

# **Diplomarbeit**

## **Kann die Probiotikatherapie mit *Lactobacillus casei rhamnosus* Komplikationen bei intensivgepflegten Frühgeborenen reduzieren?** Eine retrospektive Kohortenstudie an der Neugeborenen-Intensivstation im Zeitraum 2005 bis 2015

eingereicht von

**Julia Laubenbacher**

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz,  
klinische Abteilung für Neonatologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Bernhard Resch**

Graz, am 09.11.2018

### *Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 09.11.2018*

*Julia Laubenbacher eh*

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir die Erstellung dieser Diplomarbeit ermöglicht haben.

Für die gute Betreuung, die stete Motivation und die große Hilfe bei der Umsetzung dieser Arbeit möchte ich meinem Diplomarbeitsbetreuer Univ.Prof. Dr. med. univ. Bernhard Resch einen großen Dank aussprechen.

Meiner Familie, die mich immer wieder motivierte und mir bei Problemen stets zur Seite stand, danke ich für die Unterstützung während meines gesamten Studiums. Insbesondere meinem Vater möchte ich für die ausnahmslose Unterstützung in jeder Hinsicht sowie sein starkes Vertrauen in mich bedanken.

Danke.

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Insbesondere intensivgepflegte Frühgeborene weisen ein erhöhtes Risiko für Komplikationen wie Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD), nosokomiale Sepsis (LONS), Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP), Multiorganversagen (MODS von engl. multiple organ dysfunction syndromes) und nekrotisierende Enterokolitis (NEC von engl. neonatal necrotizing enterocolitis) auf. Diese Diplomarbeit hat das Ziel zu untersuchen, ob eine frühzeitige Probiotikatherapie mit *Lactobacillus casei rhamnosus* (LCR35) Komplikationen, welche im Rahmen einer neonatalen Intensivtherapie bei Frühgeborenen auftreten können, vorbeugen und behandeln kann.

## Methoden

Es wurden retrospektiv die Daten aller Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von über 32 Wochen herangezogen, die im Jahre 2005 bis 2015 geboren wurden und sich an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz für mindestens sieben Tage auf der Intensivstation befanden. Alle Kinder erhielten während der gesamten Dauer ihres Aufenthalts Nystatin, Gentamycin und *Lactobacillus casei rhamnosus* zur Prophylaxe einer NEC. Diese wurden jeweils nach Geburtsgewicht berechnet und in dieser Dosierung bis zur Entlassung verabreicht. Untersucht wurde das Auftreten von AAD, LONS, VAP, MODS und NEC. Die Häufigkeit der Komplikationen wurde mit Daten aus der Literatur verglichen. Die Datenerhebung erfolgte mit dem Krankenhausinformationssystem openMedocs, die Analyse wurde mittels Microsoft Excel und SPSS durchgeführt. Zur Prüfung der statistischen Signifikanz ( $p < 0,05$ ) wurden Chi-Quadrat-Test, Fisher's Exact Test sowie der t-Test verwendet.

## Ergebnisse

824 von 1334 Frühgeborenen bildeten die Studienpopulation. Das mittlere Gestationsalter der Studienpopulation lag bei 34 Wochen, das mittlere Geburtsgewicht bei 2168 Gramm, die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer betrug 17 Tage. Bei 3,2% der Frühgeborenen ( $n=26$ ) wurde mindestens eine der untersuchten Komplikationen (AAD, LONS, VAP, MODS und NEC) dokumentiert. Dabei erlitten 1,9% ( $n=16$ ) eine LONS, 1,1% der Kinder ( $n=9$ ) hatten eine VAP und bei 0,6% der Kinder ( $n=5$ ) kam es zu einem MODS. Keines der Kinder aus der

Frühgeborenen-Kohorte erkrankte an einer AAD oder an einer NEC. Dabei unterschieden sich Frühgeborene mit Komplikationen und Frühgeborenen ohne Komplikationen hinsichtlich ihrer perinatalen Daten nicht voneinander. In Bezug auf die neonatalen Behandlungsdaten zeigten Frühgeborene mit Komplikationen im Vergleich zu Frühgeborenen ohne Komplikationen längere Krankenhausaufenthalte (median=21 vs. 11 Tage;  $p<0,001$ ) und waren häufiger (52% vs. 100%;  $p<0,001$ ) sowie länger (median=18 vs. 3 Tage;  $p<0,001$ ) beatmet. Auch eine Antibiotikatherapie war bei Kindern mit Komplikationen über einen längeren Zeitraum nötig (median=19 vs. 4 Tage;  $p<0,001$ ). Kinder mit Komplikationen brauchten weniger Surfactant als jene ohne Komplikationen (12% vs. 25%;  $p<0,001$ ).

### **Schlussfolgerung**

Das standardisierte antiinfektive Behandlungsschema zur Prävention vordefinierter Komplikationen bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von über 32 Wochen zeigte mit 3,2% eine sehr niedrige Rate. Frühgeborene mit und ohne Komplikationen im Rahmen ihrer Intensivpflege unterschieden sich hinsichtlich ihrer perinatalen Daten nicht voneinander. Im Vergleich mit internationalen Daten lag die Komplikationsrate für diese Altersgruppe ähnlich niedrig. Es konnten keine unerwünschten Nebenwirkungen festgestellt werden. Alle in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass das antiinfektive Behandlungsschema der neonatologischen Abteilung Graz bereits gute Wirkungen zeigt.

**Schlüsselwörter:** Komplikationen bei Frühgeborenen, NEC-Prophylaxe, *Lactobacillus casei rhamnosus*, mäßig unreif Frühgeborene

# **Abstract**

## **Background**

Aim of the study was to proof the efficacy of a prophylactic multimodal anti-infective regimen including the probiotic *Lactobacillus casei rhamnosus* (LCR35) in critically ill moderately preterm neonates (gestational age >32 weeks) regarding predefined complications of neonatal intensive care. Particularly preterm neonates have an increased risk of complications like necrotizing enterocolitis (NEC), multiple organ dysfunction syndrome (MODS) ventilator-associated pneumonia (VAP), antibiotic-associated diarrhea (AAD), and late-onset sepsis (LOS) at the neonatal intensive care unit (NICU).

## **Methods**

This was a retrospective observational STROBE compliant single-center cohort study of all moderately preterm infants born between 2005 and 2015 with a gestational age >32 weeks who had been admitted - within the first 24 hours of life - to the NICU, where they have been hospitalized for at least 7 days. All neonates received a standardized prophylactic anti-infective treatment with enteral probiotics (LCR35), antifungal agents (nystatin) and oral antibiotics (gentamycin) over the study time starting at the first day of life. Perinatal and neonatal data were collected and analyzed for descriptive analysis. Complications of neonatal intensive care therapy included NEC, MODS, VAP, AAD, and LOS. The data collection was conducted with the hospital information system openMedocs and analyzed with Excel and SPSS. Statistical significance ( $p < 0.05$ ) was tested with chi-squared test, Fisher's exact test and t-test.

## **Results**

Out of 1334 neonates admitted to the neonatal wards 824 fulfilled the inclusion criteria and comprised the study population. Median gestational age was 34 weeks and birth weight 2168 grams, median length of stay 17 days, 432 (52%) neonates needed ventilatory support and 528 (71%) received antibiotic treatment. 16 (1.9%) neonates developed LOS, 9 (1.1%) developed VAP and 5 MODS (0.6%). None of the neonates developed NEC or AAD. Total rate of complications was 3.2%. Regarding the perinatal data, neonates with and without complications did not differ. In comparison with the group of neonates without any complications, neonates with complications showed a longer duration of hospital stay (median=21 vs. 11 days;  $p < 0.001$ ). Furthermore, they received more often (52% vs. 100%;

p<0.001) and for a longer duration (median =18 vs. 3 days; p<0.001) ventilatory support as was the same for antibiotic treatment (median=19 vs. 4 days; p<0.001).

### **Conclusion**

The standardized prophylactic anti-infective regimen was safe and resulted in a very low incidence of 3.2% of predefined complications in preterm neonates with a gestational age over 32 weeks. Preterm infants with and without complications did not differ regarding perinatal characteristics. In comparison to published data the complication rate was comparably low. No side effects of the anti-infective therapy were observed. Based on these analyses, we suggest efficacy of our prophylactic multimodal anti-infective regimen.

**Keywords:** complications in moderately preterm infants, probiotics, prevention of NEC, *Lactobacillus casei rhamnosus*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung</b> .....	ii
<b>Zusammenfassung</b> .....	iii
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	x
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	xii
<b>1 Einleitung</b> .....	1
1.1 Frühgeborene mit einem Gestationsalter $\geq 32$ Wochen.....	2
1.1.1 Terminologie.....	2
1.1.2 Probleme der mäßig unreif Frühgeborenen.....	3
1.1.3 Der Respirationstrakt, IRDS und VAP.....	4
1.1.3.1 Die Lungenentwicklung und Folgen der Frühgeburtlichkeit.....	4
1.1.3.2 Infant Respiratory Distress Syndrom.....	6
1.1.3.3 Ventilator-assoziierte Pneumonie.....	7
1.1.4 Infektionen bei neonatalem Immunsystem.....	8
1.1.4.1 Das neonatale Immunsystem und Folgen der Frühgeburt.....	9
1.1.4.2 Neonatale Sepsis, Septischer Schock und MODS.....	12
Early-onset Sepsis.....	12
1.1.5 Gastrointestinaltrakt und nekrotisierende Enterokolitis.....	14
1.1.5.1 Die Entwicklung des GIT Folgen der Frühgeburt.....	14
1.1.5.2 Nekrotisierende Enterokolitis.....	16
1.2 Probiotika in der Neonatologie.....	20
1.2.1 Die Rolle der Darmflora während der Neugeborenenperiode.....	20
1.2.2 Anwendung der Probiotika.....	21
1.2.3 Fragestellung.....	22
<b>2 Material und Methoden</b> .....	23
2.1 Studiendesign.....	23
2.2 Studienpopulation.....	23
2.3 Datenerfassung.....	24
2.4 Statistische Datenauswertung.....	27

3	Ergebnisse.....	29
3.1	Grunddaten .....	29
3.2	Perinatale Daten .....	30
3.2.1	Verteilung der Studienpopulation nach Gestationsalter .....	30
3.2.2	Geburtsgewicht .....	31
3.2.3	SFD, Geschlecht, Geburtsmodus, NApH und Apgar-Score .....	32
3.3	Neonatale Basisdaten .....	33
3.3.1	Dauer des Krankenhausaufenthaltes .....	34
3.3.2	Early-onset Sepsis .....	35
3.3.3	Beatmung.....	36
3.3.4	Surfactant.....	37
3.3.5	Ernährung .....	38
3.3.6	Antibiotikatherapie .....	39
3.3.7	Hauptdiagnosen.....	40
3.3.8	NEC-Prophylaxe .....	41
3.4	Komplikationen der neonatalen Intensivtherapie.....	41
3.4.1	Late-onset Sepsis .....	44
3.4.2	Ventilator-assoziierte Pneumonie .....	45
3.4.3	Multiorganversagen .....	45
3.4.4	Antibiotika-assoziierte Diarrhoe .....	45
3.4.5	Nekrotisierende Enterokolitis .....	45
3.4.6	Perinatale Daten der Kohorte mit Komplikationen .....	46
4	Diskussion .....	47
4.1	Limitationen.....	54
4.2	Konklusion.....	55
5	Literatur.....	56
6	Anhang .....	61

## Abkürzungsverzeichnis

AAD	Antibiotika-assoziierte Diarrhoe
AB	Antibiotikum
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	positive Druckbeatmung ( <i>von engl. continuous positive airway pressure</i> )
EONS	Early-onset sepsis
FN	Formulanahrung
FG	Frühgeborenes
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion ( <i>von engl. fraction of inspired oxygen</i> )
G	Gramm
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
GIT	Gastrointestinaltrakt
ICU	Intensive Care Unit
IRDS	neonatales Atmennotsyndrom ( <i>von engl. infant respiratory distress syndrom</i> )
LONS	Late-onset sepsis
MM	Muttermilch
MODS	Multiorganversagen ( <i>von engl. multiple organ dysfunction syndromes</i> )
NAP <sub>H</sub>	Nabelschnurarterien pH-Wert
NEC	nekrotisierende Enterokolitis ( <i>von engl. neonatal necrotizing enterocolitis</i> )
NICU	neonatale Intensivstation ( <i>von engl. neonatal intensive care unit</i> )
PICU	Pädiatrische Intensivstation ( <i>von engl. pediatric intensive care unit</i> )
SFD	small for date
SSW	Schwangerschaftswoche
VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonie

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Anteil der Kinder mit neonataler Morbidität nach Gestationsalter (GA) und Wochen (wk) in Prozent.....	4
<b>Abbildung 2:</b> Boxplots zur S100-Alarminen-Serumkonzentrationen in Blutproben der Nabelschnur von Früh- und Reifgeborenen sowie das Auftreten einer LONS 12	
<b>Abbildung 3:</b> Pathophysiologie NEC.....	18
<b>Abbildung 4:</b> Flussdiagramm zur Zusammensetzung der Studienpopulation: Kinder mit GA 33-36 SSW im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz .....	29
<b>Abbildung 5:</b> Diagramm zur prozentualen Verteilung des Gestationsalters der Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz .....	30
<b>Abbildung 6:</b> Boxplot zum durchschnittlichen GG der Frühgeborenen geordnet nach GA in vollendeten SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz (33 vs. 34 vs. 35 vs. 36 SSW) .....	31
<b>Abbildung 7:</b> Boxplot zur durchschnittlichen Krankenhausaufenthaltsdauer der Studienpopulation (Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz) in Tagen der verschiedenen Altersgruppen (GA: 33 vs. 34 vs. 35 vs. 36 SSW).....	34
<b>Abbildung 8:</b> Gegenüberstellung von Kindern mit und ohne EONS (Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz) bezüglich SFD, Geschlecht und Geburtsmodus .....	36
<b>Abbildung 9:</b> Boxplot zur Beatmungsdauer der Studienpopulation (Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz) in Tagen nach GA in vollendeten SSW (33 vs. 34 vs. 35 vs. 36 SSW).....	37
<b>Abbildung 10:</b> Säulendiagramm zur Anzahl der Kinder, welche Surfactant erhielten. Vergleich der gesamten Studienpopulation (Neugeborene mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz) vs. beatmete Kinder .....	38
<b>Abbildung 11:</b> Diagramm zur prozentualen Verteilung der postnatalen Ernährungsform der Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz.....	39
<b>Abbildung 12:</b> Boxplot zur Dauer der AB-Therapie der Studienpopulation (Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz) in Tagen geordnet nach GA in vollendeten SSW (33 vs. 34 vs. 35 vs. 36 SSW).....	40

**Abbildung 13:** Verteilung der Studienpopulation (Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz) aufgeschlüsselt nach vollendeten SSW (Kinder mit Komplikationen vs. Kinder ohne Komplikationen) ..... 44

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Begriffsdefinitionen in der Neonatologie .....	2
<b>Tabelle 2:</b> Immunsystem des Neugeborenen .....	10
<b>Tabelle 3:</b> Perinatale Daten der gesamten Studienpopulation: Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz .....	32
<b>Tabelle 4:</b> Neonatale Basisdaten der gesamten Studienpopulation: Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz .....	33
<b>Tabelle 5:</b> Vergleich von Kindern mit EONS, Kindern ohne EONS und der gesamten Studienpopulation (Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz) bezüglich GA und GG.....	35
<b>Tabelle 6:</b> Vergleich von perinatalen Daten und neonatalen Basisdaten der Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz (Kinder mit Komplikationen vs. Kinder ohne Komplikationen) .....	42
<b>Tabelle 7:</b> GA, GG, SFD und Geschlecht der Kinder mit Komplikationen (LONS, VAP, MODS) im Vergleich zu Kindern ohne erfasste Komplikation .....	46
<b>Tabelle 8:</b> Übersicht der LONS-Raten im Vergleich zu anderen Studien .....	49
<b>Tabelle 9:</b> Übersicht der MODS-Raten im Vergleich zu anderen Studien .....	50
<b>Tabelle 10:</b> Übersicht der VAP-Raten im Vergleich zu anderen Studien .....	51
<b>Tabelle 11:</b> Seitenverweise der „STROBE Statement-Checklist of cohort studies“ in der Diplomarbeit .....	61

# 1 Einleitung

Frühgeburtlichkeit betrifft laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) jedes Jahr rund 15 Millionen Kinder weltweit, demzufolge kommt über jedes 10. Neugeborene vor Beendigung der 37. Schwangerschaftswoche auf die Welt. In einkommensstarken Industrienationen wie Deutschland und Österreich liegt die Rate der Frühgeborenen bei 9,2 bzw. 10,2%, in den USA sogar bei 12,7% und damit etwa im weltweiten Durchschnitt (11,1%). Die Tendenzen in Deutschland, Österreich und den USA sowie in vielen weiteren Industrienationen sind jedoch steigend (1).

Mögliche Ursachen hierfür sind der hohe Anteil an Mehrlingsschwangerschaften, das zunehmende mütterliche Alter sowie die steigende Adipositasrate (2).

Die mit einer vorzeitig beendeten Schwangerschaft einhergehende Unreife des Kindes spielt eine entscheidende Rolle für Morbidität und Mortalität des Kindes. Die Unreife steigt bei geringerem Gestationsalter, das höchste Morbiditätsrisiko weisen Kinder auf, welche vor der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche auf die Welt kommen (3). Der Großteil aller Frühgeborenen entfällt mit 80% auf die Gruppe der „mäßig unreif Frühgeborenen“ (32+0 bis 36+6 Gestationswochen). Auf alle Geburten gerechnet macht diese Gruppe rund 6% aller Neugeborenen aus (4–6).

Auch die Gruppe der mäßig unreif Frühgeborenen weist im Vergleich mit zu Reifgeborenen eine erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrate auf (6). Das Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob eine frühzeitige Probiotikatherapie Komplikationen, welche im Rahmen einer neonatalen Intensivtherapie bei Frühgeborenen auftreten können, vorbeugen und behandeln kann.

In der Einleitung werden besondere Eigenschaften der Studienpopulation und deren Unterschiede zu Reifgeborenen aufgezeigt und notwendige Terminologie geklärt. Außerdem wird ein Überblick über die untersuchten Komplikationen im Rahmen der Intensivpflege sowie über die Probiotikatherapie gegeben.

## 1.1 Frühgeborene mit einem Gestationsalter $\geq 32$ Wochen

### 1.1.1 Terminologie

Über einen langen Zeitraum lag der Fokus der neonatalen Intensivmedizin auf der Hochrisikogruppe der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter (GA) unter 32 Wochen oder sehr niedrigem Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm („VLBW infants = very low birthweight infants“). Frühgeborene mit einem GA  $>32$  Wochen wurden lange Zeit unter dem Begriff der späten Frühgeborenen zusammengefasst. In der Literatur wurde mittlerweile der Begriff der „mäßig unreif Frühgeborenen“ als weitere Abstufung eingeführt. Tabelle 1 veranschaulicht Begriffsdefinitionen in der Neonatologie.

**Tabelle 1: Begriffsdefinitionen in der Neonatologie**

Begriff	Definition
<b>Frühgeburt</b>	Geburt vor Vollendung der 37. SSW bzw. nach Vollendung der 22. SSW (GA < 259 Tage bzw. > 140 Tage)
<b>Gestationsalter</b>	Schwangerschaftsdauer (gezählt ab dem 1. Tag der letzten Menstruation der Mutter bis zur Geburt). Normale Dauer ca. 280 Tage.
<b>Extrem unreif Frühgeborenes</b>	GA: < 28 SSW („extremely preterm infant“)
<b>Sehr unreif Frühgeborenes</b>	GA: 28+0 bis 31+6 SSW („very preterm infant“)
<b>Mäßig unreif Frühgeborenes</b>	GA: 32+0 und 33+6 SSW („moderately preterm infant“)
<b>Spätes Frühgeborenes</b>	GA: 34+0 und 36+6 SSW („late preterm infant“)
<b>Reifgeborenes</b>	GA: 37+0 und 41+6 SSW („term infant“)
<b>Übertragenes Neugeborenes</b>	ab einem GA von $\geq 42$ SSW („postterm infant“)

SSW=Schwangerschaftswoche, GA=Gestationsalter, SS=Schwangerschaft, GG=Geburtsgewicht

Der Begriff „late preterm birth“ soll den Begriff „near term“ für die Altersgruppe von 34, 35 und 36 Gestationswochen ersetzen, um so die Gefahr der Risikounterschätzung dieser Frühgeborenen-Gruppe zu reduzieren. Der Terminus „near term“ könnte zur fälschlichen Vermutung führen, dass es sich um ein beinahe Reifgeborenes handle und somit das gleich niedrige Morbiditätsrisiko wie für ein „term infant“ bestünde (7, 8).

Obwohl mäßig unreife Frühgeborene oftmals vergleichbare perinatale Basisdaten wie Reifgeborene zeigen und peri- und neonatale Komplikationen nicht so häufig auftreten wie bei noch unreiferen Frühgeborenen, darf nicht vergessen werden, dass diese Kinder keine Termingeborenen sind. Mäßig unreife Frühgeborene sind vulnerabler für Komplikationen und Beeinträchtigungen als reifgeborene Kinder und stellen somit eine Gruppe mit erhöhtem Risiko für neonatale Morbiditäten dar. Ebenso darf nicht vergessen werden, dass auch die Gruppe der mäßig unreif Frühgeborenen keine homogene Gruppe darstellt. Denn mit steigendem Gestationsalter sinkt das Morbiditätsrisiko des Neugeborenen (9).

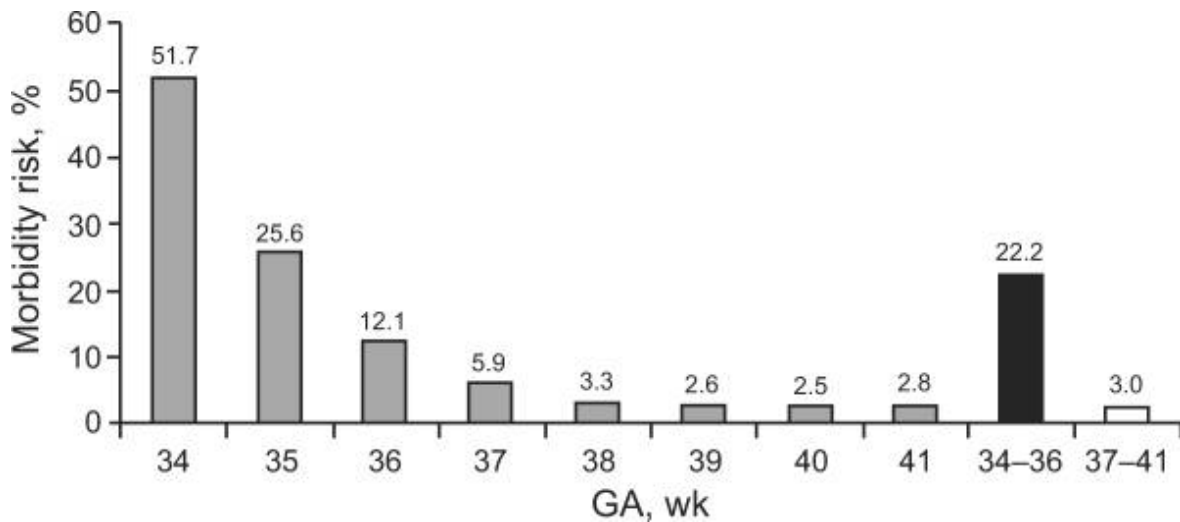
### **1.1.2 Probleme der mäßig unreif Frühgeborenen**

Wie alle zu früh geborenen Kinder sind auch mäßig unreif Frühgeborene in vielerlei Hinsicht unreif. Diese Unreife bezieht sich sowohl auf Metabolismus als auch auf Anatomie und Physiologie. Im Vergleich zu Reifgeborenen häufen sich bei Frühgeborenen neonatale Morbiditäten wie Probleme von Respiration (Apnoen und Atemnotsyndrom), Thermoregulation (Hypothermie), Metabolismus (Hypoglykämie und Hyperbilirubinämie), sowie neurologische Probleme und auch Infektionen (Late-onset Sepsis). Des Weiteren haben sie mehr Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme als Reifgeborene (10).

In einer 2008 veröffentlichten Studie von Shapiro-Mendoza et al, die 377.638 Reifgeborene und 26.170 späte Frühgeborene (34-36 SSW) untersuchte, zeigte die Gruppe der Frühgeborenen ein siebenfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer neonatalen Morbidität (Temperaturinstabilität, Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, längere Hospitalisation und Mortalität) als die Gruppe der reifgeborenen Kinder (22% vs. 3%). Die Rate an Kindern, die eine Morbidität

erlitten, verdoppelte sich mit jeder fehlenden Gestationswoche, bei Geburt vor der 38. SSW (11). Abbildung 1 soll dies veranschaulichen.

**Abbildung 1: Anteil der Kinder mit neonataler Morbidität nach Gestationsalter (GA) und Wochen (wk) in Prozent**



Quelle: Colin et al. (12)

### 1.1.3 Der Respirationstrakt, IRDS und VAP

Eine verminderte respiratorische Funktion ist bei noch unreifen Kindern oftmals das gravierendste Problem während der ersten Lebensstage bis -wochen. Die Lunge entwickelt sich am spätesten aller Organe und ist daher mit jeder Woche fehlender Entwicklung vor Geburt besonders betroffen. Literatur- und Datenanalysen zeigen, dass späte Frühgeborene im Vergleich zu Reifgeborenen ein höheres Risiko für schwere Atemwegserkrankungen, Formen respiratorischer Morbidität, Pneumothorax und respiratorischer Insuffizienz haben. All diese Faktoren tragen zu einem höheren Risiko der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung oder einer CPAP-Therapie bei (13, 14).

#### 1.1.3.1 Die Lungenentwicklung und Folgen der Frühgeburtlichkeit

Die strukturelle Lungenentwicklung gliedert sich in vier Phasen:

- 1) Pseudoglanduläre Phase (6. bis 16. SSW): es bilden sich Bronchien, Bronchiolen und Bronchioli terminales aus

- 2) Kanalikuläre Phase (16. Bis 26. SSW): die Lumina der Bronchien und der Bronchioli terminales weiten sich; das Lungengewebe wird stark vaskularisiert und es entstehen Bronchioli respiratorii sowie Ductus alveolares
- 3) Sakkuläre Phase (26. SSW bis zur Geburt): aus den Ductus alveolares entstehen die Sacculi terminales (primitive Alveolen), welche mit Pneumozyten vom Typ I (sehr dünne Epithelzellen) ausgekleidet sind. Auch Pneumozyten vom Typ II, welche Surfactant produzieren, finden sich versprengt zwischen den Plattenepithelzellen der primitiven Alveolen.
- 4) Alveoläre Phase (32. SSW ca. bis zum 8. Lebensjahr): es entstehen Alveolen, welche zu 85% postnatal entstehen. Die Gesamtfläche der alveolokapillären Membran nimmt während der ersten Lebensmonate des Neugeborenen exponentiell zu.

Eine ausreichende Surfactant-Produktion, welche ab der 24. SSW stattfindet, ist von überlebenswichtiger Bedeutung, da sie die Lunge zum Gasaustausch befähigt. Für eine Gewährleistung des Gasaustausches muss außerdem die alveolokapilläre Membran („Blut-Luft-Schranke“) dünn genug sein (15).

Ein Großteil der Alveolen bildet sich jedoch erst ab etwa der 36. Gestationswoche. Diesen wichtigen Prozess der Alveolarisation durchlaufen zu früh Geborene oftmals nur ungenügend (16).

Hinzu kommt, dass die Surfactantproduktion erst ab der 38. SSW besonders stark zunimmt (17).

Auch das totale Lungenvolumen und die Lungenoberfläche vergrößern sich erst deutlich im letzten Trimester der Schwangerschaft. Langston et al. (18) berechneten bei einem Gestationsalter von 30 SSW ein Lungenvolumen von 34% des totalen Lungenvolumens eines Reifgeborenen. Bei einem Gestationsalter von 34 SSW beläuft es sich auf 47%. Die Lungenoberfläche steigert sich von der 30. bis zur 32. Gestationswoche von einen auf zwei Quadratmeter und bis zur Geburt in der 40. SSW auf drei bis vier Quadratmeter.

Bei Betrachtung dieser Aspekte wird deutlich, warum gerade diese letzten Wochen der fetalen Entwicklung so wichtig für postnatale pulmonale Adaption und weitere kindliche Lungenentwicklung sind. Außerdem erklärt es, warum unreife

Frühgeborene ein höheres Risiko für eine gesunde pulmonale Entwicklung als Reifgeborene haben.

Gelingt die respiratorische Adaption des Neugeborenen aufgrund der Unreife nicht oder nur unzureichend oder hat das Frühgeborene zusätzlich noch ein respiratorisches Distress-Syndrom (IRDS), hat dies fast immer atemunterstützende Maßnahmen (Sauerstoffgabe, CPAP, mechanische Beatmung) zur Folge. Neben Intubation und mechanischer Beatmung stellt das IRDS einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Ventilator-assoziierten Pneumonie dar (19).

### **1.1.3.2 Infant Respiratory Distress Syndrom**

Das Infant respiratory distress syndrom (IRDS) zeichnet sich dadurch aus, dass die betroffenen Neugeborenen nach der Geburt unter zunehmender Dys- und Tachypnoe leiden. Es ist einer der häufigsten Gründe für Mortalität bei frühgeborenen Kindern. Etwa 2% der Lebendgeburten sind von der Entwicklung eines IRDS betroffen. Den Großteil davon machen Frühgeborene aus (15). Weltweit tritt es etwa gleich häufig auf, mit einer leichten Dominanz beim männlichen Geschlecht. Das größte Risiko tragen Kinder mit einem niedrigen Gestationsalter. Als ein immer häufiger auftretender Risikofaktor tritt aber auch die späte Frühgeburt in Erscheinung (20). In einer Studie von Hibbard et al. wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren 233.844 mäßig unreif Frühgeborene und Reifgeborene bezüglich ihrer kurzfristigen respiratorischen Morbiditäten untersucht. 10,5% der Kinder mit einem GA von 34 SSW und nur 0,3% der Kinder mit einem GA von 38 SSW erlitten ein IRDS. Insgesamt resultierte ein niedrigeres GA in einem erhöhten Risiko für ein IRDS und anderen kurzfristigen respiratorischen Morbiditäten (14).

Der Beginn eines IRDS ist durch eine verminderte oder verspätete Surfactant-Synthese gekennzeichnet. Die aus Phospholipiden, Lecithin und Sphingomyelin aufgebaute Substanz setzt die Oberflächenspannung in den Alveolen herab. Erst dieser Vorgang ermöglicht einen suffizienten Gasaustausch in der Lunge. Ohne Reduzierung der Oberflächenspannung kollabieren die Alveolen am Ende der Expiration.

Das typische klinische Erscheinungsbild besteht sofort oder innerhalb weniger Stunden postpartum mit einer Kombination aus Dys- und Tachypnoe, sub- und interkostalen Einziehungen, Nasenflügeln, Zyanose und expiratorischem Stöhnen. Bei einem unkomplizierten Verlauf ist der Peak nach etwa zwei bis drei Tagen erreicht und eine Besserung tritt meist nach 72 Stunden ein.

Ein kompliziertes IRDS macht meist höhere Beatmungsdrücke und eine längere Dauer der Atemunterstützenden Maßnahmen notwendig. Komplikationen wie die Entwicklung einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) oder eines Pneumothorax sind stark mit einem IRDS assoziiert.

Während ein Pneumothorax eine eher kurzfristige Komplikation darstellt, ist die BPD oft mit Wachstums-, Gesundheits- und neurologischen Entwicklungsstörungen verbunden. BPD resultiert aus Entzündungen, Verletzungen und Vernarbungen von Luftwegen und Alveolen, welche den längeren Beatmungsdauern, höheren positiven Beatmungsdrücken und Entzündungen des unreifen Lungengewebes zugrunde liegen.

Das größte Risiko für die Entwicklung einer BPD stellt jedoch die Frühgeburtlichkeit dar (9).

Abhängig von Schweregrad und Verlauf des IRDS kommen verschiedene Atemunterstützende Maßnahmen (O<sub>2</sub>-Gabe, CPAP und mechanische Beatmung) sowie eine endotracheale Surfactantapplikation und allgemeine supportive Maßnahmen zum Einsatz (21). In einer Studie von Hibbard et al. wurde eine mechanische Beatmung aufgrund eines IRDS bei Frühgeborenen rund achtmal häufiger notwendig als bei Reifgeborenen (Gestationsalter 34. SSW vs. 38. SSW) (14).

### **1.1.3.3 Ventilator-assoziierte Pneumonie**

Die Diagnose einer beatmungs- oder Ventilator-assoziierten Pneumonie ist schwierig. Vor allem für Frühgeborene gibt es keine klaren diagnostischen Kriterien. Basierend auf den aktuellen Kriterien der CDC (Centers for Disease Control and Prevention) wird eine VAP bei Kindern bis zu ihrem ersten vollendeten Lebensjahr wie folgt definiert:

- Mechanische Beatmung für mindestens 48 Stunden

- Radiologischer Nachweis von neuen oder persistierenden Infiltraten
- Verschlechterung des Gasaustauschs
- Zusätzlich drei der folgenden Kriterien:
  - i) Temperaturinstabilität ohne andere erkennbare Ursache
  - ii) Neues Auftreten von eitrigem Sputum
  - iii) Erhöhter respiratorischer Auswurf oder vermehrter Absaugebedarf
  - iv) Leukozyten  $<4000/\text{mm}^3$  oder  $>15000/\text{mm}^3$
  - v) Respiratorische Anzeichen (Apnoe, Tachypnoe, Nasenflügeln, sub- bzw. interkostale Einziehungen, Keuchen, Rasselgeräusche) und Brady- oder Tachykardie (22).

In einer Metaanalyse von Tan et al. wurden die folgenden zehn Variablen als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer neonatalen VAP diskutiert: Dauer des Aufenthalts auf der neonatalen Intensivstation (NICU), Reintubation, enterale Ernährung, mechanische Beatmung, Transfusion, niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit, parenterale Ernährung, Bronchopulmonale Dysplasie und endotracheale Intubation (23). Des Weiteren traten das Legen eines Umbilicalkatheters, das Einführen einer orogastralen Sonde und das IRDS als unabhängige Risikofaktoren in Erscheinung (19).

Als zweithäufigste nosokomiale Infektion bei Neugeborenen ist die VAP mit einer prolongierten Beatmungsdauer, einer erhöhten Dauer der Intensivpflege und des gesamten Krankenhausaufenthaltes verbunden. Ebenfalls werden höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten der intensivgepflegten Neugeborenen beschrieben (19, 22).

#### **1.1.4 Infektionen bei neonatalem Immunsystem**

Infektionen spielen eine große Rolle bei der Morbidität und Mortalität von Neugeborenen. Rund 10% der Kinder machen bereits während ihres ersten Lebensmonats eine Infektion durch (24). Trotz der enormen Fortschritte in der Neonatalmedizin ist die neonatale Sepsis weltweit führende Ursache von Todesfällen auf Neugeborenenintensivstationen (25).

Während es für Infektionen, Sepsis, SIRS (systemic inflammatory response syndrome), Septischen Schock und Multiorganversagen für Kinder, Säuglinge und

reife Neugeborene klare Definitionen gibt, fehlen Anpassungen dieser bestehenden Definitionen für Frühgeborene. Obwohl positive Blutkulturen eine Bakteriämie definiert, lässt dies außer Acht, dass in den meisten Fällen eine klinische Sepsis ohne positiven Befund der Blutkultur ist (25, 26).

Dieser und weitere Faktoren machen die Diagnose einer Neugeboreneninfektion besonders schwierig. Neonatale Infektionen sind in vielerlei Hinsicht einzigartig:

- Krankheitserreger können auf diversen Wegen von der Mutter auf den Fötus oder auch postnatal auf das Neugeborene übertragen werden.
- Föten und Neugeborene besitzen aufgrund ihres unreifen Immunsystems eine schwächere Immunantwort; davon sind besonders frühgeborene Kinder betroffen.
- Zeitlich auftretende Komplikationen stellen für die Diagnosestellung und die Behandlung neonataler Infektionen eine besondere Herausforderung dar.
- Die klinische Manifestation einer Neugeborenen-Infektion variiert stark.
- Das unreife Immunsystem des Neugeborenen wird durch ein weites Spektrum an exogenen Pathogenen wie Bakterien, Viren, Protozoen, Pilze und Mykoplasmen gefordert (24).

#### **1.1.4.1 Das neonatale Immunsystem und Folgen der Frühgeburt**

Frühgeborene sind besonders anfällig für neonatale Infektionen, da ihre zelluläre und humorale Immunabwehr reduziert ist. Ab der 20. Schwangerschaftswoche durchdringen die mütterlichen Antikörper die Plazenta. Der Großteil dieser plazentagängigen Immunglobuline der Gruppe G (IgG) wird jedoch erst im dritten Trimester auf den Fötus übertragen (9).

Hinzu kommt die dünne Haut der Säuglinge, welche durch Hautelektroden, Katheter und Klebeband leicht denudiert und so eine Eintrittspforte für pathogene Keime bietet. Auch die oft für längere Zeit notwendigen zentralvenösen Katheter und Endotrachealtuben können Infektionsherde darstellen (27).

Zudem befindet sich das Immunsystem von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern noch in einem Prozess der Entwicklung und Ausreifung. Die

besonderen qualitativen Unterschiede des Immunsystems von Erwachsenen, Neugeborenen bzw. eines Säuglings sind in Tabelle 2 dargestellt (28).

**Tabelle 2: Immunsystem des Neugeborenen**

<b>ERWORBENE IMMUNITÄT</b>	
<b>Humorale Immunität</b>	
<b>IgG</b>	Zum Zeitpunkt der Geburt etwa gleiche Konzentration bei Kind und Mutter
<b>IgM</b>	Erreicht im Alter von einem Jahr etwa 60% der Erwachsenenkonzentration
<b>IgA</b>	Erreicht im Alter von einem Jahr nur etwa 20% der Erwachsenenkonzentration
<b>Sekretorisches IgA</b>	Bereits am 10. Lebenstag in ausreichender Menge nachweisbar
<b>Zelluläre Immunität</b>	Verminderte T-zelluläre Zytotoxizität und verminderte Zytokinproduktion
<b>ANGEBORENE IMMUNITÄT</b>	
<b>Neonatale Monozyten</b>	Verminderte Chemotaxis, reduzierte Kapazität, zu phagozytieren und Keim intrazellulär abzutöten
<b>Neutrophile Granulozyten</b>	Verminderte Adhärenz, Migration und Opsonierung
<b>Natürliche Killerzellen</b>	Verminderte Zytotoxizität

Ig=Immunglobulin

Quelle: in Anlehnung an Mayatepek et al. p.438 (28)

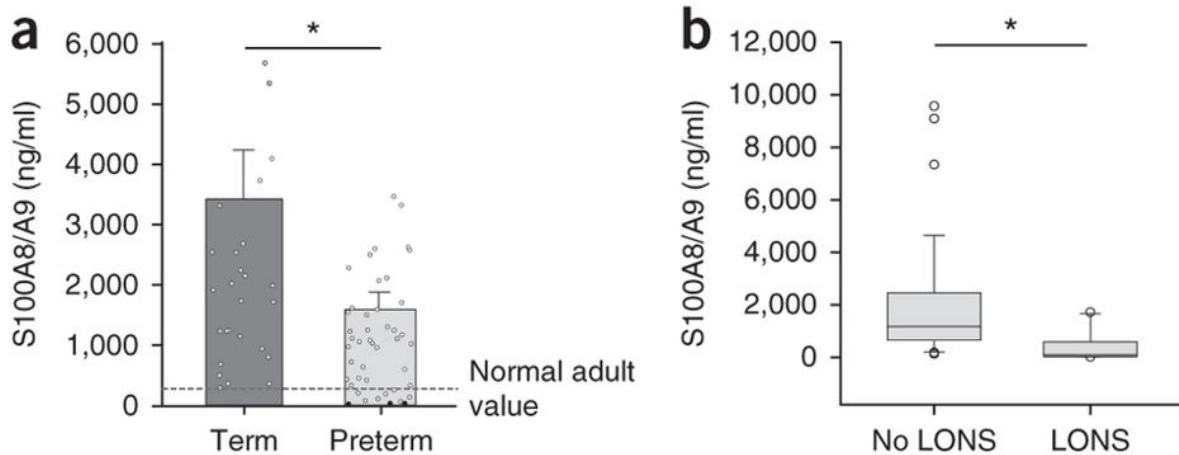
Im Gegensatz zu den Immunglobulinen der Gruppe G sind die Immunglobuline A und M nicht plazentagängig. Das Antikörper-Spektrum eines Neugeborenen entspricht somit der Antigenexposition der Mutter. Der Großteil des über einen aktiven Transportmechanismus transferierten IgGs wird ab der 34. SSW auf das

Kind übertragen, sodass Frühgeborene wegen des fehlenden Nestschutzes eine stark erhöhte Infektanfälligkeit zeigen (28).

Ein weiterer großer Unterschied zum adulten Immunsystem besteht darin, dass die vorhandenen Immunzellen des Neugeborenen nur in sehr geringem Maße Entzündungen auslösen. Die bisherige Annahme, dass das an der Unreife des Immunsystems liege, wurde in einer Studie der medizinischen Universität Hannover umformuliert. So wird davon ausgegangen, dass die verminderten Entzündungsreaktionen im ersten Lebensjahr eines Kindes eine sinnvolle und gewollte Reaktion des Immunsystems sind. Ab der Geburt werden über den Zeitraum der ersten Lebenswochen spezielle Proteine, sogenannte S100-Alarmine, freigesetzt. Diese Immunregulatoren drosseln die körpereigene Immunabwehr. Unter anderem ist dieser Aspekt für die Entwicklung einer gesunden Darmflora wichtig, da die Kolonisation von Mikroorganismen im Intestinum des Neugeborenen ohne diese natürliche Bremse des Immunsystems erheblich beeinträchtigt wäre.

Neugeborene, die postnatal eine zu geringe Menge an S100-Alarminen bilden, haben ein vielfach erhöhtes Risiko für schwere Infektionsverläufe. Inwieweit die Frühgeburtlichkeit hierbei eine Rolle spielt, wurde noch nicht ausreichend untersucht. Gezeigt wurde jedoch, dass die Konzentration der S100-Alarmine im Nabelschnurblut bei Frühgeborenen niedriger ist als bei Reifgeborenen. Zusätzlich wurde das Auftreten einer Late-onset Sepsis in Abhängigkeit der S100-Alarmin-Serumkonzentration untersucht, dargestellt in Abbildung 2 (29).

**Abbildung 2: Boxplots zur S100-Alarminen-Serumkonzentrationen in Blutproben der Nabelschnur von Früh- und Reifgeborenen sowie das Auftreten einer LONS**



Boxplots zeigen Mediane und Interquartilsabstände  $\pm$  Standardabweichung

LONS=Late-onset Sepsis

Quelle: Ulas et al. (29)

Zur Prävention neonataler Infektionen könnte die Messung der Nabelschnurblutkonzentration von S100-Alarminen künftig ein hilfreicher Marker sein. Damit könnten Neugeborene identifiziert werden, die von einer postnatalen Alarmingabe profitieren könnten.

Eine Methode, die schon seit Längerem als mögliche Prävention gegen die Entwicklung einer LONS untersucht wird, ist der Einsatz von Probiotika.

Einige Studien berichteten von einem positiven Effekt gegen die Entwicklung einer nosokomialen Sepsis (30–32), andere stellten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer LONS bei Frühgeborenen nach Erhalt von Probiotika oder Placebo fest (25).

### 1.1.4.2 Neonatale Sepsis, Septischer Schock und MODS

#### **Early-onset Sepsis**

Tritt die Infektion bei einem Neugeborenen innerhalb der ersten 72 Stunden nach Geburt auf, so handelt es sich um eine Early-onset Sepsis (EONS). Diese wird

bereits vor der Geburt des Kindes durch mütterliche Bakteriämie, durch Chorioamnionitis oder durch vaginale Keimbeseidung erworben. Die häufigsten Erreger einer EONS sind Streptokokken der Gruppe B und Koliforme. Die Inzidenz sinkt mit zunehmenden Gestationsalter (27).

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

Eine Late-onset Sepsis (LONS) ist meist nosokomial erworben und tritt 72 Stunden postnatal auf. Die häufigsten Erreger sind Koagulase-negative Staphylokokken (27).

Die Inzidenz nimmt mit sinkendem Gestationsalter und niedrigem Geburtsgewicht zu. So erleiden bis zu 20% der Kinder mit einem GG <1500 Gramm mindestens eine Infektion während ihres Aufenthaltes auf der NICU. Bei den extrem Frühgeborenen sind das sogar bis zu 60% (25). Im Vergleich zu Reifgeborenen haben späte Frühgeborene ein vielfach erhöhtes Risiko eine LONS zu erleiden (37% vs. 13%) (9).

Mäßig unreif Frühgeborene zeigen im Gegensatz zu reifgeborenen Kindern ein fünffach erhöhtes Risiko, eine Infektion mit positiver Blutkultur zu entwickeln. In einer groß angelegten multizentrischen Kohortenstudie wurde eine Inzidenz pro Krankenhausaufenthalt für EONS auf 4,42 und für LONS auf 6,3 bei Kindern mit einem Gestationsalter von 32+0 bis 36+6 Wochen festgestellt. Für mäßig unreif Frühgeborene ist die Gefahr infolge einer Infektion an einer Pneumonie oder Meningitis zu entwickeln zwar niedrig, jedoch weiterhin höher als für reifgeborene Kinder. Auch wenn die erhöhte Infektanfälligkeit zu einem großen Teil der invasiven Prozedere im Rahmen eines prolongierten Krankenhausaufenthaltes geschuldet ist, spielt das unreife Immunsystem auch eine nicht unbedeutende Rolle (13).

### ***Septischer Schock und Multiorganversagen***

Eine Sepsis stellt eine schwere Komplikation einer Infektion dar und kann zu einem septischen Schock mit arterieller Hypotonie und verminderter Organperfusion führen. Dieser Zustand stellt eine potentiell lebensbedrohliche Situation dar und kann ein Multiorganversagen (MODS) zur Folge haben.

Frühgeburtlichkeit und ein sehr niedriges Geburtsgewicht (<1000G) stellen neben

intrapartalem maternalen Fieber, Chorioaniomnitis, prolongiertem Blasensprung und mütterlichem GBS-Nachweis (Streptokokken der Gruppe B), unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines MODS des Neugeborenen dar. Weitere neonatale Risikofaktoren sind männliches Geschlecht, Hypogammaglobulinämie, parenterale Ernährung, zentrale Venenkatheter, Gabe von Steroiden oder Säureblockern (Protonenpumpeninhibitoren) und eine prolongierte mechanische Beatmungsdauer. Auch die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eng mit der Entwicklung von Sepsis, Schock, MODS und einer hohen Mortalitätsrate verbunden (26).

Die genaue Inzidenz des septischen Schocks bei Neugeborenen ist nicht bekannt. In einer Studie mit 3800 intensivgepflegten Neugeborenen erlitten 1,3% der untersuchten Neugeborenen einen septischen Schock. Das größte Risiko hatte dabei die Gruppe der sehr unreifen Frühgeborenen. Von den Kindern mit einem GG<1000G verstarben 71% (26). Auch wurde berichtet, dass VLBW Kinder mit nosokomialer Sepsis im Vergleich zu VLBW Kindern ohne Sepsis eine deutlich höhere Mortalitätsrate (21% vs. 9%) hatten. Hinzu kamen längere Krankenhausaufenthalte (98 vs. 58 Tage) und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung (26, 33). Über die genaue Pathophysiologie des septischen Schocks bei Neugeborenen ist derzeit wenig bekannt (26).

### **1.1.5 Gastrointestinaltrakt und nekrotisierende Enterokolitis**

Der Gastrointestinaltrakt ist nicht nur für die Verdauung der Nahrung und die Aufnahme von Nährstoffen verantwortlich. Er spielt zusätzlich eine wichtige Rolle bei der immunologischen und endokrinologischen Entwicklung.

#### **1.1.5.1 Die Entwicklung des GIT Folgen der Frühgeburt**

Der Gastrointestinaltrakt (GIT) als Multiorgansystem formiert sich ab der 4. SSW und ist mit der 20. SSW in seiner Form entwickelt. Der Darm verdoppelt seine Länge in den letzten 15 SSW bis er etwa eine Länge von 275 cm bei Termingeburt erreicht. Die für die spätere Absorption der Nährstoffe verantwortlichen Zellen

entwickeln sich ab der 9. SSW, die Geschmacksknospen zwischen der 7. und 12. SSW (9).

Die Entwicklung des Gastrointestinaltraktes resultiert aus einer geregelten und koordinierten Abfolge während der Embryonal- und Fetalperiode:

- Formation des Darmkanals
- Knospung von Leber und Pankreas aus dem Darmkanal
- Verlängerung sowie Wachstum des Darmkanals und der aus ihm entsprungen Strukturen
- Neuordnung und Drehung der Organe in der Abdominalhöhle
- Differenzierung und Funktionsorganisation der anterioposterioren und der mukoserosalen Achse entlang
- Zusätzliche Einwanderung von additionalen Zelltypen wie Lymphozyten und Neuronen (15).

Das Öffnen des Mundes als Reaktion eines perioralen Stimulus ist der früheste koordinierte Reflex. Er tritt ab der 10. SSW auf. Ab der 12. SSW dreht der Fötus seinen Kopf. Ab der 10. bis 12. SSW kann der Fötus schlucken und ab der 20. SSW saugen.

Intrauterin ist der Fötus auf den Erhalt von Nährstoffen von der Plazenta abhängig. Ab etwa der 36. SSW ist eine ausreichende Aktivität von Enzymen vorhanden, es besteht eine suffiziente Fähigkeit auf Antigene zu reagieren und der Transport von Nährstoffen ist effizient: der GIT ist für das extrauterine Leben ausreichend ausgebildet.

Nach der Geburt wird der GIT des Neugeborenen mit Bakterien kolonisiert, was die Verdauung von Nahrung unterstützt. Eine Antibiotikagabe zum Beispiel verändert diesen Prozess (9).

### ***Frühgeburtlichkeit***

Fütterprobleme, Nahrungsintoleranz und Aspiration sind häufige Komplikationen bei Frühgeborenen, da diese ein kleines Magenvolumen, unkoordinierte Saug- und Schluckreflexe sowie eine insuffiziente Magen- und Darmmotilität haben. Der unreife GIT hat Probleme die Nahrung ausreichend zu verdauen und die Nährstoffe zu absorbieren, da viele spezialisierte Zellen des Darms noch nicht die volle Funktionalität erreicht haben. Saugen, Schlucken und Atmen verläuft erst ab

einem Gestationsalter von 34 bis 35 Wochen voll koordiniert. Auch gastroösophagealer Reflux kommt durch eine Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters bei frühgeborenen Kindern häufiger vor als bei reifgeborenen. Dies kann zu Aspiration und Ernährungsproblemen bei Neugeborenen führen.

Durch die herabgesetzte funktionelle Kapazität des GIT und die Fütterproblematik sind frühgeborene Kinder anfälliger für verzögerte Entwicklung, verzögertes Wachstum und das Erleiden einer nekrotisierenden Enterokolitis (9).

### **1.1.5.2 Nekrotisierende Enterokolitis**

#### ***Epidemiologie und Klinik***

Die nekrotisierende Enterokolitis ist die häufigste und verheerendste intestinale Erkrankung des Neugeborenen. Sie betrifft etwa 3% der Kinder mit einem Gestationsalter von <33 Wochen (9) und 7% der Kinder mit einem sehr niedrigem Geburtsgewicht von 500 bis 1500 Gramm (VLBW Kinder). Die Mortalitätsrate wird auf 20 bis 30% geschätzt (34). Rund 90% aller NEC-Fälle betreffen Frühgeborene (35).

Die Inzidenz steigt mit abnehmendem Gestationsalter. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung unterscheidet sich stark zwischen Reifgeborenen, späten und frühen Frühgeborenen. Während bei Kindern, die vor der 30. SSW geboren werden, die Diagnose einer NEC durchschnittlich am 20. Lebenstag gestellt wird, geschieht dies bei späten Früh- und Reifgeborenen meist schon nach der ersten Lebenswoche (34).

Typische frühe Symptome einer NEC sind blutige Stühle um den 8. bis 10. Lebenstag, ein geblähtes Abdomen, Nahrungsintoleranz, Erbrechen und fallweise Diarrhoe. Bei Fortschreiten kann die Krankheit zu einem deutlich geblähten Abdomen, biliösem Erbrechen, Aszites, Temperaturinstabilität, schlechter Perfusion, abdominellen Erythemen, Lethargie, Apnoen, Bradykardien bis hin zu intestinaler Perforation, Peritonitis und Schock führen. Zeichen einer NEC präsentieren sich nicht eindeutig in Labortests:

- Leukozytose, häufiger Leukopenie
- Thrombozytopenie

- Optional Gerinnungsstörungen, Metabolische Azidose, Elektrolytstörungen, Hypo- und Hyperglykämien (21)

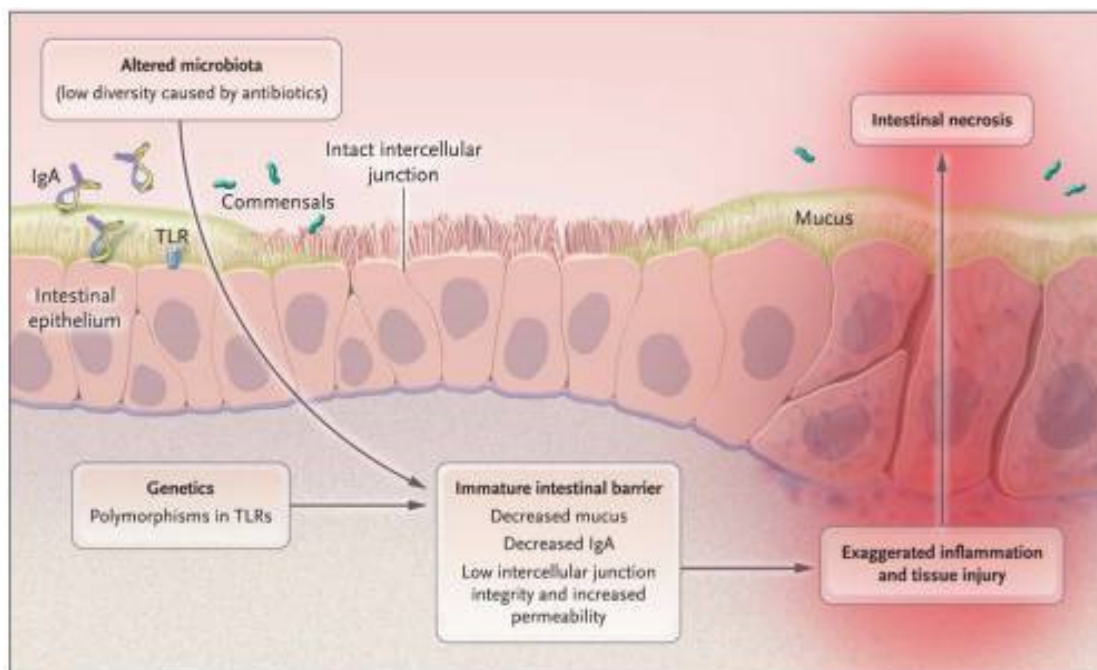
Radiologische Zeichen sind meist unspezifisch, insbesondere in den frühen Stadien der Krankheit. Typische radiologische Zeichen einer NEC sind dilatierte Darmschlingen, eine verdickte Darmwand, Luft im Portalsystem sowie bei Darmperforation ein luftfreies Abdomen, Pneumoperitoneum und Luft unter dem Zwerchfell. Als pathognomonisches Zeichen für die NEC gilt das Auftreten von intramuraler Luft im Intestinum (Pneumatosis intestinales) (27).

### ***Pathophysiologie und Pathogenese***

NEC ist eine Entzündung der Darmwand, welche zu Nekrose und Perforation des Darmgewebes führen kann. Die Inflammation der Darmwand tritt in einzelnen Darmabschnitten, meist im terminalen Ileum, oder generalisiert auf.

Die Pathophysiologie der NEC ist noch nicht vollständig erforscht. Jedoch wird vermutet, dass sie durch multiple Faktoren ausgelöst wird. Ein Zusammenspiel von genetischer Prädisposition, intestinaler Unreife und einer Störung des mesenterialen Gefäßtonus begleitet von einer möglichen unphysiologischen mikrobiellen Kolonisation des Intestinaltraktes sowie einer starken immunreaktiven intestinalen Mukosa wird derzeit als Ursache für die Entstehung einer NEC angenommen, wie in Abbildung 3 dargestellt.

### Abbildung 3: Pathophysiologie NEC



Quelle: Neu et al. (34)

Die intestinale Unreife der Frühgeborenen äußert sich in einer reduzierten Darmmotilität, Verdauung, Absorption, Immunabwehr, Barrierefunktion und zirkulatorischer Regulation, welche wiederum prädisponierende Faktoren intestinaler Verletzungen darstellen.

Hinzu kommen Infektionen, welche oft eine längere antibiotische Behandlung nötig machen. Antibiotika verhindern nicht nur die physiologische Kolonisation und Entwicklung der kindlichen Darmflora, sondern begünstigen zudem die Ansiedlung pathogener Keime.

Frühgeborene haben beispielsweise durch einen persistierenden Ductus arteriosus, durch Anämie, Hypothermie oder Hypotonie ein höheres Risiko für die Entwicklung ischämischer Ereignisse. Obwohl eine reduzierte Sauerstoffversorgung als primäre Ursache für eine NEC ausgeschlossen wurde, kann sie zu einer Störung der endothelialen Zellfunktion und zu einer reaktiven Vasokonstriktion führen. Eine Verengung von Blutgefäßen wiederum verursacht weitere intestinale ischämische Läsionen. Daher gelten Minderperfusion und Sauerstoffunterversorgung als sekundäre Trigger in der NEC-Pathogenese.

Eine initiale ungünstige mikrobielle Besiedelung des Neugeborenenendarms steht im Verdacht, ein weiterer wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer NEC zu sein. Sie stützt sich auf die Erkenntnis, dass eine NEC frühestens nach der ersten Lebenswoche auftritt, zum Zeitpunkt der erfolgten Darmkolonisation mit anaerobischen Mikroorganismen (25, 34).

### **Behandlung, Folgen und Prävention**

Als erste Maßnahmen gilt es die enterale Ernährung einzustellen, den GIT zu entlasten (nasogastrale Absaugung), auf totale parenterale Ernährungsform umzustellen, Flüssigkeit und Elektrolyte zu substituieren und ein systemisches Breitbandantibiotikum zu verabreichen. Auch sollte bereits bei Diagnosestellung ein kinderchirurgisches Konsil erfolgen, da eine NEC trotz aggressiver und korrekter medikamentöser Behandlung bei rund 25 bis 50% der Kinder einen chirurgischen Eingriff erfordert (21).

Vorübergehende Komplikationen können sich in Elektrolytentgleisungen und in Folgen der prolongierten parenteralen Ernährung (unter anderem Infektionen, Zirrhose, Leberversagen, Cholestase) zeigen (21, 27).

Als Langzeitkomplikation einer Darmresektion kann ein Kurzdarmsyndrom auftreten. Durch den Verlust der enteralen Mukosa und die kurze gastrointestinale Transitzeit kann ein Kurzdarmsyndrom schwere Diarrhoen zur Folge haben. Auch sind die Entstehung von Strikturen, die zu Darmobstruktionen bzw. -blutungen führen können, ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel (bei Resektion des terminalen Ileus) und Wachstumsrückstand möglich (27).

Um eine NEC vorzubeugen, gilt es primär alle potentiellen Risikofaktoren zu vermeiden. Daneben gilt die Ernährung des Säuglings mit Muttermilch als die wohl wichtigste und wirksamste Prävention der NEC, da sie maßgeblich zur Entwicklung einer gesunden Darmflora beiträgt (21). Bei gesunden Reifgeborenen ist der Darm mit mütterlichen probiotischen Bakterien wie *Lactobacilla* spp. und *Bifidobacteria* spp. besiedelt. Diese wirken sich positiv auf die Entwicklung der lokalen und systemischen Immunität aus, steigern die anti-inflammatorische Zytokinbildung und senken die Permeabilität des Darms gegenüber Bakterien und Toxinen (25).

## **1.2 Probiotika in der Neonatologie**

Die WHO definiert Probiotika als „lebende Mikroorganismen, welche in adäquater Dosierung, dem Wirt einen gesundheitlichen Nutzen verleihen“ (32).

Die Entwicklung der neonatalen Darmflora, deren Manipulation und ihr Einfluss auf Gesundheit und Krankheit des Kindes werden schon länger untersucht und diskutiert. Die frühzeitige Kolonisation des GIT mit nutzbringenden Bakterien ist ein essentieller Schritt sowohl für den Aufbau der intestinalen Schleimhautbarriere, für die Reifung des Immunsystems und für die Vorbeugung enteraler Infektionen durch pathogene Keime. Neben Faktoren wie dem Stillen, die Art der Entbindung und dem Gebrauch von Antibiotika, spielt auch die Frühgeburtlichkeit eine Rolle bei der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms und der weiteren Entwicklung einer gesunden Darmflora (36). Des Weiteren steht ein Intensivaufenthalt des Neugeborenen unter Verdacht, die Entwicklung des kindlichen Mikrobioms stark zu beeinflussen. Vor allem bei Frühgeborenen besteht ein erhöhtes Risiko für die pathogene Keimbeseidlung des Gastrointestinaltraktes und der daraus resultierenden Anfälligkeit für die Entwicklung von Immundefiziten und schwerer Krankheitsbilder wie Antibiotika-assoziiertes Diarrhoe, nosokomialer Sepsis und nekrotisierender Enterokolitis (37).

Der Mechanismus zur potentiellen Prävention dieser Erkrankungen mittels Probiotika beruht auf einer Stärkung der gesunden Darmflora, einer Modulation der Immunabwehr und der direkten Hemmung der Pathogenansiedlung (32).

### **1.2.1 Die Rolle der Darmflora während der Neugeborenenperiode**

Das intestinale Mikrobiom unterliegt während der Kindheit dynamischen Veränderungen. Die Kolonisation des Darms verläuft bei Frühgeborenen anders als bei gesunden Reifgeborenen. Frühgeborene Kinder haben oftmals eine verspätet entwickelte und in ihrer Zusammensetzung aberrierende Darmflora. Studien zeigen, entgegen der bisherigen Annahmen, dass Amnionflüssigkeit und Mekonium nicht steril sind. Damit wird ein intrauteriner Ursprung des intestinalen Mikrobioms angenommen. Nach der Geburt ist der unreife Gastrointestinaltrakt des Frühgeborenen einem spezifischen Umfeld und diversen iatrogenen Manipulationen, wie etwa einer Gabe von Breitbandantibiotika, ausgesetzt (32).

Wird der unreife GIT des Kindes mit zu vielen pathogenen Keimen besiedelt, wird von einer Dysbiose gesprochen. Dieses gestörte Gleichgewicht der Darmflora begünstigt unter anderem die Entstehung einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe, einer nosokomialen Sepsis oder auch einer nekrotisierenden Enterokolitis (36).

Analysen von Stuhlproben Neugeborener zeigen, dass eine geringe bakterielle Vielfalt und eine bakterielle Überbesiedelung häufig mit der Entwicklung einer NEC assoziiert sind (38). Ebenfalls wurde festgestellt, dass Frühgeborene, welche eine NEC durchmachten, eine geringere Diversität an Mikroorganismenstämmen im Vergleich zu gesunden Kindern haben (35).

### **1.2.2 Anwendung der Probiotika**

Probiotika zeigten bereits gute Effekte bei der Vorbeugung einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe (AAD). Diese tritt nach prolongierter AB-Gabe auf. Die Schwere des Verlaufs einer Diarrhoe reicht von einer kurzen, selbstlimitierenden Krankheit bis hin zu schweren Flüssigkeitsverlusten mit Elektrolytentgleisungen, Dehydratation, krampfartigen abdominellen Schmerzen, pseudomembranöser Kolitis, toxischem Megakolon und sogar Tod (39). Ein rapider Flüssigkeitsverlust durch Diarrhoen kann vor allem bei Neugeborenen schnell zu Kreislaufinstabilität bis hin zum hämodynamischen Schock führen (21).

Die genaue Pathophysiologie der AAD bei Kindern und besonders bei Neu- und Frühgeborenen ist noch nicht ausreichend erforscht. Es wird jedoch eine der AB-Therapie geschuldeten Dysbiose der Darmflora angenommen.

In einer prospektiven Studie wurde ein enger Zusammenhang zwischen einer oralen AB-Therapie und der Entwicklung einer AAD festgestellt. Besonders gefährdet sind Kinder unter 2 Jahren. Auch konnte eine höhere AAD-Inzidenz bei Amoxicillin- und Clavulansäure-Gabe festgestellt werden. 18% der Kinder mit einem Alter von 1 bis 24 Monate erlitten eine AAD (40). Eine Metaanalyse von Goldenberg et al. zeigt, dass Kinder mit Probiotika-Behandlung gegenüber der Placebogruppe deutlich seltener eine AAD entwickeln. Es muss aber auch erwähnt werden, dass deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Stämmen der Mikroorganismen auftraten. *Lactobacillus rhamnosus* und *Saccharomyces boularii* zeigten die besten Ergebnisse bei der Vorbeugung der AAD (37).

Ebenfalls zur präventiven Behandlung einer NEC sowie der Senkung der Mortalitätsrate bei Frühgeborenen konnten schon positive Effekte beschrieben werden (41). Auch hier wurde die Annahme, dass sich Probiotika präventiv auf ein gestörtes Gleichgewicht der Darmflora als Trigger für eine NEC auswirken, bestärkt. In einigen Metaanalysen wurde bei Kindern, welche Probiotika erhielten ein deutlich niedrigeres Risiko gegenüber den Placebogruppen erarbeitet (34, 41, 42).

Hinsichtlich der LONS- und MODS-Prävention wird der Einsatz von Probiotika noch kontrovers diskutiert. Nur vereinzelte Studien berichteten über eine positive Auswirkung auf die Vorbeugung einer LONS mittels Probiotika (30).

Defizite der Darmschleimhautbarriere und eine Dysfunktion des Immunsystems, wie sie zur Entwicklung eines MODS beitragen können, sind auch Gegenstand der aktuellen Forschung. Bei Erwachsenen führten Probiotika-Gaben bereits zu Verbesserungen immunologischer Dysfunktionen. Die intestinale Barriere und die Funktion des Immunsystems veränderten sich unter probiotischer Behandlung. Patientinnen und Patienten, welche Probiotika erhielten, zeigten zwar keine signifikant geringere MODS-Rate als die Placebogruppe, jedoch stiegen ihre IgA- und IgG-Konzentrationen signifikant. Die intestinale Permeabilität war geringer und es konnte eine erhebliche Steigerung der Immunaktivität festgestellt werden (31).

### **1.2.3 Fragestellung**

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

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit basieren auf einer an der Kinderklinik des LKH-Universitätsklinikums Graz durchgeführten retrospektiven single-center Studie. Hergestellt wurden alle Daten von Frühgeborenen, die im Zeitraum vom 01.01.2005 bis einschließlich 31.12.2015 mit einem Gestationsalter von 33+0 bis 36+6 geboren sind und sich anschließend an der klinischen Abteilung für Neonatologie Graz für mindestens 7 Tage auf der Intensivstation befanden.

Die patientenbezogenen Daten der Frühgeborenen wurden aus Arztbriefen und Dekursen aus dem elektronischen Patientenverwaltungssystem openMedocs sowie den Patientenkartekarten der Universitätsklinik Graz entnommen und anschließend mittels Microsoft Excel gesammelt. Die Statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics 23.

### **2.2 Studienpopulation**

#### **Einschlusskriterien**

Diese Diplomarbeit untersucht retrospektiv die Daten aller Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 33+0 und 36+6 Wochen, die zwischen dem 01.01.2005 und 31.12.2015 in Graz geboren wurden oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach ihrer Geburt an das Landeskrankenhaus (LKH) Graz verlegt wurden und anschließend auf der klinischen Abteilung für Neonatologie für mindestens 7 Tage intensivgepflegt wurden.

#### **Ausschlusskriterien**

Frühgeborene, welche im Rahmen des Aufenthaltes verstarben sowie Kinder, welche weniger als 7 Tage intensivgepflegt waren oder über die im Patientenverwaltungssystem openMedocs keine Dokumente verfügbar waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Auch wurden Kinder ausgeschlossen, welche erst nach über 24 Stunden nach Geburt auf die klinische Abteilung für Neonatologie des LKH Graz aufgenommen wurden.

## **NEC-Prophylaxe**

Alle Kinder erhielten während der gesamten Dauer ihres stationären Aufenthaltes zur Prophylaxe einer NEC: Nystatin (1ml/kg/d per os in 4 Einzeldosen), Gentamycin (15mg/kg/d per os in 2 Einzeldosen) und Lactobacillus casei rhamnosus (<2kg 2x1/4 Btl/d, >2kg 2x1/2Btl7d).

Diese wurden nach Geburtsgewicht berechnet und in gleichbleibender Dosierung bis zur Entlassung verabreicht.

## **2.3 Datenerfassung**

Die Daten wurden mittels dem Patientenverwaltungsprogramme openMedocs erhoben und anschließend in einer Microsoft Excel Tabelle notiert.

Aus den Arztbriefen des Spitalaufenthaltes wurden sowohl die perinatalen Basisdaten (Gestationsalter, Geschlecht, Geburtsgewicht in Gramm, small for dateness, NApH, Geburtsmodus, Apgar-Score) als auch die klinischen Behandlungsdaten der Frühgeborenen (Anzahl der Spitalstage, Auftreten einer Early-onset Sepsis, Form der Ernährung, Surfactantgabe, Beatmungsdauer, Antibiotikagabe) erhoben. Des Weiteren wurden Hauptdiagnosen und Komplikationen wie Neugeboreneninfektion (Late-onset Sepsis), Ventilator-assoziierte Pneumonie, Multiorganversagen, Antibiotika-assoziierte Diarrhoe und nekrotisierende Enterokolitis erfasst. Unter die Hauptdiagnosen fielen dabei hauptsächlich beatmungsassoziierte Erkrankungen wie Bronchopulmonale Dysplasie, infant respiratory distress syndrome, Atelektasen, Lungenhypoplasien, Emphysem der Lunge, Asphyxie, Pneumothorax und wet lung.

Die erfassten Parameter wurden wie folgt definiert:

**Small for date:** Gewicht gemäß Gestationsalter  $\leq 10$ . Perzentile.

**Geburtsmodus:** Es wurde zwischen Sectio und Spontangeburt differenziert.

Wurde in den Arztbriefen nicht erwähnt, ob das Neugeborene spontan oder per Sectio auf die Welt kam, wurde von einer Spontangeburt ausgegangen.

**Ernährung:** Es wurde unterschieden, ob die Kinder ausschließlich mit Muttermilch, mit Formulanahrung oder mit einer Kombination aus beidem ernährt wurden. War dies nicht eindeutig zu erheben, wurde davon ausgegangen, dass die im Arztbrief vermerkte Ernährungsempfehlung bei Entlassung während des gesamten Aufenthaltes gegeben wurde.

Falls keine Ernährungsempfehlung in den Arztbriefen vermerkt war, wurde von Ernährung mittels Stillen ausgegangen.

**Beatmung:** Die Beatmungsdauer wurde in Tagen gezählt. Eine benötigte Atemunterstützung mittels mandatory Ventilation (MV) oder Nasen-CPAP von mehr als zwei Stunden am Tag wurde als Beatmungstag gezählt.

**Surfactant:** Es wurde erfasst ob im Verlauf des Aufenthalts Surfactant verabreicht wurde. Die wiederholte Anwendung wurde nicht gesondert erfasst.

**Antibiotika:** Die Dauer der Antibiotikatherapie wurde in Tagen erfasst.

War aus den im openMedocs einsehbaren Unterlagen nicht eindeutig erfassbar, wie viele Tage die Antibiotikatherapie dauerte, wurde im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung von den Standardtherapiedauern des jeweiligen Antibiotikums laut Leitlinien ausgegangen. Bei Säuglingen ohne Komplikationen und laborchemisch nicht bestätigter Infektion, die prophylaktisch die Standardtherapie mit Cefuroxim und Ampicillin bekamen, wurde von 3 Tagen Antibiotikatherapie ausgegangen. Bei prophylaktischer Imipenemgabe und fehlenden Entzündungszeichen von 5 Tagen.

Bei bestätigter Infektion und fehlender Angabe der exakten Therapiedauer wurde von einer 7-10 Tage andauernden Antibiotikatherapie ausgegangen. Lag ein komplizierter Verlauf mit mehrmaligem Auftreten von Infektionen oder sonstigen Komplikationen vor, wurde von einer mehrwöchigen Antibiotikagabe ausgegangen.

**Early-onset Sepsis:** Als EONS wurde jede Infektion erfasst, welche innerhalb der ersten 72 Stunden nach Geburt aufgetreten ist. Als Sepsis wurde dabei sowohl die mittels Blutkultur bestätigte als auch die klinische Sepsis gezählt. Von einer

klinischen Sepsis wurde ausgegangen, wenn der klinische Verdacht bestand und mindestens zwei Entzündungsparameter (C-reaktives Protein von >8mg/L, Leukozyten, neutrophile Granulozyten, IT-Ratio) erhöht waren.

**Late-onset Sepsis:** Eine Late-onset Sepsis wurde definiert als eine nosokomiale bakterielle Infektion, welche mehr als 72 Stunden postpartal und mehr als 72 Stunden nach Aufnahme auf Intensivstation aufgetreten ist.

Als Sepsis wurde dabei sowohl die mittels Blutkultur bestätigte als auch die klinische Sepsis gezählt. Von einer klinischen Sepsis wurde ausgegangen, wenn der klinische Verdacht bestand und mindestens 2 Entzündungsparameter (C-reaktives Protein von >8mg/L, Leukozyten, neutrophile Granulozyten, IT-Ratio) erhöht waren.

**Ventilator-assoziierte Pneumonie:** Die Definition einer VAP war eine Pneumonie, welche nach mindestens 48-stündiger mechanischer Beatmung auftrat. Als Nachweis der Pneumonie dienten hierfür neu aufgetretene Lungeninfiltrate, welche mindestens für 48 Stunden nach Beginn der mechanischen Beatmung bestanden. Zusätzlich mussten diese Frühgeborenen für mindestens 7 Tage eine antibiotische Therapie erhalten haben.

**Nekrotisierende Enterokolitis:** Jede NEC ab Stadium IIa nach Bell, welche nach mehr als 7 Tagen auftrat, wurde erfasst. Zu den Anzeichen und Symptomen wurden abdominelle Schmerzen, blutige Stühle, Ileus (oder Subileus) und Pneumatosis intestinalis gezählt.

**Antibiotika-assoziierte Diarrhoe:** Eine AAD wurde angenommen, wenn nach oder während der Antibiotikagabe eine Diarrhoe auftrat und diese durch keine andere Ursache erklärt werden konnte. Die antibiotikaassoziierte Diarrhoe wurde definiert als Frequenzänderung des normalen Stuhls mit mindestens 3 aufgelockerten oder wässrigen Stühlen täglich über einen Zeitraum von mindestens 3 Tagen.

**Multiorganversagen:** für das Vorliegen eines MODS mussten mindestens zwei der sechs folgenden Kriterien erfüllt werden:

- Kardiovaskuläre Dysfunktion (eines der folgenden): systolischer Blutdruck <5% der Altersnorm (trotz isotonischem intravenösem Bolus  $\geq 40$  ml/kg); notwendiger Einsatz von Katecholaminen, um den Blutdruck zu stabilisieren; Rekapillarierungszeit von über 3 Sekunden; Urinausscheidung <0,5 ml/kg/h
- Respiratorische Dysfunktion (eines der folgenden):  $\text{CO}_2 \geq 65$ mmHg oder Notwendigkeit von mehr als 50%  $\text{FiO}_2$  um eine ausreichende Sauerstoffsättigung (92%) zu erreichen
- Neurologische Dysfunktion: Neurologische Veränderungen wie zum Beispiel Krämpfe oder auffallende Irritabilität, Lethargie, oder sonstige Veränderungen von initialer neurologischer Funktion
- Thrombozytopenie:  $\leq 80.000$  Thrombozyten/ $\mu\text{l}$  oder ein Abfall um mehr als 50% in drei Tagen bei Kindern mit initialer Thrombozytenzahl von unter 150.000 / $\mu\text{l}$
- Renale Dysfunktion: Kreatinin  $\geq 2$ facher Normwert oder ein  $\geq 2$ -facher Anstieg bei initial bereits erhöhtem Kreatinin
- Hepatische Dysfunktion (eines der folgenden): Gesamtbilirubinwert nicht altersentsprechend für Neugeborene; ALT (Alanin-Transaminase)  $\geq 2$ facher Normwert oder ein  $\geq 2$ -facher Anstieg bei initial bereits erhöhter ALT

## 2.4 Statistische Datenauswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch deskriptive Statistik mit Excel (Microsoft Office, Excel 2010) und SPSS (IBM SPSS Statistics 23).

Für kategoriale Daten wurden die Anzahl und die prozentuellen Verteilungen bestimmt und mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's Exact Test auf Signifikanz geprüft.

Für numerische Daten wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet, Minimum und Maximum erhoben und mittels t-Test verglichen. Diese Daten wurden teilweise geordnet nach Gestationsalter in abgeschlossenen Schwangerschaftswochen berechnet und mittels Boxplots graphisch dargestellt.

Die Berechnung der verabreichten Menge an NEC-Prophylaxe erfolgte unter Berücksichtigung des Geburtsgewichts sowie dem jeweiligen Verabreichungsschema.

Die statistische Signifikanz wurde ab einem Wert von  $p < 0,05$  angenommen.

Die dabei zu untersuchenden Hauptzielgrößen beinhalteten das Auftreten von folgenden Komplikationen:

- Antibiotikaassoziierte Diarrhoe
- Nosokomiale Sepsis
- Ventilator-assoziierte Pneumonie
- Multiorganversagen
- Nekrotisierende Enterokolitis.

Die Häufigkeit wurde mit Daten aus der Literatur verglichen. Zusätzlich wurden die perinatalen Daten und die neonatalen Behandlungsdaten innerhalb der Studienpopulation verglichen (Kinder mit Komplikationen vs. Kinder ohne Komplikationen).

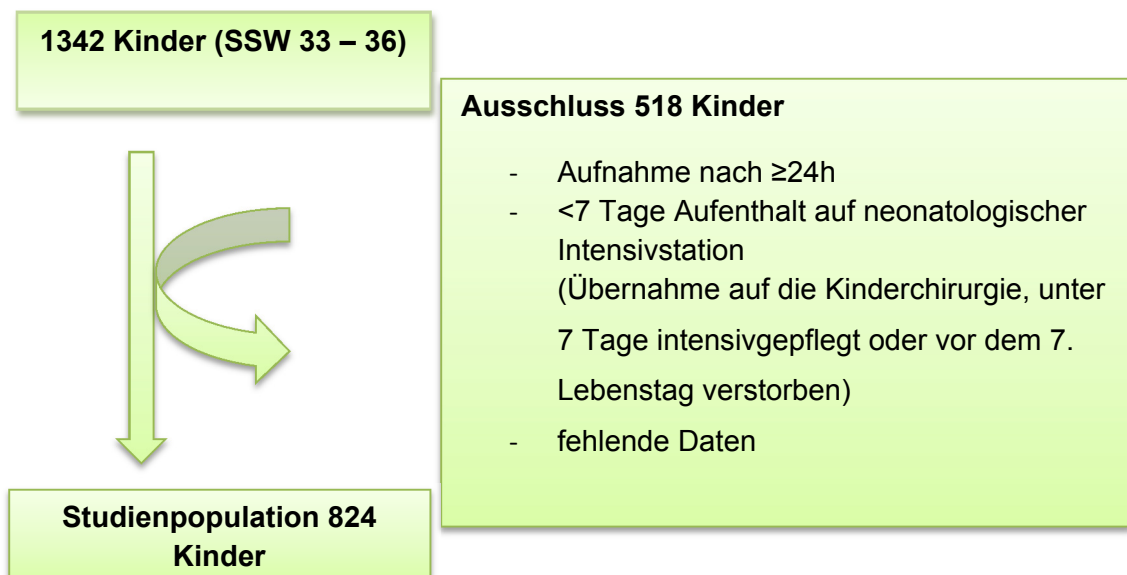
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Grunddaten

Während des 11-jährigen Studienzeitraums vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2015 wurden auf der klinischen Abteilung für Neonatologie an der Grazer Universitätsklinik 1342 Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 33+0 und 36+6 Wochen behandelt. 518 Neugeborene wurden von der Studienpopulation exkludiert, weil sie mindestens eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllt haben: Das Kind wurde in einer anderen Klinik geboren und wurde nicht innerhalb von 24 Stunden nach Geburt an die Grazer Universitätsklinik verlegt („outborn“); es konnten keine Daten zu dem Frühgeborenen gefunden werden oder aber die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation betrug weniger als sieben Tage, bedingt durch Tod oder Verlegung.

Somit setzt sich die Studienpopulation aus 824 Kindern zusammen, veranschaulicht in Abbildung 4.

**Abbildung 4: Flussdiagramm zur Zusammensetzung der Studienpopulation: Kinder mit GA 33-36 SSW im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz**



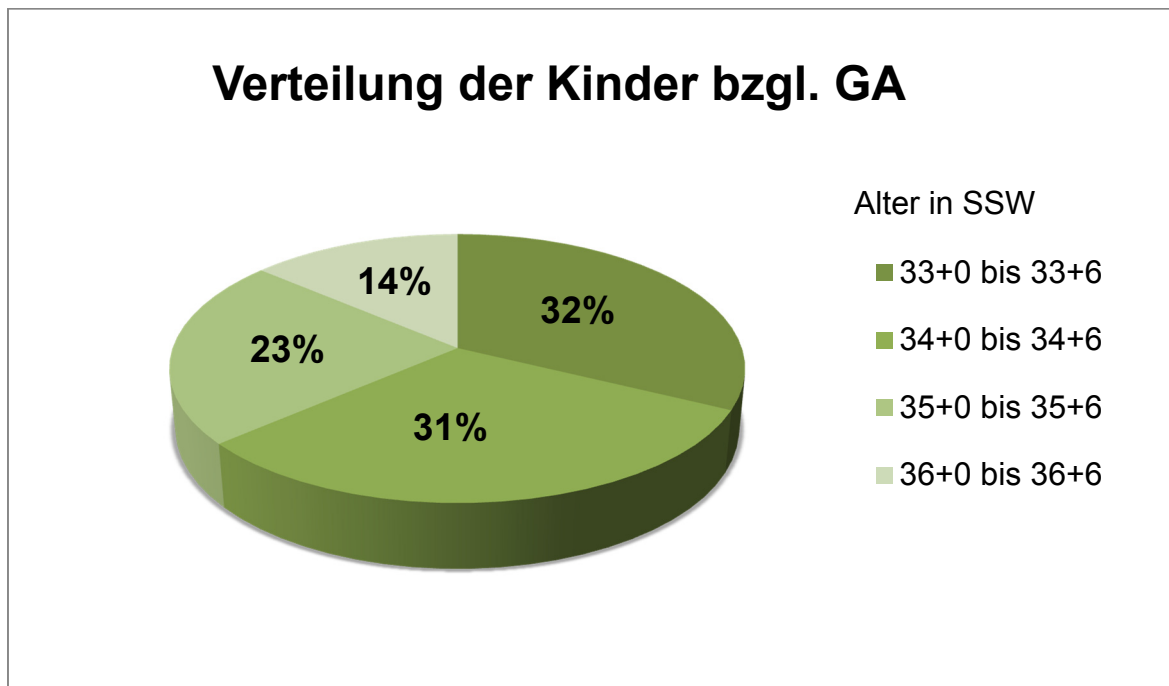
GA=Gestationsalter, SSW=Schwangerschaftswochen

## 3.2 Perinatale Daten

### 3.2.1 Verteilung der Studienpopulation nach Gestationsalter

Die in die Studienpopulation einbezogenen Neugeborenen wurden mit einem Alter von 33+0 bis 36+6 Wochen geboren. Das mittlere Gestationsalter lag bei 34 Wochen und einem Tag. Der Median betrug 34 Wochen, die Standardabweichung 1,033. Von den 824 Neugeborenen hatten 266 (32,28%) die 33. SSW, 258 (31,31%) die 34. SSW, 187 (22,69%) die 35. SSW und 113 (13,71%) die 36. SSW vollendet. Die Verteilung ist in Abbildung 5 dargestellt.

**Abbildung 5: Diagramm zur prozentualen Verteilung des Gestationsalters der Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz**



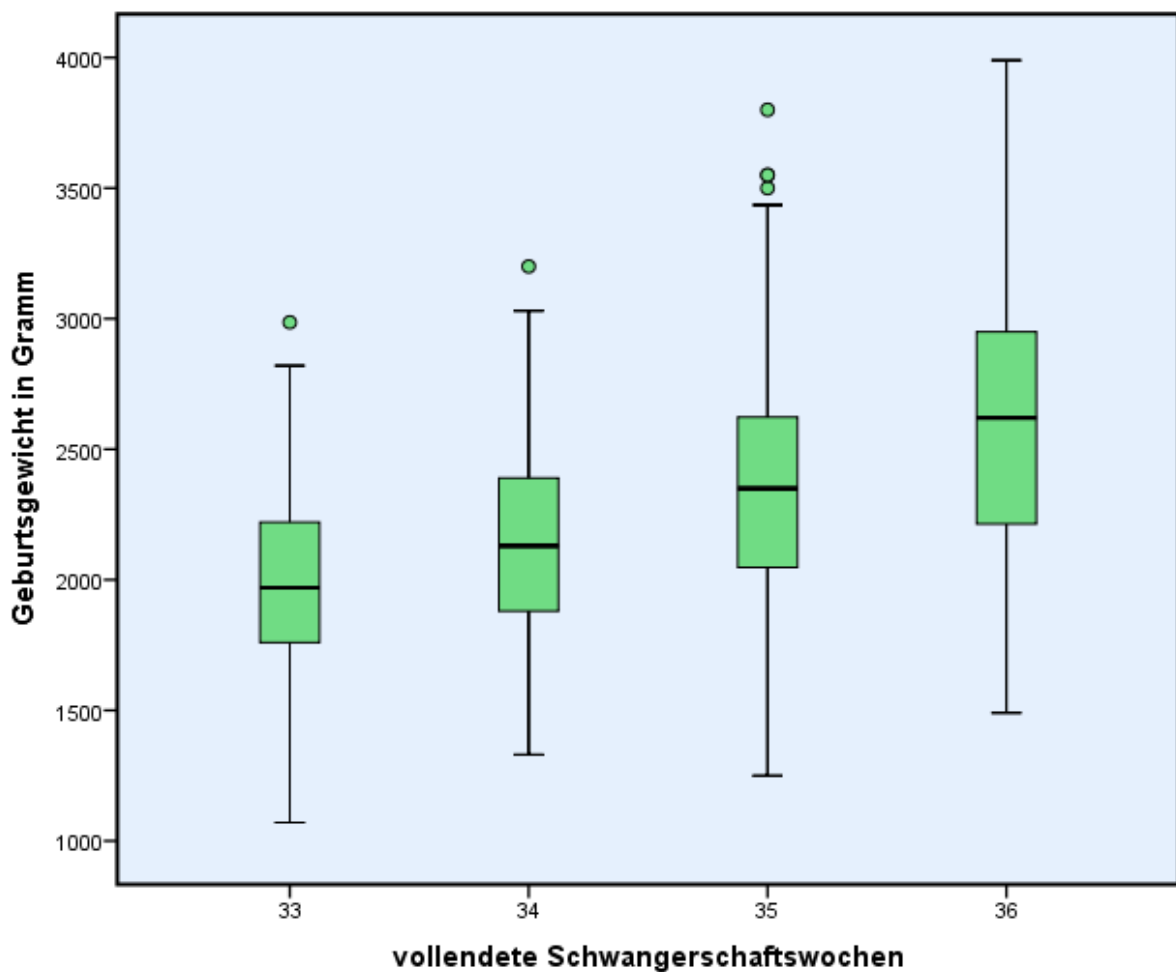
Daten gegeben als Prozent (%)

GA=Gestationsalter, SSW=Schwangerschaftswochen

### 3.2.2 Geburtsgewicht

Das mittlere Geburtsgewicht betrug 2199 Gramm, die Standardabweichung 458G. Der Median lag bei 2168G und die Spannweite zwischen 1070G und 3990G. Abbildung 6 gibt die Verteilung des Geburtsgewichtes geordnet nach Gestationsalter wieder.

**Abbildung 6: Boxplot zum durchschnittlichen GG der Frühgeborenen geordnet nach GA in vollendeten SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz (33 vs. 34 vs. 35 vs. 36 SSW)**



GG=Geburtsgewicht, GA=Gestationsalter, SSW=Schwangerschaftswochen

### 3.2.3 SFD, Geschlecht, Geburtsmodus, NApH und Apgar-Score

205 (24,9%) der Frühgeborenen lagen mit ihrem GG  $\leq 10$ . Perzentile und waren somit small for date. Von der Gesamtpopulation waren 473 (57,4%) der Kinder männlich, 351 (42,6%) waren weiblich. Der Geburtsmodus der Studienpopulation setzt sich aus 249 (30,2%) Spontangeburt und aus 575 (69,8%) Sectiones zusammen. Bei 743 Kindern (90,5%) war der Nabelschnurarterien pH-Wert in den Arztbriefen oder Karteikarten dokumentiert.

In Tabelle 3 ist eine Übersicht aller erhobenen perinatalen Daten aufgeführt.

**Tabelle 3: Perinatale Daten der gesamten Studienpopulation: Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz**

Perinatale Daten	Daten gegeben als Mittelwert $\pm$ SD; Median (Spannweite) bzw. Anzahl (%)
GA in vollendeten SSW	34 $\pm$ 1,033; 34 (33-36)
GG in G	2199 $\pm$ 458; 2168 (1070-3990)
SFD ja : nein	205 (24,9) : 619 (75,1)
Geschlecht m : w	473 (57,4) : 351 (42,6)
Geburtsmodus Spontangeburt : Sectio	249 (30,2) : 575 (69,8)
NApH-Wert	7,28 $\pm$ 0,09; 7,3 (6,6-7,49)
Apgar 1-Wert	7,78 $\pm$ 1,65; 8 (0-10)
Apgar 5-Wert	9 $\pm$ 1; 9 (1-10)
Apgar 10-Wert	9,3 $\pm$ 0,9; 9 (1-10)

SD=Standardabweichung, GG=Geburtsgewicht, GA=Gestationsalter,  
SSW=Schwangerschaftswochen, SFD=small for date, NApH=Nabelarterien pH

### 3.3 Neonatale Basisdaten

Neben den perinatalen Daten wurden auch die neonatalen Basisdaten wie Dauer des Krankenhausaufenthalts, das Auftreten einer Early-onset Sepsis, die Anzahl der Beatmungstage bzw. die Dauer der Beatmung in Tagen, die Gabe von Surfactant, die Form der Ernährung und die Dauer der Antibiotikatherapie erhoben. Tabelle 4 gibt eine Übersicht der neonatalen Basisdaten.

**Tabelle 4: Neonatale Basisdaten der gesamten Studienpopulation:  
Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz**

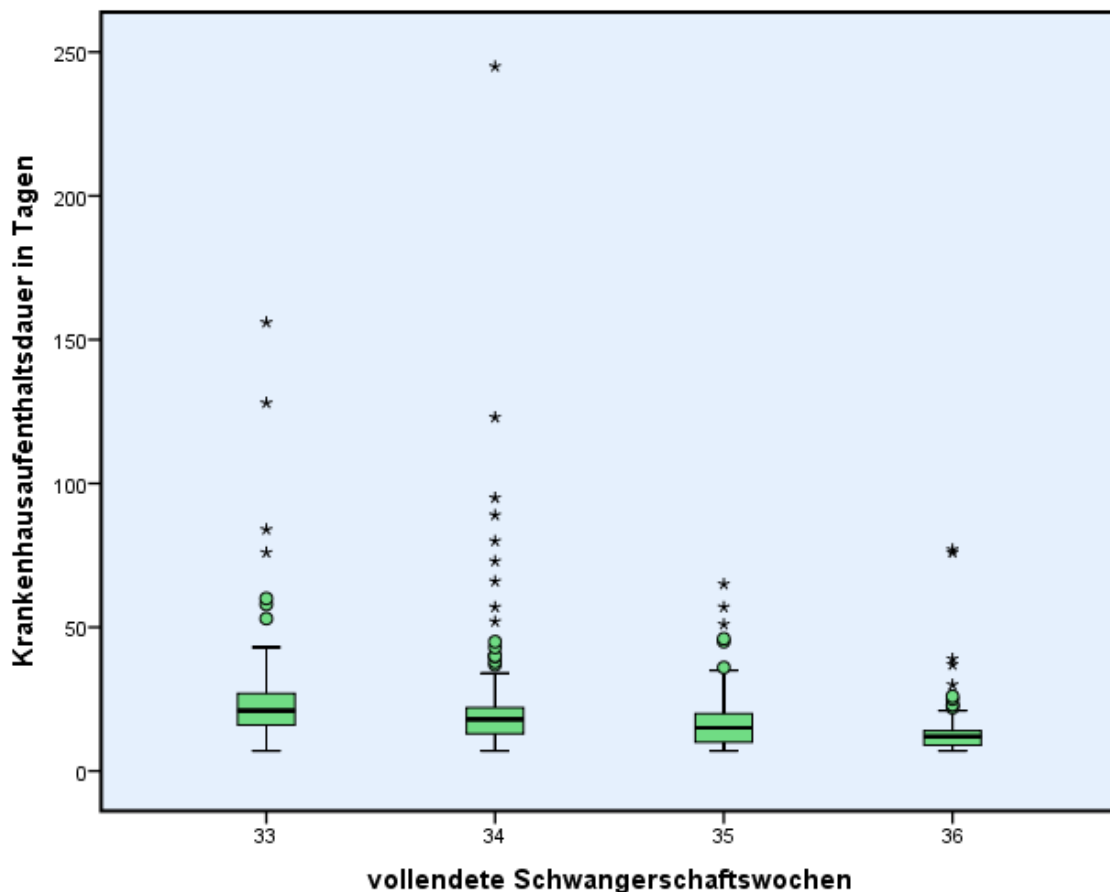
Neonatale Basisdaten	Daten gegeben als Mittelwert $\pm$ SD; Median (Spannweite) bzw. Anzahl (%)
Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen	20 $\pm$ 15; 17 (7-245)
Anzahl der Kinder mit EONS	101 (12,3)
Dauer der Beatmung in Tagen	3,1 $\pm$ 9,86; 1 (0-245)
Surfactant ja : nein	205 (25) : 619 (75)
Anzahl der beatmeten Kinder	432 (52,43)
- durchschnittliche Beatmungsdauer	- 5,8 $\pm$ 13; 4 (1-245)
- Surfactant erhalten ja:nein	- 203 (47) : 229 (53)
Ernährung MM : FN : Kombination	280 (33,99) : 107 (12,99) : 433 (52,55)
AB-therapie ja : nein	528 (70,63) : 296 (29,37)
Dauer der AB-Therapie in Tagen	3,94 $\pm$ 7,63; 3 (1-156)

SD=Standardabweichung, GG=Geburtsgewicht, GA=Gestationsalter,  
SSW=Schwangerschaftswochen, FN=Formulanahrung, AB=Antibiotika

### 3.3.1 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer lag bei 20 Tagen mit einer Standardabweichung von 15 Tagen. Das Minimum betrug dabei 7 Tage, das Maximum 245 Tage, der Median lag bei 17 Tagen. Abbildung 7 zeigt die Dauer des Krankenhausaufenthaltes geordnet nach vollendeten Schwangerschaftswochen.

**Abbildung 7: Boxplot zur durchschnittlichen Krankenhausaufenthaltsdauer der Studienpopulation (Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz) in Tagen der verschiedenen Altersgruppen (GA: 33 vs. 34 vs. 35 vs. 36 SSW)**



GA=Gestationsalter, SSW=Schwangerschaftswochen

### 3.3.2 Early-onset Sepsis

Bei 101 Neugeborenen (12,3%) wurde innerhalb der ersten drei Lebenstage eine Infektion festgestellt. Die betroffenen Säuglinge wurden im Mittel nach 34,7 Schwangerschaftswochen geboren, mit einer Standardabweichung von 1,035 und einer Spannweite von 33 bis 36 Schwangerschaftswochen. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 2477G, bei einer Spannweite von 1490G bis 3650G. Tabelle 5 gibt einen Überblick zum Vergleich von Kindern mit EONS (n=101), Kindern ohne EONS (n=723) und der gesamten Studienpopulation (n=824) bezüglich Gestationsalter und Geburtsgewicht.

**Tabelle 5: Vergleich von Kindern mit EONS, Kindern ohne EONS und der gesamten Studienpopulation (Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz) bezüglich GA und GG**

	Kinder mit EONS	Kinder ohne EONS	Gesamte Studienpopulation
<b>GA in vollendeten SSW</b>	34,7 ± 1,035; 35 (33 - 36)	34,1 ± 1,012; 34 (33 – 36)	34 ± 1,033; 34 (33-36)
<b>GG in G</b>	2477 ± 460; 2450 (1490–3650)	2160 ± 445; 2140 (1070–3990)	2199 ± 458; 2168 (1070–3990)

GG=Geburtsgewicht, GA=Gestationsalter, SSW=Schwangerschaftswochen,

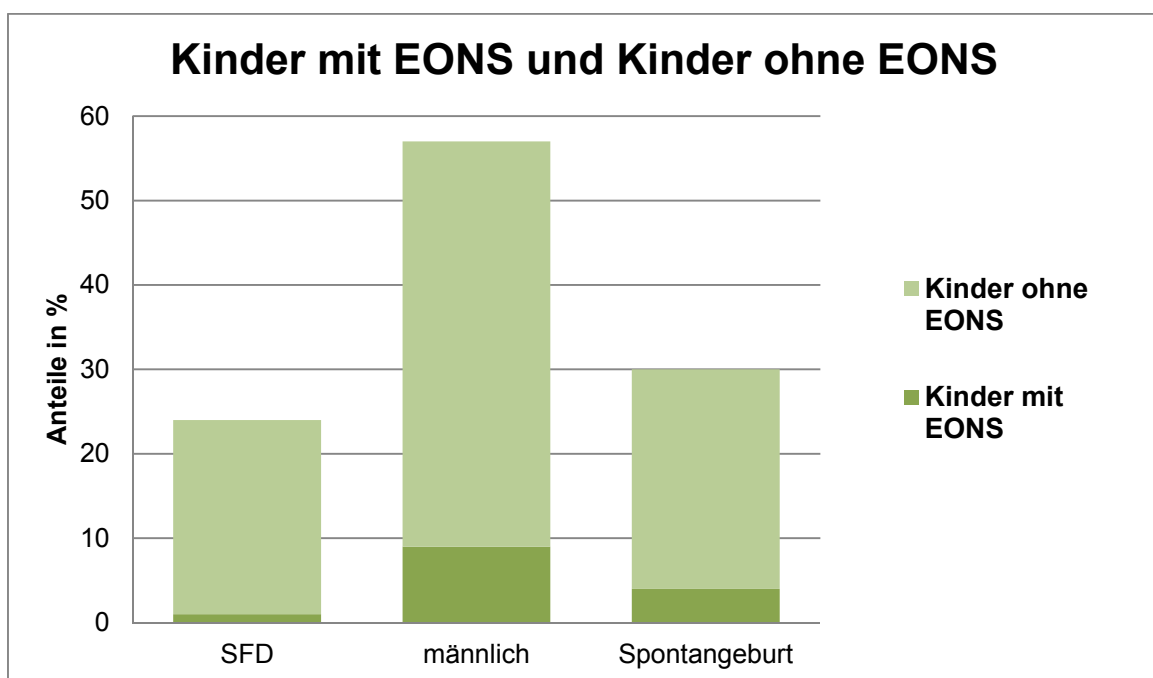
FN=Formulanahrung

Daten gegeben als Anzahl (%)

bzw. Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Spannweite)

Von allen Säuglingen, welche eine EONS erlitten, waren 12 (11,9%) small for date. 75 Kinder (74,3%) waren männlich, 26 (25,7%) weiblich. 35 (34,7%) Kinder kamen spontan und 66 (65,3%) mittels Sectio zur Welt. Abbildung 8 vergleicht die Parameter small-for-dateness, Geschlecht und Geburtsmodus der Kinder, welche eine Early-onset Sepsis erlitten und derer ohne.

**Abbildung 8: Gegenüberstellung von Kindern mit und ohne EONS (Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz) bezüglich SFD, Geschlecht und Geburtsmodus**



Daten gegeben in Prozent (%)

EONS=Early-onset Sepsis, GA=Gestationsalter, SFD=small for date,

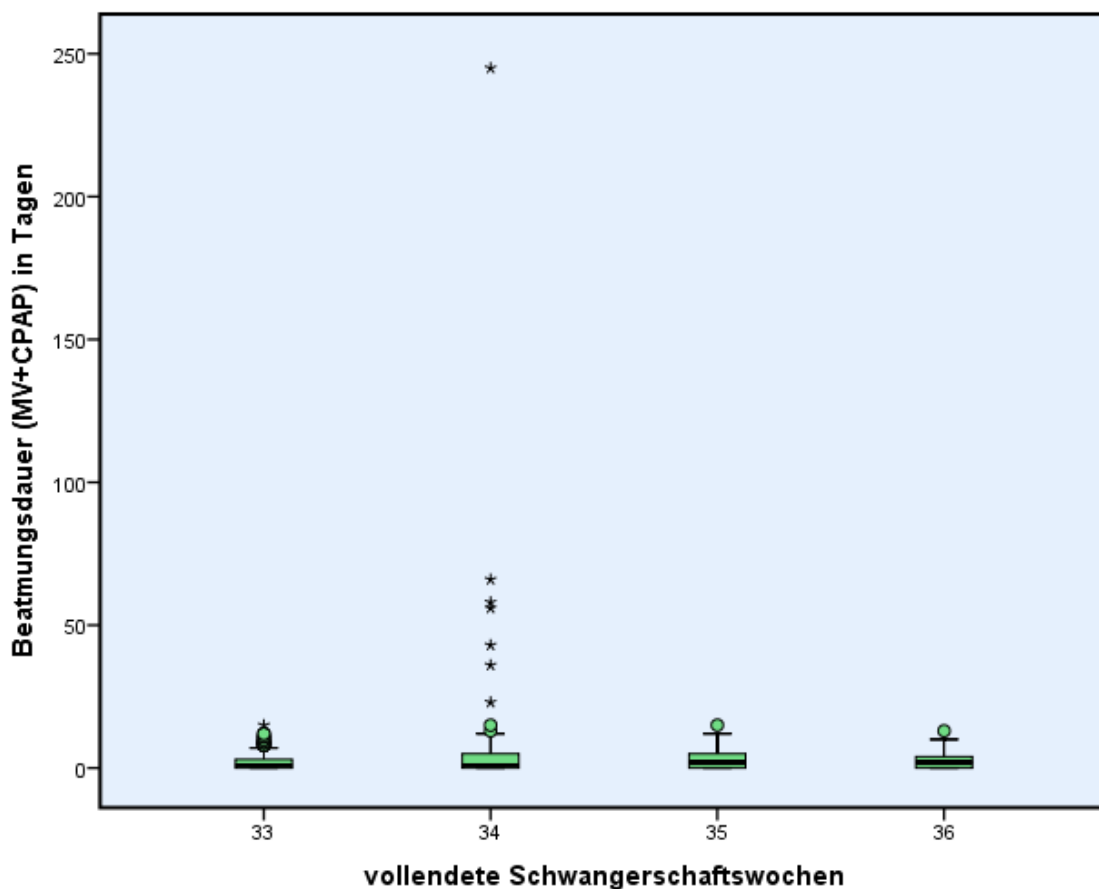
SSW=Schwangerschaftswochen

### 3.3.3 Beatmung

Für 432 Frühgeborene (52,5%) war für mindestens einen Tag eine Atemunterstützung (MV oder CPAP) nötig. Die mittlere Beatmungsdauer lag bei 3 Tagen mit einer Standardabweichung von 10 Tagen und einer Spannweite zwischen einem Tag und 245 Tagen. Der Median betrug einen Tag. Von den 432 beatmeten Kindern lag die mittlere Beatmungsdauer bei rund 6 Tagen mit einer Standardabweichung von 13 Tagen und einer Spannweite zwischen 1 und 245

Tagen. 392 Kinder (47,5%) benötigten keine oder nur über einen Zeitraum von weniger als 2 Stunden eine Atemunterstützung. Eine Veranschaulichung über die Verteilung der Beatmungstage innerhalb der Gestationswochen findet sich in Abbildung 9.

**Abbildung 9: Boxplot zur Beatmungsdauer der Studienpopulation (Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz) in Tagen nach GA in vollendeten SSW (33 vs. 34 vs. 35 vs. 36 SSW)**



GA=Gestationsalter, SSW=Schwangerschaftswochen

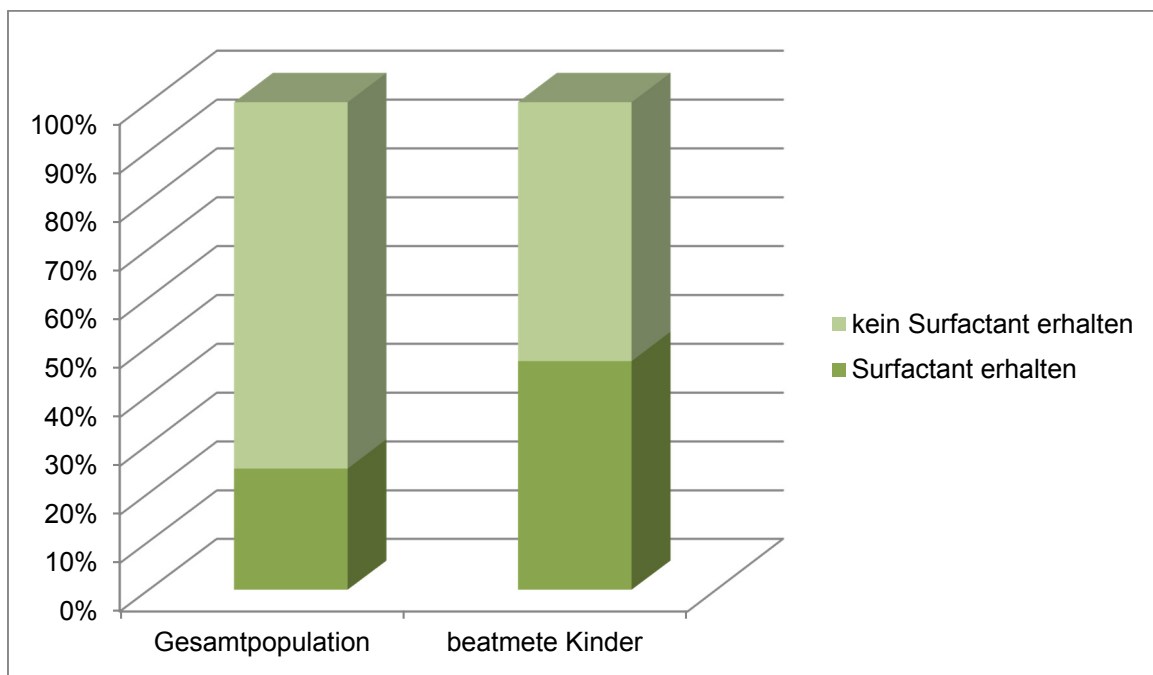
### 3.3.4 Surfactant

205 Neugeborene (24,88%) erhielten mindestens einmal Surfactant, 619 (75,12%) nicht.

Von den 432 beatmeten Frühgeborenen (52,4% der Gesamtpopulation) erhielten 203 (47%) mindestens einmal Surfactant. Abbildung 10 gibt eine

Gegenüberstellung der Gesamtpopulation und der Gruppe der beatmeten Kinder sowie die jeweiligen Anteile der Kinder, die mindestens einmal Surfactant erhielten.

**Abbildung 10: Säulendiagramm zur Anzahl der Kinder, welche Surfactant erhielten. Vergleich der gesamten Studienpopulation (Neugeborene mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz) vs. beatmete Kinder**



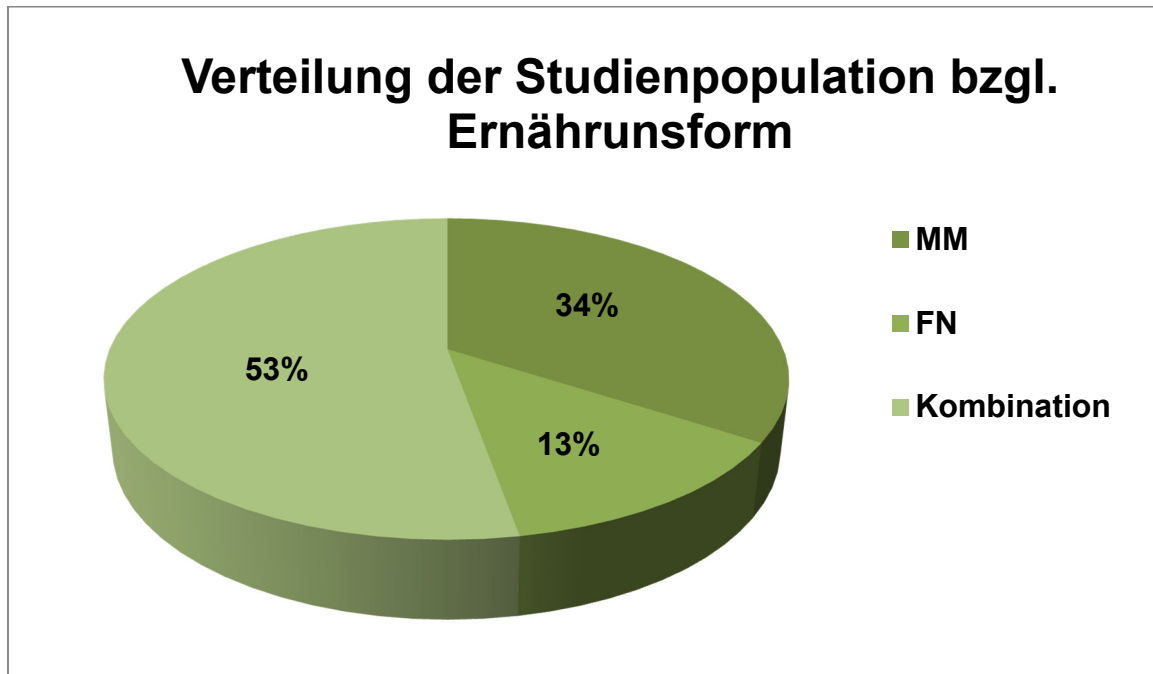
Daten gegeben in Prozent (%)

GA=Gestationsalter, SSW=Schwangerschaftswochen

### 3.3.5 Ernährung

280 (33,99%) der Kinder wurden ausschließlich mit Muttermilch ernährt, 107 (12,99%) mittels Formulanahrung und 433 (52,55%) bekamen eine Kombination. Somit erhielten 713 Kinder (87%) Muttermilch. Eine graphische Darstellung dieser Daten findet sich in Abbildung 11.

**Abbildung 11: Diagramm zur prozentualen Verteilung der postnatalen Ernährungsform der Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz**



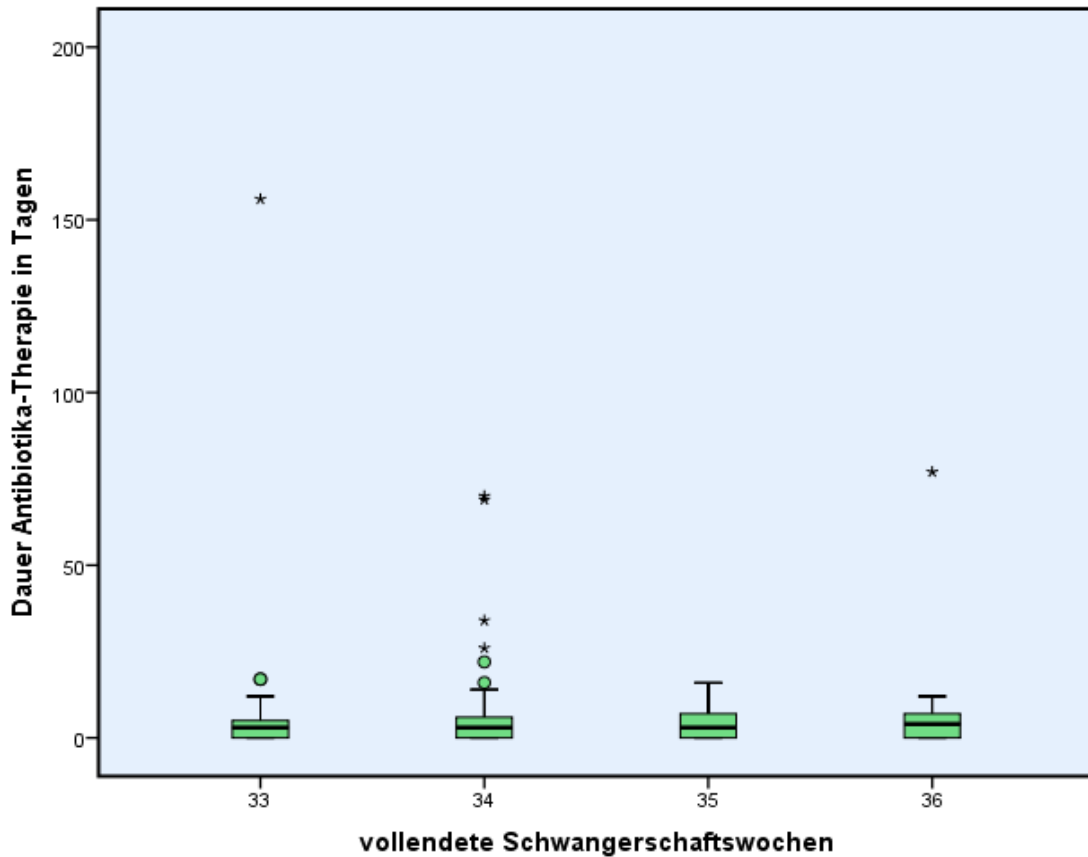
Daten gegeben als Prozent (%)

GA=Gestationsalter, SSW=Schwangerschaftswochen, MM=Muttermilch, FN=Formulanahrung

### **3.3.6 Antibiotikatherapie**

Eine antibiotische Therapie während des stationären Aufenthaltes erhielten 528 Neugeborene (70,63%). Im Mittel wurde die antibiotische Therapie für 3,94 Tage, mit einer Spannweite zwischen 1 Tag und 156 Tagen, gegeben. Abbildung 12 stellt die Antibiotikatherapiedauer in Tagen geordnet nach Gestationsalter in vollendeten SSW der untersuchten Kinder mittels Boxplot graphisch dar.

**Abbildung 12: Boxplot zur Dauer der AB-Therapie der Studienpopulation (Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz) in Tagen geordnet nach GA in vollendeten SSW (33 vs. 34 vs. 35 vs. 36 SSW)**



AB = Antibiotika; GA = Gestationsalter; SSW = Schwangerschaftswochen

### 3.3.7 Hauptdiagnosen

In nahezu allen Arztbriefen war die Frühgeburtlichkeit als Hauptdiagnose angegeben. Bei 298 (36,2%) Säuglingen wurde ein IRDS (Stadien I bis IV) als zweithäufigste Erkrankung diagnostiziert und machte zumeist auch eine Beatmung notwendig.

Andere den Respirationstrakt betreffende Diagnosen waren unter anderem ein Pneumothorax bei 14 Kindern (1,7%), oftmals zusätzlich zu einem IRDS. Bei 98 Kindern wurde eine wet lung (11,9%) dokumentiert, 12 Kinder (1,5%) hatten eine Atelektase, 2 (0,2%) eine Lungenhypoplasie und 2 (0,2%) ein Lungenemphysem. 14 (1,7%) der Kinder waren von einer Asphyxie betroffen.

### **3.3.8 NEC-Prophylaxe**

Die frühgeborenen Kinder der Studienpopulation erhielten 8058 Beutel mit *Lactobacillus casei rhamnosus*. Das entspricht 12086 Gramm.

Diese Dosierung des Probiotikums ergibt sich aus dem Geburtsgewicht, die insgesamt verabreichte Menge aus der Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

### **3.4 Komplikationen der neonatalen Intensivtherapie**

Es wurden fünf im Rahmen einer neonatalen Intensivtherapie häufig auftretende Komplikationen, erfasst: nosokomiale Sepsis (Late-onset Sepsis=LONS), Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP), nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Multiorganversagen (MODS) und Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD).

Bei insgesamt 26 Frühgeborenen, also 3,2% der gesamten Studienpopulation wurde mindestens eine der erfassten Komplikationen dokumentiert. Dabei erlitten 23 Säuglinge (88,5%) eine der aufgeführten Komplikationen, 2 (7,7%) zwei und 1 (3,8%) drei. In Tabelle 6 findet sich eine Gegenüberstellung der perinatalen Daten und den neonatalen Behandlungsdaten von den Kindern mit und ohne Komplikationen sowie deren Signifikanz. Fettgeschriebene p-Werte in der folgenden Tabelle haben einen Wert  $<0,05$ .

**Tabelle 6: Vergleich von perinatalen Daten und neonatalen Basisdaten der Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz (Kinder mit Komplikationen vs. Kinder ohne Komplikationen)**

	<b>Kinder mit mindestens einer Komplikation</b>	<b>Kinder ohne Komplikationen</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>GA in vollendeten SSW</b>	34,1 ± 0,891; 34 (33 -36)	34,2 ± 1,0; 34 (33-36)	0,306
<b>GG in G</b>	2237 ± 447; 2248 (1406-3220)	2198 ± 459; 2160 (1070-3990)	0,334
<b>SFD ja : nein</b>	3 (11,5) : 23 (88,5)	202 (25,3) : 596 (74,7)	0,055
<b>Geschlecht m : w</b>	16 (61,5) : 10 (38,5)	457 (57,3) : 341 (42,7)	0,330
<b>Geburtsmodus Spontan : Sectio</b>	11 (42,3) : 15 (57,7)	238 (29,8) : 560 (70,2)	0,086
<b>NAPh</b>	7,27 ± 0,09; 7,31 (7,03 – 7,37)	7,28 ± 0,09; 7,3 (6,6 – 7,49)	0,394
<b>Apgar-1 Wert</b>	7,5 ± 1,94; 8 (2-8)	7,79 ± 1,64; 8 (0-10)	0,191
<b>Apgar-5 Wert</b>	9,0 ± 2,0; 9 (2-10)	9,0 ± 1,0; 9 (1-10)	<b>0,035</b>
<b>Apgar-10 Wert</b>	9,1 ± 1,0; 9 (6-10)	9,3 ± 0,9; 10 (1-10)	0,105

<b>Ernährung MM : FN : Kombination</b>	12 (46,2) : 3 (11,5) : 11 (42,3)	272 (34,1) : 104 (13) : 422 (52,9)	0,104
<b>Dauer des Spitalaufenthalte s in Tagen</b>	43,96 ± 54,5; 20,5 (9-245)	18,76 ± 10,68; 17 (7-128)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Beatmet ja:nein</b>	26 (100) : 0 (0)	387 (48,5) : 411 (51,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Dauer der Beatmung in Tagen</b>	17,88 ± 47,92; 7 (0-245)	2,57 ± 4,56; 1 (0-66)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Gabe von Surfactant ja:nein</b>	3 (11,5) : 23 (88,5)	202 (25,3) : 596 (74,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Dauer der AB-Therapie in Tagen</b>	18,73 ± 30,93; 8 (5-156)	3,46 ± 4,76; 3 (0-77)	<b>&lt;0,001</b>
<b>EONS</b>	5 (19,23)	96 (12,03)	0,136

Daten gegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Spannweite)  
beziehungsweise als Anzahl (%), Signifikanz (p-Wert)

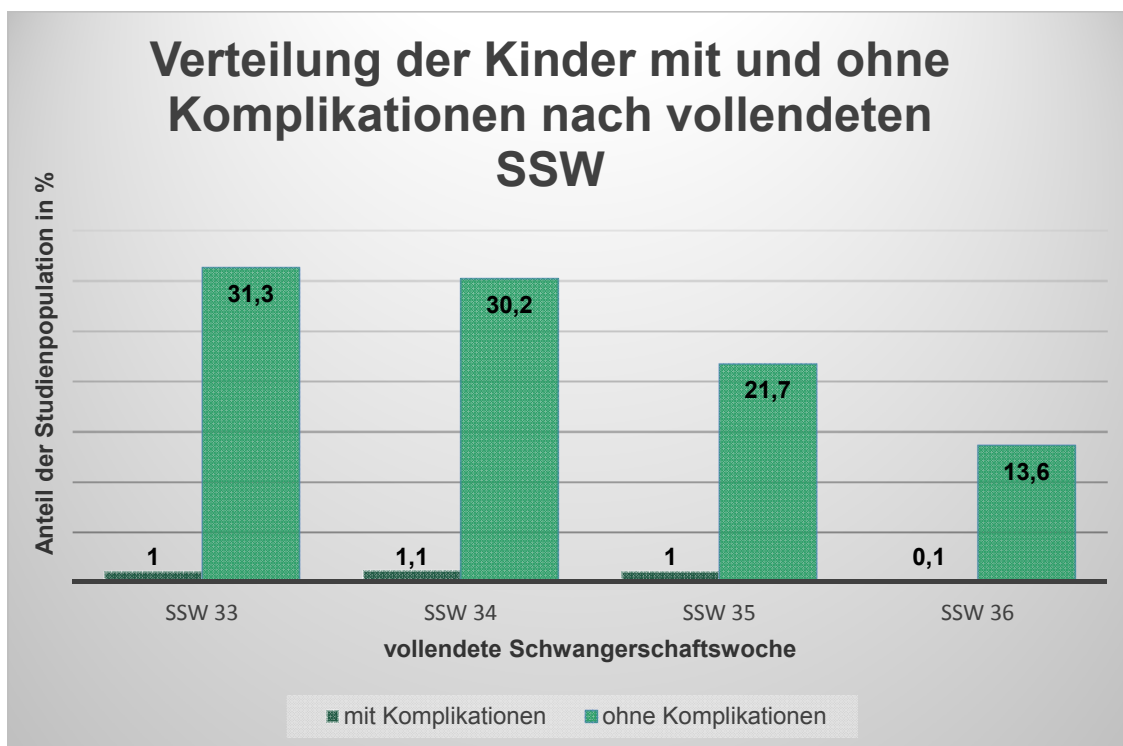
GA=Gestationsalter, SSW=Schwangerschaftswochen, SFD=small for date,

NApH=Nabelarterien pH-Wert, MM=Muttermilch, FN=Formulanahrung,

AB=Antibiotika, EONS=Early-onset Sepsis

In Abbildung 13 sind die Anteile der Kinder mit und ohne Komplikation nach vollendeten Schwangerschaftswochen geordnet. Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation.

**Abbildung 13: Verteilung der Studienpopulation (Kinder mit GA 33-36 SSW geboren im Zeitraum 2005-2015 am LKH Graz) aufgeschlüsselt nach vollendeten SSW (Kinder mit Komplikationen vs. Kinder ohne Komplikationen)**



Daten gegeben als Anzahl (%)

GA=Gestationsalter, SSW=Schwangerschaftswochen

### 3.4.1 Late-onset Sepsis

16 Frühgeborene (1,9%) erlitten eine nosokomiale Sepsis. Das Gestationsalter dieser Kinder betrug im Mittel 34 Wochen bei einer dazugehörigen Spannweite von 33+0 bis 35+6 Schwangerschaftswochen. Die betroffenen Säuglinge hatten ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 2173G mit einer Spannweite von 1406G bis 3220G. Small for date waren 2 Kinder (12,5%). 10 (62,5%) der betroffenen Kinder waren männlich, 6 weiblich (37,5%). Nur ein Kind (6,3%) hatte zusätzlich eine Early-onset Sepsis.

### **3.4.2 Ventilator-assoziierte Pneumonie**

Neun Kinder (1,1%) hatten eine Ventilator-assoziierte Pneumonie.

Im Mittel wurden sie nach 34,11 Schwangerschaftswochen geboren. Das jüngste Neugeborene wurde mit 33+1 SSW geboren, das älteste mit 36+3 SSW. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 2317G bei einer Spannweite von 1760G bis 2820G. Keines der Kinder war small for date. 6 Frühgeborene (66,7%) waren männlich, 3 (33,3%) weiblich. Im Mittel waren die Kinder insgesamt 31 Tage beatmet bei einer Standardabweichung von 80 Tagen und einer Spannweite zwischen 0 und 245 Tagen. Bei zwei Kindern (22,2%) wurde eine EONS dokumentiert.

### **3.4.3 Multiorganversagen**

Bei 5 Frühgeborenen (0,6%) kam es zu einem MODS. Die Neugeborenen wurden im Mittel nach 34,2 Schwangerschaftswochen geboren, wobei die Spannweite von 33+0 Wochen bis 35+5 Wochen reichte. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 2334G mit einer Spannweite von 1935G bis 3030G. Ein Säugling (20%) war small for date. 4 von 5 (80%) waren männlich. Drei Kinder (60%) hatten zusätzlich eine Early-onset Sepsis.

### **3.4.4 Antibiotika-assoziierte Diarrhoe**

Es hatte keines der 824 untersuchten Frühgeborenen eine Antibiotika-assoziierte Diarrhoe, obwohl rund 71% der gesamten Studienpopulation eine antibiotische Therapie erhielten.

### **3.4.5 Nekrotisierende Enterokolitis**

Ebenfalls erlitt keines der Kinder der gesamten Studienpopulation eine NEC.

### 3.4.6 Perinatale Daten der Kohorte mit Komplikationen

Tabelle 7 gibt eine Übersicht der erfassten Komplikationen der untersuchten Frühgeborenen, den perinatalen Daten (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Small-for-dateness und Geschlecht) im Vergleich zu der Kohorte ohne erfasste Komplikationen.

**Tabelle 7: GA, GG, SFD und Geschlecht der Kinder mit Komplikationen (LONS, VAP, MODS) im Vergleich zu Kindern ohne erfasste Komplikation**

	Kinder mit LONS	Kinder mit VAP	Kinder mit MODS	Kinder ohne Komplikation
<b>GA in SSW</b>	34,13 ± 0,81; 34 (33-35)	34,11 ± 1,05; 34 (33-36)	34,2 ± 0,84; 34 (33-35)	34,2 ± 1,0; 34 (33-36)
<b>GG in G</b>	2173 ± 489; 2125 (1406-3220)	2317 ± 286,5; 2330 (1760-2820)	2334 ± 426,5; 2186 (1935-3030)	2198 ± 459; 2160 (1070-3990)
<b>SFD ja : nein</b>	2 (12,5) : 14 (87,5)	0	1 (20) : 4 (80)	202 (25,3) : 596 (74,7)
<b>Geschlecht m : w</b>	10 (62,5) : 6 (37,5)	6 (66,7) : 3 (33,3)	4 (80) : 1 (20)	457 (57,3) : 341 (42,7)

Daten gegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Spannweite) beziehungsweise als Anzahl (%)

GA=Gestationsalter, SSW=Schwangerschaftswochen, GG=Geburtsgewicht, SFD=small for date, LONS=Late-onset Sepsis, VAP=Ventilator-assoziierte Pneumonie, MODS=Multiorganversagen

## 4 Diskussion

In dieser Studie an der neonatologischen Abteilung des LKH Graz wurde untersucht, ob das Auftreten von Komplikationen im Rahmen einer neonatalen Intensivtherapie bei Frühgeborenen durch eine frühzeitige Probiotikatherapie mit *Lactobacillus casei rhamnosus* reduziert werden kann. Die Studienpopulation inkludierte mäßig unreif Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 33+0 bis 36+6 Schwangerschaftswochen. Untersucht wurde das Auftreten von Antibiotika-assoziiertes Diarrhoe, nosokomialer Sepsis, Ventilator-assoziiertes Pneumonie, Multiorganversagen und nekrotisierender Enterokolitis. Auch wurden die perinatalen Basisdaten sowie die neonatalen Behandlungsdaten der Neugeborenen mit und ohne erlittene Komplikationen verglichen.

Hinsichtlich der neonatalen Basisdaten von Frühgeborenen mit und ohne Komplikationen konnte kein Unterschied verzeichnet werden. Dies ist am ehesten durch die kleine Gruppengröße zu erklären, denn insgesamt erlitten nur 3,2% (n=26) der 824 untersuchten Kinder mindestens eine der erfassten Komplikationen (AAD, LONS, VAP, MODS und NEC) im Rahmen ihrer stationären Therapie.

Dass Komplikationen, die im Rahmen einer Intensivpflege bei Neugeborenen auftreten, mit prolongierter Hospitalisierung, Beatmungsdauer und Antibiotikatherapie der Kinder einhergeht, erscheint logisch und wird bereits in zahlreichen Studien beschrieben (19, 43). Umgekehrt beschrieben Tan et al. in einer Metaanalyse unter anderem prolongierte Behandlungszeiträume und mechanische Beatmung als unabhängige Risikofaktoren, welche die Entwicklung einer Ventilator-assoziiertes Pneumonie begünstigen (23).

In zahlreichen Studien wurde festgestellt, dass nicht nur extrem und sehr unreif Frühgeborene, sondern auch die Gruppe Frühgeborener mit einem GA von  $\geq 32$  SSW im Vergleich zu Reifgeborenen ein signifikant erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko aufweist (6, 11). Mit einer Komplikationsrate von 3,2% (n=26) Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 33+0 bis 36+6 SSW im Rahmen eines mindestens sieben tägigen Intensivaufenthaltes entsprechen diese Ergebnisse in etwa anderen Studien (44, 45).

Studien, die sich mit den in dieser Arbeit erfassten Komplikationen beschäftigen sind rar. Bisherige Publikationen beschäftigen sich größtenteils mit der Gruppe Frühgeborener mit einem GA von unter 32 Wochen.

In einer retrospektiven Studie über einen Zeitraum von 5 Jahren berichten Sanghvi et al. über ein Auftreten einer LONS bei 128 (2,3%) von 5500 Neugeborenen. Es wurden Neugeborene aller Gestationswochen untersucht, die auf die NICU aufgenommen wurden (46). Abstufungen hinsichtlich Häufungen in den verschiedenen Altersgruppen oder Dauer der Intensivtherapie wurden nicht gesondert aufgeführt.

Die von Rodríguez Cervilla et al. veröffentlichte Studie analysierte das Auftreten einer LONS auf der NICU in Santiago de Compostela in Chile über einen Zeitraum von 4 Jahren. Von den 10.457 Lebendgeburten wurde eine LONS bei 36 (0,34%) mittels positiver Blutkultur nachgewiesen (47). In einer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie von Isaacs et al. in Australien und Neuseeland wurden die Daten von 24.535 Neugeborenen erhoben. Bei 3% der Kinder wurde eine Late-onset Sepsis dokumentiert (48). Auch bei diesen beiden Studien sind Früh- und Reifgeborene innerhalb der Studienkohorten nicht gesondert aufgeführt. Des Weiteren wurden in der Studie von Cervilla et al. keine LONS erfasst, wenn keine positive Blutkultur nachgewiesen wurde.

Außerhalb der in dieser Studie untersuchten Altersgruppe lassen sich folgende Daten aufführen: Innerhalb der Gruppe der Kinder mit einem GA<28 Wochen bzw. einem GG<1000G berichten Rønnestad et al. in einer prospektiven Studie in Norwegen von einer LONS-Rate von 19,7% (42); von Wang et al. wurde das Auftreten von Komplikationen im Rahmen eines Intensivaufenthaltes bei Reifgeborenen untersucht. Bei 8% wurde eine nosokomiale Sepsis dokumentiert (44).

Haroon et al. untersuchten unter anderem das Auftreten einer Sepsis bei späten Frühgeborenen (GA 35 und 36 SSW) und verglichen es mit einer Kontrollgruppe von reifgeborenen Kindern (4,9% vs. 0,3%;  $p<0,001$ ) (45).

Diese Studie inkludiert leider nur einen Teil unserer untersuchten Altersgruppe.

In einer Studie aus Taiwan von Wu et al. wurde das Auftreten einer LONS für unsere untersuchte Altersgruppe separat aufgeschlüsselt. So trat bei 1,2% der Frühgeborenen mit einem GA von 33-36 Wochen eine LONS auf (49).

Die in unserer Studie festgestellte LONS-Rate von 1,9% scheint vergleichbar bzw. niedriger als in anderen Studien, ist jedoch höher als in den Studien von Wu et al. angegeben (49).

Eine Übersicht der Ergebnisse der aufgeführten Studien ist in Tabelle 8 gegeben.

**Tabelle 8: Übersicht der LONS-Raten im Vergleich zu anderen Studien**

<b>Altersgruppe in SSW</b>	<b>Alle GW</b>	<b>&lt;28 SSW</b>	<b>35, 36</b>	<b>≥37</b>	<b>33-36</b>	<b>diese Studie</b>
<b>LONS-Rate in %</b>	0,34; 2,3; 3	19,7	4,9	0,3; 8	1,2	1,9

LONS=Late-onset Sepsis, SSW=vollendete Schwangerschaftswochen,  
GW=Gestationswochen

Kermovant-Duchemin et al. evaluierten in einer retrospektiven Kohortenstudie über einen Zeitraum von sechs Jahren 3800 Neugeborene, die auf eine neonatologische Intensivstation aufgenommen wurden und erfassten eine MODS-Rate von 1,3% (33). Abstufungen hinsichtlich Häufung in den verschiedenen Altersgruppen der Neugeborenen, Unterschiede bei Reif- und Frühgeborenen oder die Dauer der Intensivtherapie wurden nicht aufgeführt.

In einer Studie von Wang et al. wurde das Auftreten von Komplikationen im Rahmen eines Intensivaufenthaltes bei Reifgeborenen mit einer Rate von 16% beschrieben (44). Es wurden bei dieser Studie ausschließlich reifgeborene Kinder eingeschlossen. Insgesamt gibt es sehr wenige Studien, die die MODS-Raten bei Neu- oder sogar Frühgeborenen untersuchen. Zumeist handelt es sich um nicht repräsentative Studienpopulationen von weniger als 50 Patientinnen und Patienten, gemischte Kohorten mit schweren IRDS und Sepsis, oder pädiatrische Studien, die die Neugeborenen nicht als separate Gruppe aufführen (26). So können wir nur annehmen, dass die MODS-Rate in unserer Studie mit 0,6% (n=5) als niedrig zu bezeichnen ist. Eine Übersicht der Ergebnisse der aufgeführten Studien ist in Tabelle 9 aufgeführt.

**Tabelle 9: Übersicht der MODS-Raten im Vergleich zu anderen Studien**

<b>Altersgruppe</b>	<b>Alle GW</b>	<b>Reifgeborene</b>	<b>diese Studie</b>
<b>MODS-Rate in %</b>	1,3	16	0,6

MODS=Multiorganversagen, GW=Gestationswochen

In einer Studie über die Entwicklung einer Ventilator-assoziierten Pneumonie berichten Apisarnthanarak et al. über eine Rate von 28,3% bei Frühgeborenen mit einem GA<28 Wochen (50). Eine VAP-Rate bei älteren Frühgeborenen wird leider nicht aufgeführt.

In einer retrospektiven Kohortenstudie berichten Yuan et al. über eine VAP-Rate von 20,1% aller auf der NICU aufgenommen Neugeborenen (43). Zhu et al. stellten in einer retrospektiven Kohortenstudie sogar eine VAP-Rate von 41,7% der intensivgepflegten Neugeborenen fest (51). Lee et al. untersuchten in einer 5-jährigen Studie am Kaoshing Medical University Hospital Neugeborene, die auf die NICU aufgenommen und mechanisch beatmet wurden. 13,2% der aufgenommenen Kinder erlitten eine VAP. Das mittlere Gestationsalter dieser Studienpopulation betrug  $27,1 \pm 2,3$  Wochen (52). Leider wird in diesen drei Studien keine Aufschlüsselung der verschiedenen Gestationswochen angegeben, sodass nur bedingt Vergleiche angestellt werden können. Bei Lee et al. zumindest handelt es sich um eine wesentlich jüngere Studienpopulation.

In einer prospektiven Kohortenstudie am St. Louis Children's Hospital von Elward et al. wurde das Auftreten einer VAP auf der pädiatrischen Intensivstation (PICU) über einen Zeitraum von 9 Monaten untersucht. Inkludiert wurden Kinder bis zum vollendeten 18. Lebensjahr, exkludiert wurden alle Kinder, die auf die NICU aufgenommen wurden. 3,2% der Kinder auf der PICU beatmeten Kinder entwickelten eine VAP (53). Da in dieser Studie alle auf die NICU aufgenommenen Kinder ausgeschlossen wurden, soll diese Studie zur Anschauung der VAP-Raten auf einer Pädiatrischen Intensivstation dienen.

In einer 10-monatigen prospektiven Untersuchung am Zagazig University Hospital in Ägypten stellten Badr et al. ein Auftreten einer VAP bei 32 von 56 mechanisch

beatmeten Neugeborenen (57%) mit einem Gestationsalter von  $\geq 28$  Wochen fest. Ihr mittleres GG betrug 1500G (mit einer SD von 870G), das mittlere Alter betrug 33,6 Wochen und ist somit vergleichbar mit dem mittleren Gestationsalter unserer Studienpopulation (54). Das GG aber liegt in unserer Studie mit knapp 2200G deutlich über dem mittleren GG der Gruppe von Badr et al., sodass das GG als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer VAP wohl bestätigt werden kann (23).

In unserer Studie wurde bei 1,1% (n=9) der Studienpopulation (n=824) eine VAP diagnostiziert. Bezogen auf die Gruppe der beatmeten Kinder (n=432) entspricht das einer VAP-Rate von 2,1%. Ein Vergleich ist aufgrund der verschiedenen Populationsgruppen schwierig. Denn auch zum Auftreten einer VAP sind Studien, die die Entwicklung einer VAP innerhalb der Gruppe der Frühgeborenen mit einem GA  $> 32$  SSW untersuchen, rar. Jedoch erscheint uns eine VAP-Rate von 1,1% im Vergleich mit anderen Studienpopulationen sehr niedrig.

**Tabelle 10: Übersicht der VAP-Raten im Vergleich zu anderen Studien**

Altersgruppe in SSW	Alle GW	PICU	<28	$\geq 28$	diese Studie
VAP-Rate in %	20,1; 41,7; 13,2	3,2	28,3	57	2,1

VAP=Ventilator-assoziierte Pneumonie, GW=Gestationswochen,  
SSW=vollendete Schwangerschaftswochen

Die Inzidenz der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe variiert zwischen 5% und 39% mit einem erhöhten Risiko bei hospitalisierten Patient\*innen (55). Kuehn et al. analysierten bei Kindern AAD-Raten von 19,8%, 8,1% und 1,2% für Amoxicillin-Clavulansäure, Amoxicillin und Penicillin V. Untersucht wurden Kinder von 0 bis 18 Jahren (56). Das Auftreten von AAD bei Neu- oder gar Frühgeborenen oder die Anwendung von Gentamycin wurden nicht untersucht.

In unserer Studie wurden knapp 71% (n=528) der untersuchten Frühgeborenen antibiotisch behandelt. Im Mittel wurden die Antibiotikatherapie vier Tage verabreicht, wobei die Spannweite zwischen einem Tag und 156 Tagen lag. Trotz

dieser oft sehr langen Behandlung mit Antibiotika erlitt keines der untersuchten Kinder eine AAD, was vermuten lässt, dass unser präventives antiinfektives Behandlungsschema wirksam ist.

Altman et al. stellten eine NEC-Rate von 0,6% bei Frühgeborenen mit einem GA von 30+0 bis 34+6 Wochen fest. Diese Studienpopulation war somit etwas jünger als in dieser Studie und berücksichtigte die Gruppe der späten Frühgeborenen nicht (57). Escobar et al. untersuchten dieselbe Altersgruppe von Neugeborenen, beschreiben jedoch mit 1,9% eine höhere NEC-Rate (58).

Mit einer Studienpopulation von 697 Kindern untersuchten Vachharajani et al. eine ähnlich große Gruppe. Es wurden alle Neugeborenen mit einem GA  $\geq 34$  Wochen in die Studie miteinbezogen. Auch hier erlitt ebenfalls keines der Neugeborenen eine NEC, es wurden jedoch nur Kinder nach chirurgischer Intervention inkludiert (59). Ein chirurgischer Eingriff war in dieser Studie kein Einschlusskriterium.

Da in dieser Studie keines der untersuchten Kinder eine NEC erlitt, können wir davon ausgehen, dass die prophylaktische antiinfektive Therapie wirksam ist.

In der prospektiven Placebo-kontrollierten Studie zu Komplikationen im Rahmen eines NICU-Aufenthaltes von Wang et al. wurde das Auftreten von Komplikationen im Rahmen eines Intensivaufenthaltes bei Reifgeborenen untersucht. Eine Gruppe erhielt Probiotika, die Placebogruppe erhielt die Standardmedikation. Es konnte eine Reduktion innerhalb der Probiotikagruppe festgestellt werden: LONS (8% vs. 4%), MODS (16% vs. 6%), nosokomialer Pneumonie (36% vs. 16%), NEC (6% vs. 4%) und AAD (10% vs. 6%), wobei nur die MODS und Pneumonie betreffend eine Signifikanz zu erkennen war (44). Damit wurde eine Wirksamkeit bei reifgeborenen Kindern demonstriert. Frühgeborene wurden in einer Metaanalyse von Olsen et al. mit einer Studienpopulation von insgesamt 10.800 Frühgeborenen untersucht. Diese Studie beschreibt bei Frühgeborenen, welche Probiotika erhielten, eine signifikant niedrigere Inzidenz für NEC und Mortalität. Kein Effekt war in Bezug auf das Auftreten einer Sepsis zu erkennen. Die Probiotikagruppe bestand aus 5144 und die Kontrollgruppe aus 5656 Kindern (41). Eine Verteilung auf die verschiedenen Gestationswochen der Frühgeborenen war leider nicht gegeben.

Auch in einer weiteren Studie von Wang et al. wurden Neugeborene in eine Probiotikagruppe und eine Placebogruppe unterteilt. Es konnten deutlich reduzierte Inzidenzen bei Nosokomialer Pneumonie (18% vs. 36%) und MODS (6% vs. 16%) festgestellt werden ( $p < 0,05$ ). Die Probiotikagruppe zeigte signifikant höhere IgA-Konzentrationen ( $p < 0,05$ ). Auch in Bezug auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes zeigten sich positive Ergebnisse ( $13 \pm 3,5$  Tage vs.  $15,8 \pm 5,3$  Tage;  $p < 0,05$ ). In Bezug auf Sepsis und NEC konnten jedoch keine Unterschiede analysiert werden. Es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf (44). Leider ist in dieser Studie ebenfalls keine Verteilung bezüglich des Gestationsalters der Kinder beschrieben.

Eine randomisiert kontrollierte Studie von Szaewska et al. zeigte, dass Probiotika in der Prävention einer AAD bei gesunden Kindern bereits effektiv eingesetzt werden. Das Risiko nach begonnener Antibiotikatherapie eine AAD zu erleiden lag für die Placebogruppe deutlich höher als für die Kinder, die zusätzlich ein Probiotikum erhielten (11,9% vs. 28,5%) (60). Arvola et al. untersuchten ebenfalls die Wirkung von Probiotika auf die Entwicklung einer AAD. Es wurden 119 Kinder mit einem Alter von 3 Monaten bis 5 Jahren untersucht. Die Inzidenz einer AAD in der Probiotikagruppe war mit 5% deutlich niedriger als die der Placebogruppe mit 16% (39). Keine dieser Studien beschreibt die Inzidenzen einer AAD bei Frühgeborenen.

In Hinblick auf die Art des Probiotikums sind sich einige Studien einig, dass Mischkulturen aus mehreren Stämmen der Mikroorganismen die effektivste Strategie für eine präventive NEC-Behandlung und die Senkung der Mortalitätsrate bei Neugeborenen ist (35, 61). Doch trotz der bereits beschriebenen positiven Auswirkungen von Probiotika (zum Beispiel bei der Prävention von AAD, NEC und sogar der Senkung der Mortalitätsrate (32)), gibt es noch viele Fragen zu beantworten. Die Wahl der effektivsten Bakterienstämme, die geeignete Dauer und Dosierung, sowie die Frage der genauen Indikation einer vorbeugenden Probiotikatherapie stehen dabei wohl im Zentrum der Diskussion (32, 35, 41, 62).

Genaue Daten über die bestgeeignetsten Bakterienstämme und den optimalen Zeitpunkt der Probiotikagabe gibt es noch nicht und werden momentan noch viel diskutiert (41, 62).

Ebenfalls die praktische Umsetzung einer standardisierten Probiotikatherapie gilt es nicht aus den Augen zu verlieren. Denn auch wenn die bisherigen Zusammensetzungen der verwendeten Probiotika in einigen Studien als sicher galten, ist noch nicht klar, ob diese auch nach pharmazeutischen Standards reproduzierbar sind. Zudem gibt es bisher noch keine internationalen Standards nach gesetzlichen Richtlinien zur Herstellung probiotischer Produkte (30, 32, 41).

#### **4.1 Limitationen**

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Der Evidence-based Medicine zufolge ist diese Studienform der prospektiven Datenanalyse unterlegen.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit besteht in der Tatsache, dass alle erhobenen Daten von der Dokumentation zahlreicher Personen abhängig waren. Sämtliche für diese Studie herangezogenen Daten beruhen auf der Dokumentation durch behandelnde Ärztinnen und Ärzte. Es kann davon ausgegangen werden, dass alles ausführlich und sorgfältig dokumentiert und damit die tatsächlichen Gegebenheiten auf der NICU des LKH Graz dargestellt wurden. Nicht auszuschließen ist jedoch, dass hier eine Fehlerquelle vorliegt. Trotz großer Sorgfalt bei der Erhebung, Berechnung und Analyse der Daten können auch hier Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Einen weiteren limitierenden Faktor stellt die kleine Gruppengröße der Kinder mit aufgetretenen Komplikationen dar, sodass der Vergleich der perinatalen Basis- sowie der neonatalen Behandlungsdaten innerhalb der Studienpopulation nur bedingt möglich war. Auch das Fehlen einer Kontrollgruppe erschwerte die Interpretation der erhobenen Daten. Diese wurde aufgrund von ethischen Überlegungen ausgeschlossen, da die multimodale, antiinfektive Behandlung insgesamt in einer sehr niedrigen Komplikationsrate resultierte.

Es existieren einige Studien zu Komplikationsraten von vergleichbaren Altersgruppen. Jedoch ist die Datenlage für die Gruppe der Frühgeborenen mit einem GA > 32 Wochen noch rar. Dadurch gestaltete sich der Vergleich in der Literatur schwierig. Oftmals mussten zum Vergleich Studien, die Neugeborene anderer Gestationswochen, Reifgeborene, Kinder- und Jugendliche oder auch Erwachsene untersuchten herangezogen werden.

## 4.2 Konklusion

In dieser retrospektiven Datenanalyse konnte die Hypothese, dass die präventive frühzeitige Probiotikagabe mit *Lactobacillus casei rhamnosus* das Auftreten von Komplikationen im Rahmen einer neonatalen Intensivtherapie bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 33+0 bis 36+6 Schwangerschaftswochen reduzieren kann, nicht eindeutig bestätigt werden.

Durch das Fehlen einer Vergleichsgruppe ohne präventive Probiotikagabe (Placebogruppe) kann zwar keine Aussage über eine tatsächliche Reduktion der Komplikationsrate getroffen werden. Jedoch zeigte das standardisierte antiinfektive Behandlungsschema zur Prävention von vordefinierten Komplikationen im Vergleich mit der Literatur eine niedrige Komplikationsrate. Alle in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass das antiinfektive Behandlungsschema bereits gute Wirkungen zeigt.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl an Frühgeborenen mit Komplikationen im Rahmen ihrer Intensivtherapie konnten bezüglich der perinatalen Daten keine signifikanten Ergebnisse erarbeitet werden. Auch konnte aufgrund der geringen Komplikationsrate keine Aussage über die einzelnen Gestationswochen getroffen werden. Eine Signifikanz zeigten aber die neonatalen Basisdaten: Frühgeborene mit Komplikationen hatten längere Krankenhausaufenthalte, längere Antibiotikatherapiedauern und wurden öfter sowie länger beatmet.

## 5 Literatur

1. Althabe F. Born too soon: The global action report on preterm birth. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012. Verfügbar unter: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/born\\_too\\_soon/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/).
2. Deutsches Ärzteblatt. Globale Zunahme der Frühgeburten. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/50450/Globale-Zunahme-der-Fruehgeburten>.
3. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17(3):120–5. doi: 10.1016/j.siny.2012.01.007.
4. Gouyon J-B, Iacobelli S, Ferdynus C, Bonsante F. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17(3):146–52. doi: 10.1016/j.siny.2012.01.015.
5. Raju TNK, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118(3):1207–14. doi: 10.1542/peds.2006-0018.
6. Boyle JD, Boyle EM. Born just a few weeks early: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98(1):F85-8. doi: 10.1136/archdischild-2011-300535.
7. Engle WA. A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):2–7. doi: 10.1053/j.semperi.2006.01.007.
8. Engle WA. A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):2–7. doi: 10.1053/j.semperi.2006.01.007.
9. Behrman RE, Butler AS, Hrsg. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington (DC); 2007.
10. Darcy AE. Complications of the late preterm infant. *J Perinat Neonatal Nurs* 2009; 23(1):78–86. doi: 10.1097/JPN.0b013e31819685b6.
11. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics* 2008; 121(2):e223-32. doi: 10.1542/peds.2006-3629.
12. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2010; 126(1):115–28. doi: 10.1542/peds.2009-1381.
13. Natarajan G, Shankaran S. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *Am J Perinatol* 2016; 33(3):305–17. doi: 10.1055/s-0035-1571150.
14. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010; 304(4):419–25. doi: 10.1001/jama.2010.1015.

15. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Embryologie: Entwicklungsstadien - Frühentwicklung - Organogenese - Klinik. 6. Aufl. München: Elsevier, Urban et Fischer; 2013.
16. Bancalari E, Polin RA. The newborn lung. 1st ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008. (Neonatology questions and controversies). Verfügbar unter: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=445562>.
17. Sadler TW, Langman J, Drews U. Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 10., korrigierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2003.
18. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129(4):607–13.
19. Petdachai W. Ventilator-associated pneumonia in a newborn intensive care unit. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35(3):724–9.
20. Jain L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure! *Am J Perinatol* 2008; 25(2):75–8. doi: 10.1055/s-2007-1022471.
21. Marcdante KJ, Kliegman R, Hrsg. Nelson essentials of pediatrics. Eighth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
22. Afjeh SA, Sabzehei MK, Karimi A, Shiva F, Shamshiri AR. Surveillance of Ventilator-associated Pneumonia in a Neonatal Intensive Care Unit: Characteristics, Risk Factors, and Outcome. *Archives of Iranian Medicine* 2012; (9):568–71. Verfügbar unter: <http://www.ams.ac.ir/AIM/NEWPUB/12/15/9/0012.pdf>.
23. Tan B, Zhang F, Zhang X, Huang Y-L, Gao Y-S, Liu X et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Pediatr* 2014; 173(4):427–34. doi: 10.1007/s00431-014-2278-6.
24. Kliegman R, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. Edition 20. Philadelphia: Elsevier; 2016. (Volume 1).
25. Schüller SS, Kramer BW, Villamor E, Spittler A, Berger A, Levy O. Immunomodulation to Prevent or Treat Neonatal Sepsis: Past, Present, and Future. *Front Pediatr* 2018; 6:199. doi: 10.3389/fped.2018.00199.
26. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol* 2010; 37(2):439–79. doi: 10.1016/j.clp.2010.04.002.
27. Lissauer T, Fanaroff AA, Hrsg. Neonatologie. 1. Aufl. Bern: Huber; 2013. (Programmbereich Medizin).
28. Mayatepek E. Pädiatrie: Mit 327 Tabellen ; [Online-Zugang + interaktive Extras [www.studentconsult.de](http://www.studentconsult.de)]. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer; 2007.
29. Ulas T, Pirr S, Fehlhaber B, Bickes MS, Loof TG, Vogl T et al. S100-alarmin-induced innate immune programming protects newborn infants from sepsis. *Nature Immunology* 2017; 18:622 EP -. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3745>.
30. Bernardo WM, Aires FT, Carneiro RM, Sá Fpd, Rullo VEV, Burns DA. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a

- systematic review and meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89(1):18–24. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.02.004.
31. Alberda C, Gramlich L, Meddings J, Field C, McCargar L, Kutsogiannis D et al. Effects of probiotic therapy in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3):816–23. doi: 10.1093/ajcn/85.3.816.
  32. Deshpande G, Jape G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics in preterm neonates in low-income and medium-income countries: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2017; 7(12). doi: 10.1136/bmjopen-2017-017638.
  33. Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(2):186–91. doi: 10.1097/PCC.0b013e31816689a8.
  34. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011; 364(3):255–64. doi: 10.1056/NEJMra1005408.
  35. Aceti A, Gori D, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, Fantini MP et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* 2015; 41. doi: 10.1186/s13052-015-0199-2.
  36. Bertelsen RJ, Jensen ET, Ringel-Kulka T. Use of probiotics and prebiotics in infant feeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30(1):39–48. doi: 10.1016/j.bpg.2016.01.001.
  37. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12):CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
  38. Ciliborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev* 2012; 88 Suppl 1:S41-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.12.027.
  39. 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; 104(5):e64.
  40. Turck D, Bernet J-P, Marx J, Kempf H, Giard P, Walbaum O et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37(1):22–6.
  41. Olsen R, Greisen G, Schrøder M, Brok J. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Neonatology* 2016; 109(2):105–12. doi: 10.1159/000441274.
  42. Rønnestad A, Abrahamsen TG, Medbø S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen PI et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics* 2005; 115(3):e269-76. doi: 10.1542/peds.2004-1833.
  43. Yuan T-M, Chen L-H, Yu H-M. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. *J Perinat Med* 2007; 35(4):334–8. doi: 10.1515/JPM.2007.065.

44. Wang Y, Gao L, Zhang Y-h, Shi C-s, Ren C-m. Efficacy of probiotic therapy in full-term infants with critical illness. *Asia Pac J Clin Nutr* 2014; 23(4):575–80. doi: 10.6133/apjcn.2014.23.4.14.
45. Haroon A, Ali SR, Ahmed S, Maheen H. Short-term neonatal outcome in late preterm vs. term infants. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24(1):34–8.
46. Sanghvi KP, Tudehope DI. Neonatal bacterial sepsis in a neonatal intensive care unit: a 5 year analysis. *J Paediatr Child Health* 1996; 32(4):333–8.
47. Rodríguez Cervilla J, Fraga JM, García Riestra C, Fernández Lorenzo JR, Martínez Soto I. Sepsis neonatal: indicadores epidemiológicos en relación con el peso del recién nacido y el tiempo de hospitalización. *An Esp Pediatr* 1998; 48(4):401–8.
48. 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; 32(2):158–61.
49. Wu J-H, Chen C-Y, Tsao P-N, Hsieh W-S, Chou H-C. Neonatal Sepsis: A 6-Year Analysis in a Neonatal Care Unit in Taiwan. *Pediatrics & Neonatology* 2009; 50(3):88–95. doi: 10.1016/S1875-9572(09)60042-5.
50. 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; 112(6 Pt 1):1283–9.
51. Zhu X-L, Zhao L, Yang J-C, Chen X, Wu X-H. Etiology and high risk factors of neonatal ventilator-associated pneumonia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2007; 9(6):549–52.
52. Lee P-L, Lee W-T, Chen H-L. Ventilator-Associated Pneumonia in Low Birth Weight Neonates at a Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Observational Study. *Pediatr Neonatol* 2017; 58(1):16–21. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.10.014.
53. Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes. *Pediatrics* 2002; 109(5):758–64.
54. Badr MA, Ali YF, Albanna EAM, Beshir MR, Amr GE. Ventilator Associated Pneumonia in Critically-Ill Neonates Admitted To Neonatal Intensive Care Unit, Zagazig University Hospitals. *Iran J Pediatr* 2011; 21(4):418–24.
55. Friedman G. The role of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41(4):763–79. doi: 10.1016/j.gtc.2012.08.002.
56. Kuehn J, Ismael Z, Long PF, Barker CIS, Sharland M. Reported rates of diarrhea following oral penicillin therapy in pediatric clinical trials. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20(2):90–104. doi: 10.5863/1551-6776-20.2.90.
57. Altman M, Vanpée M, Cnattingius S, Norman M. Neonatal morbidity in moderately preterm infants: a Swedish national population-based study. *J Pediatr* 2011; 158(2):239-44.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.047.
58. 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; 91(4):F238-44. doi: 10.1136/adc.2005.087031.

59. Vachharajani AJ, Dawson JG. Short-term outcomes of late preterms: an institutional experience. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48(4):383–8. doi: 10.1177/0009922808324951.
60. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149(3):367–72. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.053.
61. Chang H-Y, Chen J-H, Chang J-H, Lin H-C, Lin C-Y, Peng C-C. 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; 12(2):e0171579. doi: 10.1371/journal.pone.0171579.
62. Aceti A, Beghetti I, Maggio L, Martini S, Faldella G, Corvaglia L. Filling the Gaps: Current Research Directions for a Rational Use of Probiotics in Preterm Infants. *Nutrients* 2018; 10(10). doi: 10.3390/nu10101472. p.241-246

## 6 Anhang

**Tabelle 11: Seitenverweise der „STROBE Statement-Checklist of cohort studies“ in der Diplomarbeit**

	Item No	Diplomarbeit Seitenverweis
<b>Title and abstract</b>		
	1 a) und 1b)	iii – iv
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	1 – 22
Objectives	3	1, 22
<b>Methods</b>		
Study design	4	iii und 23
Setting	5	23 – 27
Participants	6	23
Variables	7	24 – 27
Data sources/measurements	8	23
Bias	9	54
Study size	10	29
Quantitative variables	11	27, 28
Statistical methods	12 a) 12 b) 12 c) 12 d) 12 e)	27, 28 27, 28 29 23 – 27 nicht zutreffend
<b>Results</b>		
Participants	13 a), b), c)	29
Descriptive data	14 a), b), c)	30 – 41
Outcome data	15	41*
Main results	16 a), b), c)	30 - 46
Other analyses	17	41 – 46
<b>Discussion</b>		
Key results	18	54, 55
Limitations	19	54
Interpretation	20	52 – 54
Generalisability	21	47 – 54
<b>Other information</b>		
Funding	22	nicht zutreffend

\*„zeitlicher Verlauf“ nicht zutreffend