**

Die VAP ist eine der häufigsten Infektionen bei intensivgepflegten Kindern und Neugeborenen. Sie erhöht den Gebrauch von Breitbandantibiotika, die Morbidität und verlängert den Spitalaufenthalt. Die Inzidenz variiert jedoch weltweit erheblich. Zwischen 1 und 63 Fällen pro 1000 Beatmungstagen. Dies ist wahrscheinlich auf die Unterschiede im Diagnostischen Prozess und die unterschiedliche Krankheitslast zurückzuführen (22).

36 Stunden nach der Intubation wird der Oropharynx bei kritisch kranken Patientinnen/Patienten mit potentiell pathogenen Keimen besiedelt. Diese lassen sich innerhalb von 96 Stunden in der Trachea nachweisen. Es kann zu einer Pneumonie kommen, wenn die Bakterien aus dem oberen Respirationstrakt bei einer maschinellen Beatmung entlang des Beatmungstubus vorbei, in die Lunge gelangen. Außerdem wird die mukoziliäre Clearance durch eine Intubation um 50% vermindert.(23)

Eine VAP liegt vor wenn die Patientin/ der Patient zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für mehr als zwei Kalendertage mechanisch beatmet wurde und das Beatmungsgerät zum Zeitpunkt des Ereignisses oder vorher angebracht war (24).

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von Beobachtungsstudien identifizierte zehn Variablen, welche als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer VAP beschrieben wurden (24). Siehe Tabelle 4.

**Tabelle 4: Variablen als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer VAP (basierend auf Ref. (24) )**

Variablen	OR
Spitalstage auf NICU	23.45
Reintubationen	9.18
Enterale Ernährung	5.59
Mechanische Ventilation	4.04
Transfusionen	3.32
Niedriges Geburtsgewicht	3.16
Frühgeborene	2.66
Parenterale Ernährung	2.30
Bronchopulmonale Dysplasie	2.21
Tracheale Intubation	1.12

OR=Odds Ratio

**basierend auf da Silva, 2018, S. 2 (24)**

Das meiste Wissen der VAP bei Kindern basiert auf Studienergebnissen von Erwachsenen. Es besteht ein großer Unterschied der VAP bei Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen. Bei Neugeborenen und Säuglingen gibt es zum Beispiel altersspezifische Begleiterkrankungen wie bronchopulmonale Dysplasien und Nekrotisierende Enterokolitiden.(22)

Im Allgemeinen steigt das Risiko der VAP mit abnehmendem Gestationsalter (6–9) Es wurde berichtet das eine VAP in 9% aller Beatmungstage von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500g auftrat, und mit einem Anstieg von bis zu 26% bei einem Geburtsgewicht unter 750 g. (25)

Mehrere Studien zeigen dass eine prophylaktische Gabe von Probiotika zu einer Reduzierung der Inzidenz von VAP bei kritisch kranken Kindern führen kann. Die Studie von Apisarnthanarak et al berichtete über eine VAP-Inzidenz von 28,3% bei 67 mechanisch beatmeten Frühgeborenen. Die Rate betrug vier pro 1000 Beatmungstage bei

extremen Frühgeborenen (> 28 SSW), die sich auf einer neonatalen Intensivstation befanden. Die VAP war mit einem dreifach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. In einer Analyse wurde festgestellt, dass ein unabhängiger Risikofaktor eine früh einsetzende Bakterielle Infektion war. Hierfür wurde zuvor die Dauer der endotrachealen Intubation angepasst. (26)

Eine weitere Studie von Banupria et al. belegte dass Kinder, die eine prophylaktische Substitution von Probiotika erhielten, eine geringere VAP-Inzidenz als die Kontrollgruppe aufwiesen (17,1% in der Probiotika-Gruppe gegenüber 48,6% in der Kontrollgruppe,  $p < 0,001$ ; 22 pro 1.000 beatmeten Tagen gegenüber 39 pro 1.000 beatmeten Tagen,  $p = 0,02$ ) Somit verringerte die Anwendung von Probiotika die VAP-Inzidenz um 77% und die Aufenthaltsdauer um 2,1 bzw. 3,3 Tage. (27)

In einer Metaanalyse im Jahre 2018 wurden 5 randomisierte Studien verglichen, welche prophylaktische Methoden zur Reduzierung der VAP-Raten analysierten. Die orale Pflege mit Chlorhexidine zeigte keine signifikante Reduzierung, wohingegen die prophylaktische Gabe von Probiotika und die Verwendung von Pflegebündeln die VAP-Inzidenz verringerte.(22)

#### **1.2.4 MODS**

Das Multiorganversagen (Multiple organ dysfunction syndrom, MODS) ist eines der Haupttodesursachen auf pädiatrischen Intensivstationen. Die Mortalität nimmt mit der Anzahl der Organstörungen zu (28). MODS wird definiert als eine progressive physiologische Dysfunktion in zwei oder mehr Organsystemen nach einer akuten Bedrohung der systemischen Homöostase. Schwere Infektionen, angeborene Herzerkrankungen, multiple Traumen, Kapillarlecksyndrom, akutes Atemnotsyndrom und metabolisches Syndrom werden mit der Entwicklung eines MODS bei Kindern in Verbindung gebracht (29). In der Literatur findet man verschiedene Scoringssysteme zur Identifizierung von MODS. In Tabelle 5 sind die Organdysfunktions-Kriterien von Goldstein et al. zu sehen. Jene wurden für diese Diplomarbeit angepasst (siehe „Definition der Outcomeparameter“)

## Tabelle 5: Organdysfunktions-Kriterien

### *Kardiovaskuläre Dysfunktion*

trotz Verabreichung von isotonischem intravenösem Flüssigkeitsbolus  $\geq 40$  ml/kg in 1h

- Abnahme des Blutdrucks (Hypotension)  $<5\%$  der Alters- Obergrenze oder des systolischen Blutdrucks  $<2$  SD unterdurchschnittlich für das Alter OR
- Notwendigkeit eines vasoaktiven Arzneimittels, um den Blutdruck im normalen Bereich zu halten (Dopamin  $>5$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  oder  $>$ Dobutamin, Adrenalin, oder Noradrenalin in jeder Dosis) OR
- Zwei der folgenden Kriterien:
  - ungeklärte metabolische Azidose: Basendefizit  $>5.0$  mEq/L
  - erhöhtes arterielles Laktat  $>2$  fachen Obergrenze des Normwertes
  - Oligurie: Urinausscheidung  $<0,5$  ml/kg/h
  - Prolongierte Rekapilarisierungszeit:  $>5$  sek
  - Unterschied zwischen Körpertemperatur und peripher gemessener Temperatur  $>3^\circ\text{C}$

### *Respiratorisch*

- $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$  in Abwesenheit einer zyanotischen Herzkrankheit oder einer bereits bestehenden Lungenkrankheit OR
- $\text{PaCO}_2 > 65$  torr oder 20 mm Hg über dem  $\text{PaCO}_2$  Normwert OR
- nachgewiesene Notwendigkeit oder  $>50\%$   $\text{FIO}_2$  um eine Sättigung  $\geq 92\%$  aufrechtzuerhalten OR
- Notwendigkeit einer nichtelektiven invasiven oder nichtinvasiven mechanischen Beatmung

### *Neurologisch*

- Glasgow Coma Score  $\leq 11$  OR
- akute Veränderung des mentalen Status mit einer Abnahme des Glasgow Coma Scores  $\geq 3$  Punkte vom abnormalen Grundwert

### *Hämatologisch*

- Thrombozytenzahl  $< 80.000/ \text{mm}^3$  oder Rückgang um 50% des Höchstwertes der letzten 3 Tage ( für chronisch/hämatologisch/onkologische Patientinnen/ Patienten) OR
- International normalisiertes Verhältnis  $>2$

### *Renal*

- Serum Kreatinin  $\geq 2$ -fache der Alters-Obergrenze oder 2-fache Erhöhung des Grundkreatinins

### *Hepatisch*

- Gesamtbilirubin  $\geq 4$  mg/dL (gilt nicht für Neugeborene) OR
- ALT 2-fache der normalen Alters-Obergrenze

ALT, alanine transaminase

nach Goldstein, 2005, S. 5 (30)

Risikofaktoren eines MODS bei Erwachsenen sind ein anhaltendes infektiöses oder entzündliches Geschehen, eine verspätete oder inadäquate Wiederbelebung, Operationsfehler, zunehmendes Alter und chronische Gesundheitszustände wie Alkoholismus, Mangelernährung oder Krebs. Die prädisponierenden Faktoren des MODS bei Kindern sind weniger klar. Eine Studie von Wilkinson et al. zeigte das 25% der Kinder mit MODS chronische Krankheiten aufwiesen. Ein komorbider Zustand wurde bei 64% der Kinder, die auf eine Intensivstation aufgenommen wurden, festgestellt.(31)

Vor allem für Intensivpatientinnen/-patienten ist der Darm ein wichtiges Organ, da er in enger Beziehung zu anderen Organsystemen steht. Durch eine Dysfunktion kommt es zu anderen Störungen von intra- und extraabdominellen Organsystemen. Daher wird ein Darmversagen zum Multiorgandysfunktionssyndrom dazugezählt. Durch Störungen der mukosalen Barrierefunktion kommt es zu endogen bedingten Infektionen. Auch eine intraabdominelle Druckerhöhung führt zu einer weiteren Schädigung des Darms und zu einer Verstärkung der Translokation und Inflammation. Dies wiederum führt zur Beeinträchtigung der Nieren, des Kreislaufs und der Lunge. (32) Wie in Tabelle 6 zu sehen, sind das gastrointestinale und das respiratorische System die am häufigsten betroffenen Organsysteme. (29)

**Tabelle 6: Verteilung der Säuglinge nach dem Grad der Organfunktionsstörung**

<b>System<sup>a</sup></b>	<b>mäßige Dysfunktion</b>	<b>schwere Dysfunktion</b>
<i>Gastrointestinal (n= 160)</i>	11 (7)	149 (93)
<i>Respiratorisch (n= 141)</i>	17 (12)	124 (88)
<i>Kardiovaskulär (n= 49)</i>	9 (18)	40 (82)
<i>Mikrovasculär (n= 48)</i>	15(31)	33 (69)
<i>Säure-Base (n= 72)</i>	41 (57)	31 (43)
<i>Zentralnervös (n= 28)</i>	17 (60)	11 (40)
<i>Renal (n= 78)</i>	56 (72)	22 (28)
<i>Hämatologisch (n= 94)</i>	77 (82)	17 (18)

<sup>a</sup> Systeme, bei denen signifikant mehr Säuglinge eine schwere als eine mäßige Funktionsstörung hatten, sind kursiv geschrieben

**nach Çetinkaya, 2012, S. 333 (29)**

Probiotika normalisieren das Darmmikrobiom, verhindern die mukosale Keimbesiedlung sowie bakterielle Translokation und dämpfen die Inflammation (32).In einer prospektiven

Untersuchung von Wang et al. kam es durch die Verwendung von Probiotika zu einer signifikanten Reduzierung von MODS (6 vs 16%) (5).

Um den Darm zu schützen, ist auch eine frühe, individuell adaptierte enterale Ernährung (intestinaler Organ-Support) wichtig. Außerdem muss eine intraabdominelle Hypertension konsequent und zielorientiert behandelt werden. Dies geschieht durch Volumentherapie, Lagerung der Patientin/ des Patienten, medikamentös und durch Dekompression. (32)

### **1.2.5 NEC**

Bei der Nekrotisierenden Enterokolitis handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung die im gesamten Gastrointestinaltrakt, disseminiert fleckförmig bis kontinuierlich, auftreten kann. (56) Sie ist gekennzeichnet durch Darmwandnekrosen unterschiedlicher Längen und Tiefen. Bei einem Drittel der betroffenen Säuglinge treten Darmperforationen auf. Es handelt sich in erster Linie um eine Erkrankung bei Frühgeborenen, wobei bei 5-25% der Reifgeborenen, eine NEC auftritt. Der größte Anteil der betroffenen Frühgeborenen sind VLBW (<1500g) Neugeborene. (33)

Unter allen Neugeborenen liegt die NEC-Inzidenz bei 0,1-0,3% wobei es meist Neugeborene auf Intensivstationen betrifft. (Leitlinie NEK). Aufgrund der verbesserten Intensivmedizinischen Versorgung und der damit verbundenen erhöhten Überlebenschance, für Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht und Gestationsalter, kam es in den letzten Jahren zu einer Erhöhung der Inzidenz. Auch die Einführung der Surfactantgabe erhöhte die Population der VLBW-Neugeborenen, folglich auch die NEC-Raten. (34) Die Mortalitätsrate liegt bei 20-30% (35) wobei die chirurgische Mortalität in den letzten Jahrzehnten von 70% auf Zahlen zwischen 20 und 50% gesunken ist (36).

Kürzlich wurde berichtet, dass über einen Studienzeitraum von 20 Jahren bei chinesischen Reifgeborenen eine NEC-Rate von 0,43% auftrat. Davon handelte es sich in 40% der Fälle um eine Late-onset NEC. Die assoziierte Mortalitätsrate lag bei 11,7% .(4,37)

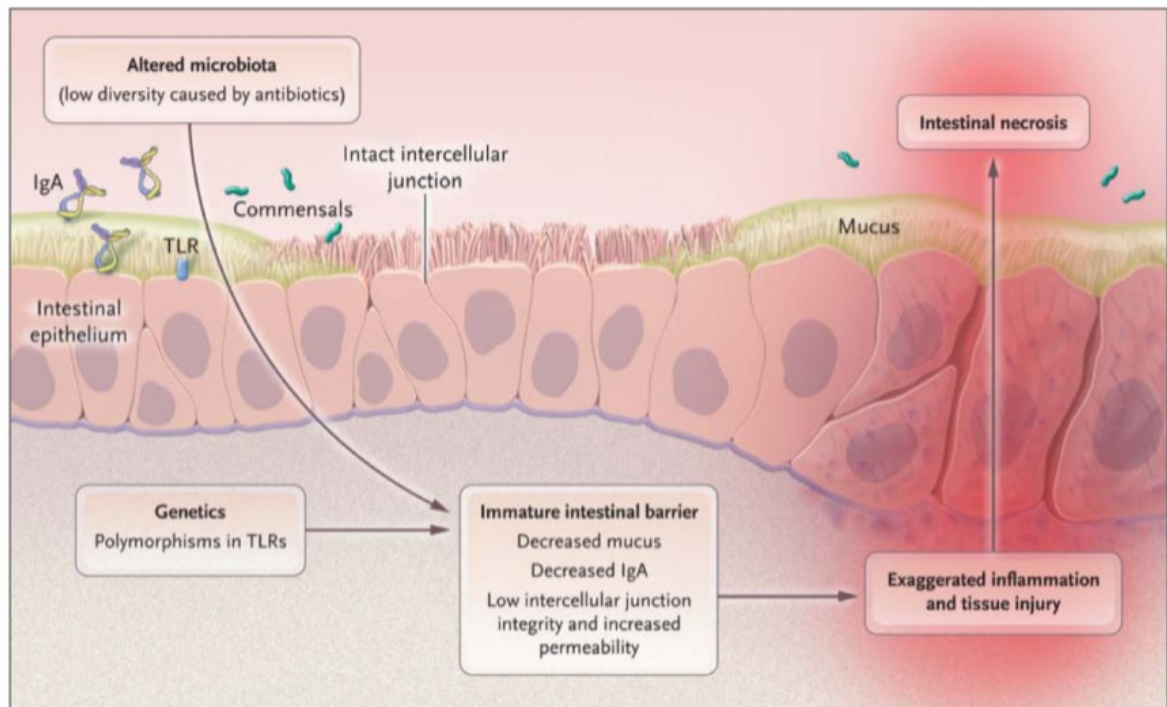
Eine der wichtigsten Ursachen für die NEC ist die Unreife des Gastrointestinaltraktes und des Immunsystems wobei sich die klinischen Merkmale von NEC bei Früh- und Reifgeborenen stark unterscheiden können. Die Pathogenese von NEC ist multifaktoriell. Die genaue Ätiologie ist bisher jedoch unklar. Beim Vergleich von NEC bei Reif- und Frühgeborenen fand man heraus, dass bei Reifgeborenen ein früherer Beginn von NEC stattfindet, höhere Raten von Herzerkrankungen, Pneumatoxis intestinalis und intrahepatisches Venengas, weniger Abdominelle Überblähung und Ileus vorliegen. (35)

Die Diagnosestellung findet meistens in der zweiten Lebenswoche statt (34), wobei NEC in drei Stadien unterteilt wird (siehe Abbildung 2). Die klinischen Symptome reichen von Fütterungsunverträglichkeit, über schwere kardiovaskuläre Ereignisse bis hin zu Gerinnungsstörungen und Peritonitis (38). Man spricht meist bei einer NEC Diagnose  $\leq 7$  Tage von einer early-onset NEC (EO-NEC) und bei einem Beginn nach 7 Tagen von einer Late-onset NEC (LO-NEC) (35).

Stadium	Systemische Zeichen	Gastrointestinale Zeichen	Radiologische Zeichen
<b>Ia Verdachtsdiagnose NEC</b>	Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardien, Lethargie	Magenreste, <u>Erbrechen</u> , <u>okkulte rektale Blutungen</u> , geringgradige addominelle Distention	Normal oder geringe Dilatation, geringgradiger Ileus
<b>Ib Verdachtsdiagnose NEC</b>	Wie oben	<u>blutige Stühle</u>	Wie oben
<b>Ila definitive NEC, wenig krank</b>	Wie oben	zusätzlich: fehlende Darmgeräusche, eindeutige addominale Schmerzen	zusätzlich: <u>Pneumatosis intestinalis</u> , mäßig- bis hochgradiger Ileus mit dilatierten, stehenden Darmschlingen
<b>Ilb mäßig krank</b>	zusätzlich: <u>milde, metabolische Azidose</u> , mäßige Thrombozytopenie	zusätzlich: evtl. geringgradiges Erythem der Bauchwand, evtl. Resistenz im rechten Unterbauch	zusätzlich: <u>portalvenöses Gas</u> , evtl. Ascits
<b>Illa fortgeschrittene NEC, schwer krank, Darm intakt</b>	zusätzlich: metabolische und respiratorische Azidose, Neutropenie, <u>Sepsis</u> mit Hypotension, Schock, Bradykardie und DIC	zusätzlich: <u>generalisierte Peritonitis</u> , hochgradige abdominelle Distention und Verfärbung, Resistenz im rechten Unterbauch	zusätzlich: <u>definitiv Ascits</u>
<b>IIlb fortgeschrittene NEC, schwer krank, Darm perforiert</b>	wie IIIa	wie IIIa	zusätzlich: <u>Pneumoperitoneum</u>

**Abbildung 2: Modifizierte Bell-Klassifikation der NEC (56)**

Eine Studie von Li et al. berichtete von folgenden Hauptkomplikationen nach der Diagnose von NEC bei Reifgeborenen: Sepsis, Peritonitis, Atemversagen, Schock, Nierenversagen, Herzinsuffizienz, MODS, Lungenblutung und disseminierte intravaskuläre Gerinnung. Die häufigsten Komorbiditäten waren Sepsis gefolgt von Unterkühlung und Hypoglykämie. Auch Vorhofseptumdefekte (ASD) und angeborene Herzfehler wie der Ductus Arteriosus und ventrikuläre Septumdefekte (VSD) wurden des Öfteren beobachtet. (35)



**Abbildung 3 Pathophysiologie der NEC (58)**

TLR- Toll like Rezeptor

Faktoren wie eine genetische Veranlagung, ein verändertes Darmmikrobiom, eine unzureichende Barrierefunktion des Darmes und eine übermäßige Entzündungsreaktion tragen zur charakteristischen schweren Nekrose des Dünndarms bei. Der exzessive Entzündungsprozess, der im hochimmunreaktiven Darm bei nekrotisierender Enterokolitis ausgelöst wird, wirkt sich auch auf entfernte Organe wie das Gehirn aus und kann zu erheblichen neurologischen Entwicklungsverzögerungen führen. (58) In Tabelle 7 werden verschiedene Maßnahmen zur Vorbeugung von NEC aufgelistet.

**Tabelle 7: Maßnahmen zur Vorbeugung der NEC**

Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit	Evidenz der Wirksamkeit aber fragwürdiger Sicherheit	Evidenz der Wirksamkeit in Tiermodellen aber nicht in menschlichen Modellen	Beabsichtigte Wirksamkeit, aber fehlende Evidenz
Fütterung mit Muttermilch	Enterale Aminoglykoside	Antizytokine	Prebiotika (gewonnen aus Pflanzen oder Muttermilch)
Nicht aggressive enterale Fütterung	Probiotika	Wachstumsfaktoren	Mikrobielle Komponenten und Toll-like-Rezeptor Agonisten
	Glukokortikoide Arginin		Glutamine, n-3 Fettsäuren

nach Neu, 2011, S.15 (58)

Eine davon ist die frühzeitige Verabreichung von Probiotika. Verschiedene Studien belegen, dass die Verwendung von Probiotika das Auftreten von NEC reduziert. Eine Metaanalyse von Al Faleh et al. kam zu dem Schluss, dass die Supplementierung mit enteralen Probiotika die Inzidenz von schweren NEC Fällen (Stadium II oder höher) und die Mortalität bei Frühgeborenen signifikant reduziert. Es kam zu keiner systemischen Infektion mit supplementierten Probiotischen Organismen.(38) Eine weitere Studie von Schmolzer et al., die das gleiche multimodale Konzept dieser Diplomarbeit verfolgte, resultierte in einer sehr niedrigen NEC-Rate (0,7%) bei Frühgeborenen (34). Hier wurde auch das Probiotikum *Lactobacillus casei rhamnosus* supplementiert.

Die Intervention mit Probiotika könnte auf folgende Weise wirken: durch eine Erhöhung der Darmschleimhautbarriere gegen eindringende Mikroorganismen und deren Produkte, einen kompetitiven Ausschluss potenzieller Krankheitserreger, eine Modifikation der Wirt-Reaktion auf mikrobielle Produkte, Verstärkung der IGA-Schleimhautreaktionen, Verbesserung der enteralen Ernährung, die das Wachstum von Krankheitserregern hemmt und durch eine Hochregulierung der Immunreaktionen.(38)

## j2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign/Studienpopulation

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Die Daten wurden über das steiermärkische, medizinisch, pflegerische Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk openMEDOCS der KAGes erhoben. Hierfür wurde zunächst ein Datensatz aus dem Patientinnen-/ Patientenregister erstellt. Es wurden alle Reifgeborenen  $\geq 37$  bis  $\leq 42$  SSW, die im Jahre 2005 bis 2015 geboren sind, innerhalb der ersten 24 Lebensstunden an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz aufgenommen wurden und sich für mindestens 7 Tage auf der Intensivstation befanden, herausgefiltert. Diese Patientinnen-/ Patientenliste war die Grundlage der gesamten Datenerhebung.

Einschlusskriterien: Alle Reifgeborenen  $\geq 37$  bis  $\leq 42$  SSW  
 $\geq 7$  Tage auf der Intensivstation  
Aufnahme innerhalb der ersten 24 Lebensstunden

Ausschlusskriterien: Tod im Rahmen des Intensivaufenthaltes vor Tag 7  
 $\leq 7$  Tage auf der Intensivstation  
Aufnahme nach den ersten 24 Lebensstunden  
Nicht Verfügbare oder fehlende Outcome Parameter

Alle Neugeborenen erhielten ein standardisiertes, prophylaktisches, multimodales und anti-infektives Schema bestehend aus der Gabe des Probiotikums LCR (Antibiophilus©), eines oralen Gentamicins (Refobacin ©) und eines oralen Antimykotikums (Mykostatin©) ab Beginn des 1. Lebenstages bis zur Entlassung (34). Das in Tabelle 8 aufgeführte Schema wurde während der gesamten Studiendauer nicht verändert und alle Reifgeborenen der NICU Graz erhielten diese standardisierte enterale Verabreichung.

**Tabelle 8: Das standardisierte, prophylaktische, multimodale und anti-infektive Schema**

Antibiophilus©	2x1/2 Btl.tgl. p.o. (1 Beutel zu 1,5 g enthält lebensfähige Keime von Lactobacillus casei, var. rhamnosus mit einer Mindestkeimzahl von $1 \cdot 10^9$ pro Gramm)
Mycostatin©	1ml/kg/d in 4 ED (1 ml Mycostatin- orale Suspension enthält 100.000 I.E. Nystatin)
Refobacin©	15mg/kg/d aufgeteilt in 2 ED po. (Gentamicinsulfat)
Muttermilch/ Spendermilch/ Formula*	5-10 ml alle 4h (vorausgesetzt das Neugeborene war stabil), tägliche Erhöhung um 5-10ml pro Fütterung (nicht mehr als 20 ml pro Fütterung und Tag)
Flüssigkeitsaufnahme	Tag 1: 70 ml/kg/Tag Tägliche Erhöhung Tag 7-10: bis 150 ml/kg/Tag

\* *Prebeba von Nestle oder Preaptamil von Milupa*) = Formulanahrung für die ersten 4 Lebensmonate

ED: Einzeldosen

Bei einer Intoleranz wurde die enterale Ernährung zeitweise unterbrochen. Diese Unterbrechung erfolgte bei Blähungen, Blut im Stuhl und dem Vorhandensein, von über 25% des zugeführten Volumens der letzten 8h, an Magenresten. In den ersten 24 Lebensstunden wurde eine parenterale Substitution von einer 5-10%igen Glukoselösung eingeleitet und die total/ partielle parenterale Ernährung mit bis zu 150ml/kg/d wurde aufrechterhalten. Alle Reifgeborenen erhielten zusätzlich zum standardisierten Schema ein angepasstes und vom behandelnden Arzt angeordnetes Antibiotikum. Dieses wurde abgesetzt sobald zwei negative CRP Werte mit einem Untersuchungsabstand von mindestens 24h auftraten und das Neugeborene sichtlich vitaler wirkte. Nach 72h wurde das Resultat durch eine Abnahme von Blutkulturen sowie deren laborchemischer Bestimmung bestätigt. (4)

## 2.2 Datenerfassung

Auf Grundlage der Patientinnen-/ Patientenliste der Reifgeborenen aus den Jahren 2005-2015 wurden aus dem Register openMedocs® mit Hilfe von Arztbriefen, Dekursen und Fieberkurven folgende Daten erhoben und in einer Microsoft Excel Datei festgehalten:

**Tabelle 9: Datenerhebung**

---

<b>Geschlecht</b>	männlich/weiblich
<b>GA</b>	in SSW
<b>GG</b>	in Gramm
<b>SFD</b>	j/ n
<b>NApH</b>	pH-Wert
<b>Spitalstage</b>	in Tagen
<b>Apgar 1/5/10</b>	0-10
<b>Beatmungstage*</b>	in Tagen
<b>Spontangeburt/Sectio</b>	ja/nein
<b>MM/FN/Beides</b>	ja/nein
<b>Dauer AB-Therapie</b>	in Tagen
<b>Late-onset NEK</b>	ja/nein
<b>MODS</b>	ja/nein
<b>AAD</b>	ja/nein
<b>LOS</b>	ja/nein
<b>VAP</b>	ja/nein
<b>Hauptdiagnose</b>	

\* *invasiv mechanisch plus kontinuierlich positiver Atemdruck - CPAP – Ventilation*

Ferner wurden nur die Reifgeborenen erfasst, die sich laut Arztbrief für mindestens sieben Tage auf der neonatologischen Intensivstation Graz befanden. Durch eine Blutkultur wurden alle infektiösen Krankheiten auf LCR getestet.

## **2.3 Definition der Outcome Parameter**

### Late-onset NEC:

Die Late-onset NEC wird nach den Kriterien von Bell, modifiziert von Walsh und Kliegman, in Stadium IIa oder mehr (39,40) und einem Beginn nach dem 7. Lebenstag (37) definiert. (NEC Stadien siehe Abbildung 2)

**Leitsymptome:** (56)

### Abdominell: Kein Symptom ist spezifisch oder obligatorisch:

- Steigendes Magenvolumen (Magenreste)
- Galliger oder blutiger Mageninhalt
- Spucken, Erbrechen
- Zunehmender Bauchumfang
- Druckschmerzhaftes Abdomen
- Abwehrspannung (besonders bei sehr unreifen Kindern nicht obligatorisch)
- Blutiger Stuhl
- Gespannte, ödematöse oder gerötete Bauchwand (auch Ödem der Labien bzw. des Skrotums)
- Ileus (Subileus)
- Pneumatis intestinalis

### Zeichen der septischen Infektion:

- Blässe der Haut, marmorierte Haut
- Verlängerte Kapillarfüllzeit >3 sec.
- Temperaturlabilität
- Tachykardie
- Blutdruckabfall
- Azidose
- Störung der Atmung (Apnoen, Tachypnoe, Dyspnoe durch ein hochgedrängtes Zwerchfell bei Meteorismus und/oder Aszites, Stöhnen)

## MODS:

Beim Multiorganversagen mussten 2 von 6 definierten Kriterien vorhanden sein. Diese wurden hauptsächlich an die Kriterien von Goldstein et al. angepasst (30).

Jene sind:

- Kardiovaskuläre Dysfunktion (eines der folgenden Kriterien):  
bei isotonischem intravenösem Bolus  $\geq 40$  ml / kg; bei einem systolischen Blutdruck  $< 5\%$  der Alters- Obergrenze oder einem Bedarf an vasoaktiven Arzneimitteln; Rekapillarierungszeit  $> 3$  Sekunden;  
Urinausscheidung  $< 0,5$  ml / kg / h
- Respiratorische Insuffizienz (eines der folgenden Kriterien):  
PaCO<sub>2</sub>  $> 65$  torr oder 20 mm Hg über dem PaCO<sub>2</sub> Normwert; Nachgewiesener Bedarf von  $> 50\%$  FiO<sub>2</sub> um eine Sättigung von  $\geq 92\%$  aufrechtzuerhalten.
- Neurologische Funktionsstörung (eines der folgenden Kriterien):  
Krämpfe, Reizbarkeit oder Lethargie, die sich von der neurologischen Grundfunktion unterscheiden
- Thrombozytopenie: Thrombozyten  $< 80.000$  /  $\mu$ L oder Rückgang um 50% des Höchstwertes der letzten 3 Tagen bei Neugeborenen mit niedrigen Thrombozytenwerten ( $< 150.000$  /  $\mu$ L)
- Nierenfunktionsstörung: Kreatinin  $\geq 2$ -fache der Alters-Obergrenze oder 2-fache Erhöhung des Grundkreatinins bei Neugeborenen mit einer Baseline Erhöhung des Kreatinins
- Leberfunktionsstörung (eines der folgenden Kriterien):  
Gesamtbilirubin gilt nicht für Neugeborene. ALT (Alanintransaminase) das 2-fache der normalen Alters-Obergrenze oder 2-fache Erhöhung der ALT-Baseline. (4)

Das 2012 veröffentlichte Scoring-System wurde nicht verwendet (29).

## AAD:

Die Antibiotika-assoziierte Diarrhoe wurde als ansonsten ungeklärter Durchfall definiert, der im Zusammenhang mit der Verabreichung von Antibiotika auftritt. Eine AAD lag vor

bei eine Veränderung der normalen Stuhlfrequenz von mindestens 3 losen oder wässrigen Stühlen täglich über einen Zeitraum von mindestens 3 Tagen (7).

#### LOS:

Late-onset Sepsis wurde als eine nosokomiale bakterielle Infektion definiert, die zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Intensivstation nicht vorhanden oder inkubiert war und > 72 Stunden nach der Aufnahme auf der Intensivstation auftrat. Es wurde nicht zwischen kulturerprobter und klinischer Sepsis unterschieden (klinische Symptome und mindestens zwei abnorme Laborparameter (mit Hauptaugenmerk auf die neutrophilen Granulozyten hinsichtlich Verhältnis der unreifen zur gesamten Anzahl der neutrophilen Granulozyten ( $>0,2$ ) und dem C-reaktiven Protein ( $>8$  mg/L) (41). Zu den klinischen Symptomen gehören Dyspnoe, Tachypnoe, Apnoen, Trinkschwäche, blasse Haut, Petechien, Hyperexzitabilität, Krampfanfälle, Fieber, Hypothermie und arterielle Hypotonie. (57)

#### VAP:

Für die Diagnose der Ventilator-assoziierten Pneumonie musste die Patientin/ der Patient mindestens 48 Stunden mechanisch beatmet worden sein und neue und anhaltende radiologische Indizien für fokale Infiltrate entwickelt haben, die nach Beginn der mechanischen Beatmung mindestens 48 Stunden anhielten. Darüber hinaus musste diese Patientin/ dieser Patient mindestens 7 Tage lang Antibiotika zur Behandlung von VAP erhalten haben (26).

## **2.4 Ethische Handhabung der Studie**

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit dem Protokoll, den Richtlinien der ICH (International Conference of Harmonization) und den allgemeinen ethischen Prinzipien, die ihren Ursprung in der Deklaration von Helsinki 1975 haben, durchgeführt. Sie startete im Februar 2016 nach der Genehmigung des Ethik-Komitees der Medizinischen Universität Graz (Nummer 28-220 ex 15/16 im April 2015).

## **2.5 Datenschutz**

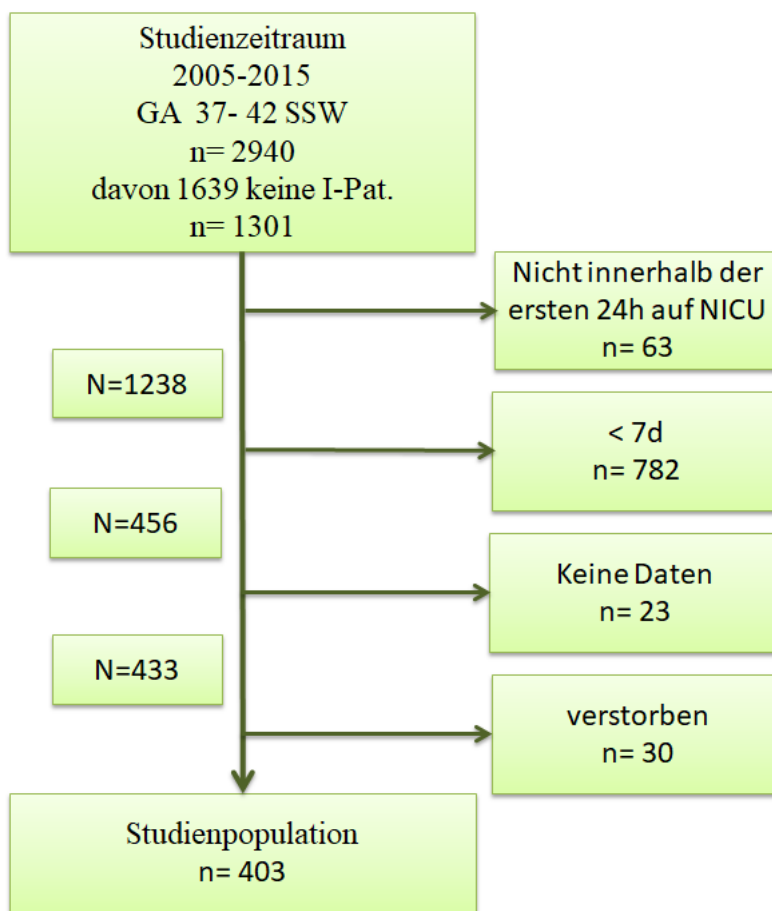
Die Datenverarbeitung erfolgte indirekt personenbezogen, wobei die Anonymisierung mittels durchlaufender Nummerierung erfolgte. Somit erfolgte die Verwendung der erhobenen Daten anonym und ohne Nachteile für die Patientinnen/ Patienten. Der Zugriff auf die erfassten Daten war auf die an der Studie arbeitenden Personen, Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch und Kathrin Leonhardt, beschränkt.

## **2.6 Datenauswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des t-Testes oder des Wilcoxon-Tests für Numerische Daten. Für alle Kategorischen Daten wurde die Yates Korrektur beim Chi Quadrat Test oder der Exakte Fisher-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit 5% (0,05) für alle Tests festgesetzt. Deskriptive Statistiken wurden mit Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA, 2007) erstellt und mit SPSS Version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2008) weiter analysiert. (4)

### 3 Ergebnisse

Es befanden sich im Studienzeitraum von 2005-2015 insgesamt 2940 reife Neugeborene auf der neonatologischen Station des Univeritätsklinikum Graz. Davon wurden 1301 Patientinnen/ Patienten auf die neonatologische Intensivstation (NICU) aufgenommen. Von den 456 Reifgeborenen, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden 23 aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen und weitere 30 verstarben. Es ergab sich somit eine Studienpopulation von 403 Patientinnen/ Patienten, bei denen die durchschnittliche und mediane Aufenthaltsdauer 10 Tage betrug. In Abbildung 4 wird genau veranschaulicht wie es zur gesagten Studienpopulation kam.



**Abbildung 4: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der Studienpopulation**

Das mediane Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt betrug 38 Schwangerschaftswochen und das Geburtsgewicht 3300g, wobei 41 (10%) klein, bezogen auf das Reifealter, waren (small for gestational age). 56% der Patientinnen/ Patienten

waren männlich. 246 (61%) Neugeborene benötigten eine Atemunterstützung (Median 5 Tage) und 334 (83%) eine zusätzliche Antibiotikatherapie (Median 7 Tage).

In Tabelle 10 werden alle perinatalen Daten und in Tabelle 12 ausgewählte Daten des neonatalen Spitalaufenthaltes genauestens aufgelistet.

**Tabelle 10: perinatale Daten von 403 Reifgeborenen die sich von 2005-2015 für mindestens 7d auf der NICU Graz befanden**

	Daten <sup>a</sup>
<b>Patientinnen/ Patienten</b>	403 (100)
<b>weiblich</b>	177 (44)
<b>männlich</b>	226 (56)
<b>SFD</b>	41 (10)
<b>Spontan</b>	182 (45)
<b>Sectio</b>	221 (55)
<b>GA</b>	38 (37-42)
<b>GG, g</b>	3300 (1250-5300)
<b>NapH</b>	7,23 (6,38-7,46)
<b>Apgar 1 min</b>	8 (1-10)
<b>Apgar 5 min</b>	9 (1-10)
<b>Apgar 10 min</b>	9 (1-10)

<sup>a</sup>Die Daten sind angegeben in Prozent (%), oder als Median (Bereich)

Die in Tabelle 11 angeführten Diagnosen machten siebzig Prozent der Hauptdiagnosen (283/403) aus. Die häufigsten waren EOS/Bakterielle Infektion mit 30%, Asphyxie mit 11% und das Mekoniumaspirationssyndrom mit 10%.

**Tabelle 11: Hauptdiagnosen der gesamten Studienpopulation**

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl</b>
<b>EOS/Bakterielle Infektion</b>	119
<b>Asphyxie</b>	43
<b>Mekoniumaspirationssyndrom</b>	40
<b>IRDS</b>	24
<b>verzögerte Adaption</b>	22
<b>Wet lung</b>	17
<b>kongenitale Zwerchfellhernie</b>	9
<b>Pneumonie</b>	9

EOS- Early-onset Sepsis; IRDS- respiratory distress syndrome- Atemnotsyndrom

Des Weiteren gab es folgende Diagnosen: Neonatales Abstinenzssyndrom, Floppy-Infant-Syndrom, symptomatische Hypoglykämie, Icterus gravis, Thrombose, Polyzythämie / Hyperviskositäts-Syndrom, Zyanose, hämorrhagischer Infarkt, diabetische Fetopathie, Dystrophie unterhalb der 3ten Perzentile, Pneumothorax, kongenitale Malformation, gastrointestinale Blutung und einige seltene Erkrankungen einschließlich Undine-Syndrom. (4)

**Tabelle 12: Ausgewählte Daten des neonatalen Spitalaufenthaltes von 403 Reifgeborenen die sich von 2005-2015 für mind. 7d auf der NICU Graz befanden**

	<b>Daten<sup>a</sup></b>
<b>Muttermilch</b>	123 (31)
<b>Formula</b>	63 (16)
<b>Beides</b>	217 (54)
<b>Spitalstage</b>	10 (7-110)
<b>Atemunterstützung</b>	246 (61)
<b>Beatmungstage</b>	5 (1-45)

<b>Antibiotika</b>	334 (83)
<b>Dauer AB-Therapie, d</b>	7 [2-43]

<sup>a</sup>Die Daten sind angegeben in Prozent (%), oder als Median (Bereich)

Im beobachteten Zeitraum zeigte kein Neugeborenes eine Antibiotika-assoziierte Diarrhoe, VAP, MODS oder NEC. Jedoch entwickelten 16 Patientinnen/ Patienten (4,0%) eine Late-onset Sepsis. Dabei waren alle Blutkulturen negativ auf LCR und drei von 16 positiv auf koagulase negative Staphylokokken (siehe Abbildung 5). 13% (2/16) der Kinder die eine LOS entwickelten und 32% (123/387) der Kinder ohne LOS wurden voll gestillt (p=0.055) (siehe Abbildung 6). Insgesamt wurden 5920 NICU Tage analysiert. Dabei erhielt jede Patientin/ jeder Patient im Schnitt: 14.7 g ( $1,5 \times 10^9$  CFU) LCR, 242 mg enterales Gentamicin, und 16.1 ml Nystatin. (4)

Von 1301 intensivgepflegten Reifgeborenen starben 30 (2,3%) im Laufe der Studiendauer und fünf von Ihnen erfüllten die Einschlusskriterien. Somit gab es innerhalb der Studienpopulation eine Sterberate von 1,2%. Bei allen Todesfällen kam es zu einem Atemstillstand und keines war assoziiert mit einer Late-onset Sepsis. (4)

**Tabelle 13: Outcome Parameter**

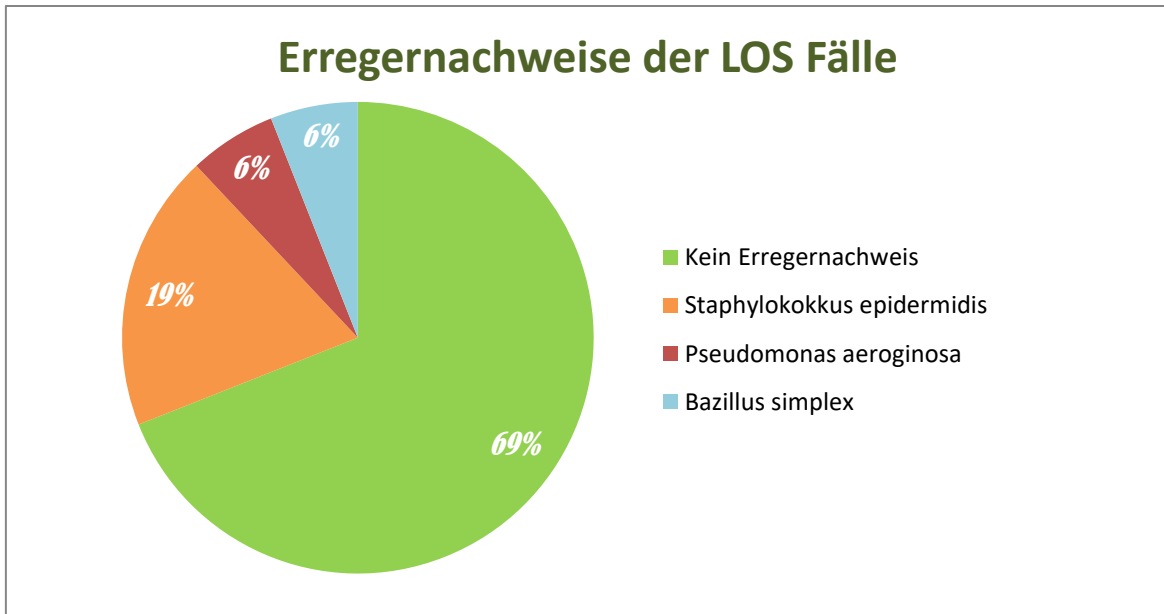
	<b>Ergebnisse<sup>a</sup></b>
<b>Nekrotisierende Enterokolitis</b>	0 (0)
<b>Multiorganversagen</b>	0 (0)
<b>Antibiotika-assoziierte Diarrhoe</b>	0 (0)
<b>Late-onset Sepsis</b>	16 (4)
<b>Ventilator-assoziierte Pneumonie</b>	0 (0)

<sup>a</sup>Die Daten sind angegeben in Prozent (%)

Diese Behandlung war sicher und ohne Nebenwirkungen. Es verzeichnete sich weder ein Anstieg ESBL produzierender Enterobakterien in den Stuhlkulturen (zwei Mal wöchentlich durchgeführt), noch ein Gentamicin- Resistenzanstieg im jährlichen Hygienebericht der Abteilung. (4)

### 3.1 Daten der Reifgeborenen die eine LOS entwickelten

Bei den Neugeborenen die eine LOS entwickelten, konnte bei der Mehrzahl kein Erreger nachgewiesen werden. In 19 % der Fälle, war es ein Staphylokokkus epidermidis und wie in Abbildung 5 zu sehen, verteilen sich der Rest auf jeweils 6% Pseudomonas aeruginosa und Bazillus simplex. Die CRP Werte schwankten zwischen 11 und 184 (siehe Tabelle 14).



**Abbildung 5: Diagramm zur Prozentuellen Verteilung von Erregernachweisen der LOS Fälle**

Die Daten sind angegeben in Prozent (%)

Bei den Patientinnen/ Patienten die eine LOS entwickelten betrug das Mediane Gestationsalter 39 und das Geburtsgewicht 3510g. 69% wurden per Sectio geboren und 56% waren weiblich. Nur einer war klein (SFD) bezogen auf das Gestationsalter.

**Tabelle 14: perinatale Daten von 16 Reifgeborenen die eine LOS entwickelten**

	Daten <sup>a</sup>
<b>Patientinnen/ Patienten</b>	16 (100)
<b>weiblich</b>	9 (56)
<b>männlich</b>	7 (44)

<b>SFD</b>	1 (6)
<b>Spontan</b>	5 (31)
<b>Sectio</b>	11(69)
<b>GA</b>	39 (37-41)
<b>GG, g</b>	3510 (2410-4200)
<b>NapH</b>	7,23 (6,66-7,39)
<b>Apgar 1 min</b>	7 (1-9)
<b>Apgar 5 min</b>	7 (2-10)
<b>Apgar 10 min</b>	8 (3-10)
<b>CRP-Werte</b>	31 (11-184)

<sup>a</sup>Die Daten sind angegeben in Prozent (%), oder als Median (Bereich)

Alle 16 Reifgeborenen erhielten Antibiotika und eine Atemunterstützung, wobei die mediane Beatmungsdauer bei 5 Tagen und die mediane Dauer der Antibiotikatherapie bei etwa 13 Tagen lagen. Der durchschnittliche Spitalsaufenthalt betrug 21 Tage. 81% der Patientinnen/ Patienten erhielten sowohl Muttermilch als auch Formula Nahrung.

**Tabelle 15: Ausgewählte Daten des neonatalen Spitalsaufenthaltes von 16 Reifgeborenen die eine LOS entwickelten**

	<b>Daten<sup>a</sup></b>
<b>Muttermilch</b>	2 (13)
<b>Formula</b>	1 (6)
<b>Beides</b>	13 (81)
<b>Spitalstage</b>	21 (7-57)
<b>Atemunterstützung</b>	16 (100)
<b>Beatmungstage</b>	9 (0-39)
<b>Antibiotika</b>	16 (100)
<b>Dauer AB-Therapie, d</b>	13 [6-38]

<sup>a</sup>Die Daten sind angegeben in Prozent (%), oder als Median (Bereich)

Die häufigste Hauptdiagnose der Neugeborenen die eine LOS entwickelten war das Mekoniumaspirationssyndrom mit ca. 38%, gefolgt von Asphyxie, bakterielle Infektion und kongenitale Zwerchfellhernie mit jeweils 13%.

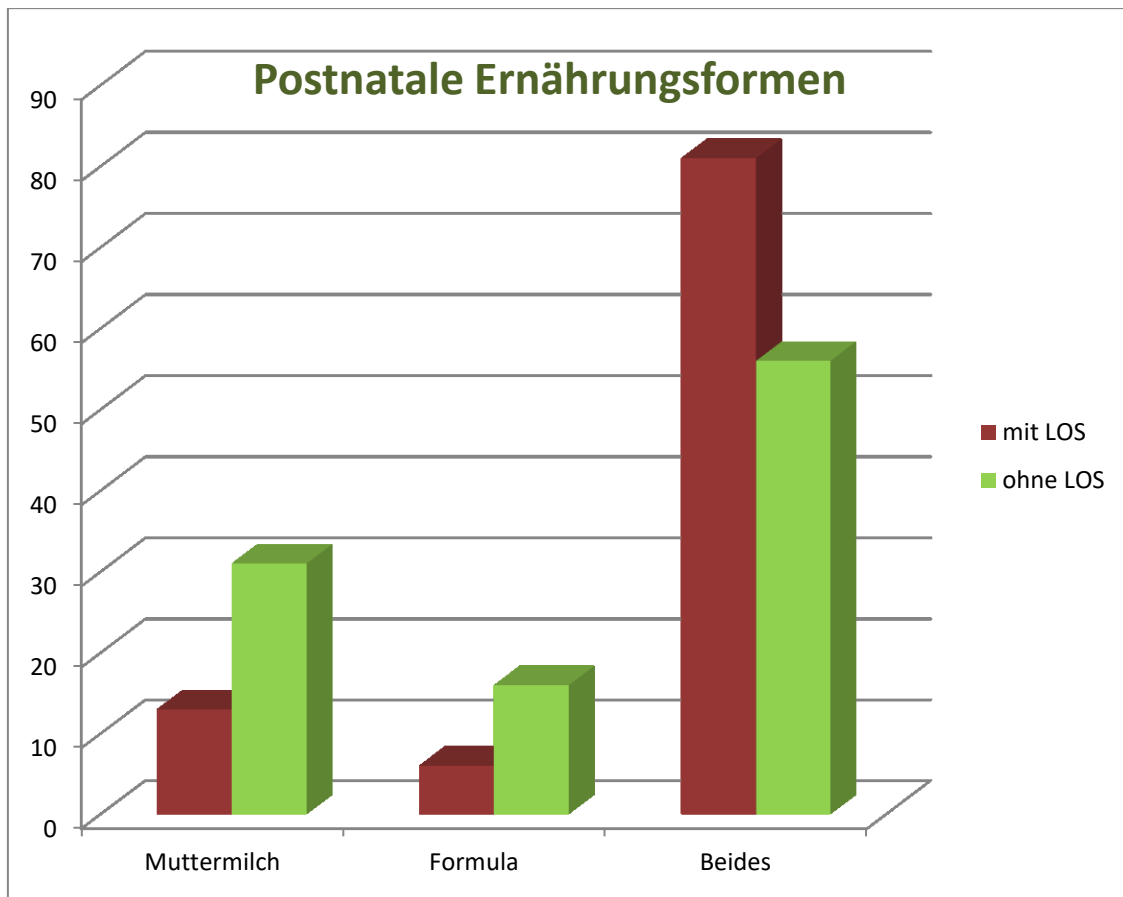
**Tabelle 16: Hauptdiagnosen der Studienpopulation mit LOS**

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl</b>
<b>Mekoniumaspirationssyndrom</b>	6
<b>Bakterielle Infektion</b>	2
<b>Asphyxie</b>	2
<b>kongenitale Zwerchfellhernie</b>	2
<b>IRDS</b>	1
<b>Hypothyreose</b>	1
<b>Pulmonaler Hypertonus</b>	1
<b>Hypoxische Encephalopathie</b>	1

IRDS- (engl.) respiratory distress syndrome- Atemnotsyndrom

### **3.2 Vergleich der Populationen mit und ohne LOS**

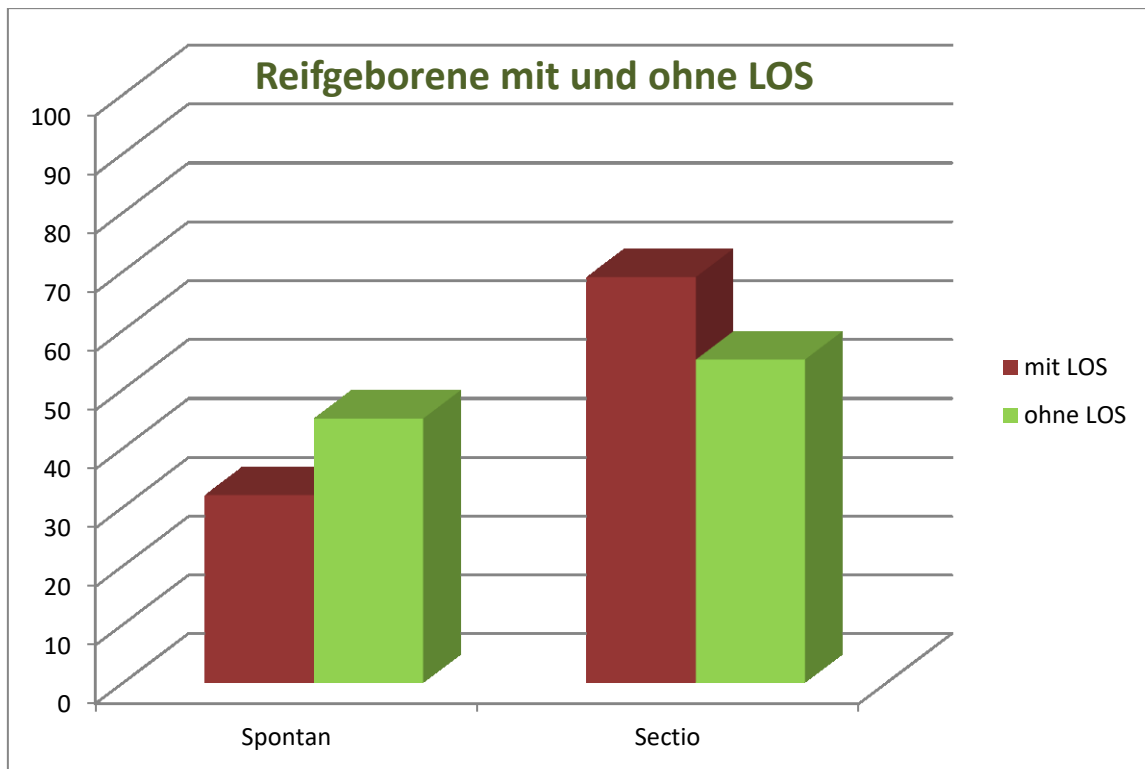
Beim Vergleich der Populationen mit und ohne LOS lassen sich einige Unterschiede feststellen. 13% (2/16) der Patientinnen/ Patienten die eine LOS entwickelten, wurden vollgestellt im Vergleich zu 31% (123/387) bei denen die keine LOS entwickelten (p=0.055). In Abbildung 6 sind die Unterschiede der postnatalen Ernährungsformen, bei Kindern mit und ohne LOS, dargestellt. Die meisten Säuglinge erhielten sowohl Muttermilch als auch Formulanahrung und bei denen die nur eins von beidem erhielten war Muttermilch die häufigste Ernährungsform.



**Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der postnatalen Ernährungsformen bei Reifgeborenen mit und ohne LOS auf der Neonatologischen Intensivstation Graz in den Jahren 2005-2015**

LOS: Late-onset Sepsis; Daten sind angegeben in Prozent (%)

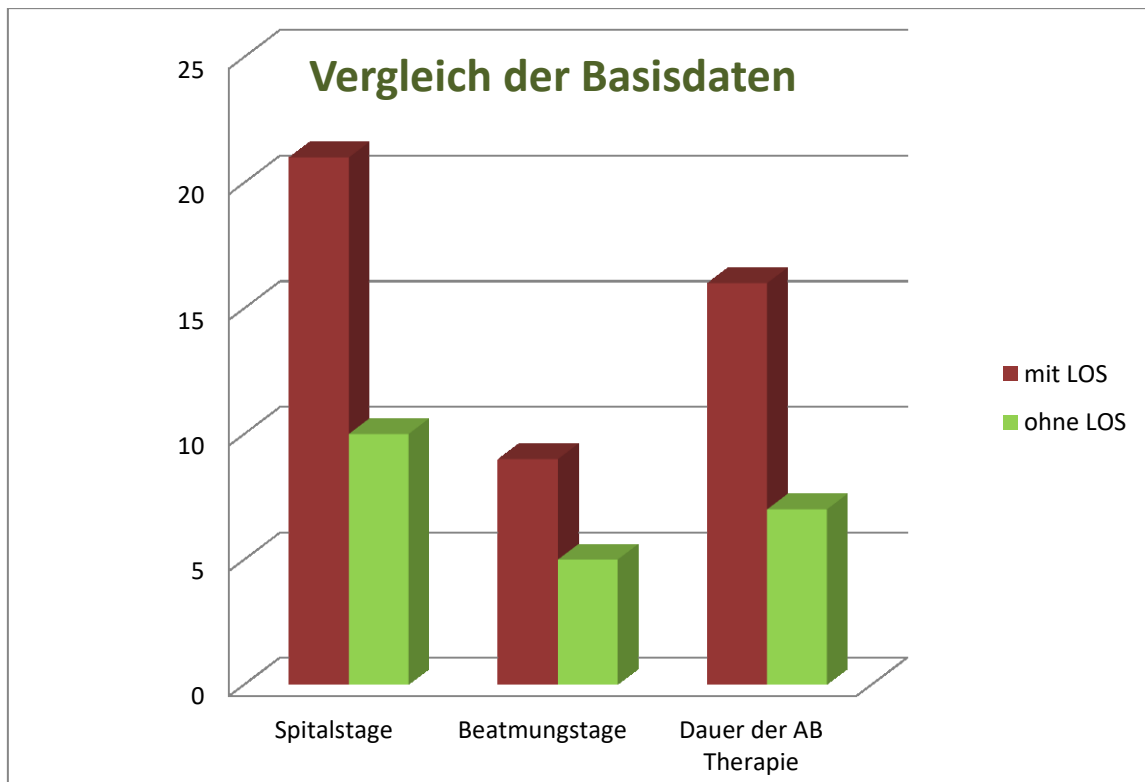
Die Sektiorate bei den Kindern die eine LOS entwickelten war um 14% höher als bei den Reifgeborenen die keine LOS entwickelten. Darüber hinaus wurden in der LOS Kohorte 14% weniger Reifgeborene durch eine Spontangeburt entbunden als in der Kohorte ohne LOS. (siehe Abbildung 7)



**Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Entbindungsformen bei Reifgeborenen mit und ohne LOS auf der Neonatologischen Intensivstation Graz in den Jahren 2005-2015**

LOS: Late-onset Sepsis; Daten sind angegeben in Prozent (%)

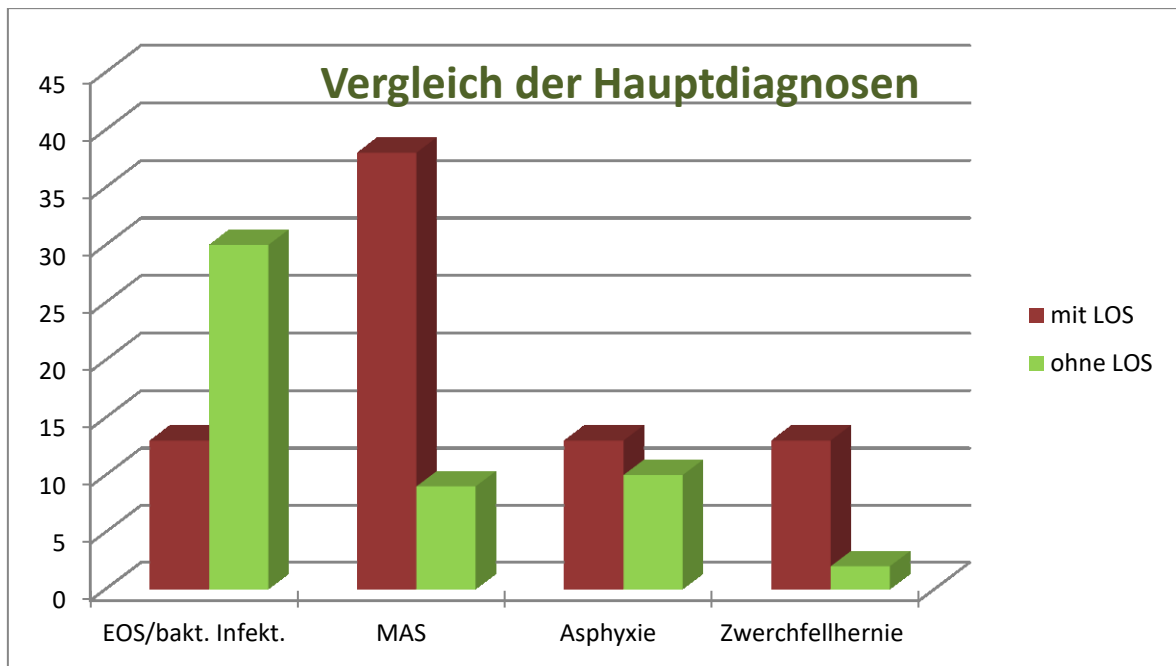
Beim Vergleich der Basisdaten stellte sich heraus, dass nicht nur die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, sondern auch die Beatmungstage sowie die Dauer der AB-Therapie bei den Reifgeborenen die eine LOS entwickelten, um ca. 50% erhöht ist.



**Abbildung 8: Vergleich der Basisdaten bei Reifgeborenen mit und ohne LOS, die sich in den Jahren 2005-2015 auf der Neonatologischen Intensivstation Graz befanden.**

LOS: Late-onset Sepsis; Die Daten sind als Median angegeben.

Das Mekoniumaspirationssyndrom hatte in der Studienpopulation mit LOS die höchste Rate mit etwa 38% und war somit um 27% höher als in der Kohorte ohne LOS. Asphyxie und bakterielle Infektion waren in beiden Gruppen unter den drei häufigsten Hauptdiagnosen. Die kongenitale Zwerchfellhernie hatte mit 13% eines der höchsten Inzidenzen in der LOS Gruppe im Vergleich zu nur 2% bei den Reifgeborenen ohne LOS.



**Abbildung 9: Vergleich der Hauptdiagnosen bei Reifgeborenen mit und ohne LOS, die sich in den Jahren 2005-2015 auf der Neonatologischen Intensivstation Graz befanden.**

LOS: Late-onset Sepsis; MAS- Mekoniumaspirationssyndrom; Die Daten sind angegeben in Prozent (%); bei der Zwerchfellhernie handelte es sich um kongenitale Zwerchfellhernien

## 4 Diskussion

In dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde der Zusammenhang einer frühzeitigen Supplementierung des Probiotikastamms *Lactobacillus casei rhamnosus* sowie die Verhinderung häufiger intensivmedizinischer Komplikationen bei Reifgeborenen, diskutiert. Zu jenen Komplikationen gehören unter anderem das Multiorganversagen, die nekrotisierende Enterokolitis, die Antibiotika-assoziierte Diarrhoe, die Ventilator-assoziierte Pneumonie und die Late-onset Sepsis. Für die Studie wurden alle Reifgeborenen  $\geq 37$  bis  $\leq 42$  SSW, die im Jahre 2005 bis 2015 geboren sind, innerhalb der ersten 24 Lebensstunden an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz aufgenommen wurden und sich für mindestens 7 Tage auf der Intensivstation befanden, herangezogen. Es wurde nicht nur auf die Anzahl der Komplikationen geschaut sondern auch perinatale und ausgewählte Daten des neonatalen Spitalaufenthaltes erhoben. Zusätzlich zum Probiotikum erhielten alle Neugeborenen ein standardisiertes, prophylaktisches, multimodales und anti-infektives Schema bestehend aus der Gabe des Probiotikums LCR (Antibiophilus©), eines oralen Gentamicins (Refobacin ©) und eines oralen Antimykotikums (Mykostatin©) ab Beginn des 1. Lebenstages bis zur Entlassung.

Kein Neugeborenes entwickelte eine AAD, ein MODS, eine NEC oder eine VAP. Sechzehn Patientinnen/ Patienten entwickelten eine LOS, was eine niedrige Rate von 4% ergab. 13% (2/16) der Patientinnen/ Patienten mit LOS wurden, im Vergleich zu jenen 31% (123/387) die keine LOS entwickelten ( $p=0.055$ ), vollgestellt. Dieser Unterschied war zwar nicht signifikant, jedoch verzeichnete sich ein Trend einer geringeren Fütterung mit Muttermilch bei Reifgeborenen die eine LOS entwickelten. Die häufigsten Hauptdiagnosen der gesamten Studienpopulation waren EOS/ bakterielle Infektionen (30%), Asphyxie (11%) und Mekoniumaspirationssyndrom (10%). Bei den Patientinnen/ Patienten die eine LOS entwickelten, waren es das Mekoniumaspirationssyndrom mit ca. 38% gefolgt von Asphyxie, bakterielle Infektion und kongenitale Zwerchfellhernie mit jeweils 13%. (siehe Abbildung 9) Auffällig war hier die sehr hohe Rate des Mekoniumaspirationssyndroms bei Reifgeborenen, welche eine LOS entwickelten. In der Studienpopulation mit LOS gab es in bei 69% keinen Erregernachweis. Bei jenen Fällen, wo ein Erreger nachgewiesen wurde, verzeichnete das Bakterium *Staphylokokkus epidermidis* eine Detektionsrate von 19%. Die Sectorate war um 14% höher und es gab auch 14% weniger Spontangeburt als bei den Reifgeborenen ohne LOS. Auch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die

Beatmungstage sowie die Dauer der AB-Therapie waren in der LOS Gruppe um ca. 50% höher. Die Gesamtmortalitätsrate lag bei etwa 1,2%, wobei kein Sterbefall mit einer LOS assoziiert war.

Die Inzidenz der LOS variiert stark in den verschiedenen Studien. Ungeachtet des Gestationsalters, liegt sie zwischen 0,34-19,7% (5,16,42–46). Die meisten Studien unterscheiden jedoch nicht zwischen Früh und Reifgeborenen, eine Limitation, die den direkten Vergleich erschwert. In der Studie von Rodriguez et al. zeigte die Inzidenz mit 0,34% nur eine geringe Tendenz, jedoch wurde die Diagnose nur bei Nachweis einer positiven Blutkultur gestellt (44). Auch in der Untersuchung von Abdellatif et al., mit einer Rate von 4,3 pro 1000 Lebendgeborenen, war eine positive Blutkultur ein Einschlusskriterium (16). In der Studie dieser Diplomarbeit waren 69% der LOS Fälle ohne Erregernachweis. Dies würde die LOS-Rate also erheblich verringern. Des Weiteren ist auch eine Inzidenz von 19,7% in der Norwegischen Studie von Rønnestad et al. aufgrund der Unterschiede im Gestationsalter schwer vergleichbar (42). Hier wurden nur Frühgeborene mit einem GA < 28 Wochen und einem GG < 1000g herangezogen. Die vergleichbarste Studie, von Wang et al., untersuchte das Auftreten von Komplikationsraten bei 100 kritisch kranken intensivgepflegten Reifgeborenen mit und ohne Probiotika. Es handelte sich hierbei um eine randomisierte 1:1 Studie bei der in der Probiotikagruppe eine Rate von 4% auftrat und in der Kontrollgruppe eine von 8%. (5) Dies ist vergleichbar mit unserer LOS-Rate von 4%, was eher im unteren Bereich der Inzidenzen liegt.

Studien die das Auftreten von Komplikationen, wie MODS, NEC, VAP und AAD bei intensivgepflegten Reifgeborenen untersuchen sind rar. Die Prospektive Studie von Wang et al. untersuchte nicht nur das Auftreten der LOS sondern auch das der anderen Komplikationen. In der Probiotikagruppe im Vergleich zu Placebo traten folgende Werte auf: 6 vs 16% beim MODS, 4 vs 6% bei NEC, 6 vs 10% bei AAD und 6 vs 16% bei VAP (5). In der Kohorte die Probiotika erhielt, gab es bei allen Komplikationen eine geringere Inzidenz wobei bei MODS und VAP eine signifikante Reduktion auftrat.

Die Inzidenz und Mortalitätsrate von MODS variiert weitgehend in den Studien. Dies ist wahrscheinlich auf die unterschiedliche Definition und Diagnostik zurückzuführen. Scoring-Systeme sollten unabhängig von spezifischen intensivmedizinischen Interventionen und therapeutischen Ansätzen angewandt werden (30). Jedes Scoring-System müsste in verschiedenen Stichproben evaluiert werden um eine universelle Anwendbarkeit gewährleisten zu können (31). Die retrospektive Kohortenstudie von

Kermovant-Duschemin et al. ergab bei 3800 Neugeborenen, über einen Studienzeitraum von sechs Jahren, eine MODS-Inzidenz von 1,3% (47). Es handelte sich in dieser Studie zwar auch um Neugeborene einer Intensivstation, jedoch wurde nicht zwischen Früh- und Reifgeborenen unterschieden. Das multimodale Schema wie es in der Studie dieser Diplomarbeit angewandt wurde, scheint die Morbidität und Mortalität von MODS zu reduzieren. Keines der 403 Reifgeborenen erlitt ein Multiorganversagen.

Die Kriterien um die Inzidenz der AAD zu definieren variieren in den verschiedenen Studien. Auch hier müsste man eine Einheitliche Definition, die Global angewandt werden kann, festsetzen. Die Inzidenz variiert zwischen 5% bis 39% (7). In unserer Studie wurden 83% der Kinder, zusätzlich zum multimodalen Schema, mit einer Dauer zwischen zwei und 43 Tagen antibiotisch behandelt. Keines der Kinder entwickelte eine AAD. Das spezielle antiinfektive Schema der Abteilung und insbesondere die Supplementierung von Probiotika, haben wahrscheinlich auch bei dieser Komplikation zu diesem Ergebnis geführt.

Die NEC-Inzidenz liegt unter allen Neugeborenen bei 0,1-0,3%, wobei es meist Neugeborene auf Intensivstationen betrifft (56). In den letzten Jahren kam es zu einer Inzidenzerhöhung (34) Kürzlich ergab eine Studie bei chinesischen Reifgeborenen eine NEC-Rate von 0,43%. Davon handelte es sich in 40% der Fälle um eine Late-onset NEC. Die assoziierte Mortalitätsrate lag bei 11,7% (4,37) Die allgemeine Mortalitätsrate bei Neugeborenen mit einer NEC liegt bei 20-30% (35) wobei die chirurgische Mortalität in den letzten Jahrzehnten von 70% auf Zahlen zwischen 20 und 50% gesunken ist (36). Eine Studie bei Frühgeborenen, die das gleiche multimodale Konzept dieser Diplomarbeit verfolgte, resultierte in einer NEC-Rate von 0,7% (48). Zwei weitere Studien berichteten bei Frühgeborenen eine NEC-Rate von 0,6% und 1,9% (49,50). Da in der retrospektiven Recherche dieser Diplomarbeit kein Reifgeborenes eine NEC entwickelte, nehmen wir an das das multimodale Konzept der Abteilung auch in der Prävention der NEC eine gute Arbeit leistet.

Die Inzidenz der VAP variiert weltweit erheblich zwischen einem und 63 Fällen pro 1000 Beatmungstage. Der unterschiedliche diagnostische Prozess führt wahrscheinlich zu dieser großen Differenz. (22) Yuan et al. stellten in einer retrospektiven Kohortenstudie eine VAP-Inzidenz von 20,1% der intensivgepflegten Neugeborenen fest. (59) Eine weitere Studie von Apisarntharak et al. berichtet über eine VAP-Inzidenz von 28,3% bei extremen Frühgeborenen (> 28 SSW). Die Rate betrug 4 pro 1000 Beatmungstage. (26) Da

in unserer Studie 1603 Beatmungstage analysiert wurden und kein Kind eine VAP entwickelte, wurde durch das multimodale Konzept sicherlich die ein oder andere Pneumonie verhindert. Die Studien von Wang und Banupria et al. bestätigen den positiven Einfluss von Probiotika auf die Prävention der VAP. Bei Wang et al. kam es durch Probiotikagabe zu einer Inzidenzminderung von 20% und bei Banupria et al. von 31,5%.

Es gibt mehrere Studien die den Einfluss von Probiotika bei Frühgeborenen untersuchen, jedoch wenige die ein Augenmerk auf Reifgeborene setzen. In der Arbeit von Wang et al. wird bei MODS und VAP eine signifikante Reduktion der Inzidenz durch Probiotika bei Reifgeborenen beschrieben (5). Des Weiteren wird eine nicht signifikante Inzidenzminderung der Komplikationen AAD, LOS und NEC in der Probiotikakohorte aufgezeigt (5), welches an der zu kleinen Studienpopulation gelegen haben könnte. In der Metaanalyse von Olsen et al. wird in der Probiotikagruppe eine 50%ige Reduktion der NEC-Rate und eine Minderung der Mortalität um einen Drittel beschrieben (51). In einer Metaanalyse bei Kindern, waren Probiotika assoziiert mit einer geringeren Rate der AAD (163/1992[8%]) verglichen mit ihrer Kontrollgruppe (364/1906[19%]) (52). Auch in den Studien von Dan et al. und Arvola et al. wird beschrieben dass die Behandlung mit Probiotika im Vergleich zu Placebo das Risiko an einer AAD zu erkranken von 28,5% auf 11,9% und von 16% auf 5% verringert (14,53). Ebenfalls bei der LOS-Inzidenz bei Frühgeborenen, wird durch Probiotikasupplementierung eine signifikante Reduzierung beschrieben (17).

Die beim Menschen am häufigsten verwendeten Probiotika stammen aus der Gattung *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* oder des Hefestamms *Saccharomyces boulardii* (11). Welche Bakterienstämme nun die geeignetsten sind zur Behandlung der verschiedenen intensivmedizinischen Komplikationen sind, ist noch Teil der derzeitigen Forschung. Es werden sowohl einzelne Bakterienstämme als auch Mischkulturen verwendet. Um die Fragen, welche Kombination oder ob eine Mischkultur besser als ein einzelner Bakterienstamm ist beantworten zu können, fehlen noch viele Studien und Metaanalysen die diesen Unterschied untersuchen müssten. Bei der Prävention von NEC sind sich derzeit mehrere Studien einig, dass eine Mischkultur den größeren Nutzen aufweist (21,54). In der Studie von Rao et al. reduzierten die Einzelstämme *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium lactis* und *Saccharomyces boulardii* die NEC-Inzidenzen der Stadien II-III, wobei Mischkulturen den vorteilhaftesten Effekt bei der Verringerung des Risikos von NEC

aufwiesen (17). Auch die Dosierung, die genaue Indikation und die Dauer einer prophylaktischen Probiotikatherapie müssen noch herausgefunden werden.

Nicht nur der Einfluss von Probiotika sondern auch der von früher Muttermilchernährung ist in diesem Fragenkomplex nicht zu unterschätzen. Es ist bekannt, dass Muttermilchkomponenten wie Glykoproteine und menschliche Milcholigosaccharide (HMOs) einen Einfluss auf das Darmmikrobiom von Säuglingen haben (1). In einer Studie von Dong et al. wird das frühzeitige Versagen der enteralen Fütterung mit Muttermilch als Risikofaktor für eine LOS angegeben (18). Des Weiteren berichtet eine Studie von Aceti et al. über eine statistisch, signifikante, vorteilhafte Wirkung von Probiotika bei ausschließlich mit Muttermilch gefütterten VLBW Frühgeborenen (21). Die Vermutung liegt nahe, dass eine Ernährung mit Muttermilch sich positiv auf die Prävention von LOS auswirkt. Auch die Daten dieser Diplomarbeit weisen darauf hin, dadurch begründet das in der LOS Gruppe prozentual weniger Säuglinge mit Muttermilch ernährt wurden als in der Gruppe ohne LOS 13% (2/16) vs. 31% (123/387). Dieser Unterschied ist zwar nicht signifikant ( $p=0.055$ ), weist jedoch einen Trend auf.

#### **4.1 Limitationen**

Die größte Limitation dieser Studie war die geringere Evidenz einer retrospektiven im Vergleich zu einer prospektiven Studie. Die Studie von Schmolzer et al., die das gleiche multimodale Schema dieser Diplomarbeit verwendete, resultierte in einer sehr geringen NEC-Rate (34). Wir entschieden uns für eine retrospektive Studie, da wir der Meinung waren es wäre unethisch in diesem Falle eine Placebo kontrollierte Studie durchzuführen. Aufgrund dessen verglichen wir unsere Outcome Parameter mit den Komplikationsraten vorangegangenen publizierten Studien.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit ergab sich aus der geringen Studienpopulation und der geringen Komplikationsraten. Die Tatsache dass kein Reifgeborenes eine MODS, VAP, NEC oder AAD entwickelte, erschwerte den Vergleich mit der Literatur.

Studien, die die Komplikationsraten bei intensivgepflegten Reifgeborenen untersuchen, sind rar. Es musste daher auf Studien bei Frühgeborenen, VLBW- Neugeborenen und Kindern zurückgegriffen werden.

Die Datenanalyse war Abhängig von den Aufzeichnungen vieler Personen. Es musste darauf vertraut werden, dass das gesamte medizinische Personal die Dokumentation

ausführlich und korrekt ausführte. Ungeachtet der Annahme, dass auf der neonatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Graz die Dokumentation sorgfältig vorgenommen wurde und auch meine Datensammlung und Auswertung nach bestem Wissen und Gewissen durchgeführt wurde, kann hier eine Fehlerquelle nicht vollständig ausgeschlossen werden.

## **4.2 Schlussfolgerung**

In dieser Diplomarbeit werden zahlreiche Studien aufgezählt die den positiven Einfluss von Probiotika auf die Prävention von intensivmedizinischen Komplikationen wie MODS, NEC, AAD, VAP und LOS bestätigen. Unsere Hypothese dass die Probiotikatherapie mit *Lactobacillus casei rhamnosus* diese Komplikationen bei intensivgepflegten Reifgeborenen ( $\geq 37$  bis  $\leq 42$  SSW), die im Jahre 2005 bis 2015 geboren sind, innerhalb der ersten 24 Lebensstunden an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz aufgenommen wurden und sich für mindestens sieben Tage auf der Intensivstation befanden, reduziert, konnte nicht eindeutig bestätigt werden.

Hierfür müsste man eine prospektive Studie durchführen, bei der alle Reifgeborenen das multimodale Schema der Abteilung erhalten und nur bei der Kontrollgruppe das Probiotikum weggelassen wird. Dadurch könnte man die Komplikationsraten besser vergleichen und untersuchen, ob sich eine signifikante Reduktion ergeben würde.

Fest steht, dass das standardisierte multimodale anti-invektive Modell der neonatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Graz, inklusive der Probiotikatherapie mit LCR, zu einer sehr geringen Rate dieser vordefinierten Komplikationen führt. Es wurden keine Nebenwirkungen der Behandlung mit diesem Schema festgestellt.

Bei den Patientinnen/ Patienten, die eine LOS entwickelten, kam es zu einer signifikanten Erhöhung der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Beatmungstage sowie der Dauer der AB-Therapie. Auch die Sectiorate war höher und es gab weniger Spontangeburt als bei den Reifgeborenen ohne LOS. Dieser Zusammenhang und welche Rolle die Darmbesiedlung bei Spontangeburt im Vergleich zu Sectiogebrurt auf die Entwicklung einer LOS hat, müsste in weiteren Studien genauer untersucht werden.

Ein weiterer Ansatzpunkt für zukünftige Studien wäre eine Untersuchung des Zusammenhangs von Fütterungsformen und probiotischer Supplementierung um die wirksamsten probiotischen Produkte bei den verschiedenen Fütterungsstrategien zu finden.

Zusammenfassend lässt sich sagen dass die Studie dieser Diplomarbeit zu sehr geringen Komplikationsraten der Neugeborenen Intensivtherapie bei Reifgeborenen führte. Diese Ergebnisse sind vielversprechend, bedürfen jedoch noch weiterer Forschung und Analysen.

## 5 Literatur

1. Pärty A, Rautava S, Kalliomäki M. Probiotics on pediatric functional gastrointestinal disorders. *Nutrients*. 2018.
2. Wang Y-N, Meng X-C, Dong Y-F, Zhao X-H, Qian J-M, Wang H-Y, et al. Effects of probiotics and prebiotics on intestinal microbiota in mice with acute colitis based on 16S rRNA gene sequencing. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2019;0:1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00029330-900000000-99756>
3. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X GG. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;
4. Resch B, Leonhardt K, Urlesberger B. Efficacy of a triple anti-infective regimen for prevention of complications in critically ill term neonates. *Iran J Pediatr*. 2018;
5. Y. W, L. G, Y. Z, C. S, C. R. Efficacy of probiotic therapy in full-term infants with critical illness. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;
6. C. A, L. G, J. M, C. F, L. M, D. K, et al. Effects of probiotic therapy in critically ill patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;
7. Friedman G. The Role of Probiotics in the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea and Clostridium Difficile Colitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2012.
8. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016;
9. Martinez KA, Romano-Keeler J, Zackular JP, Moore DJ, Brucker RM, Hooper C, et al. Bacterial DNA is present in the fetal intestine and overlaps with that in the placenta in mice. *PLoS One*. 2018;
10. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;

11. Szajewska H. What are the indications for using probiotics in children? *Archives of Disease in Childhood*. 2016.
12. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(2):160–74.
13. SR H, AJ V. Probiotics for the Prevention of Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea. In: *Explore: the journal of science and healing*. 2017.
14. Thomas DW, Greer FR, Bhatia JJS, Abrams SA, Daniels SR, Schneider MB, et al. Clinical report - Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010.
15. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. *Pediatrics*. 2010;126(6):1217–31.
16. Abdellatif M, Al-Khabori M, Ur Rahman A, Khan AA, Al-Farsi A, Ali K. Outcome of Late-onset Neonatal Sepsis at a Tertiary Hospital in Oman. *Oman Med J* [Internet]. 2019;34(4):302–7. Available from: <http://omjournal.org/articleDetails.aspx?coType=1&Id=2479>
17. Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN, Patole SK. Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153684–e20153684.
18. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis:Recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F257–63.
19. Ran NC, van den Hoogen A, Hemels MAC. Gram-negative Late-onset Sepsis in Extremely Low Birth Weight Infants Is Emerging in The Netherlands Despite Quality Improvement Programs and Antibiotic Stewardship! *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2019;XX(Xx):1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-900000000-96389>
20. Persson E, Trollfors B, Brandberg LL, Tessin I. Septicaemia and meningitis in neonates and during early infancy in the Göteborg area of Sweden. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2002;91(10):1087–92.
21. Aceti A, Maggio L, Beghetti I, Gori D, Barone G, Callegari ML, et al. Probiotics prevent late-onset sepsis in human milk-fed, very low birth weight preterm infants: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9(8):1–21.

22. Iosifidis E, Pitsava G, Roilides E. Ventilator-associated pneumonia in neonates and children: A systematic analysis of diagnostic methods and prevention. *Future Microbiol.* 2018;
23. Bodmann K. Nosokomiale Pneumonie ( HAP ) und Beatmungspneumonie ( VAP ). 2018;1–15.
24. Silva ARA da, Silva TC da, Bom GJT, Vasconcelos RMB, Junior RS. Ventilator-associated pneumonia agents in Brazilian Neonatal Intensive Care Units – a systematic review. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2018.
25. Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Dudeck MA, Pollock DA, Horan TC. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006 through 2007, issued November 2008. *Am J Infect Control.* 2008;36(9):609–26.
26. Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ. Ventilator-Associated Pneumonia in Extremely Preterm Neonates in a Neonatal Intensive Care Unit: Characteristics, Risk Factors, and Outcomes. *Pediatrics.* 2003;
27. Banupriya B, Biswal N, Srinivasaraghavan R, Narayanan P, Mandal J. Probiotic prophylaxis to prevent ventilator associated pneumonia (VAP) in children on mechanical ventilation: an open-label randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2015;
28. Bestati N, Leteurtre S, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Lacroix J, et al. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: A prospective, observational, multicenter study. *Crit Care.* 2010;14(6).
29. Çetinkaya M, Köksal N, Özkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. *Am J Crit Care.* 2012;
30. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. In: *Pediatric Critical Care Medicine.* 2005.
31. Proulx F, Joyal JS, Mariscalco MM, Leteurtre S, Leclerc F, Lacroix J. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(1):12–22.
32. Druml W. Intestinal cross-talk: The gut as motor of multiple organ failure. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin.* 2018;113(6):470–7.

33. Embleton ND, Zalewski S, Berrington JE. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(3):256–61.
34. 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;
35. Li QY, An Y, Liu L, Wang XQ, Chen S, Wang ZL, et al. Differences in the Clinical Characteristics of Early-and Late-Onset Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants: A Retrospective Case-Control Study. *Sci Rep.* 2017 Feb 17;7.
36. Henry MCW, Moss RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2004;28(3):221–33.
37. Li QY, An Y, Liu L, Wang XQ, Chen S, Wang ZL, et al. Differences in the Clinical Characteristics of Early-and Late-Onset Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants: A Retrospective Case-Control Study. *Sci Rep.* 2017;
38. AlFaleh KM, Bassler D. Cochrane review: Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evidence-Based Child Heal A Cochrane Rev J.* 2010;5(1):339–68.
39. 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;
40. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;
41. Hofer N, Müller W, Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. *Clin Chem Lab Med.* 2011;
42. Rønnestad A, Abrahamsen TG, Medbø S, Reigstad H, Lossius K, Kaarsen PI, et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics.* 2005;
43. Sanghvi KP, Tudehope DI. Neonatal bacterial sepsis in a neonatal intensive care unit: A 5 year analysis. *J Paediatr Child Health.* 1996;
44. Rodriguez Cervilla J, Fraga JM, Garcia Riestra C, Fernandez Lorenzo JR, Martinez

- Soto I. [Neonatal sepsis: epidemiologic indicators and relation to birth weight and length of hospitalization time]. Sepsis neonatal indicadores Epidemiol en Relac con el peso del recién nacido y el tiempo Hosp. 1998;
45. Isaacs D, Barfield C, Clothier T, Darlow B, Diplock R, Ehrlich J, et al. Late-onset infections of infants in neonatal units. *J Paediatr Child Health*. 1996;
  46. J.-H. W, C.-Y. C, P.-N. T, W.-S. H, H.-C. C. Neonatal Sepsis: A 6-Year Analysis in a Neonatal Care Unit in Taiwan. *Pediatrics and Neonatology*. 2009.
  47. E. K-D, S. L, M. R, A. L, O. C. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;
  48. 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;22(7):573–80.
  49. Escobar GJ, McCormick MC, Zupancic JAF, Coleman-Phox K, Armstrong MA, Greene JD, et al. Unstudied infants: Outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;
  50. Altman M, Vanpée M, Cnattingius S, Norman M. Neonatal morbidity in moderately preterm infants: A swedish national population-based study. *J Pediatr*. 2011;
  51. Olsen R, Greisen G, Schrøder M, Brok J. Prophylactic probiotics for preterm infants: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neonatology*. 2016.
  52. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ*. 2006.
  53. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkänen H, Salminen S, Maunula L, et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics*. 1999;
  54. Chang HY, Chen JH, Chang JH, Lin HC, Lin CY, Peng CC. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis. *PLoS One*. 2017;
  55. Vandenplas Y, Savino F. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics: What Is New? *Nutrients*. 2019.

56. *AWMF online*. Leitlinie Nekrotisierende Enterokolitis: Abgerufen am 07 2019 von [https://www.gnpi.de/leitlinien/aktuell/024-0091\\_S2k\\_Nekrotisierende\\_Enterokolitis\\_lang.pdf](https://www.gnpi.de/leitlinien/aktuell/024-0091_S2k_Nekrotisierende_Enterokolitis_lang.pdf); 2010.
57. Müller, M.. *Pädiatrie für Studium und Praxis*. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste. 2013/2014.
58. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011 ;364(3):255–64.
59. Yuan TM, Chen LH, Yu HM. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. *J. Perinat*. 2007.

## Anhang

### Die Studie wurde publiziert

Am 23. März 2018 wurde das Manuskript im Iranian Journal of Pediatrics unter dem Titel „Efficacy of a Triple Anti-Infective Regimen for Prevention of Complications in Critically Ill Term Neonates“ von den Autoren Bernhard Resch, Kathrin Leonhardt und Berndt Urlesberger veröffentlicht.

Abbildung: Kopf der Publikation der Studie

[Iran J Pediatr](#). 2018 June; 28(3):e64845.

doi: [10.5812/ijp.64845](#).

Published online 2018 May 23.

Research Article



## Efficacy of a Triple Anti-Infective Regimen for Prevention of Complications in Critically Ill Term Neonates

Bernhard Resch,<sup>1,2,\*</sup> Kathrin Leonhardt,<sup>2</sup> and Berndt Urlesberger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Neonatology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Graz, Austria

<sup>2</sup>Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology, Medical University of Graz, Austria

\*Corresponding author: Univ. Prof. Dr. Bernhard Resch, Division of Neonatology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 34/2, 8036 Graz, Austria. Tel: +43-31638581134, E-mail: [bernhard.resch@medunigraz.at](mailto:bernhard.resch@medunigraz.at)

Received 2017 December 06; Revised 2018 January 26; Accepted 2018 March 01.