

Diplomarbeit

**EFFEKT DER PROBIOTIKATHERAPIE MIT
LACTOBACILLUS CASEI RHAMNOSUS ZUR
VERMEIDUNG VON KOMPLIKATIONEN BEI
INTENSIVGEPFLEGTEN FRÜHGEBORENEN MIT 23
BIS 32 SCHWANGERSCHAFTSWOCHEN**
Eine retrospektive Kohortenstudie an der Neugeborenen-
Intensivstation im Zeitraum 2005 bis 2015

eingereicht von

Christiane Hofer

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

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

Dr. med. univ. Stefan Kurath-Koller

Graz, am 29.05.2019

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 29.05.2019

Christiane Hofer eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Der größte Dank gilt meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch für die Bereitstellung des interessanten Themas sowie die freundliche Hilfe bei allen Fragen und Unklarheiten während der Erstellung meiner Diplomarbeit.

Bei den Sekretärinnen der Neonatologie möchte ich mich ebenfalls für die Unterstützung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, ohne deren finanzielle und motivierende Unterstützung mein Studium nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt möchte ich mich noch bei allen Freunden bedanken, die mir während meines Studiums und des Schreibens meiner Diplomarbeit zur Seite gestanden sind.

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Aufenthalt auf der Intensivstation kann insbesondere bei sehr unreifen Frühgeborenen durch Krankheiten wie nekrotisierende Enterokolitis, late-onset Sepsis, Ventilator-assoziierte Pneumonie multiple organ dysfunction syndrome oder Antibiotika-assoziierte Diarrhoe verkompliziert werden. Probiotika können ein wichtiger Ansatz zur Prophylaxe sein. Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob eine frühzeitige Probiotikatherapie einige dieser Komplikationen vorbeugen kann.

Studienpopulation und Methoden: Die Daten (Gestationsalter, Geburtsgewicht, small for dateness, Geschlecht, Geburtsmodus, Nabelarterien PH-Wert, Apgar Score, Krankenhausaufenthaltsdauer, Beatmungsdauer, Surfactantgabe, Dauer der Antibiotikatherapie, Ernährung, Hauptdiagnosen, Auftreten von late-onset Sepsis, nekrotisierender Enterokolitis (NEC), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP), Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD), Keimnachweis bei Auftreten einer late-onset Sepsis, Geburtsjahr) von allen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 23 bis 32 Schwangerschaftswochen, die im Zeitraum von 2005 bis 2015 am LKH Graz mindestens 7 Tage intensivgepflegt wurden, wurden retrospektiv aus openMedocs und den Karteikarten erhoben und mit Microsoft Excel 2010 und IBM SPSS Statistics 25 statistisch ausgewertet. Alle Kinder erhielten eine NEC- und Soor-Prophylaxe mit Lactobacillus casei rhamnosus, Gentamicin und Nystatin. Die Raten an late-onset Sepsis, NEC, MODS, VAP und AAD wurden mit Daten aus der Literatur verglichen.

Ergebnisse: 173 Kinder (14.7%) der 1169 Kinder hatten mindestens eine der erfassten Komplikationen (late-onset Sepsis, NEC, MODS, VAP, AAD). 141 Kinder (12.1%) hatten eine late-onset Sepsis. In keinem Fall war ein Lactobacillus in einer Blutkultur oder einem Abstrich nachweisbar. 31 Kinder (2.7%) hatten eine VAP (1.6 pro 1000 Beatmungstage), 32 Kinder (2.7%) ein MODS, 11 Kinder (0.9%) eine NEC und kein Kind eine AAD. Signifikante Unterschiede zwischen den Kindern mit Komplikationen und denen ohne Komplikationen ergaben sich beim Gestationsalter (Mittelwert 27+2 vs. 30+1 SSW, $p < 0.001$), bei Geburtsgewicht (Mittelwert 955 vs. 1395g, $p < 0.001$), bei der Rate an small for date Kindern (25 vs. 16%, $p = 0.004$), beim Apgar-Score nach einer, fünf und zehn Minuten (Mittelwert nach einer Minute 5.98 vs. 7.05, nach fünf Minuten 7.86 vs. 8.52, nach zehn Minuten 8.38 vs. 9.02, p jeweils < 0.001), bei der Dauer des stationären Aufenthalts (Mittelwert 93 vs. 46 Tage, $p < 0.001$), der Beatmungsdauer (Mittelwert

46 vs. 11 Tage, $p < 0.001$), der Verabreichung von Surfactant (83 vs. 48%, $p < 0.001$), der Dauer der Antibiotikatherapie (Mittelwert 21 vs. 6 Tage, $p < 0.001$) und der Sterblichkeit (6.9 vs. 1.7%, $p < 0.001$). 29 Kinder (2.5%) sind nach einer Behandlungsdauer von mindestens 7 Tagen auf der Intensivstation verstorben.

Schlussfolgerung: In unserer Studie zeigten sich niedrige Raten für NEC im Vergleich zur Literatur (1.6-8.7%), ebenso bei der LOS (12,2–34%) und beim MODS (6,3-11,1%). Die Raten für die VAP waren ähnlich wie in den Vergleichsdaten (1,1-9,9 pro 1000 Beatmungstage). Frühgeborene mit Komplikationen waren signifikant unreifer und kränker, damit länger auf der neonatologischen Intensivstation in Behandlung, und zeigten eine höhere Mortalitätsrate.

Schlüsselwörter: Frühgeborene, Lactobacillus casei rhamnosus, NEC-Prophylaxe, nekrotisierende Enterokolitis, Sepsis, Antibiotika-assoziierte Diarrhoe, multiple organ dysfunction syndrome

Abstract

Background: The stay at the neonatal intensive care unit (NICU) for very preterm infants is often complicated by diseases like necrotizing enterocolitis, nosocomial sepsis, pneumonia, multiple organ dysfunction syndrome or antibiotic associated diarrhea; and its prevention is challenging. Probiotics are supposed to have a protective effect for some of these complications. Aim of the study was to investigate whether an early therapy with probiotics can prevent some of these diseases.

Patients and methods: Data (gestational age, birth weight, small for dateness, sex, mode of birth, pH-value of the umbilical artery, Apgar Score, duration of hospital stay, duration of ventilation, application of surfactant, duration of antibiotic therapy, feeding regimen, main diagnosis, occurrence of late-onset sepsis, necrotizing enterocolitis (NEC), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), ventilator associated pneumonia (VAP), antibiotic associated diarrhea (AAD), detection of causative organisms for late-onset Sepsis and year of birth) of all preterm infants with a gestational age from 23 to 32 weeks, who were at the neonatal intensive care unit in Graz for at least seven days between 2005 and 2015, were collected retrospectively from openMedocs and the index cards. Statistical analysis was done using Microsoft Excel 2010 and IBM SPSS Statistics 25. All infants received a prophylaxis for necrotizing enterocolitis and candidiasis with Lactobacillus casei rhamnosus, Gentamicin and Nystatin. The incidences of late-onset Sepsis, necrotizing enterocolitis (NEC), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), ventilator associated pneumonia (VAP) and antibiotic associated diarrhea (AAD) were compared with data of the literature.

Results: One hundred seventy-three infants (14.7%) of 1169 study infants suffered from at least one of the registered complications. One hundred forty-one infants (12.1%) had diagnosis of late-onset sepsis. In no case there was Lactobacillus detected in a blood culture or a swab. Thirty-one infants (2.7%) developed VAP (1.6 per 1000 days of ventilation), thirty-two infants (2.7%) MODS, eleven infants (0.9%) NEC, and no infant AAD. Significant differences between the infants with complications and the infants without complications were found regarding gestational age (mean 27+2 vs. 30+1 weeks of gestation, $p < 0.001$), birth weight (mean 955 vs. 1395g, $p < 0.001$), rate of small for date infants (25 vs 16%, $p = 0.004$), Apgar-Score after one, five and ten minutes (mean after 1 minute 5.98 vs. 7.05, after 5 minutes 7.86 vs. 8.52, after 10 minutes 8.38 vs. 9.02, each $p < 0.001$), length of stay (mean 93 vs 46 days , $p < 0.001$), duration of the ventilation (mean 46 vs 11

days, $p < 0.001$), application of surfactant (83 vs 48%, $p < 0.001$), duration of the antibiotic therapy (mean 21 vs 6 days, $p < 0.001$) and mortality (6.9 vs. 1.7%, $p < 0.001$). Twenty-nine infants (2.5%) died after day seven.

Conclusion: Our study showed low rates of NEC (1.6-8.7%), late-onset sepsis (12.2-34%) and MODS (6.3%-11.1%) in comparison to the literature. The rates of VAP were similar to the reference data (1.1 to 9.9 per 1000 days of ventilation). Preterm infants with complications were significantly more immature and sicker; and they had longer stays at the NICU and a higher mortality rate.

Key words: Preterm infants, *Lactobacillus casei rhamnosus*, NEC-prophylaxis, necrotizing enterocolitis, sepsis, antibiotic associated diarrhea, multiple organ dysfunction syndrome

Inhalt

Danksagungen.....	III
Zusammenfassung	IV
Abstract.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	XI
Abbildungsverzeichnis.....	XII
Tabellenverzeichnis.....	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Frühgeborene	1
1.2 Nekrotisierende Enterokolitis.....	4
Epidemiologie.....	4
Pathogenese.....	5
Klinische Symptomatik	6
Diagnostik.....	6
Stadieneinteilung	8
Differentialdiagnose.....	9
Therapie	10
Prognose	11
1.3 Sepsis.....	12
Epidemiologie.....	12
Pathogenese.....	12
Klinische Symptomatik	14
Diagnostik.....	15
Differentialdiagnose	16
Therapie	17
Prognose	18
1.4 Ventilator-assoziierte Pneumonie	19
Epidemiologie.....	19

Pathogenese.....	19
Klinische Symptomatik	20
Diagnostik.....	20
Differentialdiagnose	21
Therapie	22
Prognose	22
1.5 Antibiotika-assoziierte Diarrhoe	22
Epidemiologie.....	23
Pathogenese.....	23
Klinische Symptomatik	23
Diagnostik.....	24
Differentialdiagnose	24
Therapie	24
1.6 Prävention	25
Probiotika	25
Andere Präventionsmaßnahmen.....	26
1.7 Fragestellung	29
2 Methoden	30
2.1 Studiendesign.....	30
2.2 Definitionen der Parameter.....	31
2.3 Datenauswertung.....	33
3 Ergebnisse	34
3.1 Studienpopulation	34
3.2 Perinatale Daten.....	35
3.3 Behandlungsdaten.....	38
NEC-Prophylaxe.....	41
3.4 Komplikationen	41

Late-onset-Sepsis	45
Ventilator-assoziierte Pneumonie	45
Multiple organ dysfunction syndrome	46
Antibiotika-assoziierte Diarrhoe	46
Nekrotisierende Enterokolitis.....	46
3. 5 Todesfälle	48
3.6 Verteilung über die Jahre	52
4 Diskussion	54
4.1 Nekrotisierende Enterokolitis.....	54
4.2 Late-onset Sepsis.....	58
4.3 Ventilator-assoziierte Pneumonie	59
4.4 Antibiotika-assoziierte Diarrhoe	60
4.5 Multiple organ dysfunction syndrome	60
4.6 Limitationen	61
4.7 Conclusio	61
Literaturverzeichnis.....	63

Abkürzungsverzeichnis

AAD	Antibiotika-assoziierte Diarrhoe
ALT	Alanin-Aminotransferase
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie (disseminated intravascular coagulopathy)
E. coli	Escherichia coli
EGF	epidermal growth factor
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase
FiO ₂	fraction of inspired oxygen
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	granulocyte monocyte colony stimulating factor
IRDS	Atemnotsyndrom Frühgeborener (infant respiratory distress syndrome)
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
I/T-Ratio	immature/total ratio
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
MODS	Multiorganversagen (multiple organ dysfunction syndrome)
MV	mandatory ventilation
NA-PH	Nabelarterien PH-Wert
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
ROP	Retinopathia praematurorum (retinopathy of prematurity)
SFD	small for date
SIRS	systemische Entzündungsreaktion (systemic inflammatory response syndrome)
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TLR4	toll-like receptor 4
VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Studienpopulation	34
Abbildung 2: Geburtsgewicht der 1169 Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 gruppiert nach Gestationsalter in vollendeten SSW	37
Abbildung 3: Krankenhausaufenthaltsdauer der 1169 Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 gruppiert nach Gestationsalter in vollendeten SSW	38
Abbildung 4: Beatmungsdauer der 1169 Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 gruppiert nach Gestationsalter in vollendeten SSW	39
Abbildung 5: Dauer der Antibiotikatherapie der 1169 Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 gruppiert nach Gestationsalter in vollendeten SSW	40
Abbildung 6: Anzahl der Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz nach Geburtsjahr (2005-2015).....	52
Abbildung 7: Anzahl der Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 nach Geburtsjahr und vollendeten Schwangerschaftswochen	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der NEC	8
Tabelle 2: Aufteilung der 1169 Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 nach vollendeten SSW	35
Tabelle 3: Perinatale Daten der 1169 Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015	36
Tabelle 4: Daten der Gruppe der Kinder mit mindestens einer Komplikation und der Gruppe der Kinder ohne Komplikationen von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015	42
Tabelle 5: Komplikationsraten der 1169 Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 geordnet nach vollendeten SSW	44
Tabelle 6: Gestationsalter, Geburtsgewicht, small for dateness, Geschlechterverteilung bei Kindern mit den einzelnen Komplikationen von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015	47
Tabelle 7: Anzahl der insgesamt verstorbenen Kinder und der ab dem 7. Lebenstag verstorbenen Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 geordnet nach vollendeten Schwangerschaftswochen	48
Tabelle 8: Vergleich Parameter der Gruppe der verstorbenen Kinder und der Gruppe der überlebenden Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015	50
Tabelle 9: Beschreibung der Studien über Probiotika zur Prävention der NEC	55
Tabelle 10: Ergebnisse der Studien über Probiotika zur Prävention der NEC	57
Tabelle 11: Ergebnisse der Studien über Probiotika zur Prävention der late-onset Sepsis	58

1 Einleitung

1.1 Frühgeborene

Von einer Frühgeburt spricht man bei einer Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW), also nach einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 259 Tagen ab dem ersten Tag der letzten Menstruation. Oft werden die Kinder nach Geburtsgewicht eingeteilt. Von einem Kind mit niedrigem Geburtsgewicht spricht man bei einem Gewicht von weniger als 2500g, bei unter 1500g handelt es sich um ein Kind mit sehr niedrigem Geburtsgewicht und bei weniger als 1000g um extrem niedriges Geburtsgewicht. (1) Außerdem werden die Kinder auch nach Schwangerschaftswochen eingeteilt. Hier wird das Gestationsalter oft als vollendete Schwangerschaftswochen plus die zusätzlichen Tage angegeben.

In dieser Arbeit geht es um Kinder von 23+ 0 bis 32+ 6 Schwangerschaftswochen.

2017 waren 8.9% aller Geburten in der Steiermark Frühgeburten, 1.4% der Kinder wurden vor der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche geboren.(2) Gründe für eine Frühgeburt können unter anderem fetale Probleme, Mehrlingsschwangerschaften, Probleme mit der Plazenta wie eine vorzeitige Lösung, Fehlbildungen des Uterus, Cervixinsuffizienz, Präeklampsie oder andere schwere Erkrankungen der Mutter, Drogenabusus, Infektionen, Polyhydramnion, ein vorzeitiger Blasensprung oder ein Trauma sein. Auch iatrogen kann eine Frühgeburt ausgelöst werden. In den meisten Fällen kann aber keine genaue Ursache für eine Frühgeburt gefunden werden. Eine genetische Prädisposition wird angenommen. (3) Die perinatale und neonatale Sterblichkeit wird wesentlich durch die Frühgeborenen beeinflusst. In den letzten Jahrzehnten sind die Überlebensraten der Frühgeborenen stark angestiegen. Grund dafür dürfte einerseits eine verbesserte Versorgung der Frauen mit Risikoschwangerschaften, andererseits Verbesserungen in der intensivmedizinischen Versorgung Frühgeborener sein. Durch die Unreife der Organsysteme von frühgeborenen Kindern kann es postnatal dennoch zu einer Vielzahl von Krankheiten und Problemen kommen. (4)

Frühgeborene benötigen Hilfe bei der Aufrechterhaltung ihrer Körpertemperatur. Je niedriger das Gestationsalter und das Geburtsgewicht sind, umso höhere Temperaturen sind notwendig. Die optimale Temperatur für ein unbedecktes Neugeborenes liegt bei 36.5 bis 37°C. Bei dieser Temperatur ist der Sauerstoffverbrauch am geringsten.

Durch die unvollständige Ausreifung der Haut und das verminderte Fettgewebe sowie durch eine größere Körperoberfläche im Verhältnis zum Volumen des Körpers verlieren sehr unreife Frühgeborene mehr Flüssigkeit. Durch eine Bedeckung der Haut oder eine Anfeuchtung der Luft kann der Flüssigkeitsverlust etwas vermindert werden. Zusätzlich können sehr unreife Frühgeborene ihren Harn auch noch weniger konzentrieren als Reifgeborene und verlieren dadurch noch mehr Flüssigkeit. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist daher unbedingt notwendig. Eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr kann aber ebenfalls zu Problemen führen, wie zum Beispiel zu Ödemen oder sogar Herzversagen.

Aufgrund der Unreife des Gastrointestinaltraktes ist eine parenterale Gabe von Flüssigkeit, Elektrolyten und Nährstoffen notwendig. Eine frühzeitige zusätzliche enterale Gabe geringer Mengen Muttermilch oder Formulanahrung verbessert die Darmmotilität, senkt das Risiko einer Sepsis und verkürzt die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Bei Frühgeborenen unter einem Gestationsalter von 34 Wochen sind die komplexen Mechanismen des Saugens und Schluckens noch nicht so weit ausgereift, dass sie selbständig trinken können. Außerdem bedeutet das Saugen an einer Flasche oder der mütterlichen Brust eine starke Anstrengung und soll bei Kindern mit respiratorischen Problemen oder schweren systemischen Krankheitszeichen pausiert beziehungsweise nicht begonnen werden. Daher wird die enterale Ernährung über eine Magensonde frühzeitig begonnen. Zuerst werden nur kleine Mengen verabreicht und diese dann langsam gesteigert und die parenterale Ernährung wird parallel dazu langsam reduziert.(3) Da die Muttermilch zu wenig Protein, Calcium und Phosphat für Frühgeborene enthält, müssen diese supplementiert werden. (5) Auch einige Vitamine werden von Frühgeborenen im erhöhten Ausmaß benötigt. (3)

Die Unreife der renalen und hepatischen Elimination von Medikamenten bei Frühgeborenen muss unbedingt bei der Dosierung und Auswahl der Medikamente beachtet werden. (3) Durch die hepatische Unreife tritt bei Frühgeborenen auch häufiger eine Hyperbilirubinämie auf als bei Reifgeborenen.(5)

Das Atemnotsyndrom Frühgeborener (infant respiratory distress syndrome, IRDS) ist die häufigste Erkrankung bei sehr unreifen Frühgeborenen. (6) Sie tritt bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 32 bis 34 Wochen in 50 bis 60% der Fälle auf. (1) Bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von maximal 28 Wochen trat diese Komplikation in einer Studie bei 93% der Kinder auf. (6) Durch den Mangel an Surfactant, das die Oberflächenspannung der Alveolen herabsetzt, kollabieren diese bei der Expiration. Es kommt zur Bildung von Atelektasen und hyalinen Membranen und dadurch zu einer Ventilationsstörung, Hypoxie und Hyperkapnie. Kausal kann das IRDS mittels intratrachealer Surfactantapplikation

behandelt werden, symptomatisch über eine Atmungsunterstützung mit continuous positive airway pressure (CPAP) oder eine mechanische Beatmung. Durch die Verabreichung von Bethametason oder anderen Glukokortikoiden an die Mütter vor der Geburt kann die Häufigkeit und Schwere des IRDS verringert werden, weil dadurch die Surfactantsynthese angeregt wird. (4) Als Folge der Lungenproblematik bei Frühgeborenen kann eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) entstehen. Diese wird als Sauerstoffbedarf nach der korrigierten 36. Schwangerschaftswoche definiert.(6) Die BPD trat 2007 bei 58% aller Kinder mit einem Gestationsalter von 24 bis 26 Wochen und bei 10% der Kinder mit einem Gestationsalter von 30 bis 32 Wochen auf. (5)

Eine weitere mögliche Komplikation bei Frühgeborenen ist die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) oder die periventrikuläre Hämorrhagie. Sie tritt vor allem bei sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 30 Schwangerschaftswochen auf. Risikofaktoren sind eine Asphyxie, Hypoxie, Hypo- oder Hyperkapnie und Schwankungen der zerebralen Perfusion. (5) Bis zu 25% aller Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g sind betroffen. (1) Folge einer IVH kann ein schlechtes neurologisches Outcome sein. Die periventrikuläre Leukomalazie kann ebenfalls bei Frühgeborenen auftreten, zeigt sich durch nekrotische Läsionen der weißen Substanz im Bereich um die Ventrikel und führt oft zu neurologischen Problemen. (5)

Bei kleinen Frühgeborenen verschließt sich der Ductus arteriosus oft nicht selbständig und eine medikamentöse Therapie mit Indomethacin oder Ibuprofen ist notwendig, um die Folgen eines hämodynamisch relevanten Links-Rechts-Shunts wie eine pulmonale Hyperperfusion und eine Vergrößerung des linken Ventrikels zu vermeiden. (5)

Auch die Retinopathia praematurorum (retinopathy of prematurity, ROP) tritt vor allem bei sehr kleinen Frühgeborenen auf. Diese ist eine vasoproliferative Erkrankung der Retina und kann je nach Schweregrad bis zur Erblindung führen. (5) In einer Studie mit Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von maximal 28 Wochen hatten 60% eine ROP. (7) Die Sauerstofftoxizität wird als Risikofaktor für eine ROP gesehen, es gibt aber keinen genauen Schwellenwert und auch andere Faktoren spielen eine Rolle. (5)

Auch Hörprobleme und Taubheit werden bei unreifen Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen vermehrt beobachtet.

Die Überlebensrate der Frühgeborenen steigt mit steigenden Gestationsalter stark an. In einer Studie überlebten 2012 33% aller Kinder mit einem Gestationsalter von 23 Wochen, 65% mit 24 Wochen, 81% mit 25 Wochen, 87% mit 26 Wochen und je 94% mit 27 und 28 Wochen. (7) Eine Studie, die in mehreren Ländern Europas durchgeführt wurde, zeigte eine Mortalität von 14.2% bei Kindern mit einem Gestationsalter von weniger als 32 Wochen mit Schwankungen zwischen

7.3 und 21.5%. (8) Viele sehr kleine Frühgeborene haben chronische Erkrankungen und Behinderungen. In einer Studie mit Kindern mit einem Gestationsalter von weniger als 27 Wochen zeigten im Schulalter nur 36% keine Einschränkungen, 44% hatten milde Einschränkungen, 11% konnten aufgrund einer Zerebralparese nicht gehen, 26% waren mental retardiert und 28% zeigten laut Eltern Verhaltensprobleme. (9) Mit zunehmenden Gestationsalter nimmt die Anzahl der Kinder ohne oder mit nur leichten Beeinträchtigungen zu. (10)

Weitere Komplikationen der neonatalen Intensivtherapie sind die nekrotisierende Enterokolitis (NEC), die late-onset Sepsis, die Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP) und die Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD). Diese können eventuell durch eine prophylaktische Therapie mit Probiotika positiv beeinflusst werden und werden daher in den folgenden Kapiteln einzeln besprochen. Zusätzlich wurde der Effekt der Probiotikatherapie auf die Inzidenz eines multiple organ dysfunction syndromes (MODS) untersucht.

1.2 Nekrotisierende Enterokolitis

Bei der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) handelt es sich um eine hämorrhagisch-nekrotisierende Entzündung des Darmes (4), die vor allem bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g auftritt und eine der schwerwiegendsten Komplikationen bei Frühgeborenen darstellt.(11) Am häufigsten sind das distale Ileum und das proximale Colon betroffen. In schweren Fällen kann der gesamte Darm betroffen sein. (4)

Epidemiologie

Die NEC ist die häufigste Ursache gastrointestinaler Notfälle bei Neugeborenen und insbesondere bei Frühgeborenen. (11) Die Inzidenz ist sehr verschieden in unterschiedlichen Ländern und auch in den einzelnen Zentren desselben Landes. Ein Review (12) hat Studien aus high-income Ländern zusammengefasst. Die Inzidenz einer NEC ab Stadium 2 für Kinder mit einem Gestationsalter von unter 32 Wochen oder einem Geburtsgewicht von unter 1500g lag zwischen 1.6 % und 6.9%. Die NEC-Rate war höher, je kleiner die Kinder waren; nur bei den Kindern, die nach 23 Wochen geboren wurden, war sie niedriger als bei denen, die nach 24 Wochen geboren wurden. Eine Studie aus Innsbruck zeigt eine NEC-Rate von 3.9% bei Kindern mit einem Gestationsalter von unter 32 Wochen. (13)

Pathogenese

Die Pathogenese der NEC konnte trotz intensivster Forschung nicht vollständig geklärt werden. Es dürften verschiedenste Faktoren zum Auftreten der Erkrankung beitragen.

Maßgeblich an der Entstehung einer NEC dürfte die Unreife der intestinalen Motilität beteiligt sein. (14) Die Magensäuresekretion ist bei Frühgeborenen ebenfalls noch nicht ausgereift; wird diese durch H₂-Blocker zusätzlich vermindert, steigt die NEC-Rate. (15)

Viele Krankheiten tragen durch eine verminderte Durchblutung des Darmes und eine dadurch ausgelöste Schädigung der Darmbarriere zur Entstehung der NEC bei. Dazu gehören eine peripartale Asphyxie, Herzfehler, ein persistierender Ductus arteriosus Botalli, Hypothermie, Hypotonie, ein hypovolämer Schock oder eine Polyglobulie. Auch durch therapeutische Interventionen wie Nabelvenenkatheter oder Bluttransfusionen kann das Risiko der NEC erhöht werden.(1,4)

Eine NEC betrifft fast ausschließlich Kinder, die oral ernährt werden. (11)

Eine Interaktion zwischen der Störung der Darmbarriere durch Ischämie oder Infektion und der dadurch ausgelösten Reaktion dürfte wesentlich für die Entstehung der NEC sein. (3)

Die Aktivierung von Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4) könnte eine wichtige Rolle in der Pathogenese der NEC spielen. Dieser ist am Dünndarmepithel vorhanden und ist bei Kindern, die wegen einer NEC operiert wurden, im Vergleich zu Kindern bei Operationen zum Verschluss eines Stomas, erhöht. (16) TLR4 und andere Autophagiegene sind generell bei Frühgeborenen stärker exprimiert als bei Reifgeborenen, was das Auftreten der NEC bei Frühgeborenen, aber kaum je bei Reifgeborenen erklären könnte. (17) Die Aktivierung von TLR4 führt zu einer erhöhten Rate an Autophagie und einer erniedrigten Proliferations- und Migrationsrate der Enterozyten. (16–18) Dadurch kommt es zu Störungen der epithelialen Barriere im Darm. Eine erhöhte Konzentration an Lipopolysacchariden führt in Zellkulturen aus Dünndarmzellen und in vivo bei Tieren zu einer Erhöhung der TLR4. (16,18) Durch die Aktivierung der TLR4 durch Lipopolysaccharide auf der Oberfläche von Bakterien kommt es zu einer starken inflammatorischen Reaktion im Darm.(19)

Darin könnte der Zusammenhang mit einer bakteriellen Ursache der NEC liegen, die oft angenommen wurde. Manchmal wurden epidemische Ausbrüche von NEC beobachtet, die eine bakterielle Ursache der Entzündung vermuten ließen. Es konnten bei mehreren Kindern dieselben Bakterien kultiviert werden, bei verschiedenen Ausbrüchen handelte es sich aber um unterschiedliche Erreger. (20,21) Unter anderem konnte *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella*, *Clostridium perfringens* sowie *neonatale*, *Staphylococcus epidermidis* und *Enterobacter sakazakii* nachgewiesen werden, ebenso auch verschiedene Viren wie *Astrovirus*, *Rotavirus* und *Norovirus*. (3,20,21) Das Mikrobiom des Darmes von Frühgeborenen dürfte einen großen Anteil an der

Entstehung der NEC haben, woran derzeit intensiv geforscht wird. Kinder, die an einer NEC erkranken, zeigten eine geringere Diversität an Bakterien im Darm im Vergleich zu gesunden Frühgeborenen. Außerdem haben die betroffenen Kinder mehr Proteobakterien und weniger Firmicutes. (22) Eine andere Studie zeigte ebenfalls einen Anstieg der Proteobakterien und einen Abfall der Firmicutes in der Woche vor der Diagnose der NEC. (23) Auch in einer dritten Studie konnte ein im Vergleich zu gesunden Kindern erhöhter Anteil an Gammaproteobakterien und ein erniedrigter Anteil an Negativicutes festgestellt werden. (24) Eine andere Studie hingegen zeigte keine so eindeutigen Unterschiede in den Bakterienklassen. (25) Es ist noch weitere Forschung notwendig, um den genauen Einfluss der Darmflora auf die Entstehung der NEC festzustellen.

Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik der NEC umfasst sowohl gastrointestinale Symptome als auch systemische Zeichen. (26) Die ersten Hinweise sind oft sehr unspezifisch. Daher wird manchmal zunächst an eine Sepsis gedacht. (14) Ein häufiges Symptom ist ein gesteigertes Restvolumen im Magen. (27) Außerdem kommt es oft zu Nahrungsverweigerung, Erbrechen, einem geblähten, berührungsempfindlichen Abdomen und blutigen Stühlen. (28) Es ist aber sowohl das Fehlen von Stühlen als auch Durchfall möglich. (29) Die Bauchhaut kann gespannt, rötlich oder livide verfärbt und ödematös sein. Manchmal können auch Resistenzen im Bauch getastet werden. Die Darmgeräusche fehlen häufig. (11) An systemischen Zeichen zeigen sich Apnoen oder Tachypnoe, Bradykardien oder auch Tachykardien, Temperaturinstabilität, Muskelhypotonie und ein graues oder marmoriertes Hautkolorit. (5,11,28) In schweren Fällen kommt es zu respiratorischer und metabolischer Azidose, Kreislaufproblemen, disseminierter intravasaler Koagulation und im schlimmsten Fall zu Multiorganversagen und zum Tod. (14)

Diagnostik

Die definitive Diagnose einer NEC kann nur nach einer Operation oder einer pathologischen Untersuchung nach dem Tod gestellt werden, indem man histologische Zeichen von Entzündung, Infarkt und Nekrose im Darm findet. Bei den meisten Kindern ist es aber notwendig die Diagnose ohne histologische Untersuchung zu stellen. (30) Dabei wird eine Kombination aus klinischen Symptomen, radiologischen Zeichen und Laborparametern verwendet.

Im Abdomenröntgen sind erweiterte Darmschlingen, eine ungleichmäßige Luftverteilung im Darm oder eine Verdickung der Darmwand ein Hinweis auf eine NEC. (5) Beweisend für das Vorliegen

einer NEC ist die Pneumatosis intestinalis. Darunter versteht man eine Gasansammlung in der Darmwand. Diese kann entweder eher linear sein, wenn sie sich subserosal befindet, oder blasenförmig, wenn sie submucosal liegt.(14) Die typische Anordnung wird oft als perlschnurartig beschrieben. (5) Wenn dieses Gas in die mesenterielle Zirkulation gelangt, kommt es zum zweiten typischen radiologischen Zeichen für eine NEC, nämlich zur Gasansammlung in den Portalvenen, die sich im Röntgenbild als lineare Luftansammlung im Bereich der Leber zeigt. Kommt es zur Perforation des Darmes, kann eine Ansammlung an freier Luft in der Bauchhöhle auf verschiedene Arten gesehen werden. (26) Bei einer Aufnahme im Liegen kann man eine strahlentransparente Figur in der Mitte des Bauches sehen. Das wird aufgrund der Form der scharf begrenzten Figur auch als football sign bezeichnet. (5) In einer Aufnahme in Linksseitenlage stellt sich die freie Luft sichelförmig zwischen Leber und Bauchdecke dar. (11) Ein weiterer Hinweis auf freie intraabdominelle Luft kann das Rigler Zeichen sein. Dabei wird im Röntgenbild sowohl die äußere als auch die innere Darmwand sichtbar. Auch ein gänzlich gasleeres Abdomen könnte eventuell auf eine Perforation hindeuten.(26) Ein Pneumoperitoneum kann aber nicht nur bei der NEC sondern auch bei anderen Krankheiten, die zu einer Perforation von Magen oder Darm führen, auftreten.

Auch mittels Ultraschall können verschiedene Hinweise auf das Vorliegen einer NEC gesehen werden. Man kann die typischen Zeichen der NEC wie Pneumatosis intestinalis und Gas in den Portalvenen sehen. Außerdem ist es möglich eine Verdickung der Darmwand, freies Gas oder freie Flüssigkeit im Peritoneum festzustellen. (31)

Derzeit gibt es keine spezifischen und sensitiven Biomarker für die NEC. (32) Die Laborveränderungen entsprechen denen bei einer Entzündungsreaktion: Es kommt zu einer Leukozytose oder Leukopenie und einer Linksverschiebung der Leukozyten sowie zu einer Erhöhung vom C-reaktiven Protein (CRP) und Interleukin 6. (5,11,28) Am Beginn haben nur wenige Kinder erhöhte Parameter, später zeigt sich bei allen ein erhöhtes CRP. (28) Blutkulturen sollten abgenommen werden, mittels Gerinnungsanalyse beziehungsweise Thrombozytenzahl soll eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) ausgeschlossen werden. (1) Verschiedenste Biomarker und andere Möglichkeiten zur frühen Detektion und zur Verlaufsbestimmung der NEC werden derzeit erforscht.

Stadieneinteilung

Die am häufigsten verwendete Stadieneinteilung ist die nach Bell in der von Walsh und Kliegmann modifizierten Form. (33) In Tabelle 1 sind die Stadien zusammengefasst.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der NEC (34)

Stadium	Beschreibung	Systemische Zeichen	Intestinale Zeichen	Radiologische Zeichen
Ia	Verdacht auf NEC	Temperaturinstabilität, Apnoe, Bradykardie, Lethargie	Magenrestvolumen, Erbrechen, leichte abdominelle Distension, okkulte rektale Blutungen	normal oder geringe Dilatation der Darmschlingen, milder Ileus
Ib	Verdacht auf NEC	wie Ia	zusätzlich makroskopisch blutige Stühle	wie Ia
IIa	definitive NEC mild	wie I	zusätzlich eindeutige abdominelle Distension, fehlende Darmgeräusche ± Abwehrspannung	zusätzlich Pneumatosis intestinalis, Ileus mit dilatierten, stehenden Darmschlingen
IIb	definitive NEC moderat	zusätzlich milde metabolische Azidose, milde Thrombozytopenie	wie IIa ±geringes Erythem der Bauchwand ±Resistenz im rechten Unterbauch	zusätzlich portalvenöses Gas, ± Aszites
IIIa	fortgeschrittene NEC schwer	zusätzlich respiratorische und metabolische Azidose, schwere Apnoe, Hypotension, Bradykardie, Neutropenie, DIC	zusätzlich generalisierte Peritonitis, hochgradige abdominelle Distension, Abwehrspannung, Resistenz im rechten Unterbauch	wie IIb mit Aszites
IIIb	Fortgeschrittene NEC schwer mit Perforation	wie IIIa	wie IIIa	Pneumoperitoneum

Differentialdiagnose

Eine Reihe anderer Erkrankungen kann ähnliche Symptome wie eine NEC hervorrufen. Auch bei Reifgeborenen oder gerade noch Frühgeborenen kann es zum Auftreten einer NEC kommen. Diese tritt dann meist bereits in der ersten Woche nach der Geburt auf. Häufig ist diese mit anderen Problemen wie angeborenen Herzfehlern, Austauschtransfusionen oder peripartalen Komplikationen wie vorzeitigem Blasensprung, Chorioamnionitis oder respiratorischen Problemen vergesellschaftet. (35) Teilweise wird diese Form als eigenständige, von der klassischen NEC abzugrenzende Krankheit angesehen.

Ebenso sollte auch die spontane intestinale Perforation bei Frühgeborenen von der NEC unterschieden werden. Es zeigt sich dabei keine Pneumatosis intestinalis, kaum intestinale Inflammation und keine Nekrose. (36) Der Darm rund um die Perforation ist nicht verändert.

Die neonatale Appendizitis ist eine seltene, gefürchtete Erkrankung. Eventuell wird sie heute zur NEC dazugezählt. (37)

Infektionen durch Bakterien wie Campylobacter, Salmonellen, Clostridium difficile oder Shigellen sowie durch Viren wie Rotavirus oder Enterovirus können ebenfalls eine Enterokolitis auslösen. Mittels Stuhlkultur können die Erreger nachgewiesen werden.(30)

Auch der neonatale Gasbrand ist eine wichtige Differentialdiagnose. Er wird durch Clostridium perfringens ausgelöst und zeigt einen fulminanten Verlauf mit ausgeprägter Gewebsnekrose, Hämolyse und Hyperkaliämie.(1)

Bei einer Sepsis kann sekundär auch ein Ileus auftreten. Dieser ist oft nur schwer von einer NEC zu unterscheiden.

Auch durch intestinale Obstruktion infolge von Mekoniumileus, Volvulus, Invagination, Atresie oder Morbus Hirschsprung kann es zu einer Enterokolitis kommen. Radiologisch kann diese Ursache von einer NEC unterschieden werden.

Auch an eine Kuhmilchproteinallergie oder ein food-protein-induced enterocolitis syndrome könnte differentialdiagnostisch gedacht werden.

Eine Analfissur kann zu blutigen Stühlen führen, die an eine NEC denken lassen könnten. Es zeigen sich aber keine anderen Symptome und die Fissur kann durch eine rektale Untersuchung einfach festgestellt werden.(30)

Therapie

Leichtere Fälle der NEC können konservativ behandelt werden, bei schweren Fällen ist ein operatives Vorgehen notwendig. Es gibt keine gesicherte spezifische Behandlungsmethode für eine NEC, daher wird supportiv behandelt.(26) Die orale Ernährung und die orale Verabreichung von Medikamenten werden pausiert, die Kinder erhalten parenterale Flüssigkeitssubstitution und Ernährung. Eine dicke Magensonde zur abdominalen Dekompression wird gelegt. (1,5,11,14,26,28) Da es zu großen Verlusten von Flüssigkeit in den Darm kommen kann, ist eine angemessene Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie notwendig. (11) Auch Störungen im Säure-Basen-Haushalt, Thrombozytopenien und Koagulopathien sollten ausgeglichen werden. (26) Eine Bluttransfusion kann ebenfalls nötig sein.(1,14) Bei Zeichen einer Kreislaufzentralisation sind eine forcierte Volumentherapie oder sogar Katecholamine notwendig, um eine normale periphere Durchblutung, eine ausreichende Urinmenge und einen stabilen Blutdruck zu erreichen. Bei respiratorischen Problemen sollte frühzeitig intubiert und maschinell beatmet werden. Eine Beatmung mittels Maske oder CPAP ist aufgrund der Gefahr einer zusätzlichen Verstärkung der Blähung des Abdomens nicht zu empfehlen. (5)

Wichtig ist auch die intravenöse Verabreichung eines Breitspektrumantibiotikums. (1,5,11,14,26,28,33,38) Welche Antibiotika verabreicht werden, ist sehr unterschiedlich. Manchmal wird vor allem bei Verdacht auf eine Perforation eine anaerobe Abdeckung zum Beispiel mit Metronidazol empfohlen. (14,28) Es gibt aber Hinweise, dass daraus eine erhöhte Rate an Strikturen resultieren könnte.(39)

Die Indikation zum operativen Vorgehen sollte nach genauester Überlegung gestellt werden. Der Eingriff bei einem kleinen, schwer kranken Frühgeborenen stellt natürlich auch ein Risiko dar. Der Verdacht auf Perforation beziehungsweise der Nachweis eines Pneumoperitoneums ist die einzige absolute Indikation für eine chirurgische Therapie. (14) Daneben gibt es noch viele weitere Befunde, bei denen man über eine Operation nachdenken sollte. Klinische Hinweise dafür sind Peritonitiszeichen(11), eine Verschlechterung des klinischen Zustands beziehungsweise eine fehlende Besserung durch konservative Maßnahmen(36). Radiologische Anzeichen für ein notwendiges chirurgisches Vorgehen sind stehende Darmschlingen, eine massive Dilatation des Darmes, Gas in den Portalvenen(14) oder eine massive Pneumatosis intestinalis(11). Laborchemische Hinweise können eine schwere Thrombozytopenie, Neutropenie oder Azidose sein.(14)

Das Ziel der Operation ist es nekrotischen Darm zu entfernen und gleichzeitig aber möglichst viel Darm zu erhalten. (26) Es gibt mehrere Operationsmöglichkeiten:

Eine Möglichkeit ist es nur eine Peritonealdrainage anzulegen oder eine Laparotomie durchzuführen. Bei der Laparotomie kann wiederum unterschieden werden zwischen einer Stomaanlage proximal der nekrotischen Abschnitte, einer Resektion der betroffenen Abschnitte mit primärer Anastomose und einer Kombination aus Resektion von Abschnitten mit einer Stomaanlage. (5) Mehrere Studien haben das Outcome nach einer Peritonealdrainage mit dem nach einer Laparotomie verglichen und keine signifikanten Unterschiede der Mortalität gefunden. Einige Kinder mussten nach primärer Behandlung mittels Peritonealdrainage laparotomiert werden. (40,41)

Aufgrund der neuen Forschungsergebnisse über die Pathogenese der NEC gibt es verschiedene neue Ansätze zur Behandlung beziehungsweise Prävention der NEC.

Prognose

Leider versterben einige Kinder trotz intensiver Behandlung an einer NEC. Einerseits kann eine zu starke Zerstörung der Darmfunktion zum Tod führen, andererseits auch eine nicht beherrschbare systemische Inflammation.(26) Die Mortalität der NEC wurde in einem Review in Kategorien nach Geburtsgewicht zusammengefasst. Für Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 501g und 750g zeigte sich eine Mortalität von 42% bei Kindern, die an NEC erkrankten, im Vergleich zu einer Mortalität von 34% bei Kindern, die nicht an einer NEC erkrankten. In der nächsten Gewichtsklasse von 751g bis 1000g verstarben 29.4% der Kinder mit NEC und 10.7% der Kinder ohne NEC. Bei den Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 1001g und 1250g verstarben 21.3% der Kinder mit NEC und 4.1% der Kinder ohne NEC. In der vierten Gruppe waren Kinder von 1251g bis 1500g. Hier lag die Mortalität mit NEC bei 15.9%, ohne NEC bei 2.6%.(42)

Neben der erhöhten Mortalität gibt es auch noch andere Probleme, die durch eine NEC entstehen können. Als direkte Komplikation nach einer Operation können Wundinfektionen, Wunddehiszenz oder Probleme mit dem Stoma auftreten. In circa 10% entstehen Strikturen, die eine erneute operative Intervention notwendig machen. Bei Resektion von größeren Anteilen des Darms kann es in der Folge zu einem Kurzdarmsyndrom mit Malabsorption kommen. (3)

Außerdem hatten Kinder, die an einer NEC erkrankten bei einer Beobachtung ihrer weiteren Entwicklung ein schlechteres neurologisches Outcome im Vergleich zu Kindern mit gleichem Alter und gleichem Gestationsalter bei der Geburt, die nicht an einer NEC erkrankten. Kinder, die wegen der NEC operiert wurden, hatten ein noch größeres Risiko für spätere neurologische Probleme als Kinder, deren NEC konservativ behandelt werden konnte. (43)

1.3 Sepsis

Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen können lokal begrenzt sein und einzelne Organe betreffen, es kann eine systemische Entzündungsreaktion (systemic inflammatory response syndrome SIRS) oder eine Sepsis entstehen. Bei der SIRS finden sich klinische Anzeichen auf eine Sepsis, in der Blutkultur können aber keine Bakterien nachgewiesen werden. Für die Diagnose einer definitiven Sepsis ist eine positive Blutkultur notwendig. (4) Wichtig ist die Unterscheidung zwischen einer early-onset Sepsis, die in den ersten 72 Lebensstunden auftritt, und der late-onset Sepsis, die mehr als 72 Stunden nach der Geburt auftritt.

Epidemiologie

Frühgeborene haben im Vergleich zu Reifgeborenen ein deutlich erhöhtes Risiko an einer Sepsis zu erkranken. Das Risiko nimmt mit sinkendem Gestationsalter zu. (4) Die Inzidenz der early-onset Sepsis, die durch eine positive Blutkultur bestätigt wurde, bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g liegt bei 1 bis 2%. (7,44–46) Die Inzidenz der late-onset Sepsis ist sehr unterschiedlich. Studien aus Nordamerika und Taiwan, die Kinder mit weniger als 1500g Geburtsgewicht untersuchten, fanden eine Inzidenz von 12.2% bis 34% (7,45–47). Eine genaue Aufteilung nach Geburtsgewicht und nach Gestationsalter zeigt die erhöhte Inzidenz bei sehr kleinen Frühgeborenen: 43% der Kinder einem Geburtsgewicht von 401g bis 750g, 28% der Kinder mit 751g bis 1000g, 15% der Kinder mit 1001g bis 1250g und 7% der Kinder mit 1251g bis 1500g hatten eine late-onset Sepsis. Bei den Kindern mit einem Gestationsalter von weniger als 25 Wochen hatten 46% eine Sepsis, bei 25 bis 28 Wochen 29% und bei 29 bis 32 Wochen 10%. (47)

Pathogenese

Die noch nicht ausgereifte Immunabwehr ist verantwortlich für die Erhöhung des Risikos für bakterielle Infektionen bei allen Neugeborenen und noch ausgeprägter bei Frühgeborenen. (8)

Die Neugeborenen bekommen IgG Antikörper von der Mutter transplazentar übertragen. Frühgeborene haben deutlich niedrigere Spiegel. Auch der Spiegel an Komplementfaktoren und ihre Aktivität ist erniedrigt im Vergleich zu reifen Neugeborenen und noch stärker im Vergleich zu Erwachsenen. Die Funktion der Granulozyten ist bei Neugeborenen nicht vollständig ausgebildet, zusätzlich haben sie auch eine geringere Reserve an Granulozyten im Knochenmark. Auch Makrophagen und T-Lymphozyten zeigen eine geringere Funktionsfähigkeit. (3,11) Zusätzlich ist die epitheliale Barriere bei Frühgeborenen noch nicht vollständig entwickelt. Dadurch und durch

invasive Maßnahmen können Bakterien aus der Umgebung leichter eindringen. (48) Daher ist die Unreife ein Risikofaktor für die early-onset und die late-onset Sepsis.

Bei der early-onset Sepsis stammen die Keime aus der mütterlichen Rektovaginalflora, bei der late-onset Sepsis erfolgt die Infektion nach der Geburt durch Keime aus der Umgebung oder durch Keime aus der eigenen Flora des Kindes. (1) Durch diesen unterschiedlichen Infektionsweg sind auch die Risikofaktoren und das Spektrum der ursächlichen Bakterien verschieden.

Bei der early-onset Sepsis kann es nach einem vorzeitigen Blasensprung zu einer aufsteigenden Infektion durch vaginale Keime kommen. Auch eine absteigende Infektion durch eine mütterliche Bakteriämie ist möglich. (11) Das Risiko einer aufsteigenden Infektion erhöht sich wenn der Blasensprung mehr als 18 Stunden vor der Geburt aufgetreten ist. (3) Bei Frühgeborenen kann schon ein Zeitraum von mehr als 12 Stunden problematisch sein. (4) Zu einer Chorioamnionitis, also einer intrauterinen Infektion durch mikrobielle Invasion in das Fruchtwasser, kommt es meist infolge eines vorzeitigen Blasensprungs. Manchmal tritt diese aber auch schon recht bald nach dem Blasensprung oder bei scheinbar intakter Fruchtblase auf. Die Anzeichen sind mütterliches Fieber, mütterliche oder kindliche Tachykardie, ein schmerzhaft gespannter Uterus, ein faulig riechender Scheidenausfluss beziehungsweise ein faulig riechendes Fruchtwasser und erhöhte Entzündungsparameter der Mutter. Manchmal bleibt die Infektion aber asymptomatisch und kann nur durch Untersuchung der Amnionflüssigkeit oder der Plazenta festgestellt werden. (3) Das Neugeborene kann aber auch während der Geburt durch Keime der mütterlichen Rektovaginalflora infiziert werden. (11) Hier wird das Risiko durch die Keimbesiedelung der Mutter beeinflusst. Am wichtigsten ist es ob eine Besiedelung mit Streptococci der Gruppe B vorliegt. (49) In bis zu 30% sind diese in der mütterlichen Vaginalflora nachweisbar, ein pathogener E. coli liegt in bis zu 50% vor. (11) Mütterliche Harnwegsinfekte können durch die Anwesenheit von Bakterien eine early-onset Sepsis begünstigen. (1) Auch eine protrahierte Geburt, ein Mekoniumaspirationssyndrom oder ein perinataler Schock erhöhen die Gefahr einer Sepsis. (4) In Studien wurde auch ein erhöhtes Risiko bei niedrigem Apgar-Score, pränataler Antibiotikagabe, pränataler Steroidgabe, Notwendigkeit einer Beatmung am ersten Lebenstag oder einer Reanimation nach der Geburt gefunden. (45,46,50)

Die Risikofaktoren für die late-onset Sepsis stehen meist im Zusammenhang mit der intensivmedizinischen Behandlung. Hier stellen alle Formen eines venösen Zugangs ein erhöhtes Risiko dar. Sowohl für periphere als auch für zentrale Venenverweilkatheter zeigte sich in einer Studie ein signifikant erhöhtes Risiko einer late-onset Sepsis, ebenso auch bei Nabelvenen- und Nabelarterienkathetern. (47) Eine deutsche Studie zeigte, dass eine nosokomiale Sepsis in 47% mit zentralen Venenkathetern und in 36% mit peripheren Venenkathetern assoziiert war und nur

in 17% nicht instrumentenassoziiert auftrat. (51) Außerdem zeigte die zuerst erwähnte Studie auch ein häufigeres Auftreten einer Spätsepsis je länger eine mechanische Beatmung notwendig war, je später mit der enteralen Ernährung begonnen wurde und je später die Kinder vollständig enteral ernährt wurden. Auch ein längerer Krankenhausaufenthalt erhöhte die Rate einer late-onset Sepsis. (47) Auch durch die parenterale Ernährung mit Lipidemulsionen oder die Gabe von Breitspektrumantibiotika steigt das Risiko. (3) Ebenso ist auch eine Infektionsübertragung durch mangelnde Händehygiene, Überbelegung oder Unterbesetzung der Intensivstation von Bedeutung. (11)

Insgesamt sind die Streptococci der Gruppe B die häufigsten Erreger der early-onset Sepsis. (4) Studien zeigten aber, dass bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g am häufigsten E. coli als Ursache gefunden wurde. Dieser wurde in 25- 44% nachgewiesen. (44–46,50) An zweiter Stelle lagen teilweise die Streptococci der Gruppe B(45), teilweise Koagulase negative Staphylococci (50). Andere Keime, die mit einer Häufigkeit von mindestens 3% gefunden wurden, waren Hämophilus influenzae, Enterococci, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus, andere Streptococci, Klebsiella sowie Candida als nicht bakterielle Ursache. (44–46,50)

Bei der late-onset Sepsis findet man eindeutig am öftesten Koagulase negative Staphylococci wie Staphylococcus epidermidis oder Staphylococcus hämolyticus. Andere Erreger, die in einer Studie in mindestens 3% der Fälle gefunden wurden, sind Staphylococcus aureus, Klebsiella, Enterococci, E. coli, Enterobacter, Streptococci der Gruppe B und Acinetobacter baumannii sowie auch hier wieder Candida. (45–47,51)

Klinische Symptomatik

Die Symptome am Beginn einer Sepsis können sehr unspezifisch sein. So kann am Beginn ein unspezifischer Eindruck bestehen, dass das Kind nicht gut aussieht. (1,4) Die Zeichen einer Sepsis können sich an verschiedenen Organsystemen manifestieren. Im Kreislaufsystem kann es zu einer Tachykardie oder Bradykardie, zu einer Kreislaufzentralisation mit verminderter Hautdurchblutung und verlängerter Rekapillarierungszeit oder zu einer Hypotension kommen. Am respiratorischen System können sich Tachypnoe, Dyspnoe, Apnoe, Einziehungen, Stöhnen, Zyanose und ein erhöhter Beatmungsaufwand zeigen. Im Gastrointestinalsystem fallen ein geblähtes Abdomen, Erbrechen, Durchfall oder Obstipation, Nahrungsverweigerung, Hepatomegalie oder fehlende Darmgeräusche auf. Symptome am Zentralnervensystem sind Lethargie, Irritabilität, Muskelhypotonie oder-hypertonie, verminderte Reflexe, Krampfanfälle sowie eine gespannte Fontanelle. Durch Veränderungen im hämatologischen System kann man an

der Haut Petechien oder Purpura sowie ein ikterisches Hautkolorit sehen. (3,4) Eine Oligurie kann als renales Zeichen auftreten. (3) An systemischen Zeichen sieht man eventuell Veränderungen der Körpertemperatur. Frühgeborene entwickeln meist kein Fieber oder sie haben zwar eine erhöhte Körperkerntemperatur aber kalte Extremitäten. (49,52) Nur Pusteln oder Abszesse an der Haut sowie Zeichen einer Omphalitis können als definitiver Hinweis auf eine Infektion gesehen werden, alle anderen Symptome sind unspezifisch. (4) Trotzdem muss von einer Infektion ausgegangen werden, solange keine andere Ursache gefunden wurde. Ein septischer Schock kann sehr rasch entstehen. (11)

Diagnostik

Neben den klinischen Symptomen sind die Laborparameter und bakterielle Kulturen wichtig für die Diagnose einer Sepsis. Eine Blutkultur sollte auf jeden Fall abgenommen werden, um den Erreger zu identifizieren. Wichtig ist eine aerobe Blutkultur. Nach Möglichkeit sollten 2 aerobe Kulturen abgenommen werden, um eine Kontamination besser erkennen zu können, da die Koagulase negativen Staphylococci als Hautkeime vorkommen und daher leicht durch Kontamination in der Kultur wachsen können. (53) Bei abdominellen Infektionen und eventuell auch bei Behandlung mit Probiotika soll zusätzlich eine anaerobe Blutkultur abgenommen werden. (49) Trotzdem ist es nur in circa 20% der Fälle möglich einen Erreger zu identifizieren. (4) Es werden auch Abstriche von anderen Körperstellen oder Kulturen anderer Körperflüssigkeiten untersucht, um den Keim zu finden. Ein Vaginalabstrich der Mutter kann vor allem bei der early-onset Sepsis ein wichtiger Hinweis auf den verursachenden Keim sein, beim Kind kann eine Kolonisation mit Keimen im Ohrabstrich oder im Magensaft nachgewiesen werden. (49) Je nach Fokus der Entzündung können auch Liquorkulturen, Harnkulturen, Kulturen von Trachealsekret, Gelenksflüssigkeit oder Peritonealflüssigkeit einen Keimnachweis ermöglichen. Auch Abstriche von purulentem Augensekret, Hautdefekten oder entzündlichen Hautveränderungen können hilfreich sein. (53)

Da aber nicht immer ein Keimnachweis möglich ist oder nicht sicher zwischen einer Kolonisation und einer Infektion unterschieden werden kann, sind auch die Laborparameter sehr wichtig in der Diagnosestellung einer Sepsis. Hinweise auf eine Sepsis können folgende Parameter liefern: die Gesamtanzahl der Leukozyten, die Anzahl der neutrophilen Granulozyten, die Anzahl der unreifen neutrophilen Granulozyten und deren Verhältnis zur Gesamtanzahl der neutrophilen Granulozyten (immature/total ratio, I/T-Ratio), das CRP, Procalcitonin, Interleukine (IL 6 und IL 8, IL 1 β), Tumornekrosefaktor α (TNF α), Fibrinogen, Haptoglobin und die Anzahl der Thrombozyten.

(1,3,4,49) Eine Leukozytose von über 30/nl oder eine Leukopenie von unter 6/nl beziehungsweise eine Granulozytopenie von unter 2/nl in den ersten Lebenstagen können auf eine bakterielle Infektion hindeuten. Eine Leukopenie oder eine Granulozytopenie von unter 1.75/nl deutet mit ziemlicher Sicherheit auf eine Sepsis hin, tritt aber meist erst im fortgeschrittenen Stadium auf und kann daher oft fehlen. (4,49) Die Werte der Leukozyten ändern sich abhängig von verschiedenen Umständen bei der Geburt, dem Gestationsalter und zeigen große Veränderungen in den ersten Lebenstagen. (54) Nach 4 bis 5 Lebenstagen fallen auch beim gesunden Kind die Leukozyten ab. (4) Der Quotient der unreifen zu den gesamten Granulozyten gilt ab einer Höhe von über 0.2 als erhöht. Kurz nach der Geburt kann dieser Wert aber auch bei nicht infizierten Kindern erhöht sein. Man verwendet daher auch die absolute Zahl der unreifen Granulozyten, die ab einer Anzahl von mehr als 0.5 -1/nl erhöht ist. (49) Ab dem 2. Lebenstag ist eine erhöhte I/T-Ratio aber ein sensitiver und spezifischer Parameter einer Infektion. (4,55–57) Das CRP steigt erst nach 12 bis 24 Stunden, frühestens nach 8 Stunden an. Werte über 10 bis 20 mg/dl können auf eine Infektion hinweisen, aber kurz nach der Geburt auch durch andere Faktoren ausgelöst werden. Bei der late-onset Sepsis werden meist Werte über 10mg/dl als erhöht angenommen. (49) Bei den meisten Fällen einer Sepsis zeigen sich erhöhte CRP-Werte. (46) Daher kann ein negatives CRP 24 bis 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik gut zum Ausschluss einer Infektion herangezogen werden. Auch zur Therapiekontrolle eignet sich das CRP gut. (49,58) Procalcitonin steigt etwas früher an als das CRP, nämlich nach circa 4 bis 8 Stunden. (4) Es unterliegt aber bei Neugeborenen großen Schwankungen. (49,59) Die Interleukine steigen rasch an und sind daher zur Frühdiagnostik geeignet. Sie fallen aber auch rasch wieder ab. (1,60) Die Thrombozytopenie kann ebenfalls auf eine bakterielle oder eine fungale Infektion hindeuten. (49) Andere unspezifische Hinweise für eine Sepsis können auch eine Hypo- oder Hyperglykämie, eine Glukosurie, Elektrolytstörungen oder eine metabolische Azidose sein. Eine Kombination mehrerer veränderter Laborparameter oder Auffälligkeiten bei wiederholten Messungen erhöhen die Wahrscheinlichkeit des tatsächlichen Vorliegens einer bakteriellen Infektion. (4)

Differentialdiagnose

Aufgrund der unspezifischen Symptome muss differentialdiagnostisch an eine Reihe anderer Krankheiten gedacht werden. Von der Sepsis abzugrenzen sind bakterielle Infektionen, die einen bestimmten Fokus aufweisen und nicht zu einer Nachweisbarkeit von Bakterien in der Blutkultur führen wie Infektionen des Harntrakts, Osteomyelitis oder eine Pneumonie. Auch virale Infektionen zum Beispiel durch Enterovirus, Herpes simplex Virus, Respiratory Syncytial Virus

oder Cytomegalievirus und parasitäre Infektionen zum Beispiel durch Toxoplasmose müssen in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. (53) Auch eine NEC kann ähnlich wie eine Sepsis verlaufen.

Außerdem können auch nicht infektiöse Erkrankungen zu ähnlichen Symptomen führen. Eine Infektion kann wie ein Atemnotsyndrom oder andere pulmonale Erkrankungen aussehen. Auch an kardiale Erkrankungen, eine persistierende fetale Zirkulation, ein Hyperviskositätssyndrom, zerebrale Blutungen und metabolische Störungen muss gedacht werden. (11,61)

Therapie

Bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion soll sofort nach Abnahme der Blutkultur mit einer empirischen antibiotischen Therapie begonnen werden. Dabei ist es wichtig, das unterschiedliche Bakterienspektrum bei der early-onset und der late-onset Sepsis sowie die Umgebung des Neugeborenen und die örtliche Epidemiologie und Resistenzlage zu beachten. (3,4)

Bei der early-onset Sepsis wird meist eine Kombination aus Ampicillin oder Piperacillin mit einem Aminoglykosid wie zum Beispiel Gentamicin oder einem Cephalosporin der 3. Generation wie zum Beispiel Cefotaxim empfohlen. (1,3,4,49) Ampicillin ist wichtig, da Cephalosporine *Listeria monocytogenes* und Enterococci nicht erfassen.(1,4,49) Bei Cefotaxim sollte die Gefahr der Selektion von cephalosporinresistenten Enterobacter, Klebsiella und Serratia Spezies oder der Entstehung einer Pilzsepsis beachtet werden. (4,11,53) Aminoglykoside penetrieren schlecht in die Liquorräume und ins Gewebe, weswegen sie bei einer Meningitis nicht ausreichend wirksam sind. (4) Bei Verdacht auf eine Infektion durch Staphylococcus muss zusätzlich ein dafür wirksames Antibiotikum gegeben werden, bei Verdacht auf eine Infektion mit seltenen Erregern wie Klebsiella oder Pseudomonas sollten ein Cephalosporin und ein Aminoglykosid kombiniert werden. (11)

Bei der late-onset Sepsis wird eine Kombination von Ceftazidim und einem Aminoglykosid oder von Ceftazidim und Vancomycin oder von Meropenem und Vancomycin als empirische Therapie empfohlen. Bei Verdacht auf eine Pilzinfektion sollte Fluconazol oder Amphotericin B gegeben werden. (1,49) In anderen Quellen wird eine Kombination aus Vancomycin und Gentamicin empfohlen. (3,62)

Danach sollte die Therapie bei beiden Formen der Sepsis entsprechend angepasst werden, wenn der Erreger und das Antibiogramm bekannt sind.

Die optimale Dauer der antibiotischen Therapie ist oft unklar. Bei einem SIRS ohne Keimnachweis werden die Antibiotika meist 5 bis 7 Tage gegeben, bei positiver Blutkultur 7 bis 10 Tage, bei

Meningitis oder Osteomyelitis mehrere Wochen. Die Dauer der Antibiotikagabe kann aber auch über eine Normalisierung der Infektionsparameter wie CRP und Procalcitonin gesteuert werden.

(4)

Neben der antibiotischen Therapie ist eine adäquate Supportivtherapie notwendig. Oft wird eine Atemunterstützung beziehungsweise eine Intensivierung der Beatmung benötigt. Volumen oder eventuell sogar Katecholamine können zur Unterstützung des Kreislaufs erforderlich sein. Der Flüssigkeitshaushalt muss genau bilanziert werden, eine Gewichtszunahme um circa 10% am ersten Tag ist noch akzeptabel. Elektrolytstörungen, Störungen des Glukosestoffwechsels, eine metabolische Azidose oder eine Anämie soll ausgeglichen werden. Bei einer DIC kann Vitamin K, Antithrombin III und eventuell auch Fresh Frozen Plasma verabreicht werden. Bei Thrombozytopenie unter 25/nl oder unter 50/nl und einer Blutung soll ein Thrombokonzentrat verabreicht werden. Hydrokortison kann ebenfalls hilfreich sein. G-CSF oder GM-CSF führen zu keiner Verbesserung der Prognose. (1,3,49) Ebenso ändert auch die intravenöse Immunglobulingabe die Prognose nicht. (63)

Prognose

Das Auftreten einer Sepsis erhöht die Mortalität bei Frühgeborenen. In einem Review wurde bei Kindern mit einem Gestationsalter von unter 34 Wochen oder einem Geburtsgewicht von unter 1500g bei Vorliegen einer Sepsis eine Mortalität von 30.9% beobachtet, in der Kontrollgruppe nur eine Mortalität von 17%. (64) Bei der early-onset Sepsis zeigte eine Studie mit Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht eine Mortalität von 37% bei Kindern mit einer Sepsis und von 13% bei Kindern ohne Sepsis. (44) Bei der late-onset Sepsis zeigte sich eine auf 18% erhöhte Mortalität im Vergleich zu 7% in der Kontrollgruppe. (47) Auch wenn das Gestationsalter als Risikofaktor sowohl für das Auftreten einer Sepsis als auch für ein Versterben des Kindes herausgerechnet wurde, blieb eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate bei Kindern, die an einer Sepsis erkrankten. (44,47) Eine Infektion durch gram-negative Keime oder Pilze führt häufiger zum Tod als eine Infektion durch gram-positive Keime. Bei gram-negativen Erregern treten die meisten Todesfälle in den ersten Tagen der Infektion auf. (46,65) Andere Faktoren, die mit einer erhöhten Mortalität im Rahmen einer Sepsis assoziiert sind, sind eine notwendige Behandlung mit Vasopressoren, eine Intubation oder eine Beatmung mittels CPAP, das Vorliegen einer Thrombozytopenie oder einer Hypoglykämie sowie das zusätzliche Auftreten einer NEC oder einer BPD. (65)

Neben der Mortalität wird auch die Morbidität durch eine Sepsis erhöht. Direkte Komplikationen der Sepsis können eine Endokarditis, Abszesse oder die Dysfunktion von Gelenken nach der

Infektion sein. (3) Eine Assoziation mit einer erhöhten Rate an IRDS, BPD, ROP, schwerer IVH und periventrikulärer Leukomalazie sowie MODS wurde gefunden. (44)

Das Auftreten einer Sepsis führt als Langzeitfolge auch zu einem schlechteren neurologischen Outcome. (64,66) Ein Review zeigte nach dem Auftreten einer Sepsis ein erhöhtes Risiko einer infantilen Zerebralparese, einer kognitiven oder psychomotorischen Beeinträchtigung sowie von Hör- oder Sehproblemen. (64)

1.4 Ventilator-assoziierte Pneumonie

Eine Pneumonie bei Frühgeborenen kann einerseits durch eine intrauterine oder peripartale Infektion entstehen. Sie tritt nach einem kurzen symptomfreien Intervall recht bald nach der Geburt auf. Die Risikofaktoren sind ähnlich wie die der early-onset Sepsis. (11) Diese Form der Pneumonie kann durch die Gabe von Probiotika nicht beeinflusst werden, daher wird sie im Folgenden auch nicht genauer beschrieben. Das Risiko einer Ventilator-assoziierten Pneumonie (VAP) hingegen kann eventuell durch Probiotika verringert werden. Diese tritt definitionsgemäß nach einer Beatmung von mindestens 48 Stunden auf.

Epidemiologie

Die Inzidenz der VAP steigt mit sinkendem Gestationsalter. In weniger entwickelten Ländern werden deutlich höhere Raten beobachtet. (67) Studien aus Deutschland zeigten eine Inzidenz von 2.3 pro 1000 Beatmungstage für Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (51) beziehungsweise von 1.3 pro 1000 Beatmungstagen bei Kindern unter 1000g Geburtsgewicht und von 0.4 bei Kindern mit 1000 bis 1499g Geburtsgewicht(68) Eine italienische Studie wertete die Inzidenz für verschiedene Geburtsgewichtskategorien aus: Bei Kindern unter 750g trat bei 9.93 von 1000 Beatmungstagen eine VAP auf, mit 751g bis 1000g Geburtsgewicht bei 6.896 von 1000, mit 1001g bis 1500g bei 1.346 und mit 1500 bis 2500g bei 1.577 von 1000 Beatmungstagen. (69)

Pathogenese

Es gibt endogene und exogene Quellen für Mikroorganismen, die zu einer VAP führen. Bakterien aus Mund, Pharynx oder Magensaft können als endogene Ursache durch Aspiration in die Lunge gelangen. Exogene Quellen sind die Hände vom betreuenden Personal, der Endotrachealtubus selbst oder andere Bestandteile der Beatmungsmaschinerie. Eine VAP, die über den Blutweg

entsteht, wird selten beobachtet. Durch eine geschwächte Immunabwehr, einen fehlenden oder abgeschwächten Hustenreflex oder eine nicht optimal funktionierende mukoziliäre Clearance können die Keime leichter in die Lunge gelangen und eher Infektionen auslösen. (70) Bei Frühgeborenen ist die Lunge funktionell und anatomisch noch nicht ausgereift, ebenso das Immunsystem und das antioxidative System. Das führt zur Erhöhung des Risikos für eine VAP. (67) Risikofaktoren für eine VAP sind neben dem niedrigen Gestationsalter und einem niedrigen Geburtsgewicht auch eine längere Beatmung über einen Endotrachealtubus. (71) Bei einer Beatmung nur mittels CPAP kommt es seltener zu einer VAP. (68) Außerdem wurden in Studien die Kinder, bei denen eine VAP diagnostiziert wurde, länger parenteral ernährt (71,72), hatten häufiger zuvor eine Infektion im Blut(73), erhielten zuvor eine Transfusion oder hatten eine BPD (72).

Die Bestimmung von ursächlichen Keimen ist kompliziert, da die Unterscheidung zu einer Kolonisation durch die Bakterien schwierig ist.(67) Das wird im Abschnitt zur Diagnose genauer ausgeführt. Die häufigsten Auslöser der VAP sind Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter, Klebsiella, Staphylococcus aureus, Koagulase negative Staphylococci, Ureaplasmen, E. coli, Acinetobacter und Enterococci. (51,67,68,70,73)

Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik der VAP bei Frühgeborenen kann sehr unspezifisch sein und der Symptomatik einer Sepsis ähneln. (1) Es kann zu Lethargie, Irritabilität, Bradykardien oder Temperaturinstabilität mit Fieber oder Hypothermie kommen. (3,48,71,73) Hinweisend für das Vorliegen einer VAP sind eine verstärkte Sekretbildung in den Atemwegen oder eine veränderte Konsistenz oder Farbe dieses Sekrets sowie Zeichen einer respiratorischen Problematik. (48,67)Diese können eine notwendige Intensivierung der Beatmung, Apnoen, Tachypnoen, Einziehungen, Stöhnen, Nasenflügeln, Husten, Zyanose und Hyperkapnie sein. (1,3,48)

Diagnostik

Zur Diagnostik einer VAP gehören neben der klinischen Symptomatik laborchemische und radiologische Untersuchungen sowie der Erregernachweis. Die Stellung einer definitiven Diagnose ist schwierig. Spezifische auskultatorische oder perkutorische Befunde findet man bei Frühgeborenen meist nicht. (3)

Der Erregernachweis mittels Aspiration von Trachealsekret kann versucht werden. Hier findet man aber häufig Bakterien, die einer Kolonisation entsprechen, und daher keinen eindeutigen Nachweis einer VAP. Sogar bronchoskopisch gewonnene Erreger können einer Kolonisation entsprechen. (74) Eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) mit Verwendung einer speziellen Bürste wird bei Erwachsenen häufig verwendet und zeigt gute diagnostische Ergebnisse, ist aber bei Frühgeborenen wegen der geringen Größe ihrer Atemwege nur schwer möglich. (67) Auch transtracheale oder transthorakale Aspirationen oder Biopsien werden bei Erwachsenen und größeren Kindern zur Diagnostik verwendet, sind aber bei neonatologischen Patienten und Patientinnen meist kontraindiziert. (48) Eine blinde BAL ist eine andere Methode, um eventuell einen Erregernachweis zu bekommen. (67) Positive Blutkulturen könnten einen Erreger beweisen, meist kann bei einer VAP aber kein Erreger im Blut nachgewiesen werden. Auch ein Erregernachweis in der Pleuraflüssigkeit könnte eine VAP beweisen, meist sind die Mengen eines Pleuraergusses aber zu gering, um eine Diagnostik durchzuführen. (3)

Neben der Gewinnung eines Erregernachweises können mittels zytologischer Untersuchung des Trachealsekrets oder der BAL auch entzündliche Reaktionen als zusätzlicher Hinweis auf eine VAP gefunden werden. (48)

Im Blut findet man erhöhte Entzündungsparameter, die bei der Sepsis besprochen werden. Die lösliche Form des Triggerrezeptors auf myeloischen Zellen wird derzeit als Biomarker für die VAP erforscht. (67)

Radiologisch ist im Thoraxröntgen ein Nachweis eines neuen und persistierenden Infiltrates zur Diagnose einer VAP notwendig. (48)

Differentialdiagnose

Sowohl radiologische Infiltrate als auch eine respiratorische Verschlechterung können auch bei einem IRDS oder einer BPD auftreten. Auch bei Atelektasen, kongenitalen Herzerkrankungen, Lungenblutungen oder Lungenödemen sowie nach chirurgischen Eingriffen kann man im Thoraxröntgen eventuell ähnliche radiologische Veränderungen sehen. (48) Bei einer Sepsis kann es ebenfalls zu respiratorischen Symptomen kommen. Ebenso entsprechen die unspezifischen Symptome der VAP denen einer Sepsis und bei beiden Erkrankungen zeigen sich erhöhte Infektionsparameter im Blut. Eine Sepsis kann auch sekundär aus einer VAP entstehen. Virale Atemwegsinfektionen stellen ebenfalls eine Ursache respiratorischer Verschlechterung dar.

Therapie

Bei der bakteriellen VAP ist eine frühzeitige antibiotische Therapie erforderlich. Eine Kombination aus Ampicillin oder Vancomycin mit einem Aminoglykosid oder einem Cephalosporin der dritten Generation wird empfohlen. (3,75) Bei Nachweis eines Extended Spectrum Beta-Lactamase Bildners (ESBL) ist Meropenem das Mittel der Wahl. (75) Bei einer Infektion durch Chlamydien oder Ureaplasmen ist eine Therapie mit Erythromycin empfehlenswert.(11) Die Therapie sollte immer auch an die lokale Epidemiologie und Resistenzlage angepasst werden. Nach Erhalt der Kultur und eines Antibiogramms kann die Therapie entsprechend adaptiert werden. Bestätigt sich der Verdacht einer VAP nicht, soll das Antibiotikum wieder abgesetzt werden. Die Dauer der Antibiotikatherapie kann über die Entzündungsparameter, den klinischen Verlauf und radiologische Veränderungen bestimmt werden. (67) Bei einer unkomplizierten VAP ist mit einer ungefähren Dauer von 10 bis 14 Tagen zu rechnen. (75)

Neben der antibiotischen Therapie ist eine adäquate Supportivtherapie notwendig.

Prognose

Eine Studie zeigte eine signifikant erhöhte Mortalität bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 2000g, die eine VAP hatten, im Vergleich zu Kindern unter 2000g ohne VAP. Außerdem mussten die Kinder mit VAP länger stationär behandelt werden. (73) Eine andere Studie fand ebenfalls eine verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer und eine verlängerte Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bei Neugeborenen mit VAP. Die Mortalität war bei Kindern mit VAP nicht signifikant höher. (76)

1.5 Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

Bei einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe (AAD) handelt es sich um eine Diarrhoe im engen zeitlichen Zusammenhang mit einer antibiotischen Behandlung, für die kein anderer Grund gefunden werden kann. Eine Diarrhoe wird definiert durch mehr als drei Stuhlentleerungen pro Tag und/oder eine verminderte oder flüssige Stuhlkonsistenz und/oder ein Stuhlvolumen von über 200g am Tag.(77) Die angegebene Menge des erhöhten Stuhlvolumens gilt für Erwachsene und ist für Frühgeborene natürlich entsprechend niedriger.

Epidemiologie

Es gibt kaum epidemiologische Daten zur AAD speziell bei Frühgeborenen. Eine Studie bei pädiatrischen Patienten und Patientinnen zeigte eine Inzidenz von 17.2 bei Kindern, die ein orales Penicillin erhielten. Bei Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure trat in 19.8 % eine AAD auf, bei Amoxicillin alleine in 8.1% und bei Penicillin V in 1.2%.⁽⁷⁸⁾ Bei Erwachsenen zeigten sich ähnliche Werte abhängig vom verwendeten Antibiotikum: Bei Ampicillin mit Clavulansäure wurde eine AAD in 10 bis 25% beobachtet, bei Ampicillin in 5 bis 10%, bei Cefixim in 15 bis 20% und bei anderen Cephalosporinen, Chinolonen, Clarithromycin und Tetracyclinen nur in 2 bis 5%. ⁽⁷⁹⁾

Pathogenese

Es gibt verschieden Möglichkeiten der Entstehung einer AAD.

Durch die Antibiotika können die Bakterien der Darmflora reduziert werden. Kohlenhydrate aus der Nahrung werden nicht im Dünndarm resorbiert, sondern im Colon durch die Darmbakterien in kurzkettige Fettsäuren zerlegt. ⁽⁸⁰⁾ Findet diese Umwandlung aufgrund der Reduktion der Bakterien im Colon nur unzureichend statt, kann es zu einer osmotischen Diarrhoe durch die Kohlenhydrate im Darm kommen. ⁽⁷⁹⁾ Auch Dihydroxy-Gallensäuren werden dann eventuell nur unzureichend dehydroxyliert und wirken im Dickdarm sekretagog. ⁽⁷⁷⁾

Durch die Verminderung der physiologischen Darmflora durch das Antibiotikum können exogene oder endogene potenziell pathogene Mikroorganismen sich leichter im Darm ausbreiten. ⁽⁸⁰⁾ Der am häufigsten gefunden Keim ist Clostridium difficile. Andere pathogene Keime die ebenfalls eine AAD auslösen können sind Salmonella Spezies, Clostridium perfringens Typ A, Staphylococcus aureus und Candida albicans. ^(79,81)

Manche Antibiotika wie Erythromycin oder die häufig als Betalaktamasehemmer eingesetzte Clavulansäure fördern direkt die Darmmotilität und können dadurch zu AAD führen.⁽⁸¹⁾

Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik entspricht der Definition einer Diarrhoe mit einer erhöhten Stuhlfrequenz und einer verminderten Stuhlkonsistenz. Oft treten zusätzlich Bauchschmerzen auf. Durch Verlust von Wasser und Elektrolyten kann rasch eine Dehydratation entstehen. ⁽⁵⁾

Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt aus der klinischen Symptomatik und der anamnestischen Information einer Antibiotikagabe. Mittels Stuhlkultur können einerseits bakterielle Ursachen einer AAD wie *Clostridium difficile* nachgewiesen werden, andererseits auch infektiöse Ursachen einer Diarrhoe erkannt werden, die aber unabhängig von der Antibiotikagabe sind, wie zum Beispiel Infektionen mit Rota- oder Noroviren. Das *Clostridium difficile* Toxin kann mittels Gewebekulturen oder ELISA nachgewiesen werden. (81) Da bei Kindern unter einem Jahr häufig eine Kolonisation mit *Clostridium difficile* vorliegt, ist bei diesen der Nachweis des Bakteriums zur Diagnosestellung nicht sinnvoll. Tatsächliche Erkrankungen durch *Clostridium difficile* sind bei Kindern unter 12 bis 24 Monaten kaum bekannt. (82)

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch muss an andere Ursachen einer Diarrhoe bei Frühgeborenen gedacht werden. Virale Infektionen zum Beispiel durch Rota- oder Noroviren oder bakterielle Infektionen können eine Diarrhoe verursachen. Eine NEC führt oft zum Auftreten einer Diarrhoe, auch im Rahmen einer Sepsis kann sich eine Diarrhoe zeigen. Ebenso ist auch bei Morbus Hirschsprung eine Diarrhoe möglich. Außerdem kann eine Diarrhoe bei Neugeborenen auch durch kongenitale Probleme der Darmmukosa wie Elektrolyttransportdefekte, Laktasemangel, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder die Mikrovillusatrophie verursacht sein.(5)

Therapie

Es gibt keine speziellen Empfehlungen zur Behandlung einer AAD bei Frühgeborenen. Das Absetzen der Antibiotikatherapie führt oft bereits zur deutlichen Besserung der Symptomatik. Bei pädiatrischen Patienten und Patientinnen mit *Clostridium difficile* als Ursache der AAD wird empfohlen bei moderater bis schwerer Erkrankung zusätzlich eine orale antibiotische Therapie mit Metronidazol oder in schweren Fällen mit Vancomycin zu beginnen. (82) Symptomatisch werden Flüssigkeits- und Elektrolytverluste ausgeglichen, begleitendes Fieber gesenkt und der Kreislauf überwacht. (81) Probiotika können sowohl als Therapie als auch zur Prophylaxe verwendet werden.

1.6 Prävention

Probiotika

Probiotika sind laut WHO „Bakterien, die mit positiven Effekten für Menschen und Tiere assoziiert sind.“ Eine neuere Definition definiert Probiotika als „lebende Mikroorganismen, die in adäquaten Mengen konsumiert, dem Wirt einen gesundheitlichen Effekt gewähren“. (83) Am häufigsten werden Bakterien aus der Gruppe der Lactobacillen oder der Bifidobakterien verwendet. Auch Streptococci, Escheria, Enterococci, Bacillus oder Saccharomyces werden als Probiotika verwendet. (84) Bei dieser Studie wurde Lactobacillus casei rhamnosus als Probiotikum verwendet.

Lactobacilli sind eine Untergruppe der Milchsäurebakterien. Milchsäurebakterien können Kohlenhydrate zu Milchsäure fermentieren. (85) Lactobacilli sind fakultativ anaerobe Bakterien, die oft unter mikroaerophilen Bedingungen besser wachsen. Sie sind gram-positiv und nicht sporenbildend. Über 170 Untergruppen sind bekannt. Bei Menschen kommen sie im Magendarmtrakt sowie in der Vaginalflora vor. (86)

Die bakterielle Besiedelung des Darmes von Kindern beginnt bereits in utero. (87) Während und nach der Geburt kommt das Kind mit vielen Bakterien in Kontakt, die dann den Darm besiedeln. Die Besiedelung wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Dazu gehören der Geburtsmodus, Antibiotikagaben und die postpartale Ernährung. Bei Frühgeborenen treten häufiger Probleme der Entwicklung des Darmmikrobioms auf, da sowohl die Mütter präpartal als auch die Kinder postpartal häufig Antibiotika erhalten, sie lange parenteral ernährt werden und wenig beziehungsweise erst spät Muttermilch erhalten und sie durch die Inkubatorpflege eventuell erst verzögert mit Bakterien besiedelt werden. (88) Probiotika können helfen eine gute Darmflora aufzubauen und kompetitiv das Wachstum pathogener Bakterien hemmen. Wichtig dafür, dass sich Bakterien tatsächlich im Darm ansiedeln können, sind eine Resistenz gegenüber Enzymen im Mund und Magen, Magensäure und Gallensäuren. (84) Durch die Produktion von kurzkettigen Fettsäuren aus Laktose und Oligosacchariden durch die Lactobacilli sinkt der pH-Wert im Darm, was den säureresistenten Lactobacilli einen Vorteil gegenüber anderer Bakterien verschafft und so pathogene Bakterien wie zum Beispiel pathogener E. coli, Klebsiella pneumoniae oder Clostridium difficile verdrängt. (89)

Daneben gibt es noch viele andere potenzielle Wirkmechanismen der Probiotika. Einige Stämme können sich an die Enterozyten oder den Mukus anheften und die Adhäsion von anderen Bakterien verringern. (89) Außerdem wird die Mukosabariere verbessert und so die Translokation von Bakterien durch die Mukosa vermindert. (90) Auch Veränderungen im

Immunsystem dürften eine Rolle spielen. Zwischen den Bakterien im Darm und dem lymphoepithelialen System der Darmmukosa gibt es komplexe Beziehungen. Es gibt verschiedene Modelle wie das Mikrobiom des Darmes die lokale und systemische Immunantwort verbessert. (89) Die Produktion antiinflammatorischer Zytokine wird durch die Probiotika gesteigert. (91) Dadurch kann eventuell eine überschießende Entzündungsreaktion verhindert werden. Auch eine verbesserte mukosale Antwort auf IgA wurde bei Probiotikagabe beobachtet. (92)

Eine Reihe von Studien zeigte positive Effekte der Probiotika auf die Inzidenz der NEC, der late-onset Sepsis, der AAD und anderer Komplikationen.

Es wird aber auch davor gewarnt Probiotika unreflektiert zu verabreichen.(93) Eine große Befürchtung bei Probiotika liegt darin, dass eine Sepsis durch die verabreichten Bakterien ausgelöst werden könnte, da das Immunsystem und die Darmbarriere bei Frühgeborenen, vor allem bei sehr kleinen Kindern, noch nicht ausgereift ist. Es gibt einzelne Berichte über Sepsen durch Bakterien, die als Probiotika verabreicht wurden. (84) Andere Probleme könnten Verunreinigungen der verabreichten Probiotikapräparate durch pathogene Bakterien oder Pilze sein sowie Angaben über Keimanzahl oder die enthaltenen Stämme, die nicht dem tatsächlichen Gehalt entsprechen.(84) Durch die vielen verschiedenen Stämme, die in den Studien verwendet wurden, ist kein adäquater Vergleich möglich und eine allgemeine Aussage schwierig.(93)

Andere Präventionsmaßnahmen

Neben Probiotika erhielten die Kinder der Studienpopulation auch noch Nystatin und Gentamicin als Prophylaxe einer NEC oder einer Sepsis. Gentamicin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es wird nach oraler Gabe kaum resorbiert und wirkt gegen viele Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus vulgaris* und methicillinempfindliche *Staphylococci*. (94) Ein Review mehrerer Studien zeigte eine signifikante Reduktion der Inzidenz der NEC und der Mortalität durch NEC bei oraler antibiotischer Prophylaxe. Bedenken bestehen aber noch wegen der potentiellen Entstehung resistenter Keime und anderer negativer Auswirkungen. (95) Nystatin ist ein Antimykotikum aus der Gruppe der Polyene. Es bindet an Ergosterol in der Zellmembran von Pilzen und zerstört durch Bildung von Ionenkanälen das Membranpotential und damit die Pilzzellen. Es wirkt breit gegen Hefe- und Fadenpilze. (94) Nach oraler Gabe wird es kaum systemisch resorbiert und ist das am häufigsten zur Vorbeugung mukokutaner Candidiasis bei Neugeborenen eingesetzte Antimykotikum. (96) Ein Cochrane Review konnte eine signifikante Reduktion der invasiven mykotischen Infektionen bei

oralen Gabe von Antimykotika finden, die Evidenz wurde aber als noch nicht ausreichend für eine generelle Verabreichung gesehen. (97)

Eine weitere wichtige Möglichkeit zur Prophylaxe von verschiedenen Komplikationen ist die Verabreichung von Muttermilch. Bei den Kindern dieser Arbeit wurde versucht so oft wie möglich Muttermilch zu verabreichen. Ein Cochrane Review Artikel zeigte eine signifikant niedrigere NEC-Rate bei Kindern, die mittels Muttermilchspende ernährt wurden, im Vergleich zu Kindern, die Formulanahrung erhielten. (98) Es wurden verschiedene Ursachen dafür diskutiert. Eine ist die Hemmung der TLR4 Aktivierung durch epidermal growth factor (EGF) in der Muttermilch. (99) Ebenso sind auch Laktoferrin, Immunzellen, Immunglobuline und Oligosaccharide wichtige Bestandteile der Muttermilch.(100) Es wurde auch versucht Laktoferrin, ein Glykoprotein, das in Muttermilch enthalten ist, isoliert zu geben. Dies führte zu einer Reduktion der Inzidenz der NEC ab Stadium II sowie der Sepsisrate, die Mortalität und die Aufenthaltsdauer im Spital verringerten sich dadurch aber nicht .(101) Die Gabe von oralen Immunglobulinen wurde ebenso separat untersucht, führte aber in einem Review zu keiner signifikanten Reduktion der Inzidenz einer NEC.(102) Auch zur Prävention einer Sepsis wurden Immunglobuline untersucht. Sowohl gepoolte Immunglobuline als auch spezielle Immunglobuline gegen Staphylococci zeigten keinen überzeugenden Effekt. (103) Die Stimulation des Immunsystems durch granulozyt colony stimulating factor (G-CSF) zeigte ebenfalls keinen präventiven Effekt für das Auftreten einer late-onset Sepsis. (104) Auch der Effekt der einzelnen Verabreichung von Oligosacchariden sowie von EGF wird derzeit untersucht.(33,105)

Eine entscheidende Rolle in der Prophylaxe der NEC spielt auch ein adäquater Nahrungsaufbau. Man glaubte die Inzidenzrate der NEC durch den Zeitpunkt der Einführung enteraler Ernährung und die Steigerung dieser beeinflussen zu können. (26) Ein Review zeigt aber keinen signifikanten Unterschied in der NEC-Rate bei langsamer und schneller Steigerung der enteralen Ernährung. (106) Ein standardisiertes Protokoll zum enteralen Nahrungsaufbau zeigte aber in einem Review eine deutliche Senkung der NEC-Rate. (107)

Andere derzeit erforschte Präventionsstrategien sind die Gabe der Aminosäuren Arginin (5,14,26,105) oder Glutamin (26,105), die Verabreichung von Zink oder kurzkettigen Fettsäuren(105) oder die Gabe von rekombinantem Erythropoietin (14,26). Ob die Gabe einer Lungenreife durch Steroide die Inzidenz der NEC vermindert oder eventuell sogar erhöht, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden.(108)

Zur Prävention einer late-onset Sepsis ist es wichtig zentralvenöse Katheter so restriktiv wie möglich zu verwenden.(103) Außerdem ist eine intensive Handhygiene wichtig, um nosokomiale Infektionen vorzubeugen. (3) Zur Prävention einer VAP soll eine möglichst frühe Extubation und

Fortführung der Beatmung mittels nichtinvasiver Maßnahmen erfolgen. (103) Welcher Endotrachealtubus verwendet wird, kann ebenfalls einen Einfluss auf das Auftreten einer VAP haben. (67)

1.7 Fragestellung

Kann eine frühzeitige Probiotikatherapie mit *Lactobacillus casei rhamnosus* bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 23 bis 32 Schwangerschaftswochen die Raten an late-onset Sepsis, nekrotisierender Enterokolitis, multiple organ dysfunction syndrome, Ventilator-assoziiertes Pneumonie und Antibiotika-assoziiertes Diarrhoe im Vergleich zur Literatur verringern?

Wodurch unterscheiden sich die Kinder, bei denen Komplikationen auftraten von denen ohne Komplikationen?

Wodurch unterscheiden sich Kinder, die nach dem siebten Lebenstag verstorben sind von den überlebenden Kindern?

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurden retrospektiv alle Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 23+0 und 32+6 SSW, die im Zeitraum von 01.01.2005 bis 31.12.2015 an der Klinischen Abteilung für Neonatologie behandelt wurden, untersucht. Die Daten wurden aus Arztbriefen, Dekursen und Intensivdokumentationen aus der elektronischen Datenbank open Medocs® entnommen. Auch die Karteikarten der Neonatologie wurden für einige Informationen verwendet.

Dabei wurden folgende Parameter erhoben und in einer Datenbank in Excel gesammelt: Gestationsalter in Wochen und Tagen, Geburtsgewicht in Gramm, small for dateness, Geschlecht, Nabelarterien PH-Wert, Apgar-Score nach 1, 5 und 10 Minuten, Geburtsmodus, Ernährung, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, Beatmungstage, Gabe von Surfactant, Dauer der Antibiotikatherapie, Geburtsjahr, die wichtigsten Diagnosen und die aufgetretenen Komplikationen (early-onset Sepsis, late-onset Sepsis, VAP, NEC, AAD und MODS). Bei Kindern, die an einer late-onset Sepsis erkrankten, wurden auch Keimnachweise dokumentiert. Bei verstorbenen Kindern wurde auch der Lebenstag, an dem das Kind verstorben ist, sowie die wahrscheinliche Todesursache erfasst.

Einschlusskriterien

Alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 23+0 bis 32+6 SSW

Aufenthalt an der Klinischen Abteilung für Neonatologie zwischen 01.01.2005 bis 31.12.2015

Mindestens 7 Tage auf der Intensivstation

Ausschlusskriterien

Entlassung, Verlegung auf Normalstation, an andere Abteilungen oder in andere Krankenhäuser nach einem Aufenthalt von weniger als 7 Tagen

Tod vor dem 7. Lebenstag

Aufnahme an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz erst ≥ 24 Stunden nach der Geburt

2.2 Definitionen der Parameter

NEC- und Soor-Prophylaxe: Alle Kinder erhielten ab Tag 1 während ihres gesamten Aufenthalts folgende Medikamente:

Nystatin: 1ml/kg/d per os in 4 Einzeldosen

Gentamicin: 15mg/kg/d per os in 2 Einzeldosen

Lactobacillus casei rhamnosus: <2kg 2x 1/4 Beutel/d, >2kg 2x 1/2 Beutel/d.

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

Small for dateness: Als small for date (SFD) wurden alle Kinder bezeichnet, deren Gewicht ihrem Gestationsalter entsprechend unter der 10. Perzentile oder genau an der zehnten Perzentile lag.

Geburtsmodus: Es wurde zwischen Sectio und Spontangeburt differenziert.

Ernährung: Es wurde unterschieden ob die Kinder nur Muttermilch, nur Formulanahrung oder beides bekamen. Bei einigen Kindern war es nicht möglich das retrospektiv genau zu evaluieren. Dann wurde davon ausgegangen, dass die im Arztbrief vermerkte Ernährung bei Entlassung während des gesamten Aufenthalts gegeben wurde.

Beatmung: Die Beatmung wurde in Tagen gezählt. Ein Beatmungstag entspricht dabei einer invasiven oder nicht-invasiven Beatmung von mehr als 2 Stunden an diesem Tag.

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. Oft war eine genaue retrospektive Erhebung nicht möglich, sodass die Dauer bei einigen Kindern nur geschätzt werden konnte. Dabei wurde folgendermaßen vorgegangen: Bei Kindern, die an keiner Infektion litten, wurde bei einer dokumentierten Antibiotikagabe ohne Angabe einer zeitlichen Dauer von 3 Tagen ausgegangen. Ebenso auch bei sehr unreifen Kindern, wenn eine Antibiotikagabe weder beschrieben noch verneint wurde. Bei reiferen Kindern wurde in diesem Fall von keiner Antibiotikagabe ausgegangen. Bei Kindern mit dokumentierter Infektion, bei denen die Dauer der Antibiotikagabe nicht bekannt war, wurde von 7 Tagen ausgegangen außer es bestand ein

komplizierter Verlauf mit mehreren Infektionen oder anderen schweren Komplikationen. In diesem Fall wurde von einer mehrwöchigen Therapie ausgegangen.

Early-onset Sepsis: Als early-onset Sepsis wurde jede Sepsis gezählt, die innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Geburt aufgetreten ist. Als Sepsis wurde dabei sowohl die mittels Blutkultur bestätigte als auch die klinische Sepsis gerechnet. Eine klinische Sepsis wurde angenommen, wenn klinisch der Verdacht bestand und mindestens 2 Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten, neutrophile Granulozyten, I/T-Ratio) erhöht waren.

Late-onset Sepsis: Eine late-onset Sepsis wurde als jede Sepsis die mehr als 72 Stunden nach der Geburt auftrat definiert. Die Kriterien für das Vorliegen einer Sepsis waren analog zu denen der early-onset Sepsis.

Ventilator-assoziierte Pneumonie(VAP): Die VAP wurde als Pneumonie, die nach mindestens 48-stündiger mechanischer Beatmung auftrat angenommen. Als Nachweis der Pneumonie dienten hierbei neue Infiltrate in der Lunge oder der eindeutige klinische Verdacht und das Vorliegen einer positiven BAL.

Nekrotisierende Enterokolitis (NEC): Jede NEC ab Stadium 2a nach Bell wurde gezählt.

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD): Die Definition hierfür war eine Diarrhoe, die nach oder während der Gabe von Antibiotika auftrat und die durch keine andere Ursache erklärt werden konnte.

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS):

Mindestens drei der folgenden Kriterien müssen für das Vorliegen eines MODS erfüllt sein:

- Kardiovaskuläre Dysfunktion: Zu niedriger Blutdruck trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution oder notwendiger Einsatz von Katecholaminen, um den Blutdruck zu stabilisieren
- Respiratorische Dysfunktion: $\text{CO}_2 \geq 65\text{mmHg}$ oder Notwendigkeit von mehr als 50% FiO_2 , um eine ausreichende Sauerstoffsättigung zu erreichen
- Neurologische Dysfunktion: Neurologische Veränderungen wie zum Beispiel Krämpfe oder auffallende Irritabilität

- Thrombozytopenie: ≤ 80.000 Thrombozyten/ μl oder ein Abfall um mehr als 50% in drei Tagen bei Kindern mit initialer Thrombozytenzahl von unter $150.000 / \mu\text{l}$
- Kreatinin ≥ 2 facher Normwert oder ein ≥ 2 facher Anstieg bei initial bereits erhöhtem Kreatinin
- ALT ≥ 2 facher Normwert oder ein ≥ 2 facher Anstieg bei initial bereits erhöhter ALT

2.3 Datenauswertung

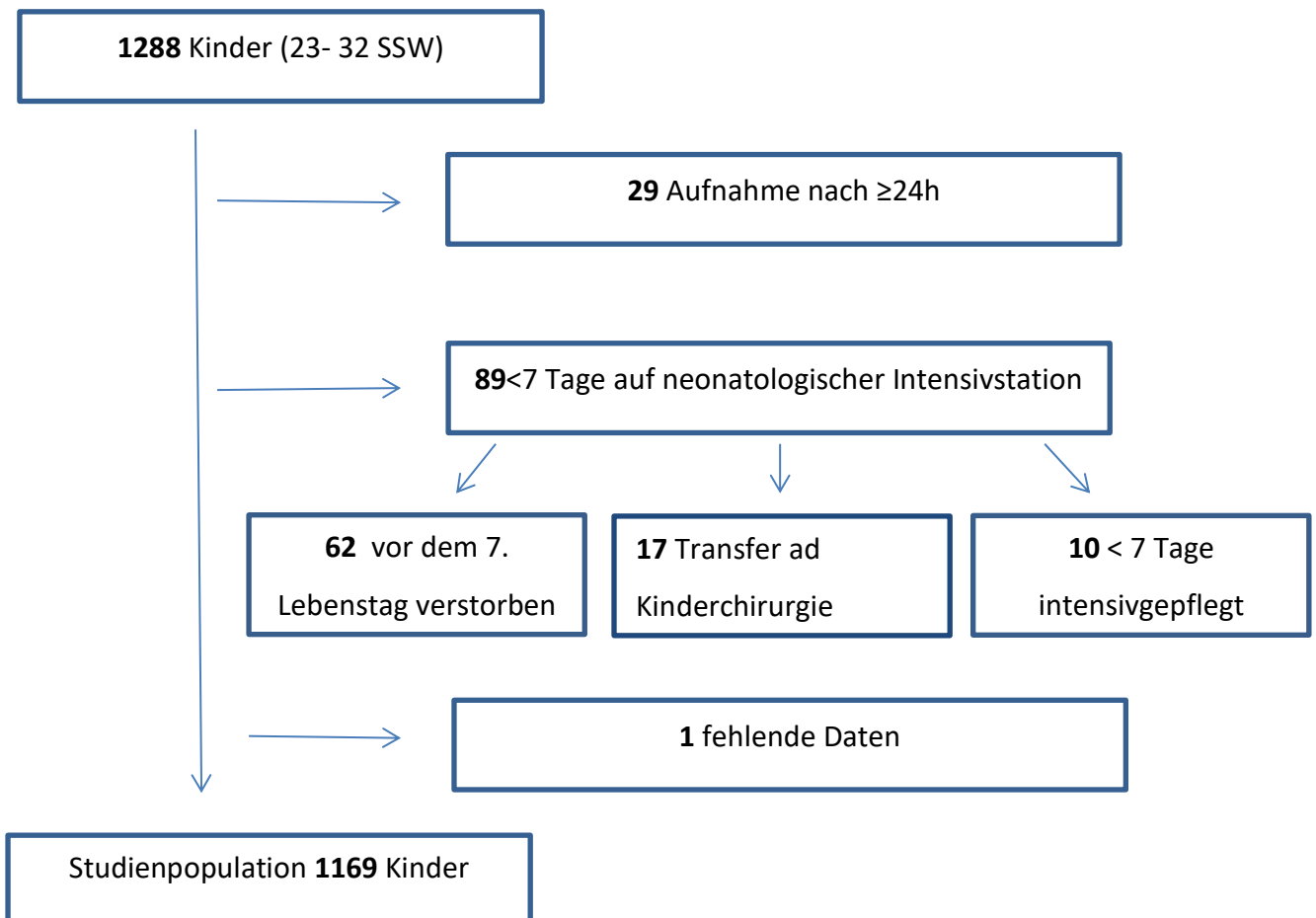
Die Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik in Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics 25. Für numerische Daten wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum berechnet. Bei kategorischen Daten wurden Anzahl und Prozentwerte ermittelt. Meist wurden die Daten auch geordnet nach Gestationsalter in abgeschlossenen Schwangerschaftswochen berechnet und in Boxplots graphisch dargestellt. Für die Gruppen aus Kindern ohne Komplikationen beziehungsweise Kindern mit mindestens einer Komplikation einerseits und verstorbenen beziehungsweise überlebenden Kindern andererseits wurden diese Daten mittels des 2 Stichproben t-Tests für numerische Variablen und des Chi-Quadrat-Tests beziehungsweise des Fisher-Exact-Tests für kategorische Daten verglichen. Die verabreichte Menge an NEC-Prophylaxe wurde aus dem Geburtsgewicht und dem jeweiligen Verabreichungsschema berechnet. Die statistische Signifikanz wurde ab einem Wert von $p < 0.05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von 01.01.2005 bis 31.12.2015 wurden 1288 Kinder, die nach 23+0 bis 32+6 Schwangerschaftswochen geboren wurden, stationär an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz behandelt. 29 Kinder wurden nicht in die Studienpopulation miteinbezogen, weil sie erst mehr als 24 Stunden nach ihrer Geburt von anderen Krankenhäusern übernommen wurden. 89 Kinder wurden weniger als 7 Tage an der neonatologischen Intensivstation betreut. 10 von diesen waren insgesamt weniger als 7 Tage intensivgepflegt, 17 wurden von der Kinderchirurgie weiterbetreut und 61 sind innerhalb der ersten sechs Lebenstage verstorben. Zu einem Frühgeborenen konnte kein Arztbriefe oder andere Informationen gefunden werden. Die Studienpopulation stellen also die restlichen 1169 Kinder dar. Abbildung 1 veranschaulicht die Zusammensetzung der Studienpopulation.

Abbildung 1: Flussdiagramm Studienpopulation



SSW= Schwangerschaftswochen

3.2 Perinatale Daten

Es wurden Kinder aus jeder Woche (23 bis 32 Wochen) einbezogen. Das mittlere Gestationsalter lag bei 29 Wochen und 6 Tagen mit einer Standardabweichung von 17 Tagen. Der Median war bei 30+2 SSW. Die jüngsten Kinder wurden nach 23+2 SSW geboren, die ältesten nach 32+6 SSW. Die genaue Aufteilung nach vollendeten Schwangerschaftswochen ist in Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2: Aufteilung der 1169 Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 nach vollendeten SSW

Wochen	Anzahl Kinder	Prozent
23	18	1.5
24	41	3.5
25	50	4.3
26	69	5.9
27	98	8.4
28	112	9.6
29	130	11.1
30	159	13.6
31	226	19.3
32	266	22.8

SSW= Schwangerschaftswochen

Die perinatalen Daten der Studienpopulation sind in Tabelle 3 ersichtlich. Etwas mehr Kinder waren männlich als weiblich. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 1330g. Abbildung 2 zeigt die Verteilung des Geburtsgewichtes gruppiert nach Gestationsalter. 209 (18 %) der Frühgeborenen waren small for date. Mittels Spontangeburt wurden 185 Kinder (16%) geboren, mittels Sectio 984 (84%). Bei 1073 Kindern (92%) war der PH-Wert der Nabelarterie in den Arztbriefen oder Karteikarten vermerkt. Der Mittelwert lag bei 7,29 mit einem Minimum bei 6,68 und einem Maximum bei 7,55. Bei fast allen Kindern wurde der Apgar-Score nach 1, 5 und 10 Minuten dokumentiert. Der Apgar Score nach einer Minute fehlte bei 3 Kindern, nach 5 Minuten bei 4 Kindern und nach 10 Minuten fehlte er bei 2 Kindern. Der Mittelwert nach einer Minute war 6.89, nach fünf Minuten lag er bei 8.42 und nach 10 Minuten bei 8.92.

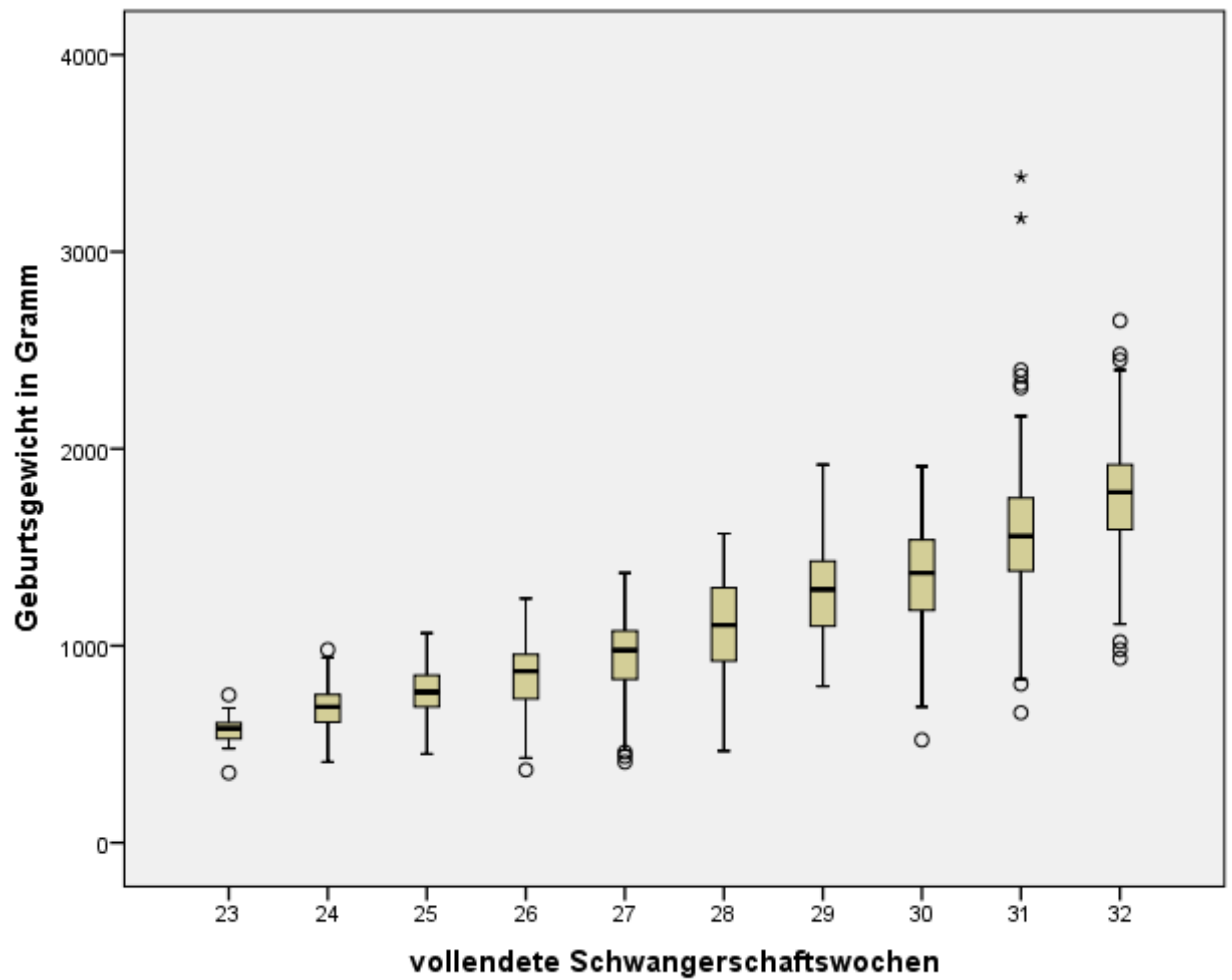
Tabelle 3: Perinatale Daten der 1169 Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015

männlich	622 (53)
weiblich	547(47)
Geburtsgewicht	1330 ± 440; 1340 (355-3380)
Small for date	209 (18)
Sectio	984 (84)
Spontangeburt	185 (16)
NA-PH	7.29 ± 0.09; 7.31(6.68-7.55)
Apgar 1	6.89 ± 1.93; 8 (0-9)
Apgar 5	8.42 ± 1.26; 9 (0-10)
Apgar 10	8.92 ± 0.91; 9 (4-10)

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

NA-PH = Nabelarterien PH-Wert; SSW = Schwangerschaftswochen

Abbildung 2: Geburtsgewicht der 1169 Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 gruppiert nach Gestationsalter in vollendeten SSW

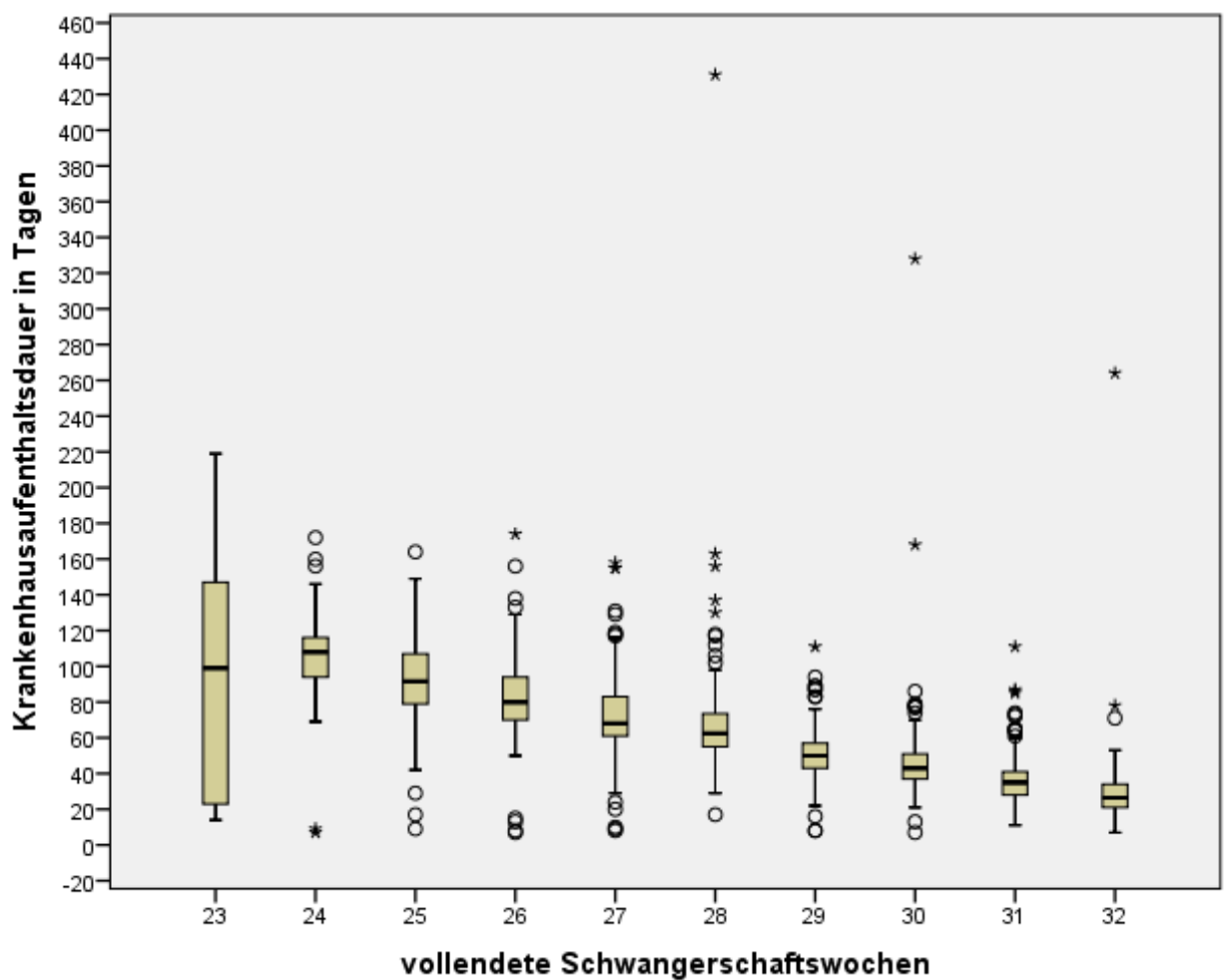


SSW= Schwangerschaftswochen

3. 3 Behandlungsdaten

Die mittlere Dauer des stationären Aufenthaltes betrug 53 Tage. Das Minimum lag dabei bei 7 Tagen, das Maximum bei 431 Tagen. Abbildung 3 zeigt die Dauer des Krankenhausaufenthalts geordnet nach vollendeten Schwangerschaftswochen.

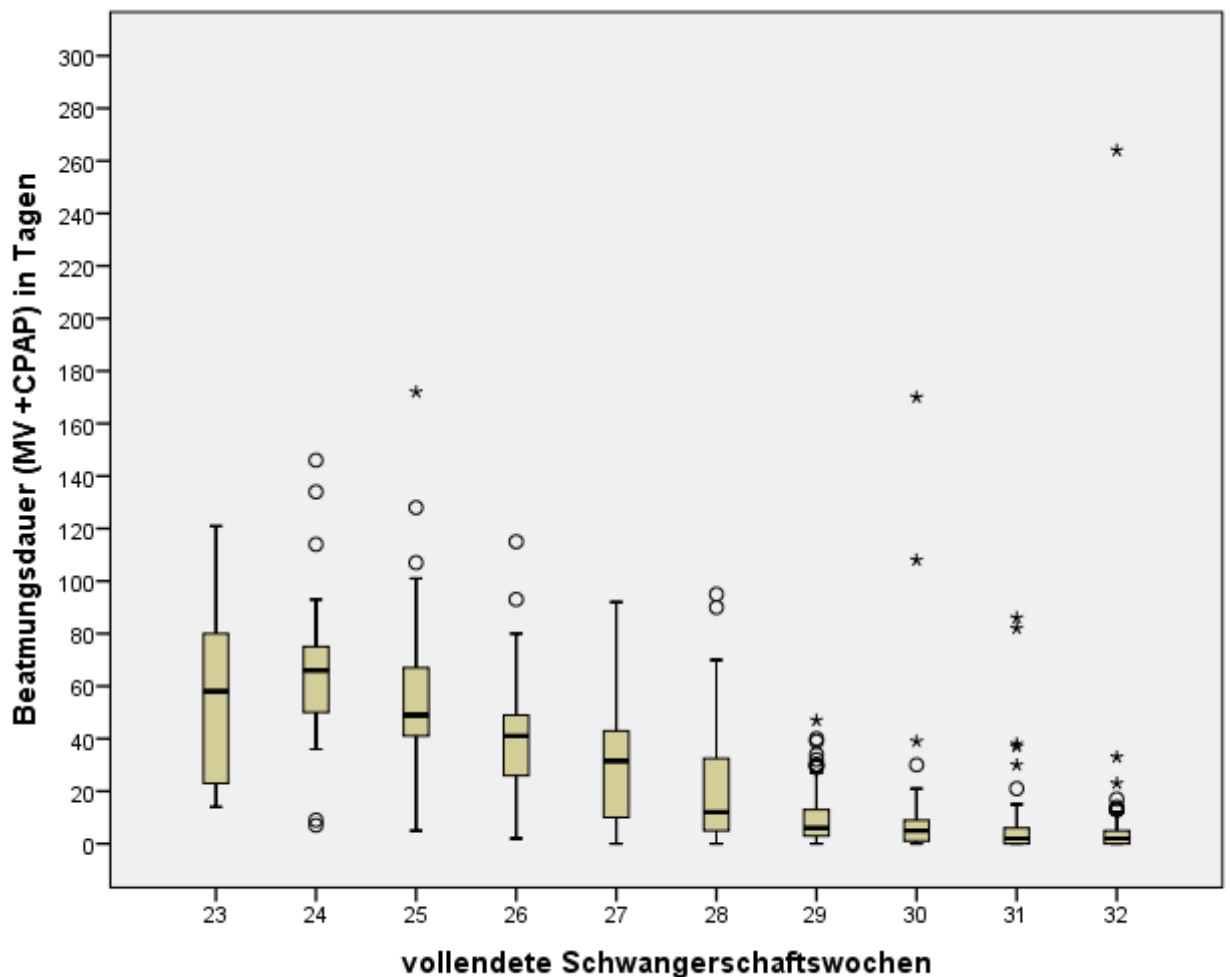
Abbildung 3: Krankenhausaufenthaltsdauer der 1169 Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 gruppiert nach Gestationsalter in vollendeten SSW



SSW= Schwangerschaftswochen

970 Kinder (83%) benötigten für mindestens einen Tag eine Atemhilfe (MV oder CPAP). Eine Beatmungsdauer von mehr als zwei Stunden am Tag wurde dabei als Beatmungstag gezählt. Die mittlere Beatmungsdauer lag bei 19.53 Tagen mit einer Standardabweichung von 25.44 Tagen. Die Spannweite liegt zwischen einem Tag und 264 Tagen. 199 Kinder (17%) benötigten keine oder nur weniger als 2 Stunden lang eine Atemunterstützung. Die Beatmungsdauer ist natürlich stark vom Gestationsalter abhängig. Das ist in Abbildung 4 ersichtlich.

Abbildung 4: Beatmungsdauer der 1169 Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 gruppiert nach Gestationsalter in vollendeten SSW

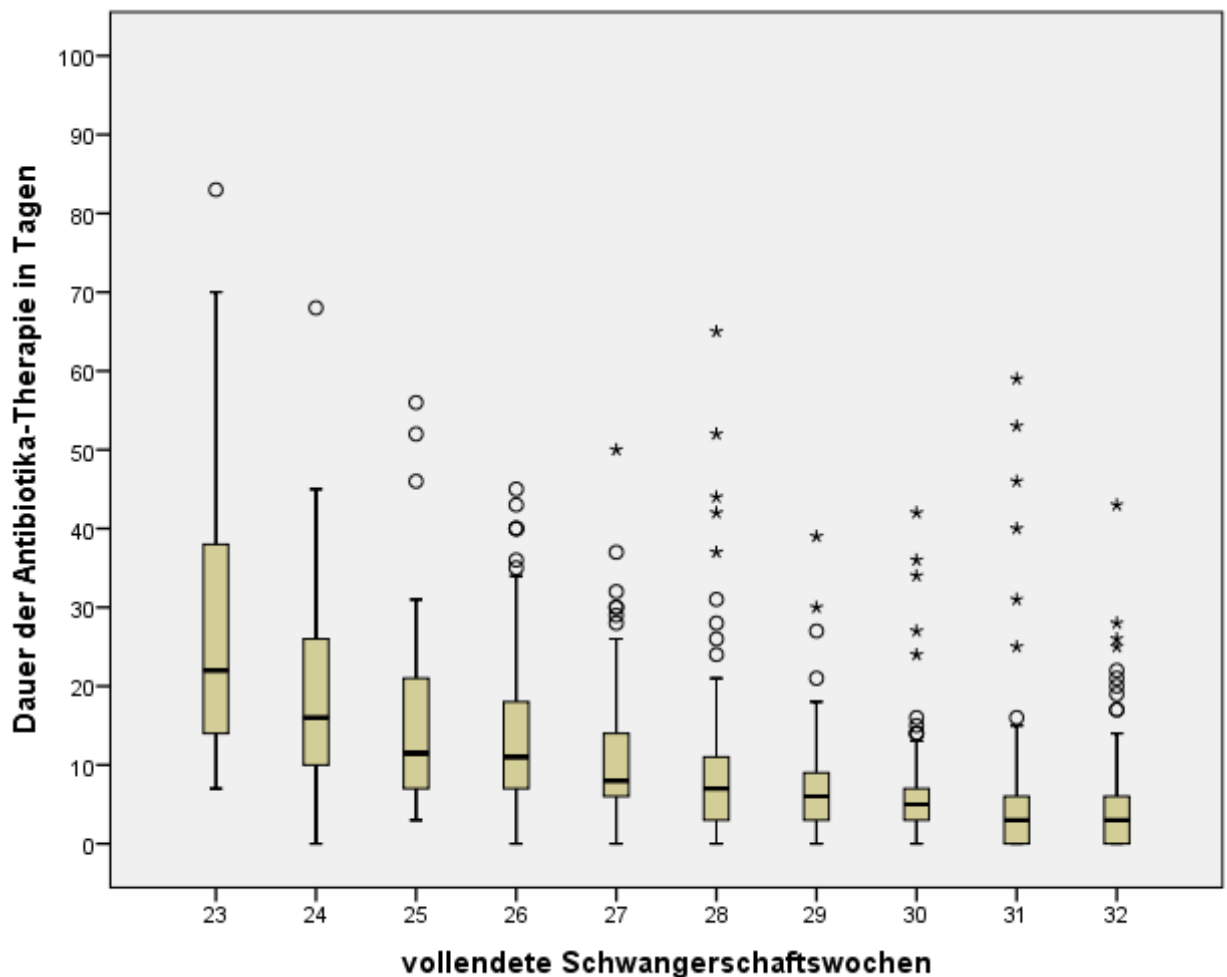


SSW= Schwangerschaftswochen

613 Kinder (52%) erhielten mindestens einmal Surfactant, 556 (48%) benötigten kein Surfactant. 404 Kinder (35%) erhielten ausschließlich Muttermilch als Nahrung, 225 (19%) erhielten ausschließlich Formulanahrung und 540 (46%) erhielten sowohl Muttermilch als auch Formulanahrung.

986 Kindern (84%) wurden während ihres Aufenthalts Antibiotika verabreicht. Im Mittel wurden diese 9.60 Tage verabreicht, wobei die Spannweite zwischen einem Tag und 83 Tagen lag. Abbildung 5 veranschaulicht die Dauer der Antibiotikatherapie geordnet nach Gestationsalter.

Abbildung 5: Dauer der Antibiotikatherapie der 1169 Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 gruppiert nach Gestationsalter in vollendeten SSW



SSW= Schwangerschaftswochen

Die häufigste Diagnose in den Arztbriefen war natürlich die Frühgeburtlichkeit, die auch in fast allen Fällen als Hauptdiagnose angeführt wurde. Die zweithäufigste Diagnose war IRDS in verschiedenen Stadien, das bei 813 (70%) Kindern als Diagnose dokumentiert wurde und in fast allen Fällen eine Beatmung notwendig machte.

Andere häufigere Diagnosen betrafen ebenfalls den Respirationstrakt: 33 Kinder (2.8%) hatten einen Pneumothorax, die meisten zusätzlich zu einem IRDS. 30 Kinder (2.6%) hatten eine Wetlung, 16 Kinder (1.4%) hatten eine Atelektase, 14 (1.2%) eine Lungenhypoplasie und 10 (0.9%) ein Emphysem der Lunge.

Eine weitere häufige Diagnose, die 21 Kinder (1.8%) betraf, war die Asphyxie. 16 Kinder (1.4%) erlitten aufgrund verschiedener Ursachen einen Ileus.

NEC-Prophylaxe

Insgesamt erhielten die Kinder der Studienpopulation 70702ml (70.702l) Nystatin, 1060522mg (1.060522kg) Gentamicin und 31628.5 Beutel mit Lactobacillus casei rhamnosus. Im Durchschnitt erhielt jedes Kind 60ml Nystatin mit einer Standardabweichung von 27 ml und einer Spannweite von 3 ml bis 467ml. Von Gentamicin wurden im Mittel 907mg mit einer Standardabweichung von 402mg und einer Spannweite von 44mg bis 7008mg verabreicht. Von Lactobacillus casei rhamnosus wurden im Mittel 27 Beutel mit einer Standardabweichung von 17 Beuteln und einer Spannweite von 3.5 bis 215.5 Beuteln verabreicht.

3.4 Komplikationen

173 Kinder (14.7%) hatten mindestens eine der erfassten Komplikationen (late-onset Sepsis, VAP, NEC, MODS, AAD). 32 Kinder (2.7%) erlitten zwei der genannten Komplikationen, 5 (0.43%) hatten drei. Die Werte der Gruppe der Kinder mit einer oder mehreren Komplikationen wurden mit denen der Gruppe der Kinder ohne Komplikationen verglichen. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich beim Gestationsalter, beim Geburtsgewicht, bei der Anzahl an small for date Kindern, beim Apgar Score nach einer, fünf und zehn Minuten, bei der Ernährung, bei den Spitalstagen, den Beatmungstagen, der Dauer der Antibiotikatherapie und der Sterblichkeit. Die Kinder mit einer oder mehreren Komplikationen hatten ein niedrigeres Gestationsalter, ein niedrigeres Geburtsgewicht, waren häufiger small for date, hatten nach einer, fünf und zehn Minuten einen niedrigeren Apgar-Score, erhielten seltener Muttermilch und häufiger Formulanahrung oder sowohl Muttermilch als auch Formulanahrung, hatten einen

längeren stationären Aufenthalt, eine längere Beatmungsdauer, erhielten länger Antibiotika und sind häufiger verstorben. Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Daten der Gruppe der Kinder mit mindestens einer Komplikation und der Gruppe der Kinder ohne Komplikationen von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015

	Kinder mindestens Komplikation n=173	mit einer	Kinder Komplikationen n=996	ohne	p-Wert
Gestationsalter*	27+2 ± 17; 27 (23+3 -32+5)		30+1 ± 15; 30+5 (23+2- 32+6)		< 0.001
Geburtsgewicht in Gramm	955 ± 374; 900 (355- 2200)		1395 ± 418; 1400 (410 – 3380)		<0.001
Small for Date**	44 (25)		165 (16)		0.004
Männlich: weiblich	94 (54): 79 (46)		528 (53): 468 (47)		0.406
Spontangeburt: Sectio	23 (13): 150 (87)		162 (16): 834 (84)		0.192
Na-PH	7.29 ± 0.10; 7.30 (6.73 – 7.49)		7.29 ± 0.09; 7.31 (6.68 – 7.55)		0.140
Apgar1	5.98 ± 2.20; 6 (0-9)		7.05 ± 1.83; 8 (0-9)		<0.001
Apgar 5	7.86 ± 1.58; 8 (0-10)		8.52 ± 1.17; 9 (1-10)		<0.001

Apgar10	8.38 ± 1.20; 9 (4-10)	9.02 ± 0.81; 9 (4-10)	<0.001
Muttermilch: Formulanahrung: beides	46 (27): 41 (24): 86 (50)	358 (36): 184 (19): 454 (46)	0.041
Spitalstage	93 ± 51; 87 (8-431)	46 ±23; 41 (7-168)	<0.001
Beatmungstage	46± 36; 43 (1- 264)	11 ±17; 5 (0- 134)	<0.001
Surfactantgabe	143 (83)	470 (48)	<0.001
Dauer der Antibiotikatherapie in Tagen	21 ± 15; 15 (0 -83)	6 ±6; 4 (0-59)	<0.001
Verstorbene Kinder	12 (6.9%)	17 (1.7%)	<0.001

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

*gegeben als Mittelwert in Wochen +Tagen ± Standardabweichung in Tagen; Median in Wochen+Tagen (Spannweite in Wochen + Tagen)

**small for date (Geburtsgewicht ≤ 10. Perzentile)

SSW= Schwangerschaftswochen

Na-PH = Nabelarterien-PH-Wert

Tabelle 5 zeigt die Anzahl beziehungsweise den prozentuellen Anteil an Kindern mit mindestens einer Komplikation geordnet nach vollendeten Schwangerschaftswochen und damit die starke Abnahme der Komplikationsrate mit zunehmenden Gestationsalter.

Tabelle 5: Komplikationsraten der 1169 Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 geordnet nach vollendeten SSW

Vollendete Schwangerschaftswochen	Kinder mit mindestens einer Komplikation (n=173)	Kinder ohne Komplikationen (n=996)
23	13 (72%)	5 (28%)
24	23 (56%)	18 (44%)
25	20 (40%)	30 (60%)
26	28 (40%)	41 (60%)
27	27 (28%)	71 (72%)
28	18 (16%)	94 (84%)
29	11 (8%)	119 (92%)
30	15 (9%)	145 (91%)
31	10 (4%)	216 (96%)
32	8 (3%)	258 (97%)

Daten gegeben als Anzahl der Kinder (Prozent der Kinder der jeweiligen SSW)

SSW= Schwangerschaftswoche

Late-onset-Sepsis

141 Kinder (12.1%) erlitten im Rahmen ihres Aufenthalts zumindest eine Episode einer late-onset Sepsis. Einige hatten auch mehrere Episoden.

Die betroffenen Kinder wurden im Mittel nach 27+2 Schwangerschaftswochen geboren, bei einer Spannweite von 23+2 bis 32+4 Schwangerschaftswochen. Sie waren also deutlich jünger als die Gesamtpopulation. Es erkrankten aber auch etwas reifere Kinder. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 934g. Die betroffenen Kinder hatten also auch ein deutlich niedrigeres Geburtsgewicht als die gesamte Studienpopulation. 40 Kinder (28%) waren small for date. Etwas mehr Kinder waren männlich als weiblich.

Bei 36 der 141 Kinder (26%) mit late-onset Sepsis gelang ein Keimnachweis mittels Blutkultur. In 24 Fällen wurde *Staphylococcus epidermidis*, in 7 Fällen *Staphylococcus hämolyticus* und in 2 Fällen *Staphylococcus aureus* gefunden. Weiters wurden 5 Mal *Enterococcus*, 2 Mal *Enterobacter cloacae* und 2 Mal *Klebsiella pneumoniae* gefunden. 6 Mal lagen Mischinfektionen mit 2 oder mehr verschiedenen Keimen vor. Erfreulicherweise konnte in keinem einzigen Fall *Lactobacillus* im Rahmen einer late-onset Sepsis in einer Blutkultur nachgewiesen werden. Es wurden von allen Kindern im Rahmen der late-onset Sepsis auch Abstriche und Kulturen von verschiedensten Körperstellen angefertigt. Diese erbrachten viele verschiedene Keime aber es war nie ein *Lactobacillus* nachweisbar.

9 Kinder, die an einer late-onset Sepsis erkrankten, sind verstorben. Das entspricht 6.38% aller Kinder mit late-onset Sepsis. Nur in 3 Fällen war die late-onset Sepsis in Kombination mit anderen Problemen die Todesursache. Diese Kinder entsprechen 2.13% der Kinder mit late-onset Sepsis und machen 10.3% aller Todesfälle nach dem siebten Lebenstag aus. In Tabelle 6 sind Gestationsalter, Geburtsgewicht, Small for dateness und Geschlecht der Kinder mit den einzelnen Komplikationen zusammengefasst.

Ventilator-assoziierte Pneumonie

31 Kinder (2.65%) hatten eine VAP.

Sie waren wesentlich jünger als die Gesamtstudienpopulation und hatten ein niedrigeres Geburtsgewicht. Das mittlere Gestationsalter lag bei 25+5 Schwangerschaftswochen und das mittlere Geburtsgewicht bei 773g. 6 Kinder (19%) waren small for date. Mehr männliche als weibliche Kinder erkrankten. Im Mittel wurden die Kinder insgesamt 67 Tage beatmet bei einer Standardabweichung von 24 Tagen und einer Spannweite zwischen 20 und 128 Tagen. Erfreulicherweise ist kein Kind an einer VAP verstorben.

Multiple organ dysfunction syndrome

32 Kinder (2.74%) litten an einem MODS. Die Kinder wurden im Mittel nach 27+6 Schwangerschaftswochen geboren. Es waren sowohl sehr unreif geborene als auch für diese Studienpopulation sehr reife Kinder betroffen. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 1015g. 9 Kinder (28%) waren small for date. Mit 18 Kindern (56%) hatten mehr weibliche als männliche Kinder ein MODS.

9 Kinder, die ein MODS hatten, sind verstorben. 8 Kinder verstarben im Rahmen des MODS, wobei es in 7 Fällen zu einer Rücknahme der Intensivmaßnahmen aufgrund der schwierigen Gesamtsituation kam. Bei einem Kind kam es zu einer Besserung des MODS, wenige Tage später verstarb es aber nach Rücknahme der Intensivmaßnahmen an respiratorischer Dekompensation.

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

Erfreulicherweise hatte kein einziges der 1169 untersuchten Kinder eine AAD, obwohl sehr viele Kinder sehr lange Antibiotika erhielten.

Nekrotisierende Enterokolitis

11 Kinder (0.94%) hatten eine NEC ab Stadium IIa nach Bell. Bei fünf weiteren Kindern bestand der Verdacht auf NEC. In 4 Fällen entsprach diese jedoch nur einem Stadium 1a oder 1b. Einmal war die Ursache doch eher ein Volvulus als eine NEC.

Von den 11 Kindern mit einer NEC ab Stadium IIa nach Bell waren 7 (64%) männlich und 4 (36%) weiblich. Im Mittel wurden sie nach 27+6 Schwangerschaftswochen geboren. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 1065 g. 2 Kinder (18%) waren small for date.

2 Kinder, die an einer NEC erkrankten, sind aufgrund der NEC und multiplen anderen Problemen verstorben. Das entspricht 18% der Kinder, die an einer NEC erkrankten, und 6.9% aller Todesfälle nach dem siebten Lebenstag.

Tabelle 6: Gestationsalter, Geburtsgewicht, small for dateness, Geschlechterverteilung bei Kindern mit den einzelnen Komplikationen von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015

	Late onset Sepsis (n=141)	VAP (n= 31)	MODS (n=32)	NEC (n=11)
Gestationsalter*	27+2 ± 17; 27+1 (23+2 – 32+4)	25+5 ± 11; 25+3 (23+3 – 28+5)	27+6 ± 21; 28+0 (23+2 – 32+5)	27+6 ± 12; 27+3 (25+6 – 31+0)
Geburtsgewicht in Gramm	934 ± 368; 890 (355-2200)	773 ± 202; 750 (355-1400)	1015 ± 420; 1015 (370-1970)	1065 ± 219; 1080 (650 -1496)
SFD	40 (28)	6 (19)	9 (28)	2 (18)
Männlich weiblich	: 76 (54): 65 (46)	19 (61): 12 (39)	14 (44): 28 (56)	7 (64): 4 (36)

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

*gegeben als Mittelwert in Wochen +Tagen ± Standardabweichung in Tagen; Median in Wochen+Tagen (Spannweite in Wochen + Tagen)

SSW= Schwangerschaftswochen

SFD= small for date (Geburtsgewicht ≤ 10. Perzentile)

3. 5 Todesfälle

Insgesamt sind 91 Kinder, die zwischen 2005 und 2015 nach 23 bis 32 vollendeten Schwangerschaftswochen geboren wurden, verstorben. 62 davon bereits in den ersten sechs Lebenstagen. Diese wurden nicht in die Studienpopulation einberechnet. In Tabelle 7 ist die Anzahl der verstorbenen beziehungsweise der nach dem 7. Lebenstag verstorben Kinder nach vollendeten Schwangerschaftswochen ersichtlich.

Tabelle 7: Anzahl der insgesamt verstorbenen Kinder und der ab dem 7. Lebenstag verstorbenen Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 geordnet nach vollendeten Schwangerschaftswochen

Vollendete Schwangerschaftswochen	Anzahl verstorbener Kinder (n=91)	Davon ab dem 7. Lebenstag verstorben (n=29)
23	22(24%)	7 (24%)
24	19(21%)	3(10%)
25	15(16%)	4(14%)
26	9(10%)	3(10%)
27	7(8%)	2(7%)
28	4(4%)	0(0%)
29	5(5%)	2(7%)
30	1(1%)	1(3%)
31	5(5%)	4(14%)
32	6(7%)	3(7%)

Gegeben ist jeweils die Anzahl der Kinder; % von 91 verstorbenen Kindern beziehungsweise von 29 nach dem 7. LT verstorbenen Kindern

29 Kinder (2.5% der Studienpopulation) wurden mindestens 7 Tage intensivgepflegt und daher in die Studienpopulation aufgenommen, sind aber zu einem späteren Zeitpunkt ihres Aufenthalts verstorben. Bei den meisten (26 Kinder = 90%) handelte es sich um eine Rücknahme der Intensivmaßnahmen wegen der schlechten Prognose oder einer sehr komplizierten Gesamtsituation.

Die häufigste Ursache dafür war eine intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH). Diese trat bei 8 Kindern (28% aller nach dem 7. Lebenstag verstorbenen) alleine oder in Kombination mit anderen Komplikationen auf. Bei 6 Kindern (21%) waren verschiedene letale Grunderkrankungen der Grund dafür. Bei 3 Kindern (10%) wurden die Intensivmaßnahmen aufgrund schwerer respiratorischer Probleme zurückgenommen. 2 Kinder (7%) wurden wegen einer Mekoniumtransportstörung operiert, was zur kardiorespiratorischen Dekompensation führte.

3 Kinder (0.26 % aller Kinder, 10.3% aller nach dem 7. Lebenstag verstorbenen Kinder) sind ohne vorherige Rücknahme der Intensivmaßnahmen verstorben. Ein Kind verstarb an einem Multiorganversagen im Rahmen einer late-onset Sepsis, eines an einer nicht mehr behandelbaren respiratorischen Problematik und eines an einem Herz-Kreislaufstillstand, der trotz Obduktion nur unzureichend erklärt werden konnte.

Die verstorbenen Kinder der Studienpopulation wurden mit den überlebenden Kindern der Studienpopulation verglichen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich beim Gestationsalter, beim Geburtsgewicht, beim Apgar-Score nach einer, fünf und zehn Minuten, bei der Dauer des stationären Aufenthalts, bei der Beatmungsdauer, bei der Verabreichung von Surfactant, bei der Dauer der Antibiotikatherapie, bei dem Auftreten mindestens einer Komplikation, einer early-onset Sepsis, einer late-onset Sepsis, einer NEC und eines MODS. Die verstorbenen Kinder waren jünger, hatten ein niedrigeres Geburtsgewicht, einen niedrigeren Apgar-Score nach einer, fünf und zehn Minuten, waren länger stationär im Krankenhaus, länger beatmet, erhielten öfter Surfactant und länger Antibiotika, hatten häufiger mindestens eine Komplikation, eine early-onset Sepsis, eine late-onset Sepsis, eine NEC und ein MODS.

In Tabelle 8 werden die Parameter der Gruppen der verstorbenen und der überlebenden Kinder gegenübergestellt.

Tabelle 8: Vergleich Parameter der Gruppe der verstorbenen Kinder und der Gruppe der überlebenden Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015

	Verstorbene Kinder (n=29)	Überlebende Kinder (n=1140)	p-Wert
Gestationsalter *	27+0 ± 23; 26+0 (23+2 – 32+1)	29+6 ± 17; 30+2 (23+2- 32+6)	<0.001
Geburtsgewicht in Gramm	950 ± 453; 752 (370 – 1970)	1339±436; 1350 (355- 3380)	<0.001
Small for Date**	6 (20.69)	203 (17.81)	0.419
Männlich: weiblich	14(48.28): 15(51.72)	608 (53.33): 532(46.67)	0.362
Spontangeburt: Sectio	3 (10.34): 26 (89.66)	182(15.96) : 958 (84.04)	0.302
Na-PH	7.29 ± 0.12; 7.32 (6.92- 7.45)	7.29 ± 0.09; 7.31 (6.68- 7.55)	0.464
Apgar1	5.17 ± 1.77; 5 (2- 8)	6.94 ± 1.91; 8(0-9)	<0.001
Apgar 5	7.10 ± 1.23; 7 (4-9)	8.45 ± 1.25; 9 (0-10)	<0.001
Apgar10	7.79 ± 1.29; 8 (5-9)	8.95 ± 0.88; 9 (4-10)	<0.001
Muttermilch: Formulanahrung: beides	15 (51.72): 4 (13.80): 10(34.48)	389 (34.12): 221 (19.39): 530 (46.49)	0.154

Spitalstage	38 ± 41; 26 (7-168)	53 ± 33; 45 (7- 431)	0.008
Beatmungstage	34 ± 36; 23 (1 – 146)	16 ± 24; 6 (0-264)	<0.001
Surfactantgabe	27 (93)	568 (50)	<0.001
Dauer der Antibiotikatherapie in Tagen	17 ± 13; 11 (0- 46)	8± 9; 5 (0-83)	<0.001
Early-onset Sepsis	11 (37.93)	172 (15.09)	0.003
Komplikationen oder mehrere) ⁽¹⁾	12(41)	161(14)	<0.001
Late-onset Sepsis	9 (31.03)	132 (11.57)	0.005
NEC	2 (6.90)	9 (0.79)	0.028
MODS	9 (31.03)	23 (2.02)	<0.001
VAP	0	31 (2.71)	0.454

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

*gegeben als Mittelwert in Wochen +Tagen ± Standardabweichung in Tagen; Median in Wochen+Tagen (Spannweite in Wochen + Tagen)

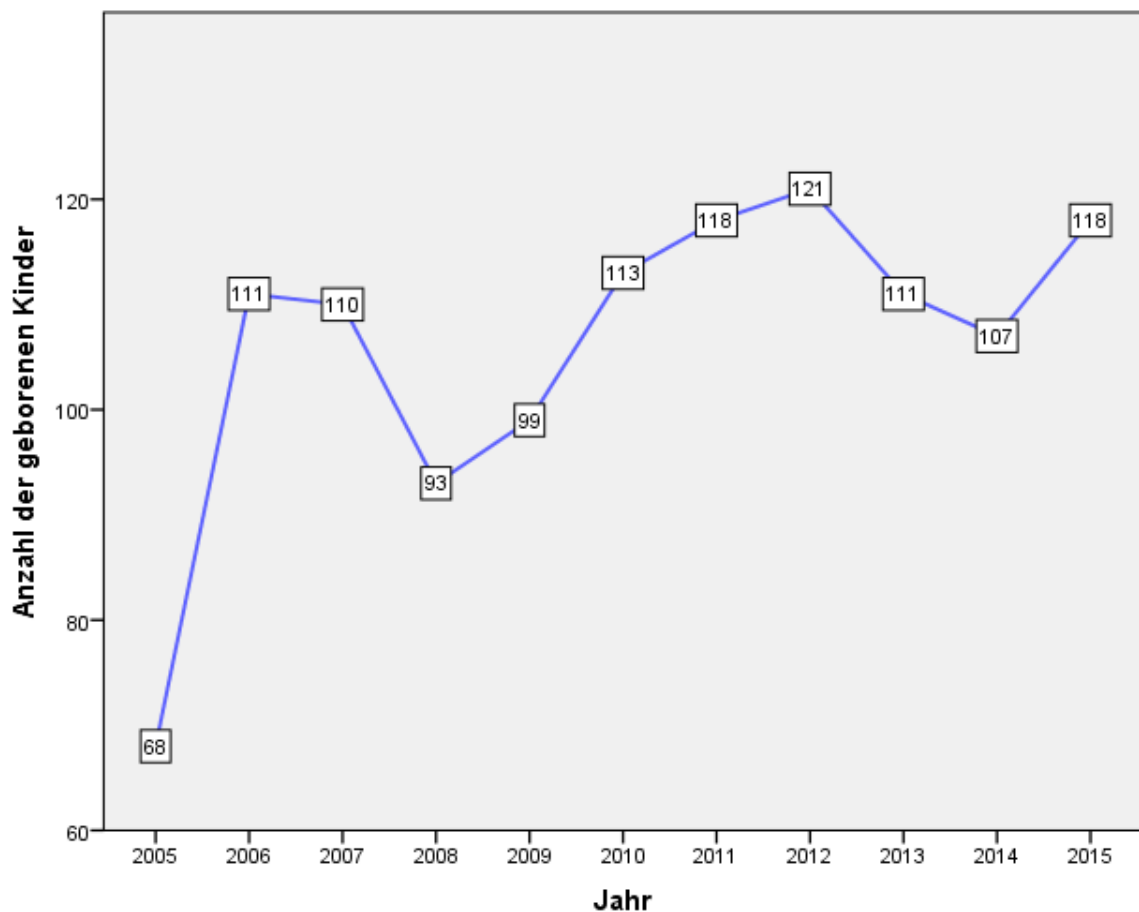
**small for date (Geburtsgewicht ≤ 10. Perzentile)

SSW= Schwangerschaftswochen Na-PH= Nabelarterien-PH-Wert

3.6 Verteilung über die Jahre

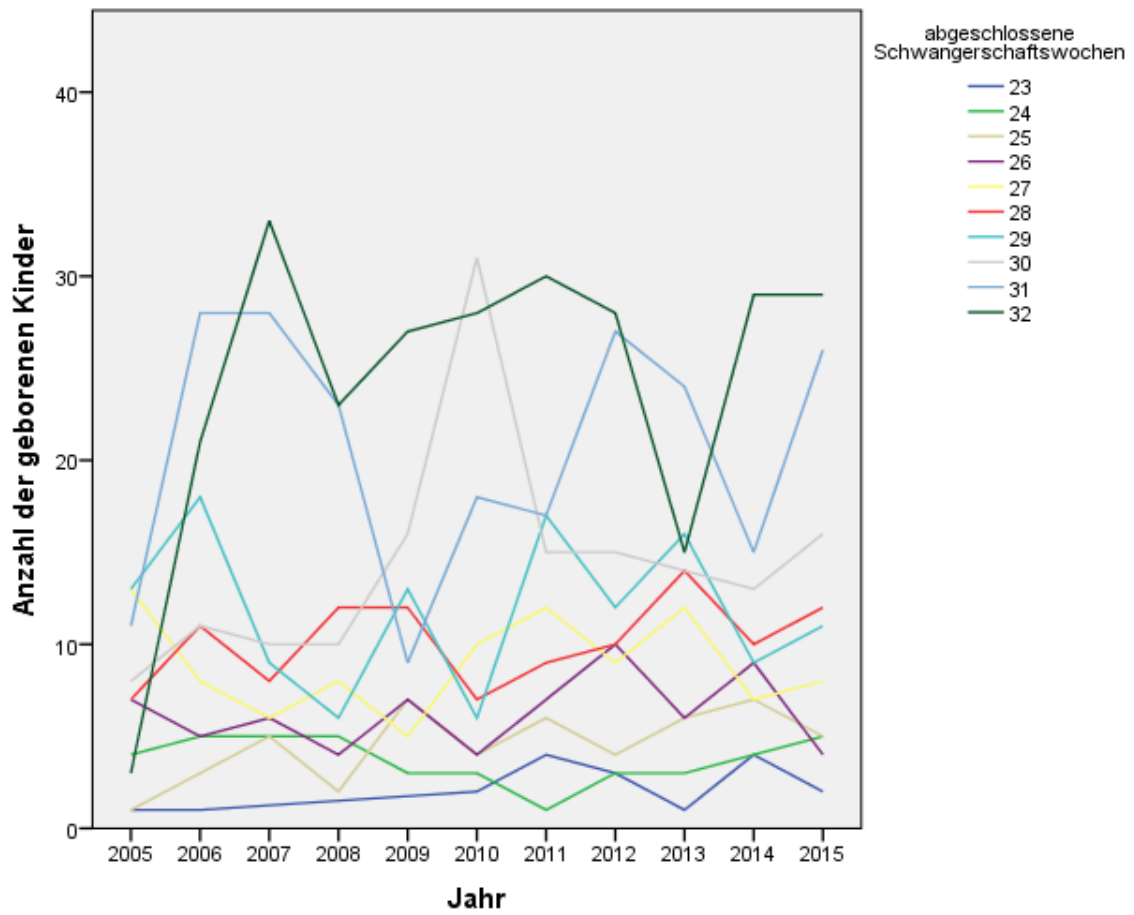
Im Jahr 2005 wurden mit 68 Kindern die wenigsten Kinder der Studienpopulation geboren. Die meisten wurden im Jahr 2012 geboren, nämlich 121 Kinder. Abbildung 6 zeigt die Anzahl der Kinder der Studienpopulation, die in jedem Jahr geboren wurden. In Abbildung 7 ist die genaue Aufteilung nach Jahr und Gestationsalter (in abgeschlossenen Schwangerschaftswochen) ersichtlich.

Abbildung 6: Anzahl der Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz nach Geburtsjahr (2005-2015)



SSW= Schwangerschaftswochen

Abbildung 7: Anzahl der Kinder von 23 bis 32 SSW am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 nach Geburtsjahr und vollendeten Schwangerschaftswochen



SSW = Schwangerschaftswochen

4 Diskussion

4.1 Nekrotisierende Enterokolitis

Die Kinder mit einem Gestationsalter von 23+0 bis 32+6 Schwangerschaftswochen, die im Zeitraum von 01.01.2005 bis 31.12.2015 am LKH Graz mindestens 7 Tage intensivgepflegt wurden, erhielten alle ab dem ersten Lebenstag eine NEC-Prophylaxe mit *Lactobacillus casei rhamnosus*. Daher erwartet man eine niedrige Rate an NEC. Bei 0.9% der Kinder trat eine NEC ab Stadium 2 nach Bell auf.

Ein Review verschiedener Studien zur Inzidenz der NEC in entwickelten Ländern fand eine Inzidenz einer NEC ab Stadium 2 in 1.6 bis 6.9% bei Kindern unter 1500g Geburtsgewicht. (12) Da 421 Kinder der Studienpopulation 1500g oder mehr hatten, alle Kinder, die an einer NEC erkrankten aber unter 1500g hatten, ergibt sich für die NEC-Rate bei Kindern unter 1500g eine höhere Inzidenz von 1,5%. Diese liegt aber dennoch unter den Raten im Review. Außerdem wurde im Review auch die Inzidenz der NEC ab Stadium 2 für Kinder mit einem Gestationsalter von unter 32 Wochen verglichen. Diese lag bei 2.5 bis 3.5 %. Zwei Studien haben auch Kinder mit einem Gestationsalter von 32 Wochen miteinbezogen. Hier ergaben sich NEC-Raten von 1.6% beziehungsweise 4.2%. (12) Berechnet man die Inzidenz der NEC ab Stadium 2 in der vorliegenden Arbeit nur für die Kinder unter 32 Wochen ohne die 266 Kinder, die nach 32+0 bis 32+6 Schwangerschaftswochen geboren wurden, ergibt sich eine NEC-Rate von 1.2%, die damit ebenfalls unter den Ergebnissen des Reviews liegt. Außerdem wurden im Review auch noch die Inzidenz für Kinder unter 28 Wochen und zwischen 28 und 31 Wochen ausgewertet. Hier lagen die Werte zwischen 2.0 und 8.7% beziehungsweise zwischen 0.2 und 1.9%. (12) In der Studienpopulation dieser Arbeit ergibt sich für Kinder unter 28 Wochen eine Inzidenz der NEC von 2.5% und für Kinder zwischen 28 und 31 Wochen eine Inzidenz von 0.8%. Nur die Inzidenz in Japan war mit 0.2% und 2.0% niedriger(109), in allen anderen Ländern war sie höher. (12)

Es gibt viele Studien, die die Wirkung von Probiotika zur Reduktion der NEC-Rate untersucht haben. AlFaleh et al. haben 2014 in einem Cochrane Review Artikel 24 Studien zusammengefasst und insgesamt eine deutliche Reduktion der Inzidenz der NEC gefunden. (92) Einige Studien erfassten entweder alle vor der 37. Woche geborenen Kinder oder nur Kinder unter 1000g und sind daher nicht mit der Studienpopulation dieser Arbeit vergleichbar. Die anderen Studien sowie ein paar Studien der letzten Jahre werden im Folgenden beschrieben. In Tabelle 9 sind die Charakteristika der Studien dargestellt, in Tabelle 10 die Ergebnisse der Studien.

Tabelle 9: Beschreibung der Studien über Probiotika zur Prävention der NEC

Studie	Land	Jahr	Probiotikum	Kinder in der Versuchsgruppe/ Kontrollgruppe	Gestationsalter beziehungsweise Geburtsgewicht der Kinder
Dani et al. (110)	Italien	2002	Lactobacillus GG	295 / 290	< 33 Wochen oder < 1500g
Costalos et al. (111)	Griechenland	2003	Saccharomyces boulardii	51 / 36	28 bis 32 Schwangerschaftswochen
Bin-Nun et al. (112)	Israel	2005	Bifidobacterium infantis, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium bifidum	72 / 73	< 1500 g
Lin et al. (113)	Taiwan	2005	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis	187 / 180	< 1500 g
Manzoni et al. (114)	Italien	2006	Lactobacillus casei rhamnosus	39 / 41	< 1500g
Lin et al. (115)	Taiwan	2008	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis	217 / 217	< 34 Wochen und < 1500g
Manzoni et al. (116)	Italien	2009	Lactobacillus rhamnosus GG	151 / 153 / 168	< 1500g
Rougé et al. (117)	Frankreich	2009	Bifidobacterium longum, Lactobacillus rhamnosus GG	45 / 49	< 32 Wochen und < 1500g
Samanta et al. (118)	Indien	2009	Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidophilus	91 / 95	< 32 Wochen
Sari et al. (119)	Türkei	2011	Lactobacillus sporogenes	110 / 111	< 33 Wochen oder < 1500g
Braga et al. (120)	Brasilien	2011	Bifidobacterium breve, Lactobacillus casei	119 / 112	750g bis 1500g
Rojas et al. (121)	Kolumbien	2012	Lactobacillus reuteri	372 / 378	< 2000g

Jacobs et al. (122)	Australien und Neuseeland	2013	Bifidobacterium infantis, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium lactis	548 / 551	
Fernández-Carrocerá et al. (123)	Mexico	2013	Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium infantis und Streptococcus thermophilus	75 / 75	< 1500g
Demirel et al. (124)	Türkei	2013	Saccharomyces boulardii	135 / 136	< 32 Wochen
Oncel et al. (125)	Türkei	2014	Lactobacillus reuteri	200 / 200	< 32 Wochen und < 1500g
Dilli et al. (126)	Türkei	2015	Bifidobacterium lactis	100/ 100 / 100 / 100	< 32 Wochen und < 1500g
Costeloe et al. (127)	Großbritannien	2016	Bifidobacterium breve	650 / 660	23 bis 30 Wochen

Tabelle 10: Ergebnisse der Studien über Probiotika zur Prävention der NEC

Studie	Inzidenz der NEC in der Versuchsgruppe / Kontrollgruppe	Signifikanter Unterschied
Dani et al. (110)	1.4% / 2.8%	nein
Costalos et al. (111)	9.8% / 16%	nein
Bin-Nun et al. (112)	1.4% / 13.7%	ja
Lin et al. (113)	1.1% / 5.3%	ja
Manzoni et al. (114)	2.5% / 7.5%	ja
Lin et al. (115)	1.8% / 6.5%	ja
Manzoni et al. (116)	0% / 6.0% (1.9%)	ja
Rougé et al. (117)	2% / 4.4%	nein
Samanta et al. (118)	1.1% / 15.8%	ja
Sari et al. (119)	5,5% / 9%	nein
Braga et al. (120)	0% / 3.6%	ja
Rojas et al. (121)	2.4% / 4%	nein
Jacobs et al. (122)	2.0% / 4.4%	ja
Fernández-Carrocerá et al. (123)	8% / 16%	nein
Demirel et al. (124)	4.4 % / 5.1%	nein
Dilli et al. (126)	2% / 18%	ja
Oncel et al. (125)	4% / 5%	nein
Costeloe et al. (127)	9% / 10%	nein

Zusammenfassend konnte also in einigen Studien eine signifikante Reduktion der NEC-Rate gefunden werden, in anderen hingegen nicht. Die NEC-Rate war aber nur in der Studie von Rouge et al. In der Probiotikagruppe höher als in der Vergleichsgruppe, in allen anderen war sie niedriger.

4.2 Late-onset Sepsis

12.1% der Kinder mit einem Gestationsalter von 23 bis 32 Schwangerschaftswochen, die im Zeitraum von 2005 bis 2015 im LKH Graz für mindestens 7 Tage auf der Intensivstation behandelt wurden, entwickelten eine late-onset Sepsis. Studien zeigten Inzidenzen zwischen 12.2% und 34% bei Kindern unter 1500g Geburtsgewicht.(7,45–47) Berechnet man die Inzidenz der late-onset Sepsis nur für die Kinder der Studienpopulation, die ein Geburtsgewicht von weniger als 1500g hatten, so ergibt sich eine Rate von 17.1%, was im Vergleich zu den Daten aus der Literatur eher im unteren Bereich liegt. Berechnet man die Raten der late-onset Sepsis der Studienpopulation für einzelne Untergruppen nach Geburtsgewicht, so ergibt sich für die Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 751g eine Rate von 41.8%, von 751g bis 1000g 21.8%, von 1001g bis 1250g 12.9%, von 1251g bis 1500g 5.3% und über 1500g 2.7%. Eine Studie aus den USA ergab für die Kinder von 401g bis 750g 43%, von 751g bis 1000g 28%, von 1001g bis 1250g 15% und von 1251g bis 1500g 7%. (47) Die Daten der vorliegenden Studie lagen also in allen Untergruppen leicht unter diesen Werten. Durch die Probiotika würde man auch eine Reduktion des Auftretens der late-onset Sepsis erwarten. In fast allen bei der NEC angeführten und in Tabelle 9 beschriebenen Studien wurde auch der Einfluss der Probiotika auf das Auftreten einer late-onset Sepsis untersucht. Die Ergebnisse werden in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse der Studien über Probiotika zur Prävention der late-onset Sepsis

Studie	Inzidenz der late-onset Sepsis in der Versuchsgruppe / Kontrollgruppe	Signifikanter Unterschied
Dani et al. (110)	4.7% / 4.1%	Nein
Costalos et al. (111)	5.8% / 8.3%	Nein
Lin et al. (113)	12.2% / 19.3%	Ja
Manzoni et al. (114)	37.5% / 42.5%	Nein
Lin et al. (115)	19.8% / 11.5%	Nein
Manzoni et al. (116)	4.6% / 17.3%	Ja
Rougé et al. (117)	46.7% / 53.1%	Nein
Samanta et al. (118)	14.3% / 29.5%	Ja

Sari et al. (119)	26.4% / 23.4%	Nein
Rojas et al. (121)	6.5% / 4.5%	Nein
Jacobs et al. (122)	14.2% / 16.5%	Nein
Fernández-Carrocerá et al. (123)	56% / 58.7%	Nein
Demirel et al. (124)	14.9% / 15.4%	Nein
Dilli et al. (126)	Klinisch: 29% / 45% Mit Blutkultur bestätigt: 8% / 13%	Klinisch ja, mit positiver Kultur nein
Oncel et al. (125)	6.5% / 12.5%	Ja
Costeloe et al. (127)	11% / 12%	Nein

Manche Studien konnten also eine signifikante Reduktion der late-onset Sepsis-Rate durch die Verabreichung von Probiotika zeigen, andere hingegen nicht. In ein paar Studien war die Rate an late-onset Sepsis in der Probiotikagruppe auch erhöht, das war aber nie signifikant.

4.3 Ventilator-assoziierte Pneumonie

In dieser Studie hatten 2.7% der Kinder eine VAP. Berechnet man die Rate nur für die Kinder mit weniger als 1500g Geburtsgewicht, so ergibt sich eine Inzidenz von 4.1%. Pro 1000 Beatmungstage in der gesamten Studienpopulation traten 1.6 VAP auf, bei den Kindern unter 1500g Geburtsgewicht waren es 1.8 VAP pro 1000 Beatmungstage. Studien aus Deutschland zeigten eine Inzidenz von 2.3 pro 1000 Beatmungstage für Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (51) beziehungsweise von 2.0 pro 1000 Beatmungstagen bei Kindern unter 1000g Geburtsgewicht und von 1.1 bei Kindern mit 1000 bis 1499g Geburtsgewicht. (68) Eine italienische Studie wertete die Inzidenz für verschiedene Geburtsgewichtskategorien aus: Bei Kindern unter 750g trat bei 9.93 von 1000 Beatmungstagen eine VAP auf, mit 751g bis 1000g Geburtsgewicht bei 6.896 von 1000, mit 1001g bis 1500g bei 1.346 und mit 1500 bis 2500g bei 1.577 von 1000 Beatmungstagen. (69) Die Daten der Studienpopulation lagen deutlich unter den Raten der italienischen Studie und waren ähnlich wie die der deutschen Studien: Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 750 g traten 2.3 Pneumonien pro 1000 Beatmungstage auf, ebenso auch bei den Kindern von 751 bis 1000g, bei 1001 bis 1500g traten 0.4 VAP pro 1000 Beatmungstage auf und bei den Kindern über 1500g trat keine VAP auf.

Rojas et al. (121) haben in ihrer Studie den Einfluss der Probiotika auch auf die Inzidenz der nosokomialen Pneumonie untersucht. Die Rate war mit 2.4% in der Probiotikagruppe im Vergleich zu 5% in der Placebogruppe deutlich niedriger. Der Unterschied war aber nicht signifikant. Ansonsten gibt es kaum Studien zur Prophylaxe einer VAP durch Probiotika speziell bei Frühgeborenen. Eine indische Studie an einer pädiatrischen Intensivstation zeigte eine signifikante Reduktion der Inzidenz der VAP durch die Gabe von Probiotika.(128) Ein Cochrane Review konnte für erwachsene intensivgepflegte Patienten und Patientinnen eine signifikante Reduktion der VAP-Inzidenz durch Probiotika zeigen. (129)

4.4 Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

In keinem einzigen Fall ist in der vorliegenden Studienpopulation eine AAD aufgetreten. Da viele Kinder über lange Zeit Antibiotika erhalten haben, wäre es zu erwarten gewesen, dass auch einige eine AAD entwickeln. Es gibt aber keine Vergleichsstudien zur Inzidenz der AAD bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 33 Schwangerschaftswochen sowie zum Einfluss der Probiotika auf das Auftreten der AAD in dieser Altersgruppe.

4.5 Multiple organ dysfunction syndrome

32 Kinder, also 2.7%, hatten ein MODS. Dabei wurden verschiedene Ursachen eines MODS zusammengefasst und nur das MODS als Folge einer Asphyxie ausgeschlossen. Es gibt kaum Literatur zur Inzidenz des MODs im Allgemeinen. Der late-onset circulatory collapse ist eine Sonderform des MODS. Vor allem bei sehr unreifen Frühgeborenen tritt nach dem 7. Lebenstag plötzlich eine Hypotonie, Oligurie, Gewichtszunahme und /oder Elektrolytstörung auf, die sich nicht durch Volumentherapie, inotropisch wirkende Medikamente oder Vasopressoren, aber durch die Gabe von Glukokortikoiden bessert. (130,131) In einer japanischen Studie trat diese bei 6.3% auf (11.6% der Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1000g und 1.9% der Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1000 bis 1500g). (130) In einer anderen japanischen Studie hatten 11.1% der untersuchten Kinder mit einem Gestationsalter von maximal 32 Wochen einen late-onset circulatory collapse. (131) Bei den Frühgeborenen der Grazer Studienpopulation hatten nur 4.9% der Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1000g und 1.5% der Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1000 bis 1500g ein MODS. Somit war die Rate an MODS niedriger, auch wenn andere Ursachen eines MODs wie zum Beispiel eine Sepsis einbezogen wurden, sodass man davon ausgehen kann, dass die Inzidenz an MODS in dieser Studie niedrig ist. Eine Studie von

Wang et al. Zeigte eine signifikante Reduktion der Inzidenz eines MODS bei Reifgeborenen durch die Gabe von einer Mischung aus Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Bacillus subtilis und Enterococcus faecalis (6% in der Versuchsgruppe vs. 16% in der Vergleichsgruppe). (132)

4.6 Limitationen

In Graz erhielten alle Kinder der Studienpopulation die NEC-Prophylaxe. Es existiert daher keine direkte Vergleichsgruppe, die unter exakt denselben Bedingungen keine Probiotika erhalten hat. Die Ergebnisse wurden mit Daten aus der Literatur an anderen Krankenhäusern verglichen. Andere Einflussfaktoren, die neben der Verabreichung von Probiotika zu den niedrigen Komplikationsraten bei Frühgeborenen an der neonatologischen Intensivstation in Graz beigetragen haben, können daher nicht ausgeschlossen werden.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus den Arztbriefen, Intensivdokumentationen sowie den Karteikarten. Trotz genauer Dokumentation und sorgfältiger Erhebung der Daten können im Vergleich zu prospektiven Studien eher Fehler entstehen.

4.7 Conclusio

Die Raten an NEC (0.9% in der Studienpopulation vs. 1.6-8.7% in der Literatur), late-onset Sepsis (12.1% vs. 12.2%-34%) sowie MODS (2.7% vs. 6.7-11.3%) sind bei den intensivgepflegten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 23 bis 32 Schwangerschaftswochen am LKH Graz im Zeitraum von 2005 bis 2015 im Vergleich zu den Daten aus der Literatur sehr niedrig:

Daher ist von einer protektiven Wirkung der NEC- und Soorprophylaxe auszugehen. Da keine Kontrollgruppe zum direkten Vergleich existiert, kann dieser Effekt jedoch nicht sicher auf die antiinfektive Prophylaxe zurückgeführt werden. Viele Studien konnten jedoch ebenfalls positive Effekte der Probiotika zur Prophylaxe einer NEC sowie einer late-onset Sepsis zeigen. Für das MODS zeigte eine Studie bei Reifgeborenen ebenfalls positive Effekte.

Die Tatsache, dass trotz langer Antibiotikatherapien keine AAD aufgetreten ist, lässt auch hier auf eine Wirkung der Prophylaxe schließen. Es gibt aber keine Vergleichswerte für Frühgeborene.

Die VAP war die einzige der erfassten Komplikationen, zu welcher in der Literatur Studien mit ähnlichen Raten gefunden wurden. Manche Studien zeigten aber auch deutlich höhere Raten. Auch hier gibt es für Frühgeborene im Speziellen wenige Studien zur Prophylaxe durch Probiotika. Studien an pädiatrischen und erwachsenen Patienten und Patientinnen zeigen aber auch hier eindeutige protektive Effekte für eine VAP.

Die vorliegende Studie konnte auch zeigen, dass die Frühgeborenen, die an mindestens einer der erfassten Komplikationen erkrankten, deutlich jünger waren, ein niedrigeres Geburtsgewicht hatten und insgesamt deutlich kränker waren. Diese Kinder sind auch häufiger noch nach dem 7. Lebensstag verstorben.

Literaturverzeichnis

1. Gortner L, Meyer S, Herausgeber. Pädiatrie. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018.
2. Hofmann H, Lang U, Delmarko I, Leitner H, Weiss EC, Huber A, et al. Geburtenregister 2017 Jahresbericht Steiermark [Internet]. Graz; 2017. Verfügbar unter: http://www.kages.at/cms/dokumente/10323237_1953002/c91f51ec/Geburtenregister_St_eiermark_Jahresbericht_2017.pdf
3. Kliegman RM, Stanton BMD, Gerne JS, Schor NF, Herausgeber. Nelson textbook of pediatrics. 20. Aufl. Philadelphia: Elsevier; 2016.
4. Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Herausgeber. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014.
5. Jorch G, Hübler A, Herausgeber. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. Stuttgart: Thieme; 2010.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443–56.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039–51.
8. Zeitlin J, Draper ES, Kollee L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics*. 2008;121(4):e936–44.
9. Stahlmann N, Rapp M, Herting E, Thyen U. Outcome of extremely premature infants at early school age: health-related quality of life and neurosensory, cognitive, and behavioral outcomes in a population-based sample in northern Germany. *Neuropediatrics*. 2009;40(3):112–9.
10. Patel RM. Short- and long-term outcomes for extremely preterm infants. *Am J Perinatol*. 2016;33(3):318–28.
11. Speer CP, Gahr M, Herausgeber. Pädiatrie. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.
12. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(2):F182–9.
13. Kiechl-Kohlendorfer U, Biermayr M, Pupp Peglow U, Griesmaier E. Outcome of infants born at < 32 weeks' gestation in a single-centre level III neonatology unit – relation to feeding

- strategy. *J Int Med Res.* 2018;46(12):5107–16.
14. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet.* 2006;368(9543):1271–83.
 15. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117(2):e137–42.
 16. Leaphart CL, Cavallo J, Gribar SC, Cetin S, Li J, Branca MF, et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair. *J Immunol.* 2007;179(7):4808–20.
 17. Neal MD, Sodhi CP, Dyer M, Craig BT, Good M, Jia H, et al. A critical role for TLR4 induction of autophagy in the regulation of enterocyte migration and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Immunol.* 2013;190(7):3541–51.
 18. Sodhi CP, Shi X-H, Richardson WM, Grant ZS, Shapiro RA, Prindle T, et al. Toll-like receptor-4 inhibits enterocyte proliferation via impaired β -catenin signaling in necrotizing enterocolitis. *Gastroenterology.* 2010;138(1):185–96.
 19. Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol.* 2017;41(1):29–35.
 20. van Acker J, de Smet F, Muyldermans G, Bougategf A, Naessens A, Lauwers S. Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with *Enterobacter sakazakii* in powdered milk formula. *J Clin Microbiol.* 2001;39(1):293–7.
 21. Alfa MJ, Robson D, Davi M, Bernard K, Van Caesele P, Harding GKM. An Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with a novel clostridium species in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2002;35(Suppl 1):S101-5.
 22. Wang Y, Hoenig JD, Malin KJ, Qamar S, Petrof EO, Sun J, et al. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J.* 2009;3(8):944–54.
 23. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. Chakravorty D, Herausgeber. *PLoS One* [Internet]. 6. Juni 2011 [zitiert 27. März 2019];6(6):e20647. Verfügbar unter: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0020647>
 24. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: A prospective case-control study. *Lancet.* 2016;387(10031):1928–36.
 25. Brower-Sinning R, Zhong D, Good M, Firek B, Baker R, Sodhi CP, et al. Mucosa-associated bacterial diversity in necrotizing enterocolitis. Dutilh BE, Herausgeber. *PLoS One* [Internet].

9. September 2014 [zitiert 27. März 2019];9(9):e105046. Verfügbar unter:
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0105046>
26. Hall NJ, Eaton S, Pierro A. Royal Australasia of Surgeons Guest Lecture. Necrotizing enterocolitis: prevention, treatment, and outcome. *J Pediatr Surg.* 2013;48(12):2359–67.
 27. Cobb BA, Carlo WA, Ambalavanan N. Gastric residuals and their relationship to necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004;113(1):50–3.
 28. Koletzko B, Herausgeber. *Kinder- und Jugendmedizin.* 14. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.
 29. Bălănescu R, Topor L, Drăgan G. Clinical and surgical aspects in necrotizing enterocolitis. *Chirurgia (Bucur).* 2013;108(2):184–8.
 30. Kim JH. Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical features and diagnosis. In: Post TW, Herausgeber. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; [zitiert 21. Oktober 2018]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-clinical-features-and-diagnosis?search=necrotizing-enterocolitis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
 31. Bohnhorst B. Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(5):F445-50.
 32. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. *Neonatology.* 2014;106(4):289–95.
 33. Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current research in necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev.* 2016;97:33–9.
 34. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* Februar 1986;33(1):179–201.
 35. Martinez-Tallo E, Claire N, Bancalari E. Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term infants: risk factors. *Biol Neonate.* 1997;71(5):292–8.
 36. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):255–64.
 37. Obladen M. Necrotizing enterocolitis - 150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology.* 2009;96(4):203–10.
 38. Patole S. Prevention and treatment of necrotising enterocolitis in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2007;83(10):635–42.
 39. Autmizguine J, Hornik CP, Benjamin DK, Laughon MM, Clark RH, Cotten CM, et al. Anaerobic antimicrobial therapy after necrotizing enterocolitis in VLBW infants. *Pediatrics.* 2015;135(1):e117–25.
 40. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, et al. Laparotomy

- versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med.* 2006;354(21):2225–34.
41. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2008;248(1):44–51.
 42. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* 2009;44(6):1072–6.
 43. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(3):F193-8.
 44. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2002;347(4):240–7.
 45. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev.* 2012;88(SUPPL.2):S69–74.
 46. Lim WH, Lien R, Huang Y-C, Chiang M-C, Fu R-H, Chu S-M, et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol.* 2012;53(4):228–34.
 47. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110(2):285–91.
 48. Polin RA, Denson S, Brady MT. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics.* 2012;129(4):e1104–9.
 49. Berner R, Bialek R, Borte M, Forster J, Heininger U, Liese JG, et al., Herausgeber. *Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen.* 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013.
 50. Mularoni A, Madrid M, Azpeitia A, Valls I Soler A. The role of coagulase-negative staphylococci in early onset sepsis in a large European cohort of very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(5):e121–5.
 51. Leistner R, Piening B, Gastmeier P, Geffers C, Schwab F. Nosocomial infections in very low birthweight infants in Germany: current data from the national surveillance system NEO-KISS. *Klin Padiatr.* 2013;225(2):75–80.

52. Hofer N, Müller W, Resch B. Neonates presenting with temperature symptoms: role in the diagnosis of early onset sepsis. *Pediatr Int* [Internet]. 1. August 2012 [zitiert 27. März 2019];54(4):486–90. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1442-200X.2012.03570.x>
53. Weisman LE, Pammi M. Clinical features and diagnosis of bacterial sepsis in the preterm infant (< 34 weeks gestation). In: Post TW, Herausgeber. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; [zitiert 25. Oktober 2018]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-bacterial-sepsis-in-the-preterm-infant-less-than34-weeks-gestation?search=sepsis-preterm&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
54. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. *Semin Perinatol*. 2012;36(6):408–15.
55. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. Jänner 2012;31(1):16–9.
56. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. *J Perinat Med*. 2012;40(5):587–90.
57. Resch B, Renoldner B, Hofer N. Comparison between pathogen associated laboratory and clinical parameters in early-onset sepsis of the newborn. *Open Microbiol J* [Internet]. 30. Juni 2016 [zitiert 4. Dezember 2018];10:133–9. Verfügbar unter: <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOMICROJ-10-133>
58. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of c-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25–36.
59. Chiesa C, Pacifico L, Osborn JF, Bonci E, Hofer N, Resch B. Early-onset neonatal sepsis: still room for improvement in procalcitonin diagnostic accuracy studies. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 [zitiert 8. April 2019];94(30):e1230. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4554116/>
60. Chiesa C, Pacifico L, Natale F, Hofer N, Osborn JF, Resch B. Fetal and early neonatal interleukin-6 response. *Cytokine*. 2015;76(1):1–12.
61. Hofer N, Müller W, Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence c-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(2):297–302.

62. Weisman LE, Pammi M. Treatment and prevention of bacterial sepsis in the preterm infant (<34 weeks gestation). In: Post TW, Herausgeber. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [zitiert 25. Oktober 2018]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-bacterial-sepsis-in-the-preterm-infant-less-than34-weeks-gestation?search=sepsis-preterm&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
63. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 27. März 2015 [zitiert 27. März 2019];(3):CD001239. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001239.pub5>
64. Bakhuizen SE, de Haan TR, Teune MJ, van Wassenaer-Leemhuis AG, van der Heyden JL, van der Ham DP, et al. Meta-analysis shows that infants who have suffered neonatal sepsis face an increased risk of mortality and severe complications. *Acta Paediatr.* 2014;103(12):1211–8.
65. Levit O, Bhandari V, Li FY, Shabanova V, Gallagher PG, Bizzarro MJ. Clinical and laboratory factors that predict death in very low birth weight infants presenting with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(2):143–6.
66. Alshaiikh B, Yusuf K, Sauve R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2013;33(7):558–64.
67. Cernada M, Brugada M, Golombek S, Vento M. Ventilator-associated pneumonia in neonatal patients: An update. *Neonatology.* 2014;105(2):98–107.
68. Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gastmeier P. Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. *J Hosp Infect.* 2008;68(3):214–21.
69. Crivaro V, Bogdanović L, Bagattini M, Iula VD, Catania M, Raimondi F, et al. Surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2006–2010. *BMC Infect Dis* [Internet]. 25. Dezember 2015 [zitiert 27. März 2019];15:152. Verfügbar unter: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-0909-9>
70. Garland JS. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in neonates. *Clin Perinatol.* 2010;37(3):629–43.
71. Lee PL, Lee W Te, Chen HL. 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.
72. 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.
 73. Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen M a, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. *Pediatrics.* 2003;112(6):1283–9.
 74. Baltimore RS, Hansen N, Fanaroff A, Horbar J, Rogowski J. The difficulty of diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Pediatrics.* 2003;112(6):1420–1.
 75. Speer ME. Neonatal pneumonia. In: Post TW, Herausgeber. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [zitiert 25. Oktober 2018]. Verfügbar unter: [https://www.uptodate.com/contents/neonatal-pneumonia?search=neonatal pneumonia&source=search_result&selectedTitle=1~48&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-pneumonia?search=neonatal+pneumonia&source=search_result&selectedTitle=1~48&usage_type=default&display_rank=1)
 76. Cernada M, Aguar M, Brugada M, Gutiérrez A, López JL, Castell M, et al. Ventilator-associated pneumonia in newborn infants diagnosed with an invasive bronchoalveolar lavage technique. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(1):55–61.
 77. Herold G. *Innere Medizin.* Herold; 2016.
 78. 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.
 79. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002;346(5):334–9.
 80. Silvermann MA, Konnikova L, Gerber JS. Impact of antibiotics on necrotizing enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(1):61–76.
 81. Lenzen-Großimlinghaus R, Strohmeyer G. Antibiotika-assoziierte Diarrhoe. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2003;128(9):437–9.
 82. Schutze GE, Willoughby RE. Clostridium difficile infection in infants and children. *Pediatrics.* 2013;131(1):196–200.
 83. FAO/WHO. Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Bd. 85. Rom: FAO/WHO; 2006.
 84. Underwood MA. Impact of probiotics on necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2017;41(1):41–51.
 85. Aguirre M, Collins MD. Lactic acid bacteria and human clinical infection. *J Appl Bacteriol.*

- 1993;75(2):95–107.
86. Goldstein EJC, Tyrrell KL, Citron DM. Lactobacillus species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clin Infect Dis*. 2015;60(Suppl 2):S98–107.
 87. Payne MS, Bayatibojakhi S. Exploring Preterm Birth as a Polymicrobial Disease: An Overview of the Uterine Microbiome. *Front Immunol* [Internet]. 27. November 2014 [zitiert 27. März 2019];5:595. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00595/abstract>
 88. Manzoni P, Gallo E, Farina D. Probiotics for the neonate. *J Matern Neonatal Med*. 2009;22(SUPPL. 3):27–30.
 89. Rodeck B, Zimmer K-P, Herausgeber. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.
 90. Mattar AF, Drongowski RA, Coran AG, Harmon CM. Effect of probiotics on enterocyte bacterial translocation in vitro. *Pediatr Surg Int*. 2001;17(4):265–8.
 91. Millar M, Wilks M, Costeloe K. Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(5):F354-358.
 92. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 10. April 2014 [zitiert 27. März 2019];(4):CD005496. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005496.pub4>
 93. Neu J. Routine probiotics for premature infants: let's be careful! *J Pediatr*. 2011;158(4):672–4.
 94. Brodt H-R, Smollich M, Herausgeber. *Antibiotikatherapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung*. 12. Aufl. Stuttgart: Schattauer- Verlag (Thieme); 2013.
 95. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 22. Jänner 2001 [zitiert 27. März 2019];(1):CD000405. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000405>
 96. Schmolzer G, Urlesberger B, Haim M, Kutschera J, Pichler G, Ritschl E, et al. Multi-modal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis: clinical report and review of literature. *Pediatr Surg Int*. 2006;22(7):573–80.
 97. Austin N, Cleminson J, Darlow BA, McGuire W. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 24. Oktober 2015 [zitiert 27. März 2019];(10):CD003478. Verfügbar unter:

- <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003478.pub5>
98. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 20. Juni 2018 [zitiert 27. März 2019];(6):CD002971. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002971.pub4>
 99. Good M, Sodhi CP, Egan CE, Afrazi A, Jia H, Yamaguchi Y, et al. Breast milk protects against the development of necrotizing enterocolitis through inhibition of Toll-like receptor 4 in the intestinal epithelium via activation of the epidermal growth factor receptor. *Mucosal Immunol.* 2015;8(5):1166–79.
 100. Patel AL, Kim JH. Human milk and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(1):34–8.
 101. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 28. Juni 2017 [zitiert 27. März 2019];(6):CD007137. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007137.pub5>
 102. Foster JP, Seth R, Cole MJ. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth weight neonates. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 4. April 2016 [zitiert 27. März 2019];(4):CD001816. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001816.pub3>
 103. Manzoni P, De Luca D, Stronati M, Jacqz-Aigrain E, Ruffinazzi G, Luparia M, et al. Prevention of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Perinatol.* 2013;30(2):81–8.
 104. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):F257–63.
 105. Terrin G, Scipione A, De Curtis M. Update in pathogenesis and prospective in treatment of necrotizing enterocolitis. *Biomed Res Int.* 2014;543765.
 106. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 30. August 2017 [zitiert 27. März 2019];(8):CD001241. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001241.pub7>
 107. Patole SK, De Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(2):F147-151.
 108. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of

- the science. *Adv Neonatal Care*. 2012;12(2):77–89.
109. Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics*. 2012;130(4):e957–65.
 110. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Biol Neonate*. 2002;82(2):103–8.
 111. Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, Sevastiadou S, Triandafilidou A, Ekonomidou C, et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev*. 2003;74(2):89–96.
 112. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 2005;147(2):192–6.
 113. Lin H-C, Su B-H, Chen A-C, Lin T-W, Tsai C-H, Yeh T-F, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005;115(1):1–4.
 114. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rafnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(12):1735–42.
 115. Lin H-C, Hsu C-H, Chen H-L, Chung M-Y, Hsu J-F, Lien R, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122(4):693–700.
 116. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pagni L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates. *J Am Med Assoc*. 2009;302(13):1421–8.
 117. Rougé C, Piloquet H, Butel M-J, Berger B, Rochat F, Ferraris L, et al. Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1828–35.
 118. Samanta M, Sarkar M, Ghosh P, Ghosh JK, Sinha MK, Chatterjee S. Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns. *J Trop Pediatr*. 2009;55(2):128–31.
 119. Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a

- randomized, controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(4):434–9.
120. Braga TD, Da Silva GAP, De Lira PIC, De Carvalho Lima M. Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants : a double-blind , randomized , controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(1):81–6.
 121. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodriguez VA, Rondon MA, Bastidas JA, et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics.* 2012;130(5):e1113–20.
 122. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirota M, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2013;132(6):1055–62.
 123. Fernández-Carrocera LA, Solis-Herrera A, Cabanillas-Ayón M, Gallardo-Sarmiento RB, García-Pérez CS, Montaña-Rodríguez R, et al. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(1):F5-9.
 124. Demirel G, Erdeve O, Celik IH, Dilmen U. *Saccharomyces boulardii* for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized, controlled study. *Acta Paediatr.* 2013;102(12):e560–5.
 125. Oncel MY, Sari FN, Arayici S, Guzoglu N, Erdeve O, Uras N, et al. *Lactobacillus Reuteri* for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):110–5.
 126. Dilli D, Aydin B, Fettah ND, Özyazici E, Beken S, Zencirođlu A, et al. The pro-pre-save study: effects of probiotics and prebiotics alone or combined on necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2015;166(3):545–51.
 127. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR. *Bifidobacterium breve* BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10019):649–60.
 128. Banupriya B, Biswal N, Srinivasaraghavan R, Narayanan P, Mandal J. Probiotic prophylaxis to prevent ventilator associated pneumonia (VAP) in children on mechanical ventilation: an open-label randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2015;41(4):677–85.
 129. Bo L, Li J, Tao T, Bai Y, Ye X, Hotchkiss RS, et al. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 25. Oktober 2014 [zitiert 27. März 2019];(10):CD009066. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009066.pub2>
 130. Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, et al. Nationwide surveillance

of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birthweight infants in Japan. *Pediatr Int* [Internet]. 1. April 2012 [zitiert 27. März 2019];54(2):177–81. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1442-200X.2011.03518.x>

131. Nakanishi H, Yamanaka S, Koriyama T, Shishida N, Miyagi N, Kim TJ, et al. Clinical characterization and long-term prognosis of neurological development in preterm infants with late-onset circulatory collapse. *J Perinatol*. 2010;30(11):751–6.
132. 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.