

Diplomarbeit

**Bronchopulmonale Dysplasie, ihr möglicher
Zusammenhang mit Ureaplasmen-Kolonisation und der
Nutzen von Clarithromycin als Vorbeugung bei
Frühgeborenen mit Gestationsalter von 23+0 bis 27+6
- eine retrospektive Studie -**

eingereicht von

Natalie Mayrhofer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Grazer Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde, Abteilung für
Neonatologie**

unter der Anleitung von

Dr. Nicholas Morris

Univ. Doz. Dr. Friedrich Reiterer

Linz, 23.04.2020

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.

Linz, am 23.04.2020

Natalie Mayrhofer eh

Danksagungen

Zuerst möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich beim Erstellen dieser Diplomarbeit unterstützt haben. Vor allem bei meinen Betreuern Dr. med. univ. Nicholas Morris und Univ.-Doz. Dr. med. univ. Friedrich Reiterer, die mir immer kompetent und engagiert mit Ratschlägen zur Seite standen.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Freund Florian und meiner Familie, die mich in jeder Hinsicht unterstützen.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Freundinnen, die mich durch die Studienzeit begleitet haben und die diese Zeit unvergesslich machten.

Zusammenfassung

Einleitung: Seit 2013 wird aufgrund einer Studie von Ozdemir et al. (1) an der Abteilung für Neonatologie des LKH Graz bei postpartal intubierten und beatmeten Frühgeborenen mit Gestationsalter von 23+0 bis 27+6 das Antibiotikum Clarithromycin prophylaktisch zur Eradizierung von Ureaplasmen und somit zur Vorbeugung einer Bronchopulmonalen Dysplasie direkt nach der Geburt verabreicht. Davor sollte ein Abstrich aus dem Rachen/der Trachea des Kindes entnommen werden, um retrospektiv den Ureaplasmen-Status festzustellen. Diese Diplomarbeit evaluiert das Outcome der Frühgeborenen nach Einführen dieser Prophylaxe an der Neonatologie des LKH Graz.

Methoden: Retrospektive Datenanalyse von 175 Kindern mit einem Gestationsalter von 23+0 bis 27+6, welche zwischen 20.01.2011 und 31.12.2018 geboren wurden. Die erste Gegenüberstellung verglich die Gruppe vor Einführung der Prophylaxe (20.01.2011-30.09.2013, Gruppe 1) mit denjenigen Frühgeborenen, die danach geboren wurden (01.11.2013-31.12.2018, Gruppe 2). Beim zweiten Vergleich wurden diejenigen Kinder aus Gruppe 2, die Clarithromycin erhalten hatten (Gruppe Cp) mit denen verglichen, die es nicht bekamen (Gruppe Cn). Bei der letzten Gegenüberstellung handelte es sich um den Vergleich zwischen Ureaplasmen-positiven (Gruppe Up) und -negativen (Gruppe Un) Kindern aus Gruppe 2. Die Signifikanz wurde mit t-Test, Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test berechnet.

Ergebnisse: Es konnte bei keinem Vergleich ein signifikantes Ergebnis erreicht werden. Gruppe 1 und 2: In Gruppe 1 wurde bei 72,7% der Frühgeborenen die Diagnose BPD gestellt, in Gruppe 2 bei 81,7% ($p=0,165$). Die Sauerstoffgabe betrug in Gruppe 1 46 Tage, in Gruppe 2 54 Tage ($p=0,103$). Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt in Gruppe 1 war 84 Tage und in Gruppe 2 89 Tage ($p=0,247$). Die Zahl an Pylorusstenosen stieg von 0% in Gruppe 1 auf 1,8% in Gruppe 2 ($p=0,268$). Gruppe Cp und Cn: In Gruppe Cp erhielten 84,7% der Frühgeborenen die Diagnose BPD, in Gruppe Cn hingegen 70,8% ($p=0,121$). Die Dauer der Sauerstoffgabe betrug in Gruppe Cp 56 Tage, in Gruppe Cn 45 Tage ($p=0,193$). Die stationäre Aufenthaltsdauer und das Auftreten von Pylorusstenosen waren annähernd gleich. Gruppe Up und Un: Das Vorkommen der Bronchopulmonalen Dysplasie war ähnlich, genauso wie die Dauer der Sauerstoffgabe und der stationäre Aufenthalt. Das Auftreten von Pylorusstenosen

blieb gleich. Alle Gruppen: Die Vergleichsgruppen unterschieden sich jeweils im Gestationsalter. Gruppe Cp und Cn hatten zusätzlich signifikante Unterschiede bei der Gabe von Surfactant. Das Geburtsgewicht, die Geschlechterverteilung, die Beatmung, die Gabe von pränatalen Steroiden und das Auftreten eines persistierenden Ductus arteriosus waren in den jeweiligen Vergleichsgruppen ähnlich.

Diskussion: Diese Studie kam zu unterschiedlichen Ergebnissen als die Ausgangsstudie von Ozdemir et al. (1). Der Nutzen einer prophylaktischen Gabe von Clarithromycin zur Vorbeugung einer Bronchopulmonalen Dysplasie konnte in dieser Diplomarbeit in unserer Population nicht gezeigt werden.

Abstract

Introduction: Based on a randomized controlled trial published in 2013 by Ozdemir et al. (1), the Department of Neonatology of the University Hospital of Graz, introduced a new strategy aiming at a reduction in the rate of BPD. This involved the prophylactic administration of Clarithromycin to all ventilated premature newborns under the gestational age of 28 weeks, starting on the first day of life with the aim of treating a possible ureaplasma colonization or infection of the newborn lungs. Prior to initiating this prophylaxis tracheal or pharyngeal swabs are taken to determine Ureaplasma status retrospectively. This study evaluates the outcome of the premature infants after the introduction of this new prophylaxis at the Department of Neonatology at the University Hospital of Graz.

Methods: Retrospective data analysis of 175 children with a gestational age of 23+0 to 27+6, born between January 20, 2011 and December 31, 2018. The first analysis compares the group of newborns before (January 20, 2011–September 30, 2013, group 1) with the group born after (November 01, 2013–December 31, 2018, group 2) the introduction of the new prophylaxis. In the second analysis we compared children from group 2 who had received clarithromycin (group Cp) with children from group 2 who had not received it (group Cn). In the third analysis we compared ureaplasma positive (group Up) and negative (group Un) children from group 2. Significance was calculated with the help of the t-test, the Mann-Whitney-U-test and the Chi-square test.

Results: No significant differences could be found in any of the comparisons. Group 1 and 2: There was a trend towards more bronchopulmonary dysplasia ($p=0.165$) and a longer administration of oxygen ($p=1.03$) in group 2. The duration of hospitalization was also slightly higher in group 2 ($p=0.247$). Pyloric stenosis occurred more frequently after introduction of the prophylaxis (group 2, $p=0.268$). Group Cp and Cn: In group Cp there was a trend towards an increase in BPD ($p=0.121$). The duration of oxygen administration was slightly lower in group Cn ($p=0.193$). The duration of hospitalization and the occurrence of pyloric stenosis were similar. Group Up and Un: The incidence of bronchopulmonary dysplasia and the occurrence of pyloric stenosis were similar, as was the duration of oxygenation and hospitalization. All groups: They differed in their gestational age. Group Cp and Cn also had significant differences in the administration of surfactant. Birth weight, gender distribution, ventilation, administration of prenatal steroids and the

occurrence of a persistent ductus arteriosus were similar in the respective comparison groups.

Discussion: This study yielded different results than the initial study by Ozdemir et al (1). The benefit of prophylactic administration of clarithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia could not be shown in this study.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Bronchopulmonale Dysplasie	1
1.1.1 Definition der Bronchopulmonalen Dysplasie	1
1.1.2 Risikofaktoren der Bronchopulmonalen Dysplasie	3
1.1.3 Management der Bronchopulmonalen Dysplasie	4
1.1.4 Komplikationen der Bronchopulmonalen Dysplasie	7
1.2 Ureaplasmen	9
1.2.1 Ureaplasmen bei Frühgeborenen	10
1.2.2 Behandlung der Ureaplasmen bei Frühgeborenen	11
2 Material und Methoden	13
2.1 Patientinnen und Patienten	14
2.2 Ausschlusskriterien	17
2.3 Datenerfassung und Datensammlung	18
2.4 Hypothesen	19
2.5 Auswertung	19
3 Ergebnisse – Resultate	20
3.1 Gruppe 1 vs. Gruppe 2	20
3.2 Gruppe Cp vs. Gruppe Cn	26
3.3 Gruppe Up vs. Gruppe Un	31
4 Diskussion	36
4.1 Beurteilung der Ergebnisse	36
4.1.1 Gruppe 1 (vor Prophylaxe) vs. Gruppe 2 (nach Prophylaxe)	36
4.1.2 Gruppe Cp (Clarithromycin) vs. Gruppe Cn (kein Clarithromycin)	37
4.1.3 Gruppe Up („Ureaplasmen-positiv“) vs. Gruppe Un („Ureaplasmen- negativ“)	38

4.1.4	Limitationen der Studie	39
4.2	Conclusio	40
	Literaturverzeichnis	41

Glossar und Abkürzungen

BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
Cn	„Clarithromycin-negativ“
Cp	„Clarithromycin-positiv“
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
GA	Gestationsalter
GIT	Gastrointestinaltrakt
INSURE	Intubation, Surfactantgabe, Extubation
LISA	Less Invasive Surfactant Administration
NICHHD	National Institute of Child Health and Human Development
PAH	Pulmonal-Arterielle Hypertonie
PEEP	Positiver Endexpiratorischer Druck
PMA	Postmenstruelles Alter
RDS	Respiratory Distress Syndrome
ROP	Retinopathy of Prematurity
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SP-A	Surfactant Protein-A
SSW	Schwangerschaftswochen
Un	„Ureaplasmen-negativ“
Up	„Ureaplasmen-positiv“

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gruppeneinteilung	13
Abbildung 2: Boxplot des Gestationsalters von Gruppe 1 und 2	22
Abbildung 3: Boxplot des Geburtsgewichts von Gruppe 1 und 2.....	22
Abbildung 4: Boxplot der Sauerstoffgabe (Tage) von Gruppe 1 und 2	25
Abbildung 5: Boxplot des stationären Aufenthalts (Tage) von Gruppe 1 und 2	25
Abbildung 6: Boxplot des Gestationsalters von Gruppe Cp und Cn	27
Abbildung 7: Boxplot des Geburtsgewichts von Gruppe Cp und Cn	28
Abbildung 8: Boxplot der Sauerstoffgabe (Tage) von Gruppe Cp und Cn	30
Abbildung 9: Boxplot des stationären Aufenthalts (Tage) von Gruppe Cp und Cn	30
Abbildung 10: Boxplot des Gestationsalters von Gruppe Up und Un	32
Abbildung 11: Boxplot des Geburtsgewicht von Gruppe Up und Un	33
Abbildung 12: Boxplot der Sauerstoffgabe (Tage) von Gruppe Up und Un	35
Abbildung 13: Boxplot des stationären Aufenthalts (Tage) von Gruppe Up und Un	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppeneinteilung	16
Tabelle 2: Ausschlusskriterien und Anzahl der betroffenen Frühgeborenen	17
Tabelle 3: Erfasste Parameter	18
Tabelle 4: Demographische Daten und Ausgangsparameter der Frühgeborenen aus Gruppen 1 und 2.....	21
Tabelle 5: Hauptzielkriterium: Bronchopulmonale Dysplasie (Gruppe 1 und 2)....	23
Tabelle 6: Nebenzielkriterien (Gruppe 1 und 2).....	24
Tabelle 7: Demographische Daten und Ausgangsparameter der Frühgeborenen aus Gruppen Cp und Cn	26
Tabelle 8: Hauptzielkriterium: Bronchopulmonale Dysplasie (Gruppe Cp und Cn)	28
Tabelle 9: Nebenzielkriterien (Gruppe Cp und Cn).....	29
Tabelle 10: Demographische Daten und Ausgangsparameter der Frühgeborenen aus Gruppen Up und Un	31
Tabelle 11: Hauptzielkriterium: Bronchopulmonale Dysplasie (Gruppe Up und Un)	33
Tabelle 12: Nebenzielkriterien (Gruppe Up und Un).....	34

1 Einleitung

Ein oft diskutierter Risikofaktor der Bronchopulmonalen Dysplasie ist die Besiedelung des Respirationstrakts mit den genitalen Mykoplasmen *Ureaplasma urealyticum* und *Ureaplasma parvum* (2). Des Weiteren sind nekrotisierende Enterokolitiden (3), intraventrikuläre Hämorrhagien (4) und vorzeitige Wehentätigkeit unter anderem mit Mykoplasmen und Ureaplasmen spp. assoziiert (5).

In einer prospektiven Studie wurde herausgefunden, dass die Besiedelung mit Ureaplasmen und das Gestationsalter indirekt proportional zueinander sind (6), das bedeutet je niedriger das GA ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Ureaplasmen-Infektion.

In einer Studie an Mäusen wurde weiters entdeckt, dass das Surfactant Protein A (SP-A) für die Abwehr von perinatal erworbenen Ureaplasmen-Besiedelung wichtig ist und es bei Mäusen mit defektem SP-A zu vermehrter Entzündungsreaktion und verlängerter Eliminationszeit der Bakterien als bei SP-A-Wildtyp Mäusen kommt (7). Daraus lässt sich schließen, dass die Gabe von Surfactant eine wichtige Rolle in der Versorgung von Frühgeborenen in Bezug auf die Vorbeugung von Ureaplasmen-Infektionen und dadurch eventuell der Vermeidung der Entstehung einer Bronchopulmonalen Dysplasie spielt.

1.1 Bronchopulmonale Dysplasie

Schon vor über 50 Jahren kannte man die Bronchopulmonale Dysplasie als schwerwiegende Erkrankung bei Frühgeborenen in der Neonatalperiode. Bereits 1967 wurde diese Erkrankung als Folge eines Respiratory Distress Syndrome beschrieben und als Ursachen wurden länger andauernde mechanische Beatmung und Gabe von 80-100% Sauerstoff genannt (8). Damals war die Beatmung mit Sauerstoff die einzige effektive Therapie gegen RDS, denn weitere Therapieansätze mussten erst gefunden werden. (9).

1.1.1 Definition der Bronchopulmonalen Dysplasie

Die heute gültige Definition kommt vom NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) und wurde 2001 herausgegeben. Die Diagnose BPD ist zutreffend bei einem Gestationsalter unter 32 Wochen, wenn mit 36 Wochen PMA

bzw. bei Entlassung nach Hause (je nachdem welches der beiden früher Eintritt) noch ein Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff über Raumluft vorhanden ist (10).

Je nach Verlauf unterscheidet man eine milde, moderate und eine schwere BPD, je nach Konzentration des benötigten Sauerstoffs zum gegebenen Zeitpunkt (11). Eine milde Bronchopulmonale Dysplasie wird diagnostiziert, wenn ein zusätzlicher Sauerstoffbedarf über den 28. Lebenstag hinaus besteht.

Die moderate Verlaufsform ist definiert als ein Bedarf an Sauerstoff in den ersten 28 Lebenstagen und weiters werden bei dieser Form mit 36 Wochen PMA weniger als 30% Sauerstoffgehalt in der Einatemluft benötigt. Die Kinder mit schwerer Verlaufsform brauchen mehr als 30% Sauerstoffgehalt in der Einatemluft und außerdem CPAP oder mechanische Beatmung mit 36 Wochen PMA (11).

1.1.1.1 Die „alte“ Bronchopulmonale Dysplasie

Über die Jahre hinweg veränderte sich die Pathologie der BPD. Früher war sie eher eine Erkrankung der Frühgeborenen mit GA unter 34 Wochen und RDS verursacht durch einen Mangel an Surfactant (12). Durch die mechanische Beatmung mit hoch konzentriertem Sauerstoff kam es zu Schäden in der Lunge. Diese umfassten Fibrosen, Hyperplasien der glatten Muskelzellen, Teile der Lunge wiesen Atelektasen auf, andere zeigten Hyperinflationen, Epithelschäden und noch weitere Pathologien waren zu finden (8).

1.1.1.2 Die „neue“ Bronchopulmonale Dysplasie

Nach der Einführung der Gabe von Surfactant in den 1990er Jahren (13) und pränatalen Steroiden zur Vorbeugung eines RDS (14) veränderte sich die Pathologie der Bronchopulmonalen Dysplasie. Auch die Mortalität und Morbidität der BPD und des Respiratory Distress Syndroms wurden durch diese Maßnahmen gesenkt (12).

Immer kleinere und unreifere Frühgeborene überlebten durch verbesserte Beatmungstechniken, technologischen Fortschritt und pflegerische Verbesserungen. Somit kam es zur Entwicklung der „neuen“ Bronchopulmonalen Dysplasie, welche unter anderem verminderte, vereinfachte und größere Alveolen, interstitielle Fibroproliferation, dysmorphe reduzierte Kapillaren und variabel ausgeprägte Hyperplasie der glatten Muskulatur im Respirationstrakt zeigt (15). Aufgrund ihrer Unreife haben diese Kinder häufiger durch Apnoen ausgelöste hypoxische Episoden, leiden öfter an pulmonalen Infektionen und haben weitere

Komplikationen, wie beispielsweise ein Lungenödem verursacht durch einen persistierenden Ductus arteriosus (12) oder entwickeln einen pulmonalen Hypertonus.

1.1.2 Risikofaktoren der Bronchopulmonalen Dysplasie

Die Feststellung welche der vielen möglichen Risikofaktoren wirklich das Entstehen einer BPD beeinflusst, gestaltet sich aufgrund der vielfältigen Zusammenhänge perinataler und neonataler Aspekte schwierig (16).

1.1.2.1 Pränatale Risikofaktoren

In einer Studie an Frühgeborenen unter der 29. Gestationswoche wurde die intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) als Risikofaktor für die Bronchopulmonale Dysplasie bewiesen (17).

Eine Verbindung zwischen Chorioamnionitis und BPD ist fraglich, jedoch sprechen die Ergebnisse einem Review (18) für einen negativen Effekt der Entzündung auf die Entwicklung der chronischen Lungenerkrankung (18,19).

1.1.2.2 Perinatale Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für Tod und/oder Bronchopulmonale Dysplasie wurden in einer Studie unter anderem männliches Geschlecht, niedrigeres Geburtsgewicht, zusätzliche Surfactant-Dosen und höherer Sauerstoffbedarf untersucht und bestätigt (20). Wobei die wichtigsten Prädiktoren der BPD das geringe Geburtsgewicht und die Unreife sind (16).

1.1.2.3 Postnatale Risikofaktoren

In Versuchen mit neugeborenen Mäusen wurde in einer Studie gezeigt, dass gesteigerte Apoptose, verminderte alveolare Septierung und Inhibierung der Angiogenese durch länger andauernde mechanische Beatmung einer sich entwickelnden Lunge verursacht wird. Nach 24 Stunden mechanischer Beatmung mit positivem Druck wurden bei den Mäusen dieselben molekularen und strukturellen Veränderungen gefunden wie bei Frühgeborenen mit BPD (21).

Die richtige Konzentration an zusätzlichem Sauerstoff, um der Entwicklung von Lungenschäden und -erkrankungen bestmöglich vorzubeugen, wird immer wieder untersucht. Einige Studien weisen darauf hin, dass niedrigere Konzentrationen zu erhöhter Mortalität führen, jedoch würden sie das Risiko einer „Retinopathy of

Prematurity“ (ROP) mindern. In Bezug auf die Entstehung einer Bronchopulmonalen Dysplasie wurden keine wesentlichen Unterschiede bei höheren oder niedrigeren Sauerstoffkonzentrationen festgestellt (22).

Weitere mögliche und immer wieder diskutierte und untersuchte Risikofaktoren sind ein persistierender Ductus arteriosus, gastroösophagealer Reflux und Sepsis bzw. SIRS („Systemic Inflammatory Response“) (16).

1.1.3 Management der Bronchopulmonalen Dysplasie

Die Behandlung der BPD kann je nach Schweregrad eine große Herausforderung sein. Es existieren nur wenige etablierte und wirklich erfolgreiche Methoden um die Entwicklung der Gefäße und Alveoli zu unterstützen und weitere Lungenschäden, wie Broncho-, Tracheomalazie und Ödeme, zu vermeiden (23).

1.1.3.1 Beatmung

Ein wichtiger Punkt ist die Atemunterstützung, denn generell scheinen einige nicht-invasive Methoden eher das Risiko einer chronischen Lungenerkrankung zu vermindern. Eine Studie kam zu dem Ergebnis, dass nasale CPAP-Beatmung im Vergleich zu Intubation direkt nach der Geburt bei sehr jungen Frühgeborenen die Rate an Bronchopulmonaler Dysplasie und Tod vermindert (24). Wenn die Frühgeborenen mechanische Beatmung benötigen, sollte auf ausreichend lange bzw. angepasste Inspirations- und Expirationszeiten, sowie auf eine Begrenzung der Größe der Atemzugvolumina geachtet werden. Bei zu kurzen Expirationszeiten und zu großen Atemzugvolumina kommt es zu einer Überblähung und Überdehnung der Lunge, was einer der ersten Schritte in der Entstehung einer BPD und deren Folgeerkrankungen, wie zum Beispiel einen pulmonalen Hypertonus, darstellt (23). Eine Strategie, um der Lungenüberdehnung vorzubeugen, ist die permissive Hyperkapnie, welche, vorausgesetzt der arterielle pH-Wert fällt nicht zu tief, relativ hohe arterielle CO₂-Konzentrationen zulässt und damit erlaubt relativ niedrige Atemzugvolumina oder Beatmungsdrücke zu verwenden (25).

1.1.3.2 Sauerstoff

Die Sauerstoffzufuhr ist ein sehr bedeutender Faktor bei der Versorgung von Frühgeborenen. Bei der Sauerstofftherapie ist das Ziel die gleichzeitige Vermeidung von Hypoxie und Sauerstofftoxizität zu gewährleisten (26). Er wird

verabreicht, um alveolare Hypoxie zu vermeiden und ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes sicherzustellen. Eine anhaltende Sauerstoffunterversorgung würde zu steigendem Lungengefäßwiderstand führen, was wiederum die Entstehung eines PAH und als Folge dessen eines Cor pulmonale fördern würde (27,28).

1.1.3.3 Wasser- und Nährstoffversorgung

Die Wasser- und Nährstoffversorgung des Frühgeborenen spielt eine wichtige Rolle in der Neonatalperiode. Der Wasserhaushalt sollte anfänglich möglichst restriktiv geführt werden, da zu viel Wasseraufnahme Herz- und Lungenprobleme verursachen kann. Eine knappe Flüssigkeitsbilanzierung erhöht einerseits das Risiko einer zu starken Gewichtsreduktion mit assoziierten Problemen einer möglichen Dehydration, führt andererseits jedoch zu einer deutlichen Verminderung des Risikos einer nekrotisierender Enterokolitis, persistierendem Ductus arteriosus, intrakraniellen Blutungen, sowie BPD und Tod (29).

In Bezug auf die Langzeit-Versorgung mit Nährstoffen gibt es klare Empfehlungen eine Unterversorgung zu vermeiden, da unter anderem das Lungenwachstum beeinträchtigt werden kann und die Sauerstofftoxizität beeinflusst wird. Generell sollte, wenn möglich, früh mit enteraler Ernährung begonnen werden. Angepasste Mengen an Makronährstoffen wie Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen, sowie Mikronährstoffen, wie unter anderem Kalzium, Phosphat und Vitamin D, sollten in der Nahrung ausreichend vorhanden sein, um das Wachstum und die Entwicklung ab der Geburt möglichst positiv zu beeinflussen (30).

1.1.3.4 Medikamentöse Behandlung

Ein sehr kontroverses Thema sind postnatale Kortikosteroide. Sie wirken stark antiinflammatorisch und könnten deshalb in der Prävention und Behandlung der BPD eine große Rolle spielen. Zwar würde die systemische Gabe in der ersten Lebenswoche laut eines Cochrane Reviews (31) die BPD-Rate verringern und die Extubation vereinfachen, jedoch hätte sie auch schwerwiegende Nebenwirkungen und Langzeiteffekte, wie Hypertonie, Zerebralparese, gastrointestinale Blutungen und Perforationen. Nur Hydrocortison weist eine bessere kurzfristige Verträglichkeit bei der Gabe in den ersten sieben Lebenstagen auf (31). Auch eine Woche nach der Geburt haben systemische Steroide noch dieselben Vorteile, vor

allem weisen aber hohe Dosen ähnliche Nebenwirkungen wie die frühe Gabe auf. Langzeiteffekte hingegen wurden weniger beobachtet, somit könnte diese Maßnahme unter Umständen mit minimalisierter Dauer und Dosis auf Frühgeborene beschränkt werden, die nicht von der Beatmungsmaschine entwöhnbar sind (32). Um die systemischen Auswirkungen zu umgehen, wurde versucht die Steroide ab dem siebten Lebenstag inhalativ zu verabreichen, jedoch wurden keine signifikanten Verbesserungen gefunden (33). Eine bereits vorhandene chronische Lungenerkrankung wird nicht mehr positiv durch Kortikosteroide beeinflusst (34).

Eine umfassende Diskussion mit Inkludierung aller wesentlichen Publikationen zum Thema Steroide und BPD würde den Rahmen dieser Diplomarbeit sprengen.

Diuretika werden oft in der Neonatalperiode verschrieben, da Ödeme oft mit der Bronchopulmonalen Dysplasie assoziiert sind und diese interstitielle Flüssigkeit durch die Diuretika vermehrt ausgeschwemmt und somit die pulmonale Funktion verbessert wird (35). In einem Artikel wurde jedoch angemerkt, dass diese Effekte oft überschätzt werden und nur wenig Nachweis eines Nutzens dieser Medikamente in der Routinetherapie bei Frühgeborenen mit Lungenerkrankungen vorhanden ist (36). Daraus lässt sich schließen, dass Diuretika immer im Nutzen-Risiken-Verhältnis betrachtet und mit Vorsicht verabreicht werden sollten (37).

Eine weitere Medikamentengruppe sind Bronchodilatoren. Sie können per oral, per injectionem oder per inhalationem verabreicht werden und verursachen eine Erweiterung der Atemwege bei älteren Kindern und Erwachsenen. Bei Neu- und Frühgeborenen ist dieser Effekt jedoch nicht nachgewiesen, sie werden aber in manchen Zentren immer wieder versuchsweise eingesetzt. In den bisher durchgeführten Studien wurde kein ausreichender Hinweis auf eine Verbesserung oder Verschlechterung in Bezug auf die Entwicklung einer BPD gefunden (38). Aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage und der potenziellen Nebenwirkungen (Hypokaliämie, Tachykardie) sollte auf Bronchodilatoren bei der Behandlung der Bronchopulmonalen Dysplasie möglichst verzichtet werden (23).

Auch Methylxanthine, wie Koffein, können einen möglichen Vorteil bei der Vorbeugung der BPD bringen, das beweist eine große randomisiert-kontrollierte

Studie (39). Sie zeigte, dass Koffein die Frequenz der BPD reduziert. Eine Nebenwirkung sei eine verminderte Gewichtszunahme in den ersten 21 Tagen nach Therapiebeginn. Tod, nekrotisierende Enterokolitis und Gehirnschäden wurden von diesem Medikament nicht beeinflusst (40). Eine weitere Studie zeigte, dass die Überlebensrate ohne neurologische Entwicklungsstörungen mit 18 bis 21 Monaten bei sehr kleinen Frühgeborenen durch die Gabe von Koffein verbessert wurde (39).

Es gibt Hinweise darauf, dass die Gabe von Antibiotika länger als 48 Stunden nach der Geburt bei sehr kleinen Frühgeborenen das Risiko einer Bronchopulmonalen Dysplasie erhöht (41). Außerdem wird durch zu lange Gabe von antibiotischen Mitteln die Schwere der BPD und die Wahrscheinlichkeit für den Tod des Frühgeborenen negativ beeinflusst (42). Bei diesen Studien wurden unter anderem Ampicillin, Gentamicin und Vancomycin untersucht (41,42).

Im Unterschied dazu gibt es einzelne Hinweise für eine verminderte Rate an BPD und/oder Tod bei der Verwendung von Makroliden. Jedoch konnte in einer Meta-Analyse bei Ureaplasmen-positiven Frühgeborenen keine statistisch signifikante Reduktion von BPD und/oder Tod gezeigt werden. Bei den Studien wurden Erythromycin, Azithromycin und Clarithromycin verwendet (1,43–45). Einzig die prophylaktische Gabe von Azithromycin zeigte eine statistisch signifikante Verminderung der BPD und/oder Tod (45). Ein Cochrane Review zeigte ebenfalls keine signifikante Reduktion der Häufigkeit an BPD nach Therapie mit Erythromycin (46).

Aufgrund der leider noch limitierten Daten über Nebenwirkungen und Pharmakokinetik dieser Medikamente wird aber noch gewarnt vor einer Routinebehandlung Frühgeborener mit Makroliden (45). Vor allem auch da ein Zusammenhang von oralem Azithromycin und Erythromycin in den ersten zwei Lebenswochen mit infantiler hypertrophischer Pylorusstenose gefunden wurde (47).

1.1.4 Komplikationen der Bronchopulmonalen Dysplasie

Viele zusätzlich oder durch die BPD-verursachte Krankheitsbilder komplizieren den Verlauf der BPD. Unter anderem wurden vermehrt hohe Inzidenzen der Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) in Verbindung mit der chronischen

Lungenerkrankung gefunden, aber auch Gewichts- und Kopfumfangverminderungen traten an gewissen Evaluierungspunkten bei BPD-Kindern im Gegensatz zu Frühgeborenen ohne diese Lungenerkrankung auf (48).

1.1.4.1 Pulmonal-Arterielle Hypertonie

Eine sehr wichtige Komplikation ist die PAH, die bei ca. 20-25% der Kinder mit einer BPD auftritt. Eine signifikant höhere Inzidenz an PAH wurde bei Frühgeborenen mit BPD gefunden, mit einer direkten Korrelation von Häufigkeit der PAH mit Schweregrad der BPD. Kinder mit BPD-assoziiertem Lungenhochdruck weisen auch eine höhere Mortalität auf, als Frühgeborene mit alleiniger BPD ohne PAH (49).

Verursacht wird die BPD-assoziierte PAH durch eine unphysiologische mikrovaskuläre Entwicklung und vaskuläres Remodeling in der Lunge. Die Diagnose wird primär durch eine Echokardiographie gestellt. Assoziierte anatomische Herzfehler, pulmonal-venöse Obstruktionen, systemisch-pulmonale Kollateralen und myokardiale Dysfunktionen werden bei einigen Frühgeborenen mit Lungenhochdruck über einen Herzkatheter festgestellt (50).

Risikofaktoren für die PAH sind unter anderem lange mechanische Beatmung, Dauer des Spitalsaufenthalts, niedriges Geburtsgewicht und Gestationsalter, Schwere der BPD und Oligohydramnion (51).

Klinische Aspekte einer BPD-assoziierten PAH sind Verschlechterung der Respiration, vermindertes Wachstum des Frühgeborenen und/oder nicht mögliche Entwöhnung von der Beatmungsmaschine, aber auch asymptomatische Verläufe sind möglich (50).

1.1.4.2 Systemische Hypertonie

5,9-43% aller Frühgeborenen mit BPD weisen eine systemische Hypertonie auf. Die weite Spanne dieser Prozentzahl kommt am wahrscheinlichsten durch Überleben der kleinsten und kränksten Kinder und durch verbesserte Blutdruckmesstechniken zustande (52). Bei BPD-Kindern wird die Pathophysiologie des Bluthochdrucks bis jetzt nur schlecht verstanden. Eine Studie wies bei Frühgeborenen mit dieser chronischen Lungenerkrankung dickere und steifere Wände der Aorta nach. Diese Steifigkeit der arteriellen Gefäße könnte zur Hypertonie beitragen (53).

Wie auch beim Lungenhochdruck scheint ein Zusammenhang zwischen Schweregrad der BPD und dem Auftreten des systemischen Hochdrucks zu existieren. Weitere mögliche Einflussfaktoren könnten vor allem längere Sauerstofftherapie und Spitalsaufenthalte sein (52).

1.1.4.3 Neurologische Entwicklungsstörungen

Je jünger die Frühgeborenen auf die Welt kommen, desto höher ist ihr Risiko eine Zerebralparese oder andere neurologische Entwicklungsstörungen zu bekommen. Dieses Risiko wird noch erhöht, wenn diese Kinder an einer BPD leiden (54). Außerdem benötigen BPD-Kinder öfter Sonderpädagogik und haben häufiger Schwierigkeiten mit der Grobmotorik, Mathematik, Lesen und der Aufmerksamkeit. Auch hier hat die Dauer der Sauerstoffversorgung offenbar einen Einfluss auf die Entwicklung (55). Weiters findet man bei BPD-Frühgeborenen auch einen niedrigeren durchschnittlichen IQ, verspätete Sprachentwicklung und Gedächtnisschwierigkeiten (56).

Generell kann man sagen, dass Frühgeborene per se eine auffälliger Entwicklung in Bezug auf diverse neurologische Krankheitsbilder und Verhaltensauffälligkeiten aufweisen, die durch die BPD noch verstärkt werden (54).

1.2 Ureaplasmen

Die Klasse, der die Ureaplasmen angehören, nennt sich *Mollicules* und wurde in den 1960er Jahren erstmalig beschrieben. Sie besitzt vier Ordnungen und fünf Familien. Daraus resultieren noch einmal acht Gattungen und über 200 Spezies (57). Die Ordnung der Ureaplasmen heißt *Mycoplasmatales* (58).

Über zumindest 17 Spezies dieser *Mollicules* ist bekannt, dass sie den Menschen besiedeln, vor allem den Urogenital- und Respirationstrakt. Zwei davon sind *Ureaplasma parvum* und *Ureaplasma urealyticum* (57).

Diese Ureaplasmen-Spezies können bei 40-67% der Frauen im Vaginaltrakt gefunden werden. Übertragen werden diese bei sexuellen Kontakten oder während der Geburt von der Mutter auf das Kind. Die zuerst als harmlosen Kommensalen klassifizierten Ureaplasmen (59) werden nun immer mehr mit vorzeitigem Blasensprung, spontanen Frühgeburten, postpartaler Endometritis und neonatalen Infektionen in Verbindung gebracht (5).

Da vorzeitige Wehentätigkeit häufig durch intrauterine Infektionen verursacht wird (60) und die am häufigsten im Fruchtwasser nachgewiesenen Organismen Ureaplasmen sind (61,62), ist es nicht überraschend, dass in einer Studie bei Ureaplasmen-positiven Frauen in 59% die Wehen vorzeitig begannen, im Gegensatz zu 4% bei Ureaplasmen-negativen Schwangeren (63).

1.2.1 Ureaplasmen bei Frühgeborenen

Wie bereits erwähnt verhalten sich das Gestationsalter und die Wahrscheinlichkeit der Besiedelung des Respirationstrakts mit Ureaplasmen invers zueinander. Die Rate an Frühgeborenen unter 26 Wochen mit positiver Kolonisation beträgt 65%, bei ≥ 26 Wochen ist sie immerhin noch 31% (6).

Das Ausmaß der Ureaplasmen-Infektion beim Neugeborenen hängt von der Dauer und dem Zeitpunkt der fetalen Exposition und von der Intensität der fetalen und mütterlichen Entzündungsreaktion ab (59). Es wurde auch gezeigt, dass ein direkter Zusammenhang zwischen einer Infektion mit *U. urealyticum* und einem Bedarf an zusätzlicher ärztlicher Versorgung im Krankenhaus im ersten Lebensjahr besteht (64).

Schon 1988 wurde in einer Studie die Hypothese aufgestellt, dass *U. urealyticum* Lungenerkrankungen bei Frühgeborenen unter 1000 Gramm verursacht und es bei fehlender Therapie zu einer BPD kommen kann (65). Weiters wird vermutet, dass sehr unreife Frühgeborene durch eine Abwehrschwäche anfällig sind für diese Infektionen (66) und dieses Bakterium weiterführend auch eine Pneumonie verursachen kann. Als einen möglichen Risikofaktor der Besiedelung nannten die Autoren vermehrten Sauerstoffbedarf der Frühgeborenen nach der Geburt (65).

Neben der Entzündung-induzierenden Wirkung der Ureaplasmen wird spekuliert über welche möglichen Wege sie zur BPD führen könnten. Ihr Verhalten im Respirationstrakt von Frühgeborenen und ihre Biologie lässt vermuten, dass möglicherweise ihre Blockade von regulierenden Zytokinen (IL-6 und IL-10) und/oder ihre Stimulation von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1 β , IL-8 und TNF- α) und nicht ihre direkte schädliche Wirkung dafür verantwortlich sind (57).

Zusammenfassend könnte man sagen, dass die genaue Pathogenese und die Verbindungen noch geklärt und genauer untersucht werden müssen, jedoch ein kausaler Zusammenhang zwischen einer respiratorischen Ureaplasmen-Kolonisation/Infektion und der BPD durchaus möglich erscheint.

Ureaplasmen scheinen auch invasive Krankheiten verursachen zu können, da sie in Blut, Gehirngewebe und Liquor festgestellt wurden (67). In einer Studie über invasive Erkrankungen in Verbindung mit Ureaplasmen-Infektionen wurde festgestellt, dass das Risiko für eine schwere intraventrikuläre Blutung (IVH) mehr als doppelt so hoch war bei Kindern mit Ureaplasmen im Serum wie bei Ureaplasmen-negativen Kindern (4). Außerdem scheint die Infektion von Nabelschnurblut mit *Ureaplasma urealyticum* häufiger als gedacht zu sein. Bei sehr kleinen Frühgeborenen wurden in 17% kulturell Ureaplasmen im Nabelschnurblut festgestellt, welche wiederum mit Entzündungsmarkern von akuter Plazentainfektion verbunden waren. Weiters wird in dieser Studie das neonatale systemische inflammatorische Response-Syndrom (SIRS) und womöglich auch die BPD mit positiven Ureaplasmen- Kulturen verknüpft (68).

Langzeiteffekte von perinatal erworbenen Ureaplasmen sind derzeit noch wenig erforscht. Möglicherweise ist eine Ureaplasmen-Kolonisation ursächlich für eine reaktive Atemwegserkrankung junger Kinder (67). Auch Giemen bei unter 3-jährigen Kindern steht in möglichem Zusammenhang mit einer Besiedelung dieser Bakterien des oberen Respirationstrakts (59).

Weiters wurden eine schlechtere psychomotorische Entwicklung und Zerebralparese vermehrt bei Frühgeborenen nach 2 Lebensjahren beobachtet, die mit Gestationsalter unter 33 Wochen geboren wurden und bei denen eine intrauterine Ureaplasmen-Infektion bestand (69).

1.2.2 Behandlung der Ureaplasmen bei Frühgeborenen

Ob die Behandlung von Ureaplasmen nun einen positiven Einfluss auf die Gesamtsituation der Frühgeborenen hat oder nicht geht aus der Literatur nicht klar hervor. Während manche Studien den eingesetzten Makroliden eine positive und vorbeugende Wirkung gegen die BPD zuschreiben, jedoch teilweise trotzdem vor dem Routineeinsatz der Antibiotika warnen (1,44), konnten andere wiederum keine dieser Effekte feststellen (48,70). Schuld an diesem Misserfolg könnten Resistenzen einiger Stämme gegen die gewählten Makrolide sein (71).

Auch ein Cochrane Review gibt eine unzureichende Datenlage für die Gabe von Erythromycin zur Eradikation der Ureaplasmen und damit als Vorbeugung der BPD in der klinischen Routine an (46).

Ein möglicher positiver Effekt steht damit im Raum, jedoch sollten noch weitere klinische und pharmakokinetische Studien durchgeführt werden, um jeden möglichen positiven oder negativen Effekt herauszufinden, bevor die Makrolide zur Vorbeugung der BPD im klinischen Alltag bei Frühgeborenen eingesetzt werden (45).

2 Material und Methoden

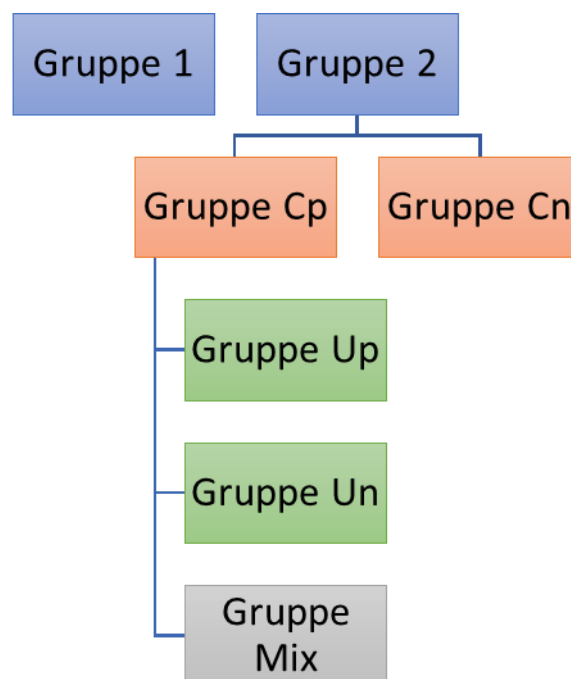
Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine retrospektive, monozentrische Datenanalyse an der Abteilung für Neonatologie des Landeskrankenhauses Graz durchgeführt. Das dafür nötige Ethikkommissionsvotum wurde am 01.03.2019 ausgestellt (EK-Nummer: 31-220 ex 18/19). Im Oktober 2013 wurde an dieser Abteilung eine neue Prophylaxe für die Vorbeugung einer BPD eingeführt, welche nun evaluiert wurde.

Die neu eingeführte Prophylaxe wird wie folgt durchgeführt:

Bei allen Neugeborenen mit einem GA von 23+0 bis 27+6, welche postnatal intubiert wurden, wird nach Abnahme eines Tracheal- oder Rachenabstrichs sofort mit einer prophylaktischen Clarithromycin-Therapie (10mg/kg 2x täglich p.o.) begonnen. Wenn der Abstrich-Befund negativ auf Ureaplasmen getestet wird, wird die Therapie mit dem Makrolid sofort beendet. Im Falle eines positiven Abstrich-Befundes wird die Clarithromycin-Therapie noch für insgesamt 10 Tage durchgeführt, ohne weitere Kontrollen.

Zur Erklärung der untersuchten Gruppen wurde Abbildung 1 erstellt.

Abbildung 1: Gruppeneinteilung



Vergleich 1 (blau): Verglichen wurde das Patientenkollektiv vor Einführung der Prophylaxe mit denjenigen PatientInnen, die danach geboren wurden. Dabei handelt es sich um die Gruppen 1 und 2. Gruppe 1 beinhaltet alle Kinder vor Einführung und in Gruppe 2 befinden sich alle Frühgeborenen nach Einführung der prophylaktischen Gabe von Clarithromycin.

Vergleich 2 (orange): Es wurden die Patientinnen und Patienten der Gruppen Cp und Cn miteinander in Beziehung gesetzt. Hierbei handelt es sich um einen Vergleich jener Kinder aus Gruppe 2, die Clarithromycin erhalten haben (Gruppe Cp), mit denjenigen, die es nicht bekommen haben (Gruppe Cn).

Vergleich 3 (grün): Hier wurden die Gruppen Up und Un miteinander verglichen. Beide Gruppen erhielten die Prophylaxe, jedoch waren die Tracheal-/Rachenabstriche der Frühgeborenen aus Gruppe Up Ureaplasmen positiv, während die Kinder aus Gruppe Un negativ auf Ureaplasmen getestet wurden.

2.1 Patientinnen und Patienten

Herangezogen wurden alle Frühgeborenen an der Abteilung für Neonatologie am LKH Graz, welche zwischen 20.01.2011 und 31.12.2018 geboren wurden und ein Gestationsalter von 23+0 bis 27+6 aufwiesen. Diese Suche ergab 260 Kinder. Von diesen wurden drei ausgeschlossen, die im Oktober 2013 geboren wurden, um die „Übergangsphase“ bei Einführung der Prophylaxe zu umgehen.

Von den nun 257 Frühgeborenen wurden diejenigen exkludiert, die Ausschlusskriterien aufwiesen. Da man für die Diagnose einer BPD ein gewisses Alter erreichen muss, wurden diejenigen Frühgeborenen, die frühzeitig verstarben, ausgeschlossen. Weiters wurde ein Frühgeborenes in ein anderes Krankenhaus zur weiteren Versorgung verlegt, weshalb es ebenfalls ausgeschlossen wurde, da die weiteren Daten leider nicht vorlagen. Die endgültige Zahl lautete nun 175 Kinder.

Diese 175 Frühgeborenen wurden zu diesem Zeitpunkt in 2 bzw. 7 Gruppen unterteilt. Zuerst erfolgte die Aufteilung nach ihren Geburtsdaten in 2 Gruppen, welche später als Gruppe 1 und 2 bezeichnet wurden. Gruppe 1 bilden all jene

Frühgeborenen, die von 20.01.2011 bis 30.09.2013 auf die Welt kamen und mit einem Gestationsalter von 23+0 bis 27+6 geboren wurden. In Gruppe 2 befinden sich alle Kinder von 01.11.2013 bis 31.12.2018, die dasselbe Gestationsalter aufwiesen.

Die Kinder der Gruppe 2 wurde auf ihre Beatmungsmethoden und das Prozedere nach der Geburt weiter untersucht und deshalb zuerst in 2 Untergruppen unterteilt. Gruppe Cp („Clarithromycin-positiv“) enthält alle Kinder, welche das Makrolid Clarithromycin erhalten haben. In Gruppe Cn („Clarithromycin-negativ“) bekam keines der Frühgeborenen die Prophylaxe.

Gruppe Cp wurde noch weiter unterteilt in Gruppe Up, Un und Mix. In Gruppe Up („Ureaplasmen-positiv“) sind alle Frühgeborenen in der genannten Zeitspanne, deren Tracheal- oder Rachensekret direkt nach der Geburt auf Ureaplasmen untersucht und positiv befundet wurde. Gruppe Un („Ureaplasmen-negativ“) enthält alle Kinder, bei denen der postpartale Abstrich auf Ureaplasmen negativ war. Bei der Mix-Gruppe und auch bei der Gruppe Cn wurde entweder kein Abstrich genommen oder erst nach der Gabe von Antibiotika, was ihn somit unbrauchbar machte. Eine weitere Möglichkeit war die Negativität des Abstriches in der Cn-Gruppe.

Alle diese Frühgeborenen in den drei Gruppen Up, Un und Mix erhielten das Makrolid Clarithromycin in unterschiedlicher Menge und Dauer.

Eine genaue Charakterisierung der Gruppen ist in nachstehender Tabelle noch einmal klar aufgelistet.

Tabelle 1: Gruppeneinteilung

Gruppe	Beschreibung
1	Frühgeborene 23+0 bis 27+6 SSW von 20.01.2011 bis 30.09.2013
	66 Kinder
2	Frühgeborene 23+0 bis 27+6 SSW von 01.11.2013 bis 31.12.2018
	Gruppe Cp + Cn
	109 Kinder
Cp (= „Clarithromycin-positiv“)	Frühgeborene 23+0 bis 27+6 SSW von 01.11.2013 bis 31.12.2018
	Gruppe Up + Un + Mix
	Clarithromycin erhalten
	85 Kinder
Cn (= „Clarithromycin-negativ“)	Frühgeborene 23+0 bis 27+6 SSW von 01.11.2013 bis 31.12.2018
	Ureaplasmen-Status unklar oder Tracheal-/Rachenabstrich negativ auf Ureaplasmen
	Clarithromycin nicht erhalten
	24 Kinder
Up (= „Ureaplasmen-positiv“)	Frühgeborene 23+0 bis 27+6 SSW von 01.11.2013 bis 31.12.2018
	Tracheal-/Rachenabstrich positiv auf Ureaplasmen
	Clarithromycin erhalten
	19 Kinder
Un (= „Ureaplasmen-negativ“)	Frühgeborene 23+0 bis 27+6 SSW von 01.11.2013 bis 31.12.2018
	Tracheal-/Rachenabstrich negativ auf Ureaplasmen
	Clarithromycin erhalten
	55 Kinder
Mix	Frühgeborene 23+0 bis 27+6 SSW von 01.11.2013 bis 31.12.2018
	Ureaplasmen-Status unklar
	Clarithromycin erhalten
	11 Kinder

2.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien dieser retrospektiven Studie umfassten Diagnosen, die eine größere Operation in den ersten Lebenstagen und -wochen der Frühgeborenen erforderte und somit eine zusätzliche maschinelle Beatmung und Narkose nötig machte. Da das einen möglichen Einfluss und somit ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer BPD haben kann, wurden diese Kinder exkludiert. Diese Diagnosen waren zyanotische Herzfehler und Zwerchfellhernien, aber auch Erkrankungen, die den Verdauungstrakt betrafen, wie einen Ileus, Volvolus, eine Omphalozele oder die Perforation des Gastrointestinaltrakts.

Die Ausschlusskriterien umfassten weiters Frühgeborene, welche in anderen Krankenhäusern geboren und erstversorgt wurden, sowie auch jene, die später in ein anderes Spital zur weiteren Versorgung nach Überstehen der kritischen Zeit transferiert wurden. Auch jene Kinder, welche in den ersten Lebenswochen verstarben, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die genaue Anzahl der ausgeschlossenen Kinder sind in nachstehender Tabelle veranschaulicht.

Tabelle 2: Ausschlusskriterien und Anzahl der betroffenen Frühgeborenen

Ausschlusskriterien	Anzahl Frühgeborene
Diagnosen: <ul style="list-style-type: none">• Zyanotischer Herzfehler• Zwerchfellhernien• Ileus• Volvolus• Omphalozele• Perforation des GIT	41 Kinder
Geburt und Erstversorgung in anderem Krankenhaus	5 Kinder
Überstellung in ein anderes Krankenhaus nach kritischer Zeit	1 Kind
Verstorben in den ersten Lebenswochen	35 Kinder

2.3 Datenerfassung und Datensammlung

Zunächst wurde ein Auftrag zur Auswertung aus klinischen Informationssystemen an das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation zum Sammeln aller Daten von Frühgeborenen von 23+0 bis 27+6 SSW vom 20.01.2011 bis 31.12.2018 gesendet. Die in Auftrag gegebenen Daten wurden bearbeitet und spezifische Parameter wurden herausgefiltert. Diese sind in der nachstehenden Tabelle aufgelistet.

Tabelle 3: Erfasste Parameter

Patientenspezifische Parameter	Geburtsdatum Geschlecht (M/W) Gestationsalter (SSW) Geburtsgewicht (Gramm)
Krankheits- und Therapiespezifische Parameter	Stationäre Aufenthaltsdauer (Tage) Sauerstoffgabe (Tage) Diagnose BPD insgesamt (ja/nein) Diagnose milde BPD (ja/nein) Diagnose moderate/schwere BPD (ja/nein) Diagnose Pylorusstenose (ja/nein) Beatmung (ja/nein) Surfactantgabe (ja/nein) Gabe pränataler Steroide (ja/nein) Verstorben (ja/nein)
Spezifische Parameter für Gruppe 2 zur Unterteilung in die Untergruppen	Beatmungsart/Verabreichungsart von Surfactant (nicht-invasiv/LISA/INSURE/invasiv) Ureaplasmen-Tracheal-/Rachenabstrich (positiv/negativ/unklar) Clarithromycin-Gabe (ja/nein)

Die Sammlung und Bearbeitung dieser Daten erfolgte in Excel-Dateien, welche zugriffsbeschränkt und nur für die direkt an der Studie beteiligten zugänglich war. Später erfolgte die Codierung der Patientinnen und Patienten mit fortlaufenden Nummern, um die Pseudonymität zu gewährleisten.

2.4 Hypothesen

Die Hypothesen, welche mit dieser Studie überprüft werden sollten, waren, dass die Einführung der Prophylaxe mit Clarithromycin zur Vorbeugung einer BPD zu folgenden Ergebnissen geführt haben:

Hauptzielgröße und Hypothese:

- Häufigkeit der BPD
 - Nullhypothese: kein Unterschied in der Häufigkeit der BPD
 - Alternativhypothese: es besteht ein Unterschied in der Häufigkeit der BPD

Nebenzielgrößen:

- niedrigere Beatmungsdauer mit Sauerstoff
- kürzere stationäre Aufenthaltsdauer
- Diagnose Pylorusstenose gering erhöht

2.5 Auswertung

Die statistische Auswertung dieser retrospektiven Studie erfolgte mithilfe des freien Wahlfachs „Methodenseminar Biostatistik für DiplomandInnen – Freies Wahlfach“ des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation. Sie erfolgte mittels deskriptiver Statistik im Statistikprogramm SPSS®. Es wurden zuerst die Daten in Microsoft Excel zusammengefügt und diese dann in SPSS® extrahiert. Für die metrischen Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Bei nominalen Parametern wurden die Häufigkeit und die prozentuellen Anteile errechnet.

Die Signifikanz der Ergebnisse wurde entweder mit dem t-Test für unabhängige Stichproben (metrisch), dem Mann-Whitney-U-Test (metrisch) oder dem Chi-Quadrat-Test (nominal) geprüft.

Diese Ergebnisse wurden dann mittels Tabellen und Boxplots dargestellt und veranschaulicht.

3 Ergebnisse – Resultate

Die Ausgangsdaten umfassten 260 Kinder in der retrospektiven Analyse. In der Zeit, in der die neue Prophylaxe noch eingeführt wurde und noch nicht völlig etabliert war, wurden 3 Kinder < 28 SSW geboren, welche alle ausgeschlossen wurden. Aufgrund der Ausschlusskriterien (siehe oben) wurden insgesamt 82 Kinder exkludiert. Diese umfassten Krankheiten, die eine weitere chirurgische Versorgung benötigten und somit mögliche Konsequenzen auf die Entstehung einer BPD haben konnten. Außerdem zählen auch die Geburt und Erstversorgung in einem externen Krankenhaus bzw. Überstellung in ein anderes nach der kritischen Zeit zu diesen Kriterien. Grund dafür ist die möglicherweise andere Vorgehensweise in anderen Spitälern und mangelnde Daten dieser Frühgeborenen. Weiters wurden diejenigen ausgeschlossen, welche in den ersten Lebenswochen verstarben, da man für die Diagnose BPD mindestens 28 Tage alt werden muss.

Somit verblieben 175 Kinder, davon 66 in Gruppe 1 und 109 in Gruppe 2.

In Gruppe Cp befanden sich noch 85 Frühgeborene und in Gruppe Cn noch 24. Gruppe Up bildeten 19 und Gruppe Un 55 Frühgeborene.

Zur besseren Darstellung der Ergebnisse wird jeder Vergleich einzeln veranschaulicht.

3.1 Gruppe 1 vs. Gruppe 2

Als erstes erfolgte die Gegenüberstellung der Gruppe aller Frühgeborenen mit Gestationsalter zwischen 23+0 bis 27+6 aus der Zeit **vor** Einführung der neuen Prophylaxe (Gruppe 1) mit der Gruppe aller Frühgeborenen mit Gestationsalter zwischen 23+0 und 27+6 **nach** Einführung der neuen Prophylaxe (Gruppe 2), unabhängig von ihrem Ureaplasmen-Status oder der Behandlung mit Clarithromycin.

Folglich wurden die Kinder aus Gruppe 1 zwischen 20.01.2011 und 30.09.2013 geboren und jene aus Gruppe 2 zwischen 01.11.2013 und 31.12.2018.

Tabelle 4: Demographische Daten und Ausgangsparameter der Frühgeborenen aus Gruppen 1 und 2

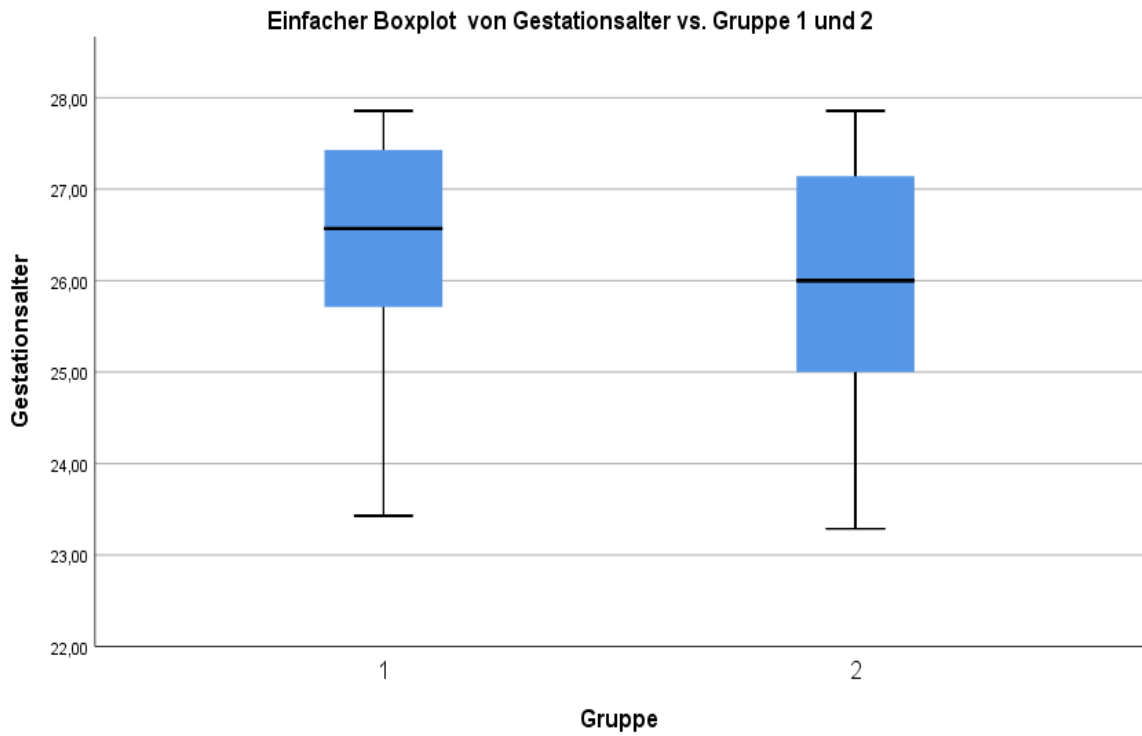
	Gruppe 1	Gruppe 2	Signifikanz (p-Wert)
Anzahl	n=66	n=109	
Gestationsalter (SSW)	26,43 (SD=1,12)	26,06 (SD=1,18)	0,039
Geburtsgewicht (g)	836,89 (SD=216,81)	824,69 (SD=172,78)	0,682
Geschlecht (männlich)	31 (47,0%)	59 (54,1%)	0,358
Beatmung	66 (100%)	109 (100%)	
Surfactant	60 (90,9%)	102 (93,6%)	0,514
Pränatale Steroide	54 (81,8%)	89 (81,7%)	0,978
PDA	5 (7,6%)	11 (10,1%)	0,576

Daten angegeben als Mittelwert und Standardabweichung (GA, Geburtsgewicht), absolute und prozentuelle Zahl (Geschlecht, Beatmung, Surfactant, pränatale Steroide, PDA). Berechnung der Signifikanz: Mann-Whitney-U-Test (GA), t-Test (Geburtsgewicht), Chi-Quadrat-Test (Geschlecht, Surfactant, Pränatale Steroide, PDA).

In der obigen Tabelle wird gezeigt, dass die Kinder der Gruppen 1 und 2 bis auf einen Parameter homogen sind. Die beiden Gruppen weisen keine signifikanten Unterschiede beim Geburtsgewicht, der Geschlechterverteilung, der Beatmung, der Gabe von Surfactant, der Verabreichung von pränatalen Steroiden und dem Vorkommen eines persistierenden Ductus arteriosus auf.

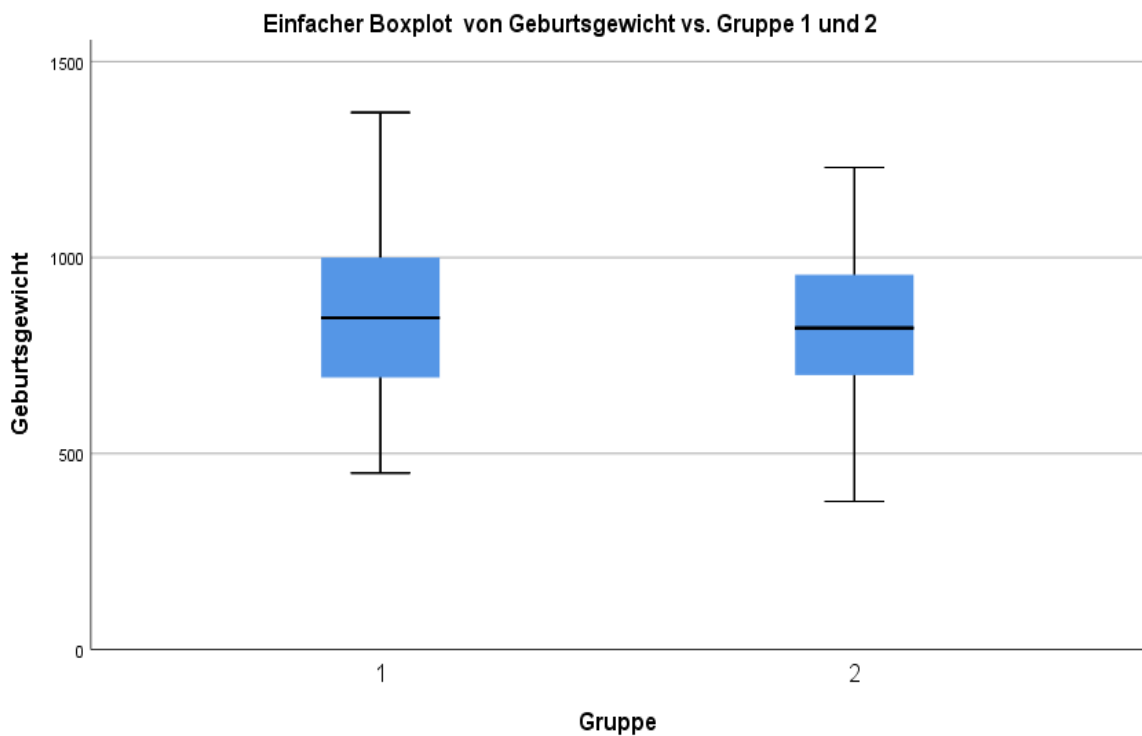
Das Gestationsalter der beiden Gruppen zeigt jedoch eine signifikant unterschiedliche Verteilung, was in folgendem Boxplot veranschaulicht wird.

Abbildung 2: Boxplot des Gestationsalters von Gruppe 1 und 2



Die Verteilung des Geburtsgewichtes wird im nächsten Boxplot grafisch dargestellt.

Abbildung 3: Boxplot des Geburtsgewichts von Gruppe 1 und 2



Das Hauptzielkriterium war das Auftreten der BPD. Diese wurde unterteilt in die milde Form und die moderate/schwere Form. Folglich wurden drei Parameter unterschieden: alle Fälle der BPD, die milde und die moderate/schwere Form. Hier wurden keine signifikanten Unterscheide festgestellt. Das wurde in nachfolgender Tabelle gezeigt.

Tabelle 5: Hauptzielkriterium: Bronchopulmonale Dysplasie (Gruppe 1 und 2)

Anzahl	Gruppe 1 n=66	Gruppe 2 n=109	Signifikanz (p-Wert)
BPD insgesamt	48 (72,7%)	89 (81,7%)	0,165
Milde BPD	38 (57,6%)	63 (57,8%)	0,977
Moderate/schwere BPD	10 (15,2%)	26 (23,9%)	0,168

Daten angegeben als absolute und prozentuelle Zahl. Berechnung der Signifikanz: Chi-Quadrat-Test.

Die Häufigkeit der BPD stieg von 72,7% vor Einführung der Prophylaxe auf 81,7%. Auch die Anzahl der moderaten/schweren Verläufe stieg an, nämlich von 15,2% auf 23,9%. Die milde BPD wurde in Gruppe 1 bei 57,6% und in Gruppe 2 bei 57,8% der Frühgeborenen diagnostiziert. Somit ist ein Trend zur Erhöhung des Vorkommens der BPD insgesamt und der moderat/schweren BPD nach Einführung der neuen Vorgehensweise ersichtlich.

Die Nebenzielkriterien waren die Dauer der Sauerstoffgabe, die stationäre Aufenthaltsdauer, das Auftreten von Pylorusstenosen und ein persistierender Ductus arteriosus. Auch hier wurden keine signifikanten Veränderungen gefunden. Die Ergebnisse wurden in folgender Tabelle gezeigt.

Tabelle 6: Nebenzielkriterien (Gruppe 1 und 2)

Anzahl	Gruppe 1 n=66	Gruppe 2 n=109	Signifikanz (p-Wert)
O₂-Gabe (Tage)	45,76 (SD= 32,33)	54,16 (SD= 34,29)	0,103
Stationäre Aufenthaltsdauer (Tage)	84,29 (SD=22,95)	89,45 (SD=24,23)	0,247
Pylorusstenose	0 (0,0%)	2 (1,8%)	0,268

Daten angegeben als Mittelwert und Standardabweichung (O₂-Gabe, stationäre Aufenthaltsdauer), absolute und prozentuelle Zahl (Pylorusstenose). Berechnung der Signifikanz: Mann-Whitney-U-Test (Beatmungsdauer, stationäre Aufenthaltsdauer), Chi-Quadrat-Test (Pylorusstenose).

Die Frühgeborenen wurden vor Einführung der Prophylaxe (Gruppe 1) 45 Tage und nach Einführung (Gruppe 2) 54 Tage mit Sauerstoff beatmet. Die stationäre Aufenthaltsdauer betrug in Gruppe 1 84 Tage und in Gruppe 2 89 Tage.

Eine Pylorusstenose trat in Gruppe 1 nie auf, in Gruppe 2 bei 1,8% der Frühgeborenen in dieser Gruppe.

In untenstehenden Grafiken werden die Verteilung der Sauerstoffgabe und die stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen veranschaulicht.

Abbildung 4: Boxplot der Sauerstoffgabe (Tage) von Gruppe 1 und 2

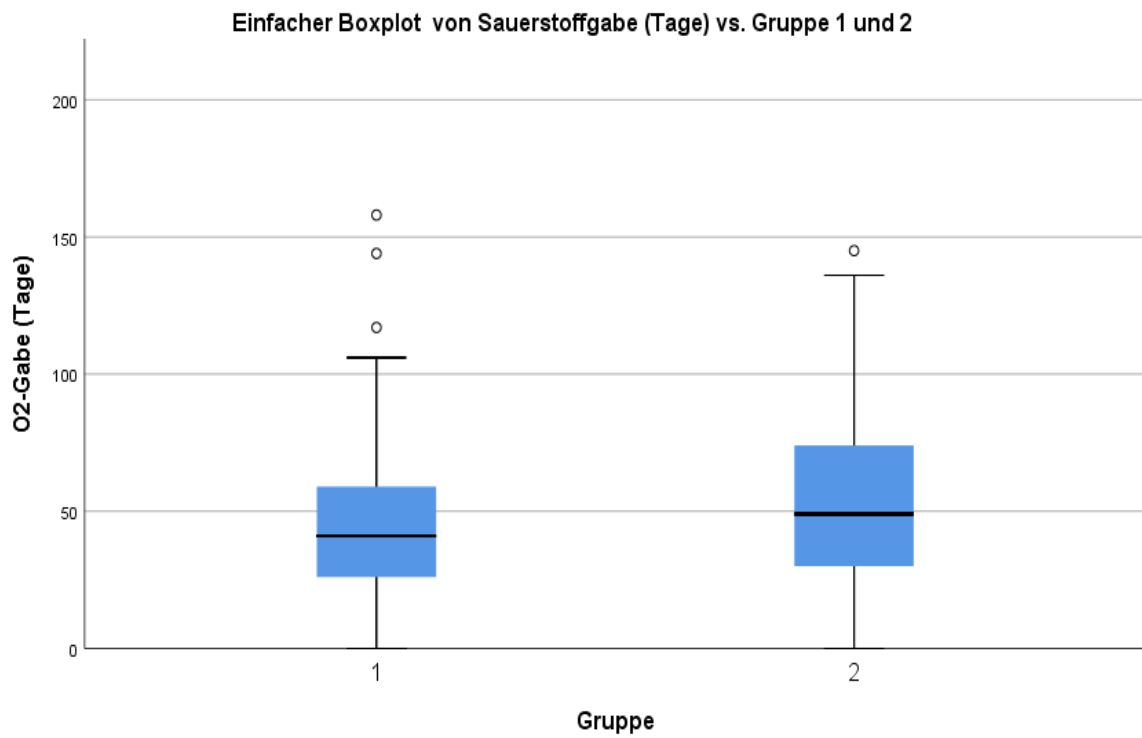
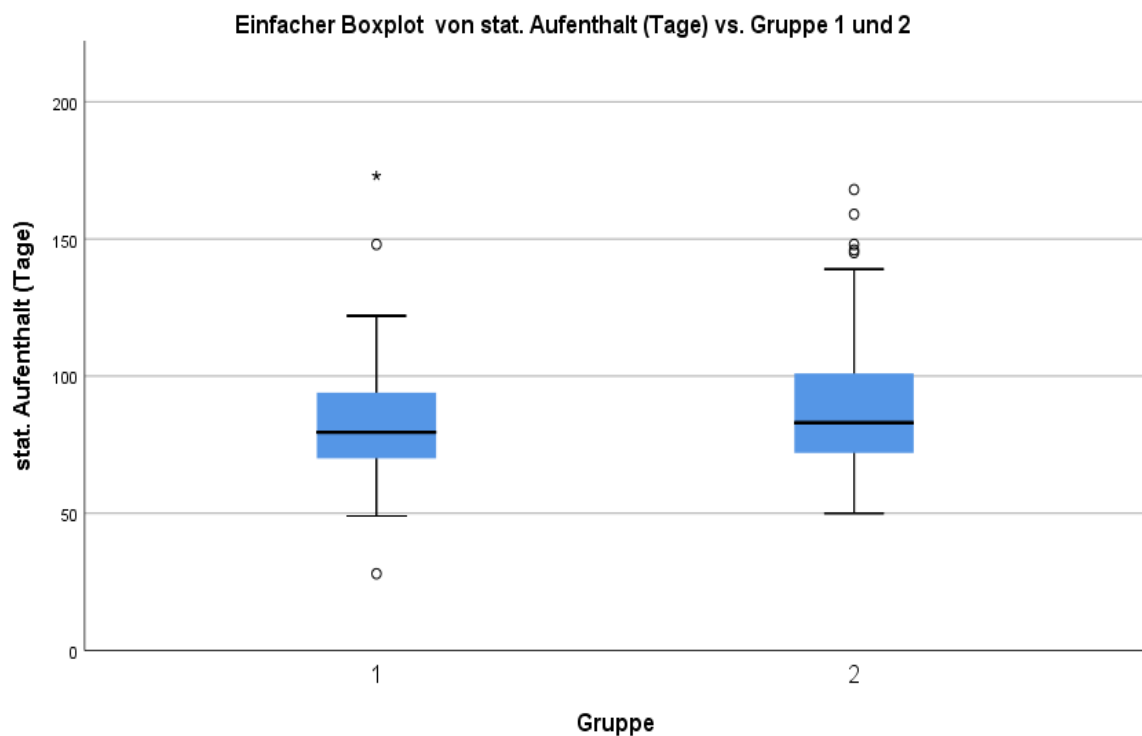


Abbildung 5: Boxplot des stationären Aufenthalts (Tage) von Gruppe 1 und 2



3.2 Gruppe Cp vs. Gruppe Cn

Als nächstes wurden Gruppe Cp und Gruppe Cn verglichen. Die Frühgeborenen aus den beiden Gruppen wurden zwischen 01.11.2013 und 31.12.2018 geboren, befanden sich also folglich in Gruppe 2. Das GA war bei allen 23+0 bis 27+6 SSW. Die Gruppen unterschieden sich auch im postnatalen Vorgehen. Während bei Gruppe Cp („Clarithromycin-positiv“) die Prophylaxe angewendet wurde, erhielten sie die Kinder aus Gruppe Cn („Clarithromycin negativ“) nicht. Bei der Gruppe Cp wurde das Makrolid unterschiedlich lange gegeben, je nach Befund des Trachealabstrichs.

Die Anzahl der Kinder in Gruppe Cp war 85, in Gruppe Cn befanden sich 24 Frühgeborene.

Tabelle 7: Demographische Daten und Ausgangsparameter der Frühgeborenen aus Gruppen Cp und Cn

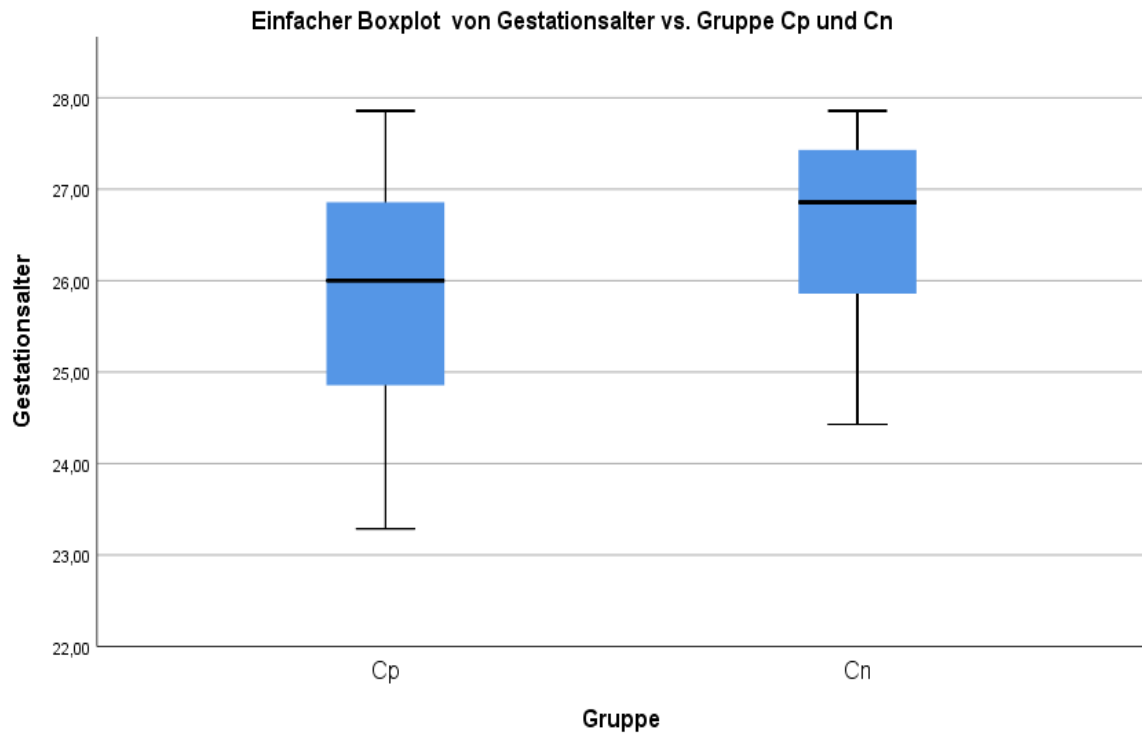
Anzahl	Gruppe Cp n=85	Gruppe Cn n=24	Signifikanz (p-Wert)
Gestationsalter (SSW)	25,93 (SD=1,18)	26,53 (SD=1,06)	0,032
Geburtsgewicht (g)	822,08 (SD=158,49)	833,92 (SD=219,84)	0,769
Geschlecht (männlich)	46 (54,1%)	13 (54,2%)	0,997
Beatmung	85 (100%)	24 (100%)	
Surfactant	83 (97,6%)	19 (79,2%)	0,001
Pränatale Steroide	70 (82,4%)	19 (79,2%)	0,722
PDA	7 (8,2%)	4 (16,7%)	0,226

Daten angegeben als Mittelwert und Standardabweichung (GA, Geburtsgewicht), absolute und prozentuelle Zahl (Geschlecht, Beatmung, Surfactant, pränatale Steroide). Berechnung der Signifikanz: Mann-Whitney-U-Test (GA), t-Test (Geburtsgewicht), Chi-Quadrat-Test (Geschlecht, Surfactant, Pränatale Steroide).

Die beiden Gruppen weisen ähnliche Werte in den Bereichen Geburtsgewicht, Geschlechterverteilung, Beatmung, Gabe pränataler Steroide und PDA-Vorkommen auf. Signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch im Gestationsalter und der Gabe von Surfactant.

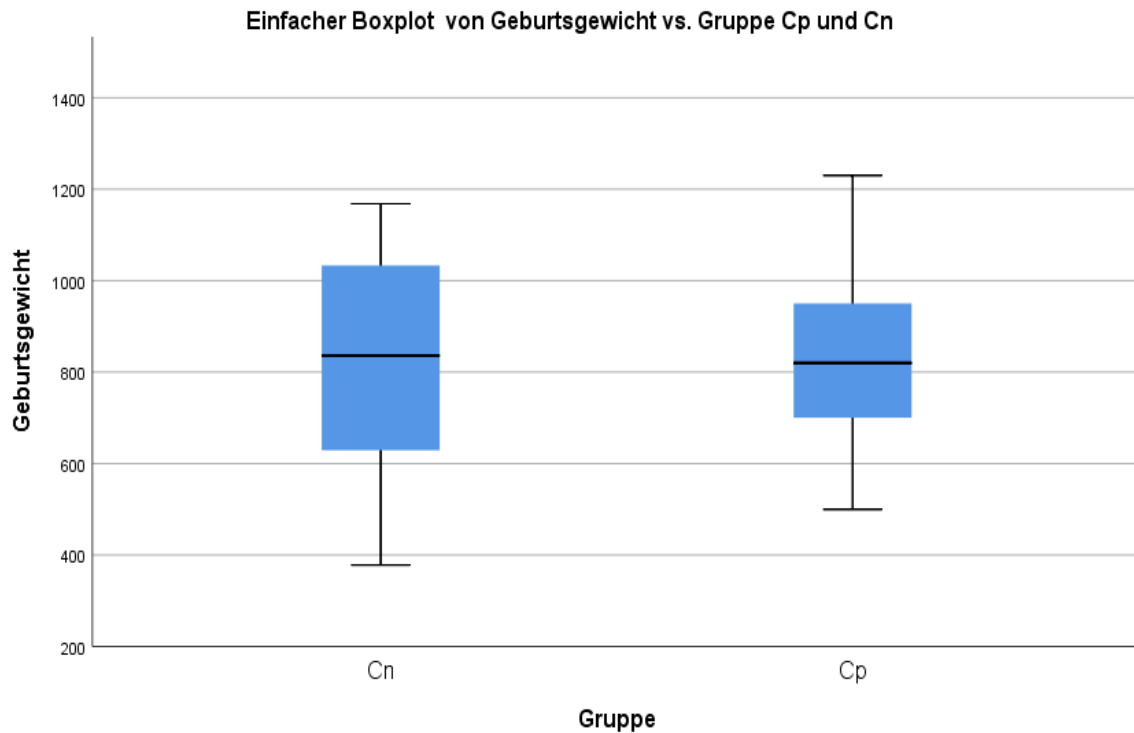
Die Verteilung des GA je nach Gruppe wird in nachfolgendem Boxplot veranschaulicht. Es zeigt sich ein deutlich unterschiedlich verteiltes Gestationsalter. Die Kinder aus Gruppe Cn waren signifikant reifer.

Abbildung 6: Boxplot des Gestationsalters von Gruppe Cp und Cn



Beim Geburtsgewicht kann man in folgendem Boxplot zwar leichte Unterschiede erkennen, diese erreichen aber keine Signifikanz.

Abbildung 7: Boxplot des Geburtsgewichts von Gruppe Cp und Cn



Auch beim zweiten Vergleich war das Hauptzielkriterium das Auftreten der BPD. Die Unterteilung war erneut: milde und moderate/schwere Form. Signifikante Unterschiede wurden auch hier nicht aufgezeigt.

Tabelle 8: Hauptzielkriterium: Bronchopulmonale Dysplasie (Gruppe Cp und Cn)

Anzahl	Gruppe Cp n=85	Gruppe Cn n=24	Signifikanz (p-Wert)
BPD insgesamt	72 (84,7%)	17 (70,8%)	0,121
Milde BPD	51 (60%)	12 (50%)	0,381
Moderate/schwere BPD	21 (24,7%)	5 (20,8%)	0,694

Daten angegeben als absolute und prozentuelle Zahl. Berechnung der Signifikanz: Chi-Quadrat-Test.

In der Gruppe, welche Clarithromycin erhielt (Gruppe Cp) bekamen 84,7% die Diagnose BPD, in der Gruppe Cn 70,8%. Die milde Verlaufsform wurde in Gruppe Cp bei 60% und in Gruppe Cn bei 50% festgestellt. Die moderate/schwere Form betraf in Gruppe Cp 24,7% der Frühgeborenen und in Gruppe Cn 20,8%.

Bei keinem dieser Parameter wurde ein signifikanter Unterschied entdeckt, jedoch ist eine klare Tendenz zu erkennen.

Auch die Nebenzielkriterien wurden verglichen und wieder weist keines der Ergebnisse eine Signifikanz auf.

Tabelle 9: Nebenzielkriterien (Gruppe Cp und Cn)

Anzahl	Gruppe Cp n=85	Gruppe Cn n=24	Signifikanz (p-Wert)
O₂-Gabe (Tage)	56,38 (SD=34,84)	45,38 (SD=31,39)	0,193
Stationäre Aufenthaltsdauer (Tage)	89,25 (SD=24,15)	87,54 (SD=24,42)	0,645
Pylorusstenose	2 (2,4%)	0 (0,0%)	0,448

Daten angegeben als Mittelwert und Standardabweichung (O₂-Gabe, stationäre Aufenthaltsdauer), absolute und prozentuelle Zahl (Pylorusstenose, PDA). Berechnung der Signifikanz: Mann-Whitney-U-Test (Beatmungsdauer, stationäre Aufenthaltsdauer), Chi-Quadrat-Test (Pylorusstenose, PDA).

In Gruppe Cn betrug die Sauerstoffgabe 45 und in Gruppe Cp 56 Tage. Der stationäre Aufenthalt war ähnlich, nämlich 89 Tage (Gruppe Cp) und 88 Tage (Gruppe Cn). In Gruppe Cp bekamen 2,4% der Frühgeborenen die Diagnose Pylorusstenose, in der Gruppe Cn war hingegen kein Kind mit dieser Erkrankung.

In den folgenden Boxplots wird die Verteilung der Sauerstoffgabe und der stationären Aufenthaltsdauer dargestellt.

Abbildung 8: Boxplot der Sauerstoffgabe (Tage) von Gruppe Cp und Cn

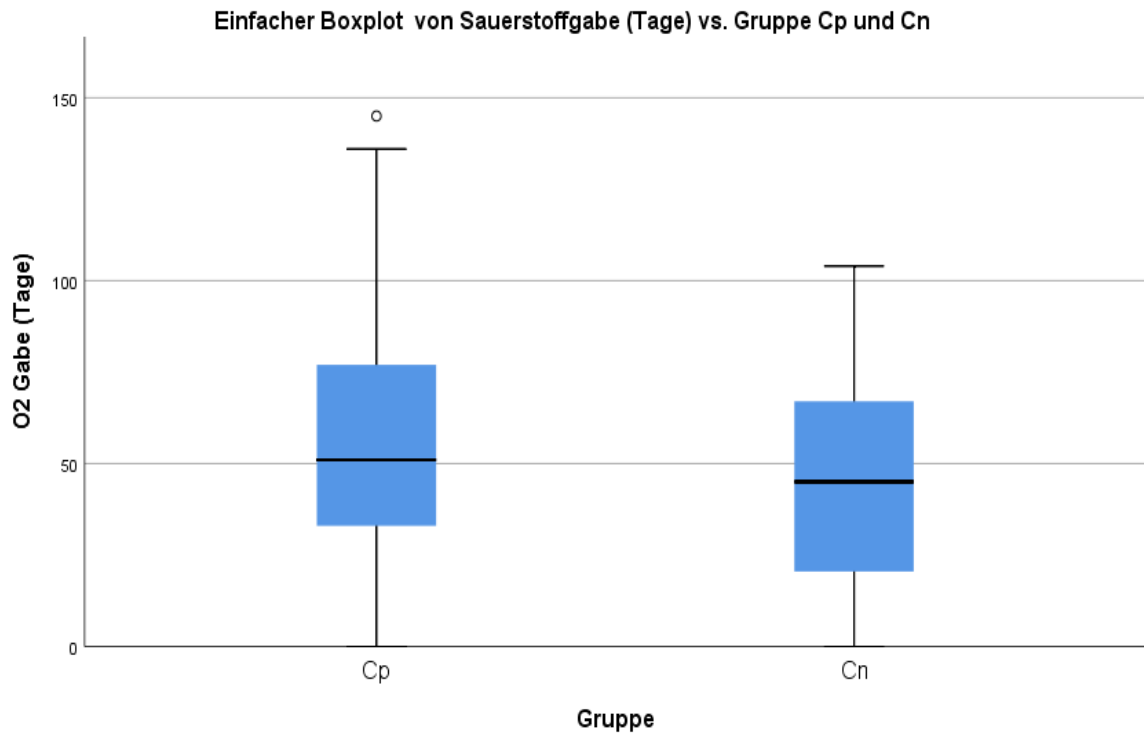
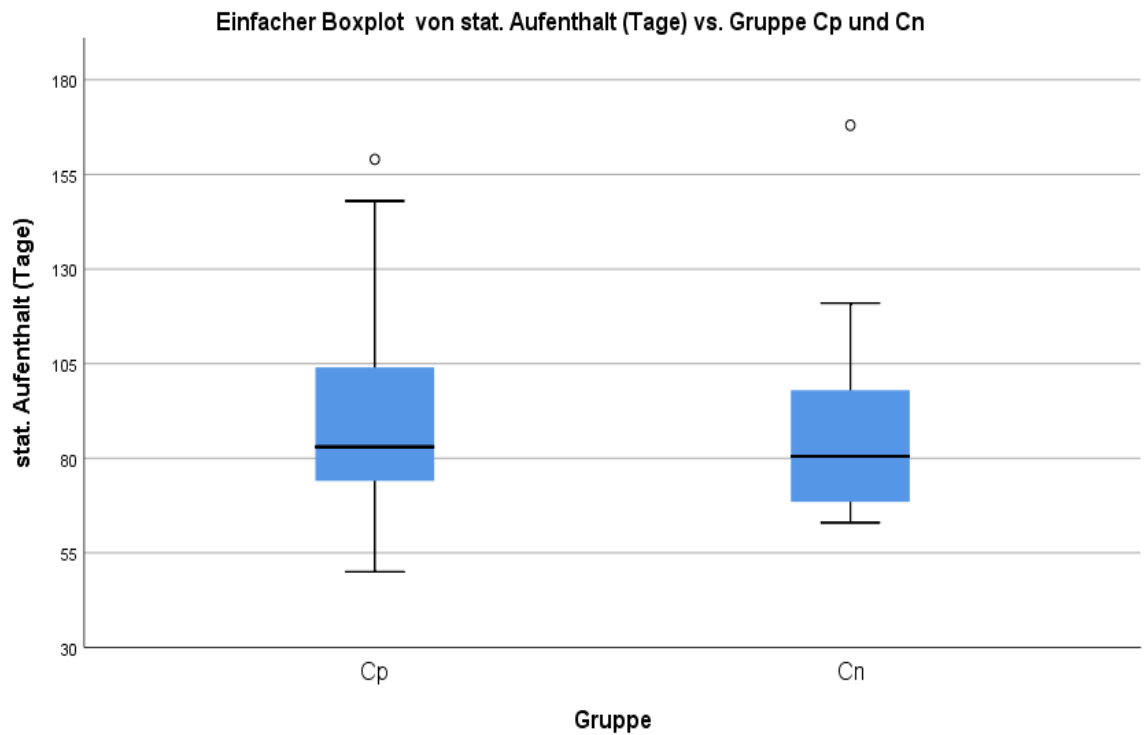


Abbildung 9: Boxplot des stationären Aufenthalts (Tage) von Gruppe Cp und Cn



3.3 Gruppe Up vs. Gruppe Un

Beim letzten Vergleich handelte es sich um die Gruppen Up („Ureaplasmen-positiv“) und Un („Ureaplasmen-negativ“). In diesen Gruppen sind Frühgeborene mit GA zwischen 23+0 und 27+6 SSW, welche zwischen 01.11.2013 und 31.12.2018 geboren wurden, postnatal alle nach dem neuen Schema Clarithromycin erhielten und auch durch einen Abstrich getestet wurden. Sie sind also Untergruppen von Gruppe 2 und dadurch auch von Gruppe Cp. Bei Gruppe Up war der Rachen- oder Trachealabstrich positiv. Bei Gruppe Un wurden keine Ureaplasmen im Abstrich nachgewiesen.

Die Anzahl der Kinder betrug 19 in Gruppe Up und 55 in Gruppe Un.

Tabelle 10: Demographische Daten und Ausgangsparameter der Frühgeborenen aus Gruppen Up und Un

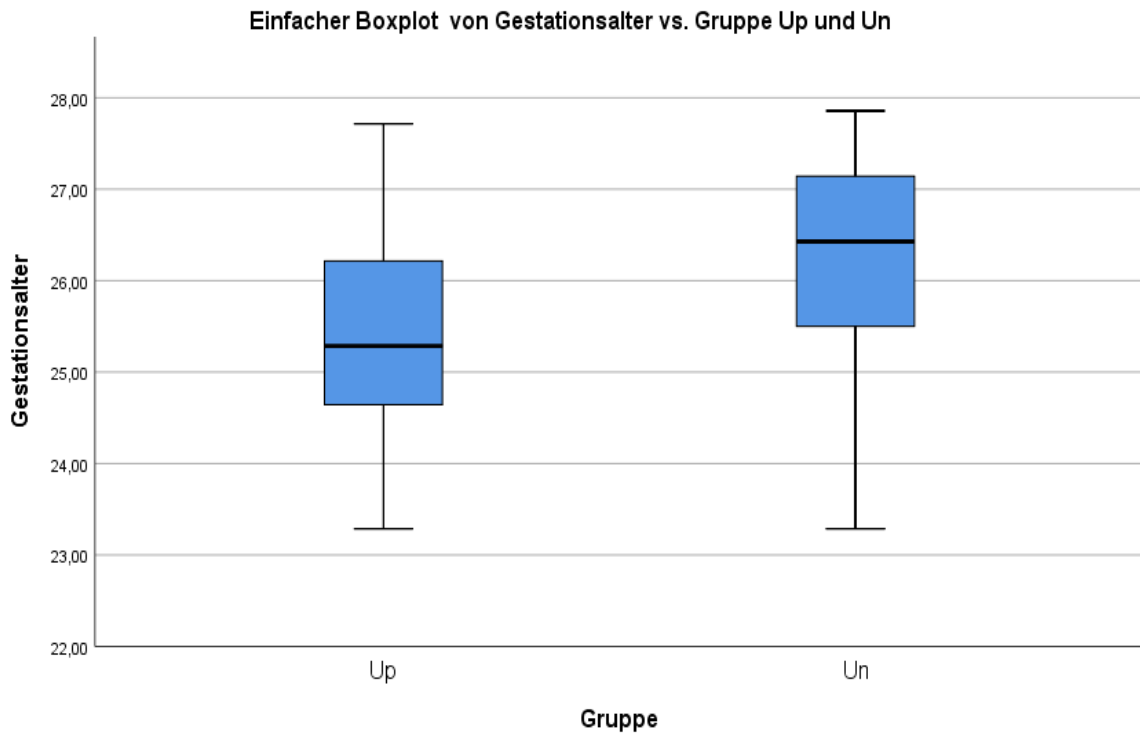
Anzahl	Gruppe Up n=19	Gruppe Un n=55	Signifikanz (p-Wert)
Gestationsalter (SSW)	25,46 (SD=1,12)	26,16 (SD=1,17)	0,027
Geburtsgewicht (g)	833,79 (SD=144,03)	841,47 (SD=165,06)	0,857
Geschlecht (männlich)	11 (57,9%)	30 (54,5%)	0,800
Beatmung	19 (100%)	55 (100%)	
Surfactant	19 (100%)	54 (98,2%)	0,554
Pränatale Steroide	15 (78,9%)	44 (80,0%)	0,922
PDA	1 (5,3%)	4 (7,3%)	0,764

Daten angegeben als Mittelwert und Standardabweichung (GA, Geburtsgewicht), absolute und prozentuelle Zahl (Geschlecht, Beatmung, Surfactant, pränatale Steroide). Berechnung der Signifikanz: Mann-Whitney-U-Test (GA), t-Test (Geburtsgewicht), Chi-Quadrat-Test (Geschlecht, Surfactant, Pränatale Steroide).

Wie auch bei den vorangegangenen Vergleichen, unterscheiden sich die Gruppen im Gestationsalter. Dieses ist zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich verteilt. Die anderen Parameter hingegen weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

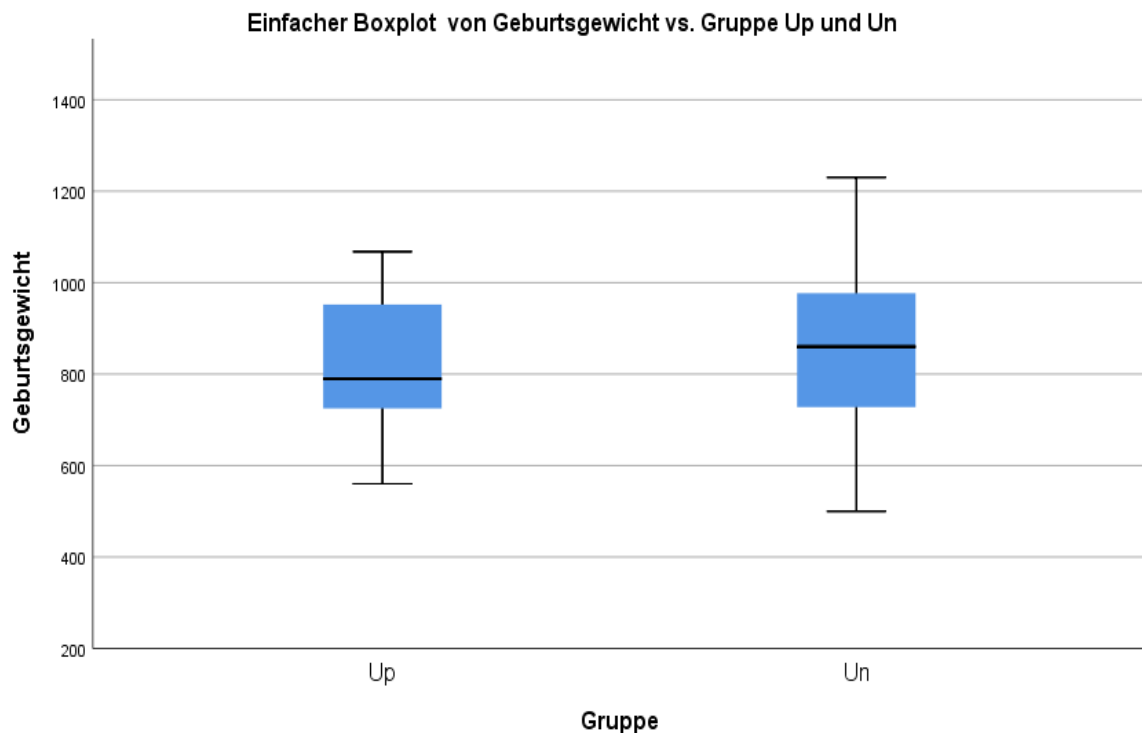
In folgendem Boxplot wird gezeigt wie das Gestationsalter in den jeweiligen Gruppen verteilt ist. Auch hier konnte gezeigt werden, dass die Kinder aus einer Gruppe signifikant früher geboren wurden.

Abbildung 10: Boxplot des Gestationsalters von Gruppe Up und Un



Die Verteilung des Geburtsgewichts der beiden Gruppen wird in der nächsten Grafik gezeigt. Hier zeigen sich leichte Unterschiede, jedoch ohne Signifikanz.

Abbildung 11: Boxplot des Geburtsgewicht von Gruppe Up und Un



Das Hauptzielkriterium, die BPD, wurde auch hier untersucht. Erneut wurde zwischen einer milden und einer moderaten/schweren Form unterschieden. Wie auch schon bei den anderen Vergleichen, konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

Tabelle 11: Hauptzielkriterium: Bronchopulmonale Dysplasie (Gruppe Up und Un)

Anzahl	Gruppe Up n=19	Gruppe Un n=55	Signifikanz (p-Wert)
BPD insgesamt	16 (84,2%)	47 (85,5%)	0,895
Milde BPD	12 (63,2%)	34 (61,8%)	0,917
Moderate/schwere BPD	4 (21,1%)	13 (23,6%)	0,817

Daten angegeben als absolute und prozentuelle Zahl. Berechnung der Signifikanz: Chi-Quadrat-Test.

In obenstehender Tabelle ist ersichtlich, dass in der Ureaplasmennegativen Gruppe Un 85,5% der Frühgeborenen die Diagnose BPD erhielten und in Gruppe Up 84,2%. Die milde Verlaufsform betraf in der Gruppe Up 63,2% und in Gruppe

Un 61,8% der Frühgeborenen. In Gruppe Up diagnostizierte man in 21,1% eine moderate/schwere BPD, bei der Gruppe 2 in 23,6%.

Die Nebenzielkriterien wurden in nachfolgender Tabelle behandelt. Hier wurde erneut keine Signifikanz gefunden.

Tabelle 12: Nebenzielkriterien (Gruppe Up und Un)

Anzahl	Gruppe Up n=19	Gruppe Un n=55	Signifikanz (p-Wert)
O₂-Gabe (Tage)	59,37 (SD=37,20)	55,00 (SD=35,13)	0,669
Stationäre Aufenthaltsdauer (Tage)	89,79 (SD=22,47)	88,55 (SD=25,10)	0,804
Pylorusstenose	0 (0,0%)	1 (1,8%)	0,554

Daten angegeben als Mittelwert und Standardabweichung (O₂-Gabe, stationäre Aufenthaltsdauer), absolute und prozentuelle Zahl (Pylorusstenose, PDA). Berechnung der Signifikanz: Mann-Whitney-U-Test (Beatmungsdauer, stationäre Aufenthaltsdauer), Chi-Quadrat-Test (Pylorusstenose, PDA).

Die durchschnittliche Sauerstoffgabe war in Gruppe 1 59 Tage und in Gruppe 2 55 Tage. Die stationäre Aufenthaltsdauer betrug in Gruppe 1 90 Tage in Gruppe 2 89 Tage.

Pylorusstenosen kamen in Gruppe 1 nicht vor, in Gruppe 2 wurde ein Fall (1,8%) verzeichnet.

In nachstehenden Grafiken werden die Verteilung der O₂-Gabe und die stationäre Aufenthaltsdauer mittels Boxplot veranschaulicht.

Abbildung 12: Boxplot der Sauerstoffgabe (Tage) von Gruppe Up und Un

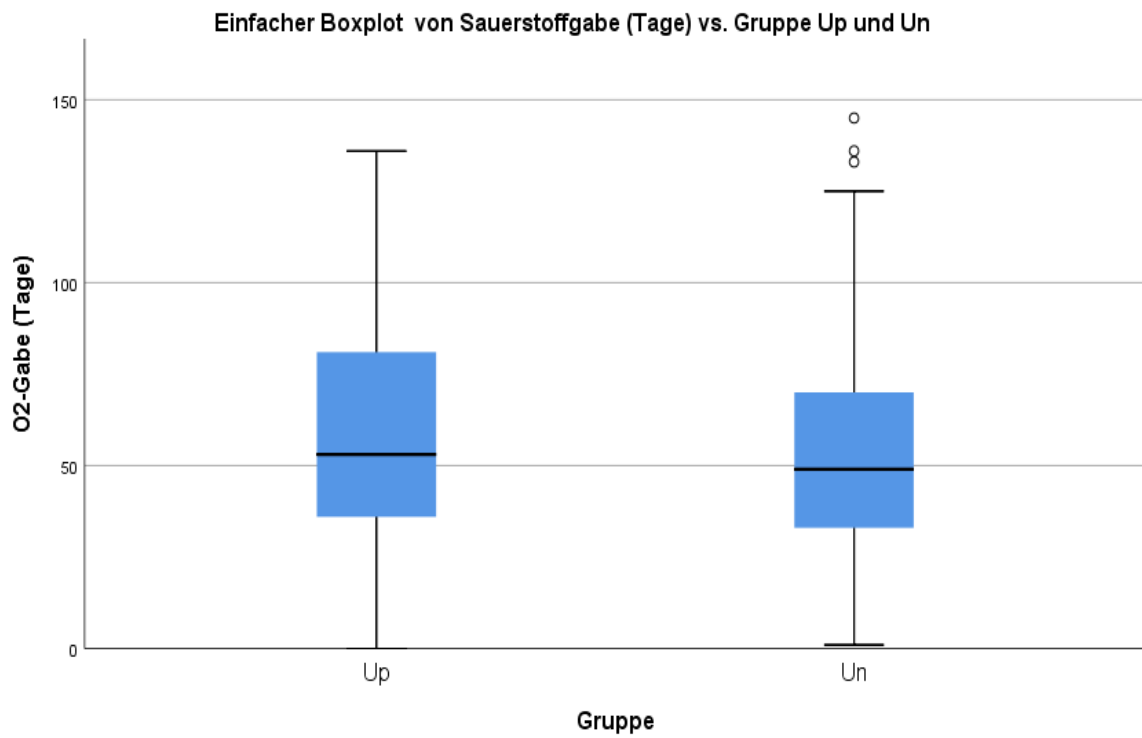
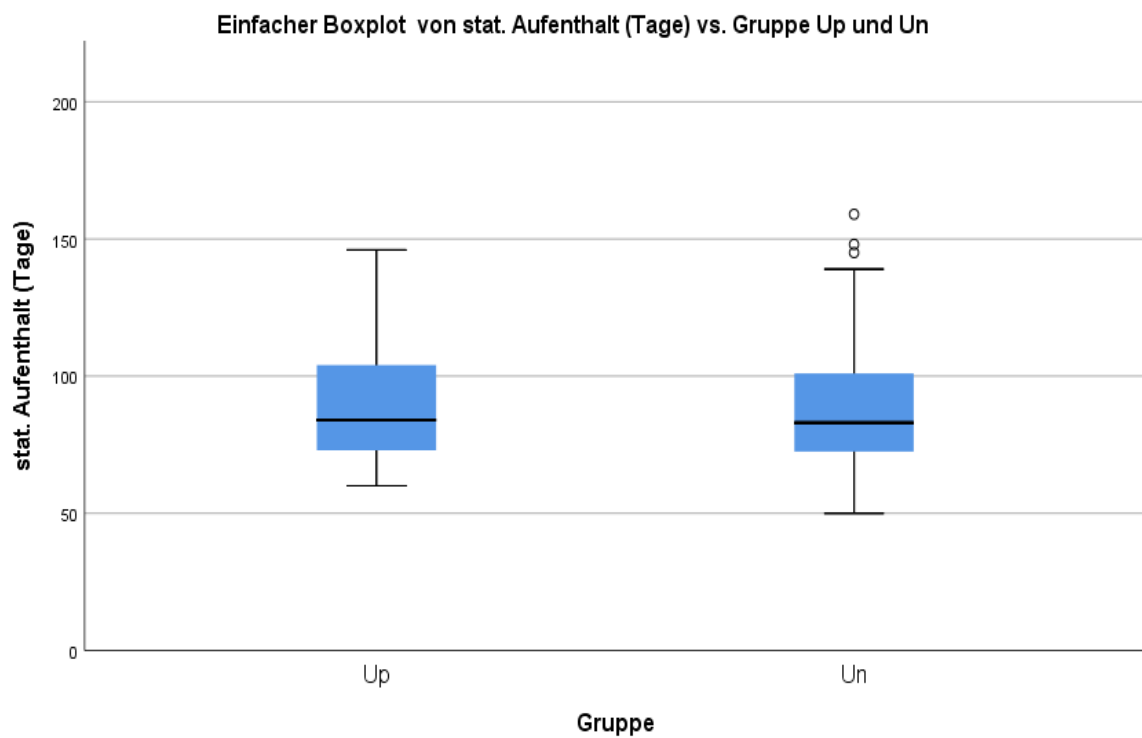


Abbildung 13: Boxplot des stationären Aufenthalts (Tage) von Gruppe Up und Un



4 Diskussion

4.1 Beurteilung der Ergebnisse

In erster Linie ist zu sagen, dass bei dieser Studie keine signifikanten Unterschiede in den entscheidenden Parametern der jeweiligen Gruppen festgestellt werden konnten.

Zur besseren Übersicht wird jeder Vergleich einzeln behandelt.

4.1.1 Gruppe 1 (vor Prophylaxe) vs. Gruppe 2 (nach Prophylaxe)

Diese Gegenüberstellung war die wohl aussagekräftigste. Zum einen aufgrund der relativ hohen Fallzahl in den beiden Gruppen und zum anderen, weil sie sich nur im Gestationsalter signifikant voneinander unterschieden ($p=0,039$). Die Kinder aus Gruppe 1 waren etwas reifer zum Zeitpunkt der Geburt als jene in Gruppe 2. In den übrigen Ausgangsparametern waren die beiden Gruppen homogen.

Beim Hauptzielkriterium wurden, wie schon oben beschrieben, keine signifikanten Veränderungen festgestellt, jedoch zeigt sich, dass die Anzahl an Fällen von BPD gestiegen ist (von 72,7% auf 81,7%, $p=0,165$) seit der Einführung der neuen Prophylaxe mit Clarithromycin. In einer großen Studie an 9575 Frühgeborenen wurde festgestellt, dass durchschnittlich 68% der Frühgeborenen mit Gestationsalter von 22 bis 28 SSW zwischen 2003 und 2007 die Diagnose BPD erhielten (72). Somit liegt das Vorkommen der BPD an der Neonatologie in Graz nach und auch vor der neuen Prophylaxe deutlich über dem Durchschnitt in dieser Studie.

Der höhere Wert nach Einführung der prophylaktischen Gabe von Clarithromycin (Gruppe 2) könnte möglicherweise auch durch die unreiferen Frühgeborenen verursacht werden. Je niedriger das Gestationsalter, desto höheres Risiko besteht für die Entstehung einer BPD.

Offensichtlich ist nun, dass an der Grazer Abteilung für Neonatologie nicht dieselben Ergebnisse bezüglich der BPD erreicht wurden, wie in jener Studie von Ozdemir et al. (1), aufgrund derer die Prophylaxe eingeführt wurde.

Auch die durchschnittliche Sauerstoffgabe und die Anzahl der stationären Aufenthaltstage stieg nach Einführung der Antibiotikagabe. Auch hier könnte die Unreife der Kinder in Gruppe 2 dafür verantwortlich sein.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, können Makrolide für ein vermehrtes Auftreten von Pylorusstenosen verantwortlich sein. Aufgrund dessen wurde das Vorkommen in dieser Studie untersucht und es wurde zwar keine signifikante Erhöhung des Auftretens nach Einführung der Prophylaxe gefunden, jedoch zeigte sich ein Anstieg der Zahl von 0 auf 1,8% ($p=0,268$).

Das höhere Ergebnis könnte auch auf die höhere Fallzahl und die längere Beobachtungsdauer zurückzuführen sein.

Zusammenfassend kann man erkennen, dass die prophylaktische Gabe von Clarithromycin gegen Ureaplasmen-Infektionen des Respirationstrakts und somit zur Vorbeugung vor Bronchopulmonaler Dysplasie seinen Zweck nicht erfüllt hat.

4.1.2 Gruppe Cp (Clarithromycin) vs. Gruppe Cn (kein Clarithromycin)

Mit diesem Vergleich sollte die direkte Wirkung der Gabe des Antibiotikums gezeigt werden. Hier war aber leider die Gruppengröße insgesamt geringer und auch weniger gut verteilt, da sich in der Gruppe Cn nur 24 Kinder befanden.

Auch hier zeigte sich, dass in einer Gruppe (Cn) die Kinder signifikant reifer waren als in der anderen (Cp). Weiters ergaben sich Unterschiede in der Gabe von Surfactant. In der Gruppe Cn erhielten es nur 79,2%, in der Gruppe Cp 97,6% ($p=0,001$). Die anderen Ausgangsparameter ähnelten sich zwischen den beiden Gruppen.

Hinsichtlich des Hauptzielkriteriums zeigte sich hier ein selteneres Auftreten der BPD in jener Gruppe, welche das Makrolid nicht erhielt (Gruppe Cn, 70,8% im Gegensatz zu 84,7% in Gruppe Cp, $p=0,121$). Gemeinsam mit dem höheren Gestationsalter und der verminderten Gabe von Surfactant könnte man vermuten, dass diese Kinder in Gruppe Cn zum Zeitpunkt der Geburt und im Verlauf der ersten Lebenswochen in einem wesentlich besseren Zustand waren, als die Frühgeborenen in der anderen Gruppe. Dies wäre eine Erklärung für das verminderte Auftreten der BPD. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass das

Antibiotikum einen nachteiligen Effekt auf die Gruppe Cp hatte und daher das BPD-Vorkommen erhöht ist.

Bei den Nebenzielkriterien zeigt sich bei der Sauerstoffgabe auch ein niedriger Durchschnittswert in der Gruppe Cn (ca. 45 Tage) als bei der Gruppe Cp (ca. 56 Tage, $p=0,193$). Dies könnte erneut auf die Reife der Kinder in Gruppe Cn zurückzuführen sein.

Die stationäre Aufenthaltsdauer hingegen ist ähnlich mit 89 Tagen (Cp) und 88 Tagen (Cn). Die Spanne der Werte ist jedoch, wie in Abbildung 9 ersichtlich, bei Gruppe Cp viel größer als in Gruppe Cn.

Wie auch beim ersten Vergleich wurde festgestellt ob und in welchen Gruppen eine Pylorusstenose vorliegt. Hier wurden in Gruppe Cn keiner und in Gruppe Cp 2 Fälle ($p=0,448$) dokumentiert. Dies würde zu der Vermutung passen, dass Makrolide das Entstehen einer Pylorusstenose begünstigen. Es ist jedoch erneut auf die kleinen und ungleichen Gruppengrößen hinzuweisen.

Insgesamt kann man sagen, dass keine positiven Effekte des Antibiotikums auf die Frühgeborenen hinsichtlich der Bronchopulmonalen Dysplasie gezeigt werden konnten. Weiters wurde eine Nebenwirkung der Makrolide, die Pylorusstenose, vermehrt verzeichnet.

4.1.3 Gruppe Up („Ureaplasmen-positiv“) vs. Gruppe Un („Ureaplasmen-negativ“)

Die letzte Gegenüberstellung sollte den direkten Vergleich zwischen Ureaplasmen-positiven (Gruppe Up) und -negativen Frühgeborenen (Gruppe Un) zeigen, welche alle das Makrolid Clarithromycin erhalten haben.

Die Ausgangsparameter waren auch hier wieder überwiegend homogen bis auf das Gestationsalter. Die Kinder in Gruppe Up waren signifikant unreifer als jene in Gruppe Un ($p=0,027$). Hier könnte man vermuten, dass die Infektion mit den Ureaplasmen für eine frühere Geburt verantwortlich sein könnte.

Die BPD kam laut den Ergebnissen der Studie fast gleich häufig in beiden Gruppen vor, jedoch tendenziell etwas weniger in der Gruppe Up (84,2%)

gegenüber der Gruppe Un (85,5%, $p=0,895$). Der Unterschied ist jedoch sehr gering.

Bezüglich der Nebenzielkriterien ergaben sich ähnliche Werte. Die Sauerstoffgabe war in der Gruppe Up etwas höher mit etwa 59 Tagen im Gegensatz zur Gruppe Un mit 55 Tagen ($p=0,669$).

Die stationäre Aufenthaltsdauer unterschied sich nur durch etwas mehr als einen Tag.

Nur ein Fall einer Pylorusstenose wurde in der Gruppe Un verzeichnet (1,8%), in der Gruppe Up befand sich kein Kind mit dieser Diagnose.

Als Schlussfolgerung aus diesem Vergleich könnte man sagen, dass ein positiver Befund des Trachealsekrets allein nicht zu einem erhöhten Vorkommen der BPD führt.

4.1.4 Limitationen der Studie

Eine wichtige Limitation dieser Studie ist die relativ kleine Anzahl der Frühgeborenen in den Gruppen. Besonders in Gruppe Cn, Up und Un befinden sich nur wenige Frühgeborene.

Bei niedriger Fallzahl kann die Signifikanz des p-Wertes ausbleiben, das heißt es kann durchaus ein relevanter Unterschied vorliegen, was aber aufgrund der niedrigen Fallzahl unentdeckt blieb.

Eine weitere Limitation ist das retrospektive Design der Studie. Dadurch kam es zu ungleichen Gruppengrößen, uneinheitlichen Vorgehensweisen und teilweise mangelhafter Dokumentation mit anschließendem Ausschluss von Patientinnen und Patienten.

Weiters muss auf die ungleichen Zeitintervalle hingewiesen werden. Während bei Gruppe 1 nur etwas mehr als 2 Jahre zur Verfügung standen, konnten für Gruppe 2 mehr als 5 Jahre herangezogen werden, also mehr als das Doppelte der Zeit. Dadurch kam es zu einer Begrenzung der Fallzahl und wie oben beschrieben zu weniger Aussagekraft dieser Studie.

Ein weiterer Faktor war die uneinheitliche Vorgehensweise in der Praxis. Leider wurde nicht immer gemäß den neuen Richtlinien gehandelt, was das Auswerten der Ergebnisse erschwerte.

4.2 Conclusio

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen keinen Benefit der im Jahre 2013 neu eingeführten Clarithromycin-Prophylaxe bezogen auf das Outcome BPD bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 23+0 und 27+6 SSW.

Auch bei den Nebenzielgrößen (Dauer der Sauerstofftherapie, Krankenhausaufenthaltstage und Inzidenz der Pylorusstenose) gab es keine signifikanten Unterschiede.

Somit könnte man schlussfolgern, dass aufgrund der bisherigen Datenlage und unserer retrospektiven Analyse weitere Studien mit adäquatem Studiendesign notwendig sind, bevor man jedem Risiko-Frühgeborenen prophylaktisch Clarithromycin verabreicht.

Die Ergebnisse sind nicht im Einklang mit denen der Ausgangsstudie von Ozdemir et al (1). Mögliche Gründe könnten, wie oben erwähnt, die niedrige Fallzahl, das Studiendesign oder aber auch das unterschiedliche Geburtsgewicht sein. Während bei Ozdemir et al. Frühgeborene von 750 bis 1250 Gramm untersucht wurden (1), befanden sich in dieser Studie Kinder von 378 bis 1370 Gramm. Ein weiterer Grund könnte die Inhomogenität bezüglich des Gestationsalters in den jeweiligen Vergleichsgruppen sein.

Literaturverzeichnis

1. Ozdemir R, Erdeve O, Dizdar EA, Oguz SS, Uras N, Saygan S, u. a. Clarithromycin in Preventing Bronchopulmonary Dysplasia in Ureaplasma urealyticum-Positive Preterm Infants. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1496–501.
2. Viscardi RM, Kallapur SG. Role of Ureaplasma Respiratory Tract Colonization in Bronchopulmonary Dysplasia Pathogenesis: Current Concepts and Update. *Clin Perinatol*. 2015;42(4):719–38.
3. Okogbule-Wonodi AC, Gross GW, Sun CJ, Agthe AG, Waites KB, Viscardi RM. Necrotizing Enterocolitis is associated with Ureaplasma Colonization in Preterm Infants. *Pediatr Res*. 2011;69:442–7.
4. Viscardi R, Hashmi N, Gross G, Sun C-C, Rodriguez A, Fairchild K. Incidence of invasive Ureaplasma in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage. *J Perinatol*. 2008;28:759–65.
5. Murtha AP, Edwards JM. The Role of Mycoplasma and Ureaplasma in Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol Clin NA* [Internet]. 2014;41(4):615–27. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2014.08.010>
6. Sung T-J, Xiao L, Duffy L, Waites KB, Chesko KL, Viscardi RM. Frequency of Ureaplasma Serovars in Respiratory Secretions of Preterm Infants at Risk for Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(5):379–83.
7. Okogbule-Wonodi AC, Chesko KL, Famuyide ME, Viscardi RM. Surfactant protein-A enhances ureaplasmaicidal activity in vitro. *Innate Immun*. 2011;17(2):145–51.
8. Northway WHJ, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *Bronchopulmonary Dysplasia*. *N Engl J Med*. 1967;276:357–68.
9. Jobe AH, Steinhorn R. Can We Define Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr* [Internet]. 2017;188:19–23. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.064>
10. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723–9.
11. Walsh MC, Szeffler S, Davis J, Allen M, Marter L Van, Abman S, u. a. Summary Proceedings From the Bronchopulmonary Dysplasia Group. *Pediatrics*. 2006;117(3):52–6.
12. Voynow JA. “New” bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2017;24:17–8. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2017.06.006>
13. Engle WA, Newborn AA of PC on F and. Surfactant-Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate. *Pediatrics*. 2008;121(2):419–432.
14. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(3):Art. No.: CD004454.
15. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8:73–81.
16. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of Bronchopulmonary Dysplasia. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2014;100(3):145–57.
17. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, Shea MO, Allred EN, Karna P, u. a. Fetal growth restriction and risk of chronic lung disease among infants born

- before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009;124(3):e450-458.
18. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Jänner 2012;97(1):F8–17.
 19. Jobe AH. Effects of chorioamnionitis on the fetal lung. *Clin Perinatol*. 2012;39(3):441–57.
 20. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, Carlo A, Ehrenkranz RA, Stevenson DK, u. a. Predictors of Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants with Respiratory Failure. *J Perinatol*. 2008;28(6):420–6.
 21. Mokres LM, Parai K, Hilgendorff A, Ertsey R, Alvira CM, Rabinovitch M, u. a. Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;298(1):L23-35.
 22. Darlow BA, Morley CJ. Oxygen Saturation Targeting and Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 2015;42(4):807–23.
 23. Jain D, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia: Clinical Perspective. *Birh Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2014;100(3):134–44.
 24. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, Reilly MO, Cheung P-Y. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5980.
 25. Varughese M, Patole S, Shama A, Whitehall J. Permissive Hypercapnia in Neonates: The Case of the Good, the Bad, and the Ugly. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:56–64.
 26. Kapadia V, Wyckoff MH. Oxygen Therapy in the Delivery Room What Is the Right Dose? *Clin Perinatol [Internet]*. 2018;45(2):293–306. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.01.014>
 27. Halliday HL, Dumpit FM, Brady JP. Effects of Inspired Oxygen on Echocardiographic Assessment of Pulmonary Vascular Resistance and Myocardial Contractility in Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics [Internet]*. 1. März 1980;65(3):536–40. Verfügbar unter: <http://pediatrics.aappublications.org/content/65/3/536.abstract>
 28. Abman SH, Wolfe RR, Accurso FJ, Koops BL, Bowman CM, Wiggins JW. Pulmonary Vascular Response to Oxygen in Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics [Internet]*. 1. Jänner 1985;75(1):80–4. Verfügbar unter: <http://pediatrics.aappublications.org/content/75/1/80.abstract>
 29. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):Art. No.: CD000503.
 30. Bhatia J, Parish A. Nutrition and the Lung. *Neonatology*. 2009;95:362–7.
 31. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(10):Art. No.: CD001146.
 32. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(10):Art. No.: CD001145.
 33. Onland W, Offringa M, Van Kaam A. Late (\geq 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(8):Art. No.: CD002311.

34. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia – Who might benefit? *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2017;22(5):290–5. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2017.07.003>
35. Laughon MM, Chantala K, Aliaga S, Amy H, Hornik CP, Hughes R, u. a. Diuretic exposure in premature infants from 1997 – 2011. *Am J Perinatol*. 2015;32(1):49–56.
36. Stewart AL, Brion LP. Routine use of diuretics in very-low birth-weight infants in the absence of supporting evidence. *J Perinatol* [Internet]. 2011;31(10):633–4. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2011.44>
37. Johnson AK, Lynch N, Newberry D, Jnah AJ. Impact of Diuretic Therapy in the Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia and Acute Kidney Injury in the Neonatal Population. *Adv Neonatal Care*. 2017;17(5):337–46.
38. Ng G, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(12):Art. No.: CD003214.
39. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, u. a. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1893–902.
40. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, u. a. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2112–21.
41. Novitsky A, Tuttle D, Locke RG, Saiman L, Mackley A, Paul DA. Prolonged early antibiotic use and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Am J Perinatol*. 2014;32(1):43–8.
42. Cantey JB, Huffman LW, Subramanian A, Marshall AS, Ballard AR, Lefevre C, u. a. Antibiotic Exposure and Risk for Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* [Internet]. 2017;181:289-293.e1. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.002>
43. Jonsson B, Rylander M, Faxelius G. *Ureaplasma urealyticum*, erythromycin and respiratory morbidity in high-risk preterm neonates. *Acta Paediatr*. Oktober 1998;87(10):1079–84.
44. Ballard HO, Shook LA, Bernard P, Anstead MI, Kuhn R, Whitehead V, u. a. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. Februar 2011;46(2):111–8.
45. Nair V, Singh A. Azithromycin and Other Macrolides for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2014;106(4):337–47.
46. Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps D. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for , or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum* (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):Art. No.: CD003744.
47. Eberly MD, Eide MB, Thompson JL, Nylund CM. Azithromycin in Early Infancy and Pyloric Stenosis. *Pediatrics*. 2015;135(3):483–8.
48. Resch B, Gutmann C, Reiterer F, Luxner J, Urlesberger B. Neonatal *Ureaplasma urealyticum* colonization increases pulmonary and cerebral morbidity despite treatment with macrolide antibiotics. *Infection*. 2016;44(3):323–7.
49. Al-Ghanem G, Shah P, Thomas S, Banfield L, el Helou S, Fusch C, u. a.

- Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta-analysis. *J Perinatol*. 2017;37(4):414–9.
50. Ambalavanan N, Mourani P. Pulmonary Hypertension in Bronchopulmonary Dysplasia. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2014;100(3):240–6.
 51. Nagiub M, Kanaan U, Simon D, Guglani L. Risk Factors for Development of Pulmonary Hypertension in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2017;23:27–32. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2016.11.003>
 52. Alagappan A, Malloy MH. Systemic hypertension in very low-birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. *Am J Perinatol*. 1998;15(1):3–8.
 53. Sehgal A, Malikiwi A, Paul E, Tan K, Menahem S. Systemic arterial stiffness in infants with bronchopulmonary dysplasia: potential cause of systemic hypertension. *J Perinatol* [Internet]. 2016;36(7):564–9. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2016.10>
 54. Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental Outcome of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):227–32.
 55. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kerckmar C, u. a. Cognitive and Academic Consequences of Bronchopulmonary Dysplasia and Very Low Birth Weight: 8-Year-Old Outcomes. *Pediatrics*. 2003;112(5):e359d.
 56. Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2009;14(6):391–5. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2009.08.004>
 57. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and Ureaplasmas as Neonatal Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):757–89.
 58. Taylor-Robinson D. Mollicutes in vaginal microbiology: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* and *Mycoplasma genitalium*. *Res Microbiol* [Internet]. 2017;168(9–10):875–81. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.009>
 59. Viscardi RM. Ureaplasma species: Role in Diseases of Prematurity. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):393–409.
 60. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. August 2014;345(6198):760–5.
 61. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med*. Februar 2012;17(1):2–11.
 62. Combs CA, Gravett M, Garite TJ, Hickok DE, Lapidus J, Porreco R, u. a. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. Februar 2014;210(2):125.e1-125.e15.
 63. Gerber S, Vial Y, Hohlfeld P, Witkin SS. Detection of *Ureaplasma urealyticum* in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *J Infect Dis*. Februar 2003;187(3):518–21.
 64. Ollikainen J. Perinatal *Ureaplasma urealyticum* Infection Increases the Need for Hospital Treatment During the First Year of Life in Preterm Infants. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(5):402–5.
 65. Cassell GH, Waites KB, Crouse DT, Rudd PT, Canupp KC, Stagno S, u. a. Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very-low-birth-weight infants. *Lancet*. 1988;2(8605):240–5.

66. Cates KL, Rowe JC, Ballow M. The premature infant as a compromised host. *Curr Probl Pediatr.* Juni 1983;13(8):1–63.
67. Viscardi RM. Ureaplasma species: role in neonatal morbidities and outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* Jänner 2014;99(1):F87-92.
68. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, Faye-Petersen O, Cliver SP, Carlo WA, u. a. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol.* Jänner 2008;198(1):43.e1-5.
69. Berger A, Witt A, Haiden N, Kaider A, Klebermasz K, Fuiko R, u. a. Intrauterine infection with Ureaplasma species is associated with adverse neuromotor outcome at 1 and 2 years adjusted age in preterm infants. *J Perinat Med.* 2009;37(1):72–8.
70. Anbu Chakkarapani A, Paes B, Shivananda S. Macrolides do not affect the incidence of moderate and severe bronchopulmonary dysplasia in symptomatic ureaplasma-positive infants. *Acta Paediatr.* Oktober 2015;104(10):e427-32.
71. Karabay O, Topcuoglu A, Kocoglu E, Gurel S, Gurel H, Ince NK. Prevalence and antibiotic susceptibility of genital Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in a university hospital in Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006;33(1):36–8.
72. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, u. a. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* September 2010;126(3):443–56.