

**Definition der gestationsaltersabhängigen Grenze Frühgeborener für eine  
primäre Surfactanttherapie**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Elisa Jähne

geboren am 26.09.1993 in Zittau

angefertigt an:

Universität Leipzig, Medizinische Fakultät,

Abteilung für Neonatologie

Betreuer:

Prof. Dr. med. Matthias Knüpfer

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 24.11.2021



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	IV
1 Einleitung.....	6
1.1 Überblick: Frühgeburtlichkeit.....	6
1.2 Surfactant .....	7
1.2.1 Chemie und Eigenschaften des pulmonalen Surfactants.....	7
1.2.2 Historie des Surfactants.....	7
1.2.3 Surfactantmangel (ANS) .....	8
1.3 Aktuelle Therapieoptionen.....	9
2 Zielstellung .....	11
3 Patienten und Methoden .....	12
3.1 Studienaufbau .....	12
3.2 Beobachtungszeitraum, Patientenkollektiv und Auswahl der Parameter.....	13
3.3 Datenanalyse und statistische Auswertung .....	17
4 Ergebnisse.....	18
4.1 Analyse des Gesamtkollektivs (27.–32. SSW).....	18
4.2 Analyse auf Leitlinienkonformität anhand erfolgter Lungenreife und primärer Surfactanttherapie (27.–32. SSW) .....	20
4.3 Subgruppenanalyse 27.–32. SSW (mit Lungenreifeinduktion) .....	22
4.4 Subgruppenanalyse 27./28. SSW (mit Lungenreifeinduktion).....	23
4.5 Subgruppenanalyse 29.–32. SSW (mit Lungenreifeinduktion) .....	25
4.6 Matchpair-Analyse Gesamtgruppe (27.– 32. SSW) .....	27
4.7 Matchpair-Analyse 27./28. SSW. ....	33

4.8	Matchpair-Analyse 29.–32. SSW .....	38
4.9	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	43
5	Diskussion.....	45
6	Zusammenfassung.....	54
	Literaturverzeichnis .....	56
	Anhang .....	64
	Tabellenverzeichnis .....	64
	Abbildungsverzeichnis .....	65
	Selbstständigkeitserklärung .....	66

## Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom des Neugeborenen
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	continuous positive airway pressure
d	Tag
ff.	folgende
FG	Frühgeborenes
FIP	fokale intestinale Perforation
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
INSURE	Intubation-Surfactant-Extubation
IVH	intraventricular hemorrhage, Hirnblutung
LISA	less invasive surfactant application, noninvasive Surfactant- Applikation
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
n. s.	nicht signifikant
PEEP	positive endexpiratory pressure
PTX	Pneumothorax
p-Wert	Signifikanzwert
ROP	retinopathy of prematurity, Frühgeborenen-Retinopathie
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
vs.	versus



# 1 Einleitung

## 1.1 Überblick: Frühgeburtlichkeit

Mehr als 5-9 % aller Kinder in Europa kommen als FG auf die Welt [2]. Frühgeburtlichkeit ist die Hauptursache perinataler Sterblichkeit und verantwortlich für mehr als die Hälfte aller Spätmorbiditäten, welche allerdings aufgrund zahlreicher Fortschritte im Bereich der Neonatologie und Gynäkologie in den letzten Jahren erheblich reduziert werden konnten [3, 4]. Des Weiteren konnte durch die sich stetig entwickelnde Medizintechnik, hoch potente Medikamente und Fortschritte in der Surfactanttherapie, das Überleben der FG verbessert werden.

Jedes Kind, das vor Beendigung der 37. SSW nach Beginn der letzten Periode seiner Mutter geboren wird, bezeichnet man als FG. Unabhängig von der Reife wird nach dem GG in untergewichtige Neugeborene („low birth weight infants“, GG < 2500g), sehr untergewichtige Neugeborene (VLBW, „very low birth weight infants“, GG < 1500g) und extrem untergewichtige Neugeborene (ELBW, „extremely low birth weight infants“), mit einem GG von unter 1000 g, unterschieden.

Ursachen der Frühgeburtlichkeit sind multifaktoriell. Die Mehrzahl lässt sich auf systemische Infektionen der Mutter (häufig Chorioamnionitis), Plazentastörungen, fetale Fehlbildungen, Mehrlingsschwangerschaften, sowie Pathologien des Uterus zurückführen. Davon abzugrenzen ist die medizinisch induzierte Frühgeburt, z. B. bei fetalen Wachstumsstörungen, Placenta praevia und Präeklampsie.

Fehlende intrauterine Reifung bei FG betrifft eine Reihe von Organsystemen, die aufgrund ihrer Unreife zu verschiedenen Symptomen und Erkrankungen führen kann. Zu den häufigen Komplikationen einer Frühgeburt zählen Bronchopulmonale Dysplasien (BPD), ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA), Retinopathia praematurorum (ROP), nekrotisierende Enterokolitis (NEC), intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH), sowie das Atemnotsyndrom Frühgeborener (ANS, RDS - respiratory distress syndrome), das durch einen primären Surfactantmangel in einer anatomisch unreifen Lunge bedingt ist [5].

## **1.2 Surfactant**

### **1.2.1 Chemie und Eigenschaften des pulmonalen Surfactants**

Beim pulmonalen Surfactant („surface active agent“) handelt es sich nicht um eine chemisch reine Substanz, sondern um ein Gemisch aus 90 % Lipiden und 10 % Proteinen. Überwiegend liegen Phospholipide vor, wobei es sich bei den Proteinen hauptsächlich um surfactantspezifische Apoproteine handelt. Bisher sind 4 Subgruppen der Surfactantproteine bekannt (Surfactantprotein A-D), denen wichtige Funktionen für die Struktureigenschaften und die Metabolisierung des Surfactants zugeschrieben werden [6]. Die Surfactantsynthese erfolgt in Pneumozyten vom Typ II, wobei mehrere Hormonsysteme, u. a. Kortikosteroide und Schilddrüsenhormone, maßgeblich an diesem Vorgang beteiligt sind [7]. Therapeutisch wird diese Beobachtung genutzt, indem durch 2-malige Gabe von Dexa- oder Betamethason an die Schwangere 24–72 h vor der Geburt die Lungenreifung des Feten beschleunigt wird. Das pulmonale Surfactant reduziert die Oberflächenspannung im Alveolarsystem an der Luft-Wasser-Grenzschicht, verbessert entscheidend Ventilation und Gasaustausch und wirkt dadurch dem expiratorischen Alveolenkollaps entgegen. Schon ab der 20. SSW beginnt die Surfactantbildung in den Lungen, erreicht jedoch erst ab der 35. SSW ausreichende Konzentrationen [5, 7].

### **1.2.2 Historie des Surfactants**

Bereits in den späten 1920er Jahren begann die Surfactantforschung mit der Beobachtung, dass die Oberflächenspannung im Alveolarsystem im festen Zusammenhang mit den ersten Atemzügen eines Neugeborenen steht [8]. Kurt Neergaard identifizierte im Jahr 1929 die Zunahme der Compliance der Lunge unter Reduktion der Oberflächenspannung als Funktion des pulmonalen Surfactants [9]. Im Laufe der folgenden Jahre detektierte man Phospholipide als die wesentlichen Bestandteile der oberflächenaktiven Eigenschaften des Flüssigkeitsfilms in der Lunge. Mary Ellen Avery entdeckte im Jahr 1959 den Zusammenhang zwischen Surfactantmangel und dem ANS frühgeborener Kinder [10]. In den 1980er Jahren führten Bengt Robertson und Tore Curstedt systematische Tierversuchsstudien mit aus Schweinelungen extrahierten Phospholipidfraktionen durch, währenddessen Tetsurō Fujiwara in Japan nach Behandlungsmethoden gegen das ANS forschte [8, 10]. Die erste erfolgreiche



Behandlung mit Surfactant eines FG mit ANS erfolgte 1983 in Stockholm, woraufhin dessen Applikation in den Folgejahren schnell zur Standardtherapie wurde und bis heute aus Lungen von Rindern (Survanta, Alveofact) oder Schweinen (Curosurf) gewonnen wird [5]. Die Häufigkeit von pulmonalen Emphysemen sowie die PTX- und BPD-Rate sank signifikant. Generell ging die FG-Sterblichkeit spürbar zurück [8].

Bis zum Jahr 2007 erhielten nahezu alle FG < 27. SSW bei Zeichen eines ANS prophylaktisch Surfactant. 2010 wurde die Grenze um eine Woche verschoben, sodass alle FG < 26. SSW primär Surfactant appliziert bekamen. In den Guidelines von 2013 wandte man sich von dieser prophylaktischen Surfactantgabe ab, da die Nebenwirkungen der Surfactantapplikation nicht zu vernachlässigen sind [8]. Die primäre Surfactant-Behandlung von FG zeigte in mehreren Studien keine Verbesserung gegenüber einer primären CPAP-Versorgung, bezogen auf chronische Lungenerkrankungen oder Mortalität [6]. Relevante Risiken der Surfactantapplikation sind u. a. Obstruktionen von Tubus oder Beatmungsschlauch, transiente Blutdruckabfälle, EEG-Depressionen oder akute Lungenblutungen [5]. Prophylaktisch sollten demnach nur extrem unreife FG behandelt werden, sowie FG, deren Mütter pränatal keine Kortikosteroide zur Lungenreifung erhalten haben [1, 6].

### **1.2.3 Surfactantmangel (ANS)**

Ursachen für den primären Surfactantmangel sind die fehlende Enzymreifung des FG, die erst ab der 35. SSW vollständig ist, sowie ein auf Seiten der Mutter bestehender Diabetes mellitus. Der Mangel an Surfactant initiiert einerseits eine herabgesetzte Lungencompliance, andererseits eine eingeschränkte alveoläre Ventilation und begünstigt damit die Entstehung von Mikroatektasen. Die Lunge wird unterbelüftet, was zur intrapulmonalen und später auch kardialen Shunt-Bildung führt. Die pulmonale Minderperfusion verursacht eine Veränderung des Gradienten zwischen Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid, was letztendlich in einer Azidose und Hypoxämie resultiert. Es kommt zu einem sekundären Surfactantmangel, indem bereits vorhandenes Surfactant inaktiviert bzw. die De-novo Synthese des Surfactants durch den veränderten Lungenstoffwechsel gehemmt wird, was den Circulus vitiosus dieser Pathologie fixiert [5]. Der unphysiologisch hohe pulmonale Eröffnungs- bzw. Beatmungsdruck kann durch das FG meist nicht aufgebracht werden [1]. Durch die entstehenden Scherkräfte an der alveolaren Oberfläche kann es zum Eindringen von Plasmaflüssigkeit in die Alveole kommen,

was Inflammationsprozesse begünstigt und damit auch die Entstehung von sogenannten hyalinen Membranen. Diese Verdickung der alveokapillären Membranen führt zu einer Verlängerung der Diffusionsstrecke und damit zu einer progredienten respiratorischen Insuffizienz. Daraus resultiert ein typisches Erscheinungsbild des ANS, was klinisch durch Tachy- bzw. Dyspnoe, subcostale und juguläre Einziehungen, „Nasenflügeln“, expiratorisches Stöhnen („Knorksen“) und blass-grau marmoriertes bis zyanotisches Hautkolorit charakterisiert ist [11].

Die Diagnostik des ANS wird durch eine Blutgasanalyse und vor allem durch eine Röntgenaufnahme des Thorax, bei der eine Stadieneinteilung I bis IV vorgenommen wird, gesichert. Ultraschalluntersuchungen der Lunge wurden als Ergänzung zur radiologischen Diagnostik in den letzten Jahren eingeführt [12].

### **1.3 Aktuelle Therapieoptionen**

Wie schon erwähnt, kann die fetale Lungenreife durch pränatale Glukokortikoidgabe an die Mutter medikamentös beschleunigt werden, was das Risiko eines schweren ANS senken kann. Die Therapie eines ANS erfordert CPAP. Dies bewirkt die Erhöhung der funktionellen Residualkapazität und das Eröffnen der Alveolen bzw. atelektatischer Lungenabschnitte, was die Ventilation und Diffusion verbessert. Sauerstoffzufuhr sowie die Applikation von Surfactant folgt bei anhaltender respiratorischer Insuffizienz. Als Initialdosis des Surfactants wird gegenwärtig 100 mg/kg Körpergewicht bzw. bei FG mit schweren Krankheitsverläufen eine Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Eine ausbleibende Besserung eines schweren ANS erfordert meist endotracheale Intubation und künstliche maschinelle Beatmung.

Bei der Applikation von Surfactant unterscheidet man verschiedene Modi; das INSURE (Intubation, Surfactant, Extubation) und das LISA (Less Invasive Surfactant Administration bzw. MIST = Minimally Invasive Surfactant Therapy) Verfahren, wobei das Surfactant bei beiden Vorgehensweisen intratracheal über einen doppelumigen Tubus oder eine Sonde als Bolus appliziert wird [1]. Bei der INSURE Methode erfolgt die Surfactanttherapie mit Hilfe kurzer mechanischer Beatmung und zügigem Übergang auf CPAP, wohingegen bei der LISA Methode die Surfactantgabe mittels CPAP-Unterstützung an spontan atmenden Kindern erfolgt [1]. In Zukunft wird nach noch schonenderen und weniger invasiven Methoden gesucht, um

Surfactant zu applizieren. Ein Ansatz besteht in der Verneblung von Surfactant, was seit einigen Jahren Gegenstand neonatologischer Forschung darstellt [9, 11].

Auch der exakte Zeitpunkt der Surfactantapplikation steht in der gegenwärtigen Forschung in ständiger Reevaluierung. Die aktuelle Leitlinie zur Surfactantapplikation [1] unterscheidet eine prophylaktische bzw. primäre Therapie (ab Geburt bis zu 60 Minuten postnatal) von einer selektiven Interventionsbehandlung („rescue“ Behandlung), die mehr als 1–2 Stunden postnatal bei klinischen und/oder radiologischen Zeichen des ANS erfolgt. Wurde im Jahr 2012 die Indikation für eine prophylaktische Surfactantbehandlung noch durch einen Sauerstoffbedarf von  $> 30\%$  als Cut-off definiert [8], so eruierte man in den Folgejahren, dass die Grenze gestationsaltersabhängig und unter Beachtung einer erfolgten bzw. nicht erfolgten Lungenreifeinduktion festgelegt werden sollte [1]. Die aktuelle Leitlinie sieht also vor allem für  $FG < 27$ . SSW unabhängig von erfolgter Lungenreife eine prophylaktische Surfactantbehandlung im Kreißsaal vor. Bei  $FG \geq 27$ . SSW *können* Kinder eine Primärapplikation an Surfactant erhalten, sollte keine Lungenreife-Therapie erfolgt sein [1].

Die Indikation zur primären Surfactantgabe anhand des GA kann gewisse Ungenauigkeiten aufweisen. Weiterhin ist der Zeitpunkt für eine erfolgreiche Lungenreifeinduktion nicht klar definiert. Die vorgegebene Lungenreife erfolgt korrekt über 2 Gaben im Abstand von 12 h. Doch was, wenn nur eine Gabe erfolgte? Was, wenn diese eine Gabe 1 h, 4 h oder 8 h vor der Geburt stattfand? Aufgrund dieser Unwägbarkeiten wurde in unserer Einrichtung vereinbart, dass bei unklarer Situation nach Maßgabe des behandelnden Neonatologen auch bei Kindern  $\geq 27$ . SSW eine primäre Surfactanttherapie prinzipiell erlaubt ist. Unsere Arbeit versucht genau diese Unsicherheiten zu reduzieren und die Frage zu klären, ob auch  $FG \geq 27$ . SSW von einer primären Surfactantbehandlung profitieren könnten.

## 2 Zielstellung

Die Indikation für eine primäre Surfactantapplikation laut aktueller Leitlinie [1] könnte auch bei „älteren“  $FG \geq 27$ . SSW eine Option darstellen.

*Pro:* Die primäre Behandlung mit Surfactant unmittelbar nach Geburt im Kreißsaal verbessert bei  $FG \geq 27$ . SSW das Outcome aufgrund von reduzierten ANS-Raten und weniger stattfindenden Interventionen zur Stabilisierung der pulmonalen Situation. Die Kinder erhalten weniger Surfactant sekundär.

*Hypothese:* Die Surfactantapplikation bei Kindern  $\geq 27$ . SSW (nach stattgehabter Lungenreife) verbessert das Outcome der Kinder und ist deshalb sinnvoll und ungefährlich.

*Contra:* Gleichzeitig gilt es, invasive Maßnahmen bei FG zu vermeiden, um die Belastung der Kinder gering zu halten. Die Surfactantapplikation ist a priori eine invasive Maßnahme und erhöht damit das Stresslevel der Kinder, was problematische Störungen und Komplikationen nach sich ziehen kann.

*Hypothese:* Die Surfactantapplikation bei Kindern  $\geq 27$ . SSW (nach stattgehabter Lungenreife) stellt eine Störung der Homöostase der Kinder dar und führt zu vermehrten Komplikationen und verschlechtert damit das Outcome. Die Maßnahme ist abzulehnen.

Die Zielstellung der Arbeit ist es, eine gestationsaltersabhängige Grenze FG für eine primäre Surfactanttherapie zu definieren. Unsere Arbeit soll kontrovers diskutieren, ob der Benefit für  $FG \geq 27$ . SSW bei einer Primärbehandlung mit Surfactant überwiegt oder ob diese Maßnahme den Neonaten nur unnötig gefährdet und Spätkomplikationen verursacht. Des Weiteren streben wir die Erarbeitung einer Empfehlung für bevorzugte Applikationsverfahren des primären Surfactants an.

### 3 Patienten und Methoden

#### 3.1 Studienaufbau

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

##### Forschungsfrage 1:

Sollten  $FG \geq 27$ . SSW primär Surfactant erhalten, um Sekundärgaben bzw. Komplikationen zu vermeiden?

$H_0$ : Die primäre Surfactantapplikation bei  $FG \geq 27$ . SSW ist, aufgrund des deutlich gesenkten Risikos an Komplikationen (z. B. ANS, BPD, IVH, ...) zu erkranken, indiziert.

$H_1$ : Die primäre Surfactantapplikation bei  $FG \geq 27$ . SSW wird nicht empfohlen, da das Risiko, Komplikationen zu erleiden, nicht signifikant gesenkt wird.

##### Forschungsfrage 2:

Wie wirkt sich die primäre Surfactantgabe auf die PTX-Rate aus: Senkt eine Primärgabe signifikant die Anzahl an PTX-Erkrankungen?

$H_0$ : Primäres Surfactant senkt die PTX-Rate signifikant.

$H_1$ : Primäres Surfactant beeinflusst die PTX-Rate nicht.

### Forschungsfrage 3:

Ist es von Vorteil, primäres Surfactant mittels des LISA-Verfahrens zu verabreichen und verhilft es Kindern zu einem besseren Outcome, verglichen mit einer ausbleibenden Primärgabe an Surfactant?

H<sub>0</sub>: FG sollten primäres Surfactant mittels des LISA-Verfahrens appliziert bekommen und erleiden damit weniger Spät komplikationen als Kinder ohne Primärsurfactant.

H<sub>1</sub>: FG, die primäres Surfactant via des LISA-Verfahrens appliziert bekommen, unterscheiden sich nicht signifikant im Outcome von FG ohne Primärgabe an Surfactant.

### **3.2 Beobachtungszeitraum, Patientenkollektiv und Auswahl der Parameter**

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der Patientendaten der neonatologischen Abteilung des Level I Perinatalzentrums des Universitätsklinikums Leipzig. Alle verwendeten Daten wurden aus den Datenverarbeitung- und Speichermedien NEODAT und COPRA entnommen und in einer Excel-Datei dokumentiert. Dabei wurden alle im Zeitraum vom 01.01.2015 bis 31.12.2017 in der Universitätsklinik Leipzig behandelten Kinder eines GA zwischen der 27,0 und 31,6 SSW in die Untersuchung einbezogen. Als Ausschlusskriterien galten dabei die Geburt außerhalb der Universitätsklinik Leipzig und die Verlegung nach begonnener Behandlung in eine weitere Klinik.

338 Patienten erfüllten diese Kriterien für den definierten Beobachtungszeitraum. Es fand eine erste Einteilung in die Kategorien „kein primäres Surfactant“ und „primäres Surfactant“ statt, vorerst unabhängig von erfolgter oder nicht erfolgter Lungenreifeinduktion. Da diese allerdings maßgeblich zur Klärung beiträgt, ob Surfactant leitliniengerecht bzw. entgegen der Leitlinie verabreicht wurde, stellt fehlende pränatale Kortikoidbehandlung ein festes Ausschlusskriterium ab Tabelle 3 dar, was das Patientenkollektiv auf 322 Kinder reduzierte. Um die altersspezifischen Auswirkungen der primären Surfactantbehandlung betrachten zu können, wurden FG der 27./28. SSW bzw. FG der 29.–32. SSW gesondert analysiert. Dennoch blieben erhebliche Unterschiede im GA, GG und damit verbundene typische Morbiditäten des

FG bestehen, weshalb eine Matchpair-Analyse vorgenommen wurde. Ein Match wurde erreicht, wenn das Geschlecht der Kinder gleich war und das GG und GA weniger als 10 % Abweichung aufwies. Dabei war ein möglichst geringes, zeitlich variierendes Geburtsdatum zwischen dem ersten und zweiten Matchpair-Partner unsere Zielsetzung, um den Einfluss von möglichen, zeitlich bedingten Veränderungen im Betreuungsmanagement gering zu halten. Erhebliche Veränderungen im Betreuungsmanagement der Kinder lagen allerdings nicht vor. Es ließen sich auf diese Weise je 49 FG mit bzw. ohne primäre Surfactantapplikation „matchen“, entsprechend kleinere Fallzahlen in den gesonderten Betrachtungen der FG der 27./28. SSW (je 17 Matchpairs) und FG der 29.–32. SSW (je 32 Matchpairs). Da es für uns von besonderem Interesse war, die Kinder hinsichtlich der bei ihnen angewendeten Applikationsart des Surfactants zu betrachten, erfolgten dann gesonderte Analysen der Gruppen „INSURE“, „LISA“ und „Intubation und längerfristige Beatmung.“ Um den etwaigen Vorteil des Surfactant-Applikationsverfahrens „LISA“ zu veranschaulichen, verglichen wir in den 3 Subpopulationen 27.–32. SSW, 27./28. SSW und 29.–32. SSW Kinder ohne primäres Surfactant mit Kindern, die primär Surfactant mittels des LISA-Verfahren erhielten.

Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter wurden aus den Speichermedien NEODAT und COPRA entnommen und vergleichend in den jeweiligen FG-Gruppen ausgewertet. Als Geburtsbasisdaten wurde das GA in Tagen, das GG in Gramm, das Geschlecht und der Entbindungsmodus Sectio in die Betrachtung eingeschlossen. Dabei erfolgte keine Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Sectio. Neben der Dokumentation der primären Surfactantgabe wurde auch die Art dieser protokolliert; diese erfolgte entweder unter Intubation und weiterer Beatmung, dem INSURE- oder dem LISA-Verfahren. Alle Surfactantapplikationen außerhalb des Kreißsaals fasste man als spätere bzw. selektive Surfactantgaben zusammen und inkludierte damit einmalige, zweimalige oder auch dreimalige Surfactantbehandlungen. Zu den pulmonalen Parametern gehörten CPAP-Behandlung und die Therapie mit Supplementär-Sauerstoff, beide Parameter in Tagen angegeben, sowie die endotracheale Beatmungszeit der Kinder, die in Stunden gezählt wurde. Endotracheale Beatmung, die aufgrund einer OP (z. B. bei Zustand nach NEC oder FIP) stattfand, wurde dabei nicht eingeschlossen.

Das ANS des FG dokumentierten wir ab Schweregrad  $> 2$ , wobei das ANS insgesamt in 4 Schweregrade eingeteilt wird. Viele der ANS-Werte erscheinen in den folgenden Tabellen unvollständig, da dokumentierte Übergangswerte von einem ANS zwischen Grad 2 und 3 für

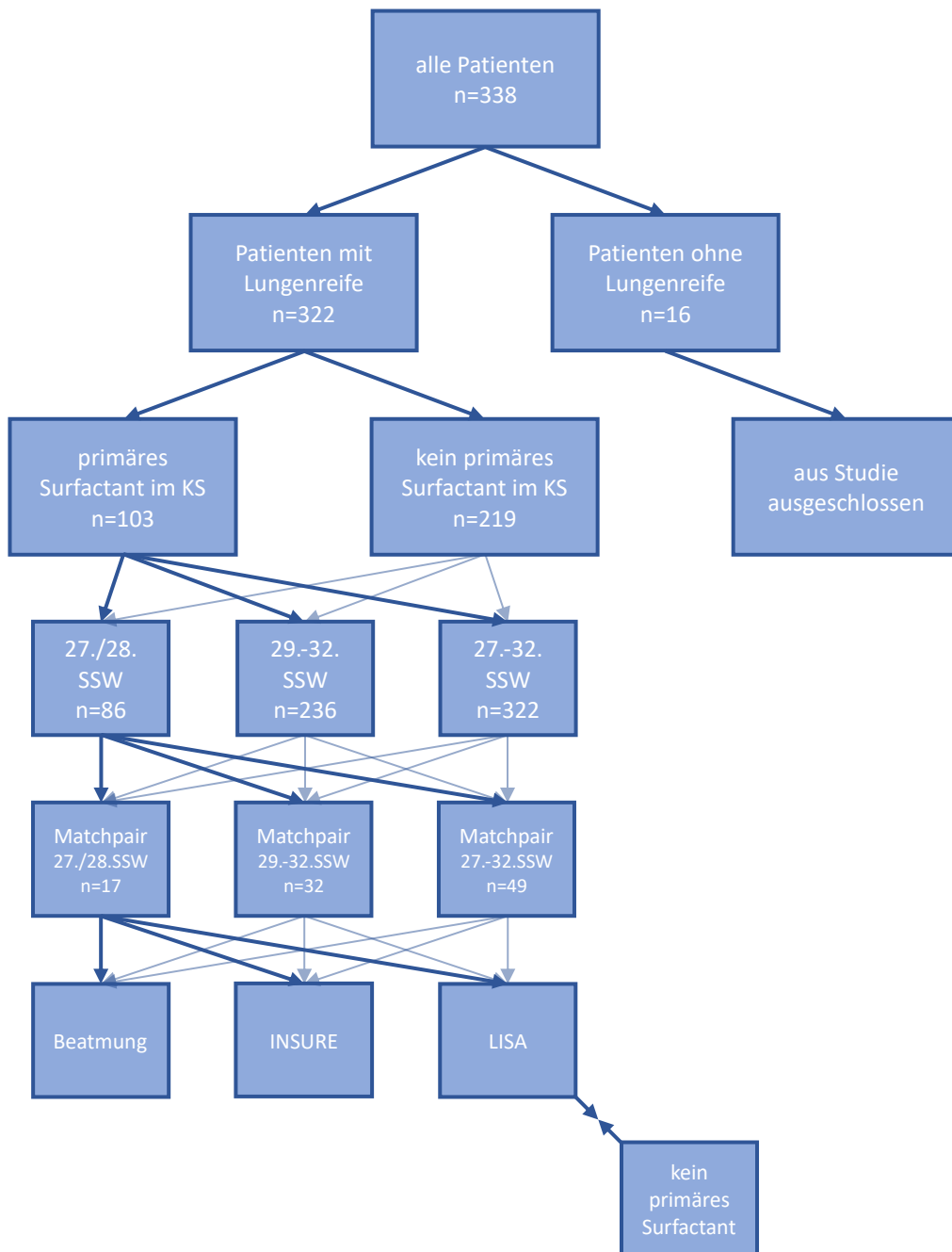
uns als nicht klar zuzuordnen waren und damit ausgeschlossen wurden. Die Einteilung der BPD erfolgt in 3 Schweregraden, wobei die 1 für eine milde BPD steht, die 2 für eine moderate und die 3 für die schwere BPD. BPD-Schweregrade ab  $>^{\circ}1$  wurden eingeschlossen, wobei – ebenso wie beim ANS – uneindeutige Übergangswerte ausgeschlossen wurden.

Die IVH und die ROP können in 3 bzw. 4 Schweregrade eingeteilt werden und wurden in unseren Analysen ab Schweregrad  $>^{\circ}2$  inkludiert. Da ophthalmologische Untersuchungen meist erst ab der 6. postnatalen Woche stattfinden, sind in unserer Arbeit ebenso Lücken in den ROP-Daten vorzufinden.

Weitere Verlaufparameter, die in unsere Arbeit eingeschlossen wurden, stellen die PTX- und Mortalitätsrate sowie gastrointestinale Komplikationen (NEC und/oder FIP), dar.



**Abb. 1** Vorgehensweise bei der Analyse der zu beobachtenden Kinder



Dargestellt ist die Vorgehensweise unserer Analyse der 338 in die Studie eingeschlossenen Kinder; Einteilung zunächst in „erfolgte Lungenreife“ und „keine erfolgte Lungenreife“; weitere Unterteilung in „primäre Surfactantgabe“ und „keine primäre Surfactantgabe“; Aufteilung in die Alters-Subgruppen; nun Unterteilung in die einzelnen Matchpair-Gruppen; abschließend gesonderte Betrachtung der einzelnen Surfactant-Applikationsformen mit dem separaten Vergleich der LISA-Gruppe vs. der Gruppe ohne Primärsurfactant [eigene Darstellung des Autors].

### 3.3 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe von Excel 2007 (Entwickler Microsoft Cooperation) und SPSS Statistics 24 (Entwickler IBM).

Folgende Parameter und Testverfahren fanden Anwendung:

- Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest
- Arithmetischer Mittelwert
- Einfache Standardabweichung, 95 %-Konfidenzintervall
- Median
- Interquartilbereich
- Kreuztabelle
- Explorative Datenanalyse
- Chi-Quadrat-Test nach Pearson bei nominal skalierten Variablen
- Mann-Whitney-U-Test
- t-Test zweier unabhängiger Stichproben

Infolge der asymptotischen Signifikanz des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests von  $< 0.05$ , lag eine Nichtnormalverteilung der meisten numerischen Daten vor. Die Darstellung von Anzahl und Verteilung qualitativer Merkmale erfolgte mittels Kreuztabellen und dessen Testung auf Signifikanz mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests. Dichotome Merkmale wurden mittels der Explorativen Datenanalyse bestimmt und mit dem t-Test zweier unabhängiger Stichproben auf statistisch signifikante Merkmale getestet. Aufgrund von reduzierten Fallzahlen in den Matchpair-Analysen testeten wir diese Daten mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf Signifikanz. Dabei wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten von unter 5 % als signifikant betrachtet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Analyse des Gesamtkollektivs (27.–32. SSW)

Im ersten Schritt der Auswertung wurden die erhobenen Daten der Kinder des gesamten Kollektivs (GA 27.–32. SSW), die entweder kein primäres Surfactant erhielten oder mit prophylaktischem Surfactant im Kreißsaal behandelt wurden, unabhängig von einer Lungenreife-Therapie vergleichend gegenüber gestellt und auf Signifikanz geprüft.

Erwartungsgemäß unterschieden sich die Gruppen signifikant hinsichtlich der Parameter GA und GG. Im Mittel waren die Kinder, die Surfactant erhielten, 14 Tage jünger und entsprechend leichter. Analog dazu wurden diese Kinder signifikant länger beatmet, erhielten länger Sauerstoff und CPAP-Therapie. Korrespondierend zum geringeren GA traten Komplikationen (BPD, ROP, IVH, NEC) öfter auf, die Mortalität war annähernd gleich. Erstaunlich ist allerdings die differente PTX-Rate: Es traten deutlich häufiger PTX-Fälle in der Gruppe der reiferen Kinder ohne primäre Surfactantgabe auf. Kinder, die primär keinen Surfactant erhielten, wurden erwartungsgemäß etwas häufiger (nicht signifikant) außerhalb des Kreißsaals behandelt. Dennoch erhielten 63 % der Kinder ohne primäres Surfactant auch im Verlauf keine Therapie. Die ANS > °2-Rate lag bei den Kindern, die eine prophylaktische Surfactanttherapie erhielten, geringfügig höher (23 %), als bei Kindern, die primär nicht mit Surfactant behandelt wurden (19 %).

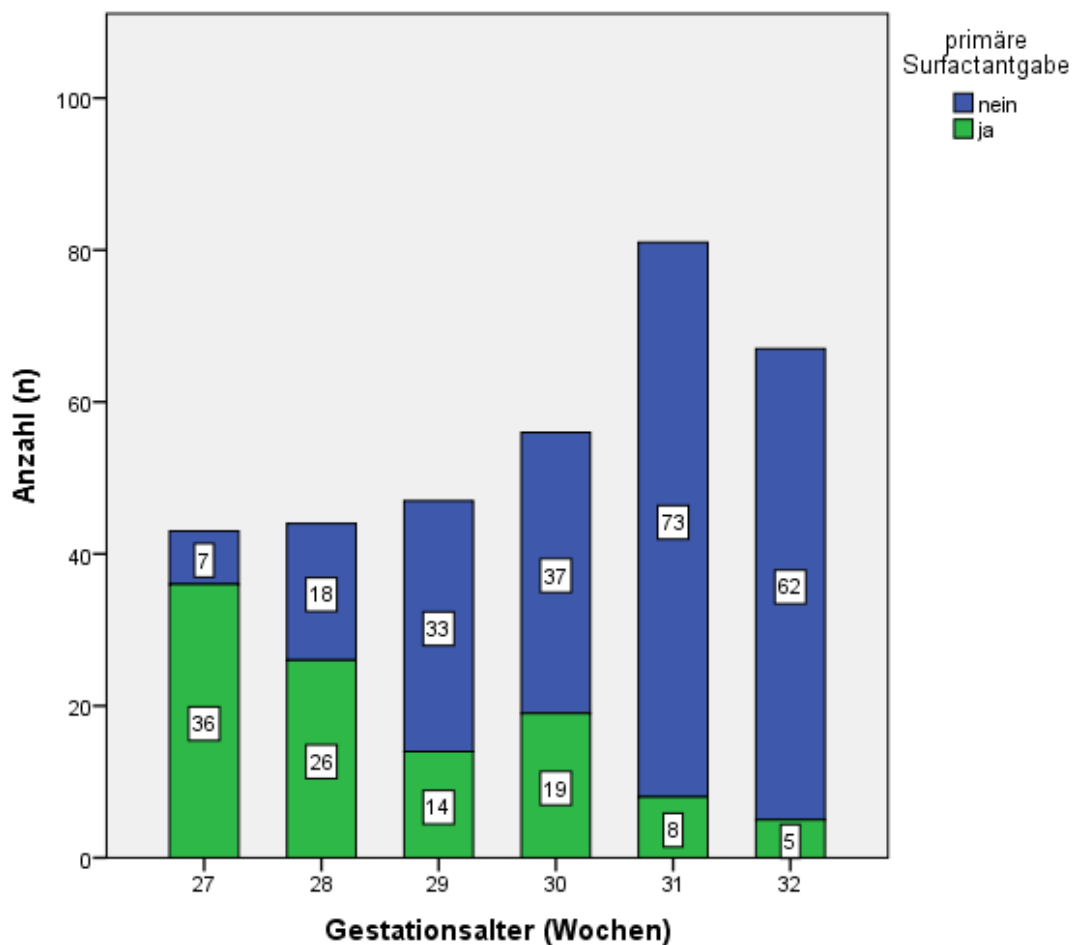
**Tab. 1 Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 27.–32. SSW) unabhängig von erfolgter Lungenreifeinduktion**

Dargestellt sind die Daten für die Gruppen: Frühgeborene (GA 27.–32. SSW), die kein primäres Surfactant erhielten und Frühgeborene, die primär mit Surfactant behandelt wurden (unabhängig von erfolgter/nicht erfolgter Lungenreifeinduktion). Fehlende ANS-Werte aufgrund von ausgeschlossenen Übergangswerten sowie Lücken in ROP-Daten aufgrund von später stattfindenden ophthalmologischen Untersuchungen. Alle Werte angegeben als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung oder Häufigkeiten.

	kein primäres Surfactant	primäres Surfactant	p-Wert
n	230	108	
GA (d)	216,4 $\pm$ 9,9	202,4 $\pm$ 10,6	<b>0,000</b>

	kein primäres Surfactant	primäres Surfactant	p- Wert
GG (g)	1523,1 ± 414,2	1162,9 ± 382,8	<b>0,000</b>
Geschlecht weiblich (%)	102/230 (44,3)	51/108 (47,2)	0,621
Entbindungsmodus Sectio (%)	177/230 (77,0)	102/108 (94,4)	<b>0,000</b>
spätere Surfactantgabe (%)	85/230 (37,0)	30/108 (27,8)	0,097
CPAP (d)	11,3 ± 11,1	24,0 ± 14,4	<b>0,000</b>
endotracheale Beatmung (h)	7,6 ± 42,0	32,3 ± 75,4	<b>0,000</b>
Sauerstofftherapie (d)	4,0 ± 8,2	14,3 ± 18,4	<b>0,000</b>
ANS > °2 (%)	32/170 (18,9)	24/103 (23,3)	1,000
Mortalität (%)	4/230 (1,7)	3/108 (2,8)	0,532
PTX (%)	10/230 (4,4)	1/108 (0,9)	0,098
IVH > °2 (%)	3/230 (1,3)	6/108 (5,6)	<b>0,024</b>
ROP > °2 (%)	1/149 (0,7)	4/86 (4,7)	<b>0,042</b>
BPD > °1 (%)	0/230 (0,0)	2/108 (1,9)	<b>0,039</b>
NEC und /oder FIP (%)	1/230 (0,4)	3/108 (2,8)	0,063

**Abb. 2 Verteilung der primären Surfactantgabe abhängig vom Gestationsalter**



Dargestellt ist die primäre Surfactantgabe bei FG unabhängig von erfolgter Lungenreifeinduktion: die x-Achse veranschaulicht die einzelnen Altersgruppen (27.–32. SSW), die y-Achse die Anzahl der FG, die primär Surfactant erhalten haben (grün), sowie die FG, die nicht primär mit Surfactant behandelt wurden (blau) [eigene Darstellung des Autors].

#### **4.2 Analyse auf Leitlinienkonformität anhand erfolgter Lungenreife und primärer Surfactanttherapie (27.–32. SSW)**

In Tabelle 2 teilten wir die Kinder in die jeweilige SSW-Gruppe ein und analysierten zunächst, ob eine Lungenreifeinduktion vorgenommen wurde. Im zweiten Schritt wurde geprüft, ob die Kinder mit bzw. ohne Lungenreife eine primäre Surfactanttherapie erhalten haben. Auf diese Art und Weise konnte festgestellt werden, dass Kinder ohne erfolgte Lungenreife und ohne primäre Surfactantapplikation „untertherapiert“, sowie im Umkehrschluss Kinder trotz Lungenreifeinduktion primäres Surfactant im Kreißaal erhielten und damit „übertherapiert“ wurden.

Alle Kinder der 27. SSW hatten eine Lungenreifeinduktion erhalten, sollten also entsprechend der Leitlinie kein primäres Surfactant bekommen. 36/43 der FG erhielten primär Surfactant und wurden somit nicht leitliniengerecht behandelt. Nur 7 Kinder bekamen kein primäres Surfactant appliziert und wurden folglich entsprechend der Vorgabe der Leitlinie therapiert. Nur 1 Kind aus der 28. SSW erhielt keine Lungenreife, allerdings primäres Surfactant, weshalb dieses Kind leitliniengerecht behandelt wurde. Von den 43 Kindern der 28. SSW mit Lungenreife erhielten 26 primäres Surfactant (nicht leitliniengerecht) und 18 Kinder kein primäres Surfactant (leitliniengerecht). Ähnlich verhielten sich die Verhältnisse in den folgenden SSW 29–32 (siehe Tabelle 2). Insgesamt erhielten nur 16 Kinder keine Lungenreife, von diesen bekamen 11 Kinder keine primäre Surfactantbehandlung und wurden somit „zu wenig“ behandelt bzw. „untertherapiert“.

**Tab. 2 Leitliniengerecht vs. nicht leitliniengerechte primäre Surfactanttherapie (GA 27.–32. SSW)**

Dargestellt sind die Daten für die Gruppen: Frühgeborene (GA 27.–32. SSW), die entweder primär mit Surfactant behandelt wurden oder nicht bzw. eine Lungenreifeinduktion erfolgt ist oder nicht. Daraus folgt Leitlinienkonformität (FG < 27. SSW/ FG ≥ 27. SSW ohne Lungenreife erhalten primär Surfactant) bzw. Behandlung entgegen der Leitlinie (FG ≥ 27. SSW mit Lungenreife erhalten Surfactant/ FG ≥ 27. SSW ohne Lungenreife erhalten keinen Surfactant). Alle Werte angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung oder Häufigkeiten.

Schwangerschaftswoche	Anzahl (n)	Lungenreife Induktion		primäres Surfactant		Leitlinien Konformität	
		ja	nein	Ja	nein	ja	nein
27	43	43	0	36	7	7	36
28	44	43	1	26	18	19	25
29	47	46	1	14	33	32	15
30	56	52	4	19	37	37	19
31	81	76	5	8	73	72	9
32	67	62	5	5	62	58	9

Da die Gruppe der Kinder ohne Lungenreifeinduktion sehr klein war (n=16), wurden diese Kinder in allen folgenden Analysen ausgeschlossen. Es war für uns nicht plausibel, eine so kleine Gruppe exklusiv zu analysieren. Damit war allerdings auch nur noch eine Fragestellung möglich: Es konnte nur untersucht werden, was passiert, wenn Kinder mit Lungenreifeinduktion entgegen der Empfehlung der Leitlinie Surfactant erhielten, also „zu viel“ Therapie bekamen. Dies war nun der zentrale Punkt der Untersuchung.

### 4.3 Subgruppenanalyse 27.–32. SSW (mit Lungenreifeinduktion)

Zunächst wurden, unter Ausschluss der Kinder ohne Lungenreifeinduktion, noch einmal alle Basisdaten gegenübergestellt.

Aufgrund der geringen Zahl der exkludierten Kinder änderten sich die Basisdaten praktisch nicht: Die Kinder mit primärer Surfactantgabe waren ca. 14 Tage jünger, hatten demzufolge ein deutlich geringeres GG und wurden häufiger per Sectio geboren. Aufgrund der bekannten überragenden Bedeutung, die das GA für die Therapiebedürftigkeit, Komplikationsrate und Prognose von FG hat, verwundert es nicht, dass die jüngeren Kinder in praktisch allen Parametern ein schlechteres Outcome zeigten. Eine Ausnahme bildete allein die PTX-Rate, die bei Kindern, die keine primäre Surfactantgabe erhielten, im Trend höher lag.

**Tab. 3 Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 27.–32. SSW)**

Dargestellt sind die Daten für die FG-Gruppen nach Lungenreifeinduktion: FG, die kein primäres Surfactant erhielten (=leitlinienkonform) und FG die primär mit Surfactant behandelt wurden (=nicht leitlinienkonform). Fehlende ANS-Werte aufgrund von ausgeschlossenen Übergangswerten sowie Lücken in ROP-Daten aufgrund von später stattfindenden ophthalmologischen Untersuchungen. Alle Werte angegeben als Mittelwerte mit Standardabweichung oder Häufigkeiten.

	leitlinienkonform (kein primäres Surfactant)	nicht leitlinienkonform (primäres Surfactant)	p- Wert
n	219	103	
GA (d)	216,3 ± 9,8	201,9 ± 10,5	<b>0,000</b>
GG (g)	1508,3 ± 407,8	1148,3 ± 374,6	<b>0,000</b>

	leitlinienkonform (kein primäres Surfactant)	nicht leitlinienkonform (primäres Surfactant)	p- Wert
Geschlecht weiblich (%)	98/219 (44,8)	49/103 (47,6)	0,635
Entbindungsmodus Sectio (%)	172/219 (78,5)	92/103 (89,3)	<b>0,000</b>
spätere Surfactantgabe (%)	80/219 (36,5)	28/103 (27,2)	0,114
CPAP (d)	11,6 ± 11,3	24,5 ± 14,2	<b>0,000</b>
endotracheale Beatmung (h)	7,3 ± 42,0	33,0 ± 76,8	<b>0,000</b>
Sauerstofftherapie (d)	4,2 ± 8,4	15,0 ± 18,6	<b>0,000</b>
ANS > °2 (%)	29/166 (17,4)	23/98 (23,5)	0,797
Mortalität (%)	3/219 (1,4)	3/103 (2,9)	0,340
PTX (%)	9/219 (4,1)	1/103 (1,0)	0,130
IVH > °2 (%)	2/219 (0,9)	6/103 (5,8)	<b>0,008</b>
ROP > °2 (%)	1/143 (0,7)	4/88 (4,6)	<b>0,042</b>
BPD > °1 (%)	0/219 (0,0)	2/103 (1,9)	<b>0,039</b>
NEC und /oder FIP (%)	1/219 (0,5)	3/103 (2,9)	0,063

Zusammengefasst ist eine Analyse der Daten bei derartig differentem GA hinsichtlich der Bedeutung der Surfactantgabe im Kreißaal nicht möglich. Deshalb mussten andere Wege gefunden werden, um vergleichbare Gruppen zu definieren.

#### 4.4 Subgruppenanalyse 27./28. SSW (mit Lungenreifeinduktion)

Da es naheliegend ist, dass eine primäre Surfactantgabe an der Grenze der Leitlinie (27. und 28. SSW) eher in Frage kommt, als bei höherem GA, wurde im nächsten Schritt eine



differenzierte Untersuchung der beiden Subpopulationen 27./28. SSW bzw. 29.–32. SSW durchgeführt. Ergebnisse sind in Tabelle 4 und den folgenden Tabellen dargestellt.

Von 86 analysierten Kindern erhielten 61 FG Surfactant im Kreißsaal (71 %). Auch in dieser Subgruppenanalyse lag das GA signifikant rund 3 Tage unter dem Wert der nicht behandelten Gruppe, während das GG annähernd gleich war.

Vergleicht man die Daten beider Gruppen, so fällt zunächst auf, dass die Rate an ANS > °2 in der behandelten Gruppe im Trend um fast 1/3 erhöht vorliegt, als in der nicht behandelten Gruppe (1/5). Späteres Surfactant wurde bei ca. 50 % der Kinder ohne primäre Therapie appliziert, gegenüber bei nur ca. 1/3 der Kinder mit Kreißsaal-Therapie. Insgesamt erhielten also 74/86 (86 %) der Kinder wenigstens einmal Surfactant.

Die im Kreißsaal behandelten Kinder wurden signifikant länger beatmet und erhielten im Trend länger Supplementär-Sauerstoff, aber nicht länger CPAP. Komplikationen traten in der nicht primär mit Surfactant behandelten Gruppe praktisch nicht auf. Bei der behandelten Gruppe lag die Inzidenz dieser Parameter im einstelligen Prozentbereich, wobei diese Veränderungen nicht signifikant waren.

**Tab. 4 Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 27./28. SSW)**

Dargestellt sind die Daten für die FG-Gruppen nach Lungenreifeinduktion: FG, die keinen Surfactant erhielten (=leitlinienkonform) und FG die primär mit Surfactant behandelt wurden (=nicht leitlinienkonform). Fehlende ANS-Werte aufgrund von ausgeschlossenen Übergangswerten sowie Lücken in ROP-Daten aufgrund von später stattfindenden ophthalmologischen Untersuchungen. Alle Werte angegeben als Mittelwerte mit Standardabweichung oder Häufigkeiten.

	leitlinienkonform (kein primäres Surfactant)	nicht leitlinienkonform (primäres Surfactant)	p- Wert
n	25	61	
GA (d)	197,9 ± 3,8	194,6 ± 3,8	<b>0,001</b>
GG (g)	1004,8 ± 279,2	987,4 ± 243,8	0,778
Geschlecht weiblich (%)	15/25 (60,0)	24/61 (39,3)	0,060

	leitlinienkonform (kein primäres Surfactant)	nicht leitlinienkonform (primäres Surfactant)	p- Wert
Entbindungsmodus Sectio (%)	24/25 (96,0)	52/61 (85,2)	0,587
spätere Surfactantgabe (%)	13/25 (52,0)	19/61 (31,2)	0,272
CPAP (d)	30,9 ± 12,0	31,6 ± 10,3	0,809
endotracheale Beatmung (h)	14,6 ± 33,8	40,6 ± 77,4	<b>0,038</b>
Sauerstofftherapie (d)	15,0 ± 15,6	21,8 ± 20,4	0,148
ANS > °2 (%)	5/24 (20,8)	18/61 (29,5)	0,435
Mortalität (%)	1/25 (4,0)	1/61 (1,6)	0,553
PTX (%)	0/25 (0,0)	1/61 (1,6)	0,501
IVH > °2 (%)	0/25 (0,0)	5/61 (8,2)	0,123
ROP > °2 (%)	0/23 (0,0)	4/61 (6,6)	0,163
BPD > °1 (%)	0/25 (0,0)	2/61 (3,3)	0,339
NEC und /oder FIP (%)	0/25 (0,0)	3/61 (4,9)	0,238

Es ist festzuhalten, dass Kinder der 27./28. SSW nicht von einer primären Surfactanttherapie im Kreißsaal profitierten, da in dieser Gruppe eher mehr Komplikationen auftraten. Aufgrund der Tatsache, dass die behandelten Kinder signifikant (wenn auch nur 3 Tage) jünger waren, sollten die Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden.

#### 4.5 Subgruppenanalyse 29.–32. SSW (mit Lungenreifeinduktion)

Analog zu der separaten Analyse der Subpopulation der 27./28. SSW, erfolgte die Subgruppenanalyse der Kinder der 29.–32. SSW in Tabelle 5.

Das GA differierte erneut signifikant zwischen den Gruppen: Primär mit Surfactant behandelte Kinder waren fast eine Woche jünger als FG ohne Kreißsaal-Therapie, was einen Vergleich der Gruppen nur bedingt ermöglichte.

Insgesamt erhielten 109/236 Kinder (46 %) mindestens einmal Surfactant, somit also ca. jedes zweite Kind. Die Rate für schweres ANS erscheint in beiden Gruppen annähernd gleich hoch, obwohl die behandelten Kinder 6 Tage unreifer waren. Sämtliche pulmonale Parameter fielen hingegen signifikant verschieden, mit Bevorzugung in der nicht behandelten Gruppe, aus. Es zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede in den Komplikationen der FG, jedoch traten insgesamt nur selten Komplikationen in dieser Kohorte auf. Eine erwähnenswerte Ausnahme bildete die PTX-Rate, welche im Trend (n. s.) erhöht bei Kindern ausfiel, die keine primäre Surfactanttherapie erhalten haben.

**Tab. 5 Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 29.–32. SSW)**

Dargestellt sind die Daten für die FG-Gruppen nach Lungenreifeinduktion: FG, die keinen Surfactant erhielten (=leitlinienkonform) und FG die primär mit Surfactant behandelt wurden (=nicht leitlinienkonform). Fehlende ANS-Werte aufgrund von ausgeschlossenen Übergangswerten sowie Lücken in ROP-Daten aufgrund von später stattfindenden ophthalmologischen Untersuchungen. Alle Werte angegeben als Mittelwerte mit Standardabweichung oder Häufigkeiten.

	leitlinienkonform (kein primäres Surfactant)	nicht leitlinienkonform (primäres Surfactant)	p- Wert
n	194	42	
GA (d)	218,6 ± 7,5	212,7 ± 7,3	<b>0,000</b>
GG (g)	1570,1 ± 377,1	1391,4 ± 404,5	<b>0,006</b>
Geschlecht (weiblich %)	83/194 (42,8)	25/42 (59,5)	<b>0,048</b>
Entbindungsmodus Sectio (%)	148/194 (76,3)	40/42 (95,2)	<b>0,005</b>
spätere Surfactantgabe (%)	67/194 (34,5)	9/42 (21,4)	0,103
CPAP (d)	9,2 ± 8,4	14,3 ± 13,1	<b>0,002</b>

	leitlinienkonform (kein primäres Surfactant)	nicht leitlinienkonform (primäres Surfactant)	p- Wert
endotracheale Beatmung (h)	6,3 ± 42,8	26,6 ± 80,0	<b>0,021</b>
Sauerstofftherapie (d)	2,8 ± 5,7	6,0 ± 12,0	<b>0,008</b>
ANS > °2 (%)	24/142 (16,9)	5/37 (13,5)	0,658
Mortalität (%)	2/194 (1,0)	2/42 (4,8)	0,088
PTX (%)	9/194 (4,6)	0/42 (0,0)	0,156
IVH > °2 (%)	2/194 (1,0)	1/42 (2,4)	0,476
ROP > °2 (%)	1/120 (0,8)	0/27 (0,0)	0,634
BPD > °1 (%)	0/194 (0,0)	0/42 (0,0)	1,000
NEC und /oder FIP (%)	1/194 (0,5)	0/42 (0,0)	0,642

Zusammenfassend ist der Vergleich in dieser Analyse aufgrund des relevanten Unterschieds im GA sehr schwierig. Im Outcome fällt auf, dass ältere, nicht im Kreißsaal behandelte FG im Trend häufiger einen PTX entwickelten.

Nachdem in der Gesamtgruppe das GA signifikant verschieden war, konnte auch durch die Trennung in 2 Subgruppen dieser entscheidende Parameter für die Vergleichbarkeit neonatologischer Patientengruppen nicht ausreichend angenähert werden. Deshalb wurde im nächsten Schritt eine Matchpair-Analyse durchgeführt.

#### **4.6 Matchpair-Analyse Gesamtgruppe (27.– 32. SSW)**

Um die bisher enormen Unterschiede der Parameter GA und GG und damit verbundene typische Morbiditäten des FG zwischen beiden Gruppen reduzieren zu können, fertigten wir eine Matchpair-Analyse an, die in Tabelle 6 und ff. dargestellt ist. Dabei erschien uns die Applikationsart des primären Surfactants, die entweder mit Hilfe des LISA- oder INSURE-

Verfahrens realisiert wurde bzw. unter Intubation mit nachfolgender Beatmung stattfand, von besonderem Interesse. Demzufolge analysierten wir die Verteilung der Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter gesondert in der jeweiligen Applikationsart-Gruppe in den Tabellen 7, 10 und 13.

Die Unterschiede im GA und GG konnten entsprechend unseren Matchpair-Vorgaben nahezu vollkommen reduziert werden. Mehr als jedes zweite Kind der primär nicht behandelten Gruppe erhielt später Surfactant. Somit ergab sich in dieser Kohorte eine Gesamttherapie-Rate an Primärsurfactant von über 75 %. Der Vergleich der Rate der späteren Surfactantgaben stellte sich signifikant erhöht in der Gruppe der FG dar, die kein primäres Surfactant erhalten hatten. CPAP-, sowie Sauerstofftherapie-Dauer zeigten sich nahezu identisch zwischen den Vergleichsgruppen, wohingegen sich die endotracheale Beatmungszeit bei Kindern mit prophylaktischer Surfactantgabe signifikant um 0,5 h verlängerte. Die Rate an schweren ANS > °2 erwies sich zwischen den Vergleichsgruppen als annähernd identisch, weshalb man davon ausgehen kann, dass der Gesamtzustand der Kinder nahezu kongruent und damit vergleichbar ist.

Bei Betrachtung der Komplikationen fiel eine signifikant erhöhte PTX-Rate in der nicht behandelten Gruppe und eine im Trend gesteigerte Rate an höhergradiger IVH in der behandelten Gruppe auf. Bei den weiteren Parametern zeigten sich nur Einzelfälle.

**Tab. 6 Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 27.–32. SSW)**

**- Matchpair-Analyse**

Dargestellt sind die Daten für die FG-Gruppen nach Lungenreifeinduktion: FG, die leitlinienkonform (kein primäres Surfactant) und FG die primär mit Surfactant behandelt wurden (=entgegen der Leitlinie). Fehlende ANS-Werte aufgrund von ausgeschlossenen Übergangswerten, sowie Lücken in ROP-Daten aufgrund von später stattfindenden ophthalmologischen Untersuchungen. Alle Werte angegeben als Median mit Interquartilbereich oder Häufigkeiten.

	leitlinienkonform (kein primäres Surfactant)	nicht leitlinienkonform (primäres Surfactant)	p- Wert
n	49	49	
GA (d)	207,0 (15,0)	206,0 (16,0)	0,862

	leitlinienkonform (kein primäres Surfactant)	nicht leitlinienkonform (primäres Surfactant)	p- Wert
GG (g)	1260,0 (0,6)	1247,0 (0,6)	0,790
Entbindungsmodus Sectio (%)	41/49 (83,7)	46/49 (93,9)	0,110
spätere Surfactantgabe (%)	26/49 (53,1)	11/49 (22,5)	<b>0,002</b>
CPAP (d)	17,0 (23,0)	17,0 (23,0)	0,712
endotracheale Beatmung (h)	0,0 (2,4)	0,5 (7,5)	<b>0,037</b>
Sauerstofftherapie (d)	1,0 (22,0)	1,0 (9,0)	0,394
ANS > °2 (%)	6/39 (15,4)	8/43 (18,6)	0,699
Mortalität (%)	0/49 (0,0)	1/49 (2,0)	0,315
PTX (%)	4/49 (8,2)	0/49 (0,0)	<b>0,041</b>
IVH > °2 (%)	1/49 (2,0)	5/49 (10,2)	0,092
ROP > °2 (%)	0/40 (0,0)	2/33 (6,1)	0,114
BPD > °1 (%)	0/49 (0,0)	1/49 (2,0)	0,315
NEC und /oder FIP (%)	1/49 (2,0)	1/49 (2,0)	1,000

Die primäre Surfactantgabe scheint die Kinder vor PTX zu schützen, bei Inkaufnahme von etwas längerer invasiver Beatmungszeit und einem Trend zu vermehrt schweren Hirnblutungen.

Im Folgenden wurde untersucht, welchen Einfluss die Art der Applikation von primärem Surfactant auf die Kinder und deren Outcome hatte.

Betrachtet man die 49 Kinder aus der behandelten Gruppe kategorisiert bezüglich deren Surfactantapplikations-Art, so fällt auf, dass die Daten zwischen den Kindern, die mit Hilfe des LISA-Verfahrens bzw. mittels Intubation und längerfristiger Beatmung Surfactant erhielten, miteinander vergleichbar sind und keine relevanten Abweichungen aufweisen. Im Gegensatz

dazu die INSURE-Gruppe, die abgesehen davon mit 5 Kindern die geringste Fallzahl im Vergleich darstellt. Aufgrund dessen verglichen wir in den Tabellen 7, 10 und 13 die LISA- mit der Beatmungsgruppe und errechneten die Signifikanzwerte zwischen den eben genannten Gruppen.

Um die INSURE-Gruppe dennoch kurz zu charakterisieren, so waren folgende Punkte auffällig: Kinder dieser Gruppe wiesen durchschnittlich das höchste GA und GG, die kürzeste Beatmungsdauer und keine Komplikationen im Outcome auf.

Zwischen der LISA- und Beatmungsgruppe waren hinsichtlich des GA und GG keine signifikanten Unterschiede aufzufinden: Kinder aus der LISA Gruppe waren bei Geburt marginal älter und schwerer. Die Rate an sekundären Surfactantgaben erreichte Signifikanzniveau im Vergleich und stellte sich mit 42 % vs. 5 % enorm erhöht auf Seiten der längerfristig intubierten Kinder heraus. Auch erhielten FG dieser Gruppe eine längere CPAP-Therapie und benötigten signifikant länger Supplementär-Sauerstoff und endotracheale Beatmung. Tendenziell traten Spätkomplikationen gehäuft in der Beatmungsgruppe auf. Signifikant häufiger erkrankten Kinder dieser Gruppe an dem schweren ANS und der schweren IVH.

**Tab. 7 Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter hinsichtlich der Surfactantapplikationsart (GA 27.–32. SSW)  
- Matchpair-Analyse**

Dargestellt sind die Daten für die FG-Gruppen nach Lungenreifeinduktion: FG, die primär Surfactant mittels des LISA- oder INSURE-Verfahrens bzw. unter Intubation mit weiterführender Beatmung erhielten. Fehlende ANS-Werte aufgrund von ausgeschlossenen Übergangswerten, sowie Lücken in ROP-Daten aufgrund von später stattfindenden ophthalmologischen Untersuchungen. Alle Werte angegeben als Median mit Interquartilabstand oder Häufigkeiten. Signifikanzwerte (p-Werte) werden zwischen den Gruppen „LISA“ und „Intubation und Beatmung“ dargestellt.

	INSURE	LISA	Intubation und Beatmung	p-Wert
n	5	20	24	
GA (d)	223,0 (11,0)	206,0 (12,0)	204,0 (16,0)	0,479
GG (g)	1980,0 (0,8)	1233,5 (0,5)	1181,5 (0,6)	0,646

	INSURE	LISA	Intubation und Beatmung	p- Wert
Entbindungsmodus Sectio (%)	5/5 (100,0)	17/20 (85,0)	24/24 (100,0)	<b>0,049</b>
spätere Surfactantgabe (%)	0/5 (0,0)	1/20 (5,0)	10/24 (41,7)	<b>0,005</b>
CPAP (d)	3,0 (9,0)	14,0 (24,0)	23,0 (20,0)	0,186
endotracheale Beatmung (h)	0,0 (0,5)	0,0 (0,0)	6,0 (107,9)	<b>0,000</b>
Sauerstofftherapie (d)	0,0 (0,0)	0,0 (5,0)	3,0 (18,0)	<b>0,009</b>
ANS > °2 (%)	0/5 (0,0)	1/20 (5,0)	7/21 (33,3)	<b>0,022</b>
Mortalität (%)	0/5 (0,0)	0/20 (0,0)	1/24 (4,2)	0,356
PTX (%)	0/5 (0,0)	0/20 (0,0)	0/24 (0,0)	1,000
IVH > °2 (%)	0/5 (0,0)	0/20 (0,0)	5/24 (20,8)	<b>0,030</b>
ROP > °2 (%)	0/1 (0,0)	0/15 (0,0)	2/17 (11,8)	0,170
BPD > °1 (%)	0/5 (0,0)	0/20 (0,0)	1/24 (4,2)	0,356
NEC und /oder FIP (%)	0/5 (0,0)	1/20 (5,0)	0/24 (0,0)	0,268

Da Kinder, die mittels des LISA-Verfahrens mit Surfactant behandelt wurden, ein tendenziell besseres Outcome zeigten, als Kinder, die unter Intubation Surfactant erhielten und dann längerfristig beatmet wurden, stellte sich für uns die Frage, ob die LISA-Gruppe verglichen mit den leitliniengerecht behandelten Kindern (kein primäres Surfactant), einen Vorteil hinsichtlich späterer Komplikationen besitze. Deshalb erfolgte eine dritte Analyse in den Tabellen 8, 11 und 14, welche den Vergleich der leitliniengerecht behandelten Gruppe an Kindern (kein primäres Surfactant) vs. der nicht leitliniengerecht behandelten Kinder (primäres Surfactant via LISA) zeigt.

Beide Vergleichsgruppen dieser Kohorte zeigten sich in den Basisdaten bei Geburt, als auch bei den Outcome-Parametern nahezu kongruent. Auffällig ist jedoch die signifikant differente Rate an selektiven Surfactantgaben: Erhielten Kinder unter primärer LISA-Therapie in nur 5 %



der Fälle erneut Surfactant, so bekam nahezu die Hälfte der Kinder ohne Primärtherapie außerhalb des Kreißsaals Surfactant. Bis auf die ANS- und PTX Rate ergaben sich keine Unterschiede in den Komplikationen zwischen den Vergleichsgruppen. Kinder, die leitliniengerecht ohne primären Surfactant behandelt wurden, erlitten öfter (n. s.) ein ANS > °2 bzw. im Trend einen PTX, verglichen mit Kindern aus der LISA-Gruppe.

**Tab. 8 Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 27.–32. SSW)**

**- Matchpair-Analyse: leitliniengerecht vs. LISA**

Dargestellt sind die Daten für die FG-Gruppen nach Lungenreifeinduktion: FG, die leitlinienkonform (kein primäres Surfactant) und FG die primär mit Surfactant via des LISA-Verfahrens behandelt wurden (=entgegen der Leitlinie). Fehlende ANS-Werte aufgrund von ausgeschlossenen Übergangswerten, sowie Lücken in ROP-Daten aufgrund später stattfindenden ophthalmologischen Untersuchungen. Alle Werte angegeben als Median mit Interquartilbereich oder Häufigkeiten.

	leitlinienkonform (kein primäres Surfactant)	nicht leitlinienkonform (primäres Surfactant via LISA)	p- Wert
n	20	20	
GA (d)	205,0 (13,0)	206,0 (12,0)	0,947
GG (g)	1172,5 (0,6)	1233,5 (0,5)	0,461
Entbindungsmodus Sectio (%)	16/20 (80,0)	17/20 (85,0)	0,677
spätere Surfactantgabe (%)	9/20 (45,0)	1/20 (5,0)	<b>0,003</b>
CPAP (d)	16,0 (21,0)	14,0 (24,0)	0,620
endotracheale Beatmung (h)	0,0 (14,0)	0,0 (0,0)	0,211
Sauerstofftherapie (d)	0,5 (19,0)	0,0 (5,0)	0,383
ANS > °2 (%)	3/18 (16,7)	1/20 (5,0)	0,242
Mortalität (%)	0/20 (0,0)	0/20 (0,0)	1,000
PTX (%)	3/20 (15,0)	0/20 (0,0)	0,072

	leitlinienkonform (kein primäres Surfactant)	nicht leitlinienkonform (primäres Surfactant via LISA)	p- Wert
IVH > °2 (%)	1/20 (5,0)	0/20 (0,0)	0,311
ROP > °2 (%)	0/18 (0,0)	0/15 (0,0)	1,000
BPD > °1 (%)	0/20 (0,0)	0/20 (0,0)	1,000
NEC und /oder FIP (%)	1/20 (5,0)	1/20 (5,0)	1,000

#### 4.7 Matchpair-Analyse 27./28. SSW.

In Analogie zu Tabelle 4 erschien uns auch innerhalb der Matchpair-Kohorte eine separate Analyse in einzelnen Subpopulationen sinnvoll, weshalb die folgenden Tabellen jeweils Subanalysen der Kinder der 27./28. SSW bzw. 29.–32. SSW zeigen.

Der Vergleich der Matchpair-Gruppen der FG 27./28. SSW zeigte nahezu identische Daten bei Geburt und auch die Komplikationsraten zeichneten keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen ab. Eine Ausnahme bildete die Rate an schwerer IVH, die signifikant erhöht in der behandelten Gruppe ausfiel. Betrachtet man die Rate an späteren Surfactantgaben, so erhielten weit über die Hälfte der Kinder ohne Primärbehandlung außerhalb des Kreißsaals Surfactant. In der Gruppe mit prophylaktischer Surfactantgabe fällt eine deutlich erhöhte Beatmungszeit im Vergleich zur nicht behandelten Gruppe auf.

**Tab. 9 Basisdaten bei Geburt, Verlauf- und Beatmungsparameter (GA 27./28. SSW)**

#### - Matchpair-Analyse

Dargestellt sind die Daten für die FG-Gruppen nach Lungenreifeinduktion: FG, die leitlinienkonform (kein primäres Surfactant) und FG die primär mit Surfactant behandelt wurden (=entgegen der Leitlinie). Fehlende ANS-Werte aufgrund von ausgeschlossenen Übergangswerten, sowie Lücken in ROP-Daten aufgrund von später stattfindenden ophthalmologischen Untersuchungen. Alle Werte angegeben als Median mit Interquartilbereich oder Häufigkeiten.

	leitlinienkonform (kein primäres Surfactant)	nicht leitlinienkonform (primäres Surfactant)	p- Wert
n	17	17	
GA (d)	197,0 (7,0)	196,0 (4,0)	0,683
GG (g)	995,0 (0,4)	1030,0 (0,3)	0,786
Entbindungsmodus Sectio (%)	16/17 (94,1)	16/17 (94,1)	1,000
spätere Surfactantgabe (%)	10/17 (58,8)	5/17 (29,4)	0,084
CPAP (d)	32,0 (16,0)	28,0 (14,0)	0,259
endotracheale Beatmung (h)	0,0 (32,5)	4,0 (148,5)	0,114
Sauerstofftherapie (d)	25,0 (29,0)	3,0 (28,0)	0,205
ANS > °2 (%)	3/16 (18,8)	5/17 (29,4)	0,475
Mortalität (%)	0/17 (0,0)	0/17 (0,0)	1,000
PTX (%)	0/17 (0,0)	0/17 (0,0)	1,000
IVH > °2 (%)	0/17 (0,0)	4/17 (23,5)	<b>0,033</b>
ROP > °2 (%)	0/17 (0,0)	2/14 (14,3)	0,107
BPD > °1 (%)	0/17 (0,0)	1/17 (5,9)	0,310
NEC und /oder FIP (%)	0/17 (0,0)	1/17 (5,9)	0,310

Somit bildeten sich in dieser Kohorte keine Vorteile für Kinder mit Primärsurfactant heraus. Im Gegenteil, denn es betrafen die auftretenden Komplikationen nur Kinder dieser Gruppe. Prophylaktische Surfactantgaben bedeuteten für Kinder der 27./28. SSW erwartungsgemäß niedrigere Raten an Sekundärsurfactant, jedoch ebenso erhöhte Beatmungszeiten und IVH-Erkrankungen. Tabelle 10 zeigt die Auswirkungen der Applikationsmethode des primären Surfactant bei den Kindern der eben genannten Gruppe:

Unter den 17 Kindern, die in dieser Matchpair-Analyse primär mit Surfactant behandelt wurden, erhielt keines der Kinder Surfactant mittels des INSURE-Verfahrens. Die Zahl der intubierten und längerfristig beatmeten Kinder lag mit 11 Patienten nahezu doppelt so hoch, wie die der LISA-Gruppe (n=6).

Hinsichtlich des GA, GG und der Sectiorate unterschieden sich die Vergleichsgruppen nur marginal. Allerdings erhielten mehr als doppelt so viele Kinder aus der Beatmungsgruppe Surfactant außerhalb des Kreißsaals, verglichen mit der LISA-Gruppe. Während CPAP- und Sauerstofftherapie-Dauer zwischen den Gruppen kongruent ausfiel, wurden Kinder aus der Beatmungsgruppe erwartungsgemäß länger invasiv beatmet (p-Wert=0,02). Analog zu Tabelle 7 fielen auch in diesem Vergleich die Komplikationsraten aus: es erkrankten tendenziell häufiger Kinder, die längerfristig beatmet wurden. Dies jedoch nicht signifikant. Die Raten des schweren ANS, der schweren IVH und der ROP fielen deutlich höher in der Beatmungsgruppe aus, verglichen mit der LISA-Gruppe.

**Tab. 10 Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter hinsichtlich der Surfactantapplikationsart (GA 27./28. SSW)**

**- Matchpair-Analyse**

Dargestellt sind die Daten für die FG-Gruppen nach Lungenreifeinduktion: FG, die primär Surfactant (=entgegen der Leitlinie) mittels des LISA-Verfahrens bzw. unter Intubation mit nachfolgender Beatmung erhielten. Lücken in ROP-Daten aufgrund von später stattfindenden ophthalmologischen Untersuchungen. Alle Werte angegeben als Median mit Interquartilbereich oder Häufigkeiten. Signifikanzwerte (p-Werte) werden zwischen den Gruppen „LISA“ und „Intubation und Beatmung“ dargestellt.

	LISA	Intubation und Beatmung	p-Wert
n	6	11	
GA (d)	197,5 (6,0)	196,0 (4,0)	0,462
GG (g)	1022,5 (0,3)	1030,0 (0,4)	0,808
Entbindungsmodus Sectio (%)	5/6 (83,3)	11/11 (100,0)	0,163
spätere Surfactantgabe (%)	1/6 (16,7)	4/11 (36,7)	0,394

	LISA	Intubation und Beatmung	p-Wert
CPAP (d)	32,5 (18,0)	27,0 (13,0)	0,660
endotracheale Beatmung (h)	0,0 (43,8)	12,0 (166,5)	<b>0,015</b>
Sauerstofftherapie (d)	3,5 (37,0)	3,0 (26,0)	0,733
ANS > °2 (%)	1/6 (16,7)	4/11 (36,4)	0,394
Mortalität (%)	0/6 (0,0)	0/11 (0,0)	1,000
PTX (%)	0/6 (0,0)	0/11 (0,0)	1,000
IVH > °2 (%)	0/6 (0,0)	4/11 (36,4)	0,091
ROP > °2 (%)	0/6 (0,0)	2/8 (25,0)	0,186
BPD > °1 (%)	0/6 (0,0)	1/11 (9,1)	0,446
NEC und /oder FIP (%)	1/6 (16,7)	0/11 (0,0)	0,163

Primären Surfactant mittels des LISA-Verfahrens zu verabreichen, erscheint auch in der Gruppe der 27./28. SSW ungefährlicher und mit weniger Nachteilen behaftet zu sein, als eine längerfristige Beatmungstherapie und Surfactantgabe. Ob Kinder mit LISA-Therapie allerdings auch Vorteile im Outcome gegenüber Kindern ohne Primärbehandlung hatten, zeigt Tabelle 11:

Dieser Vergleich veranschaulicht, dass FG der 27./28. SSW mit prophylaktischer Surfactantgabe keinen Vorteil im Outcome gegenüber Kindern ohne Primärbehandlung hatten. Unterschiede zeigten sich alleinig in der Rate an späteren Surfactantgaben, die doppelt so hoch in der nicht behandelten Gruppe ausfiel, sowie im erhöhten Sauerstoffbedarf dieser Kinder – zusammenfassend allerdings keine Legitimation zur Primärbehandlung in dieser Alterskohorte.

**Tab. 11 Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 27./28. SSW)****- Matchpair-Analyse: leitliniengerecht vs. LISA**

Dargestellt sind die Daten für die FG-Gruppen nach Lungenreifeinduktion: FG, die leitlinienkonform (kein primäres Surfactant) und FG die primär mit Surfactant via des LISA-Verfahrens behandelt wurden (=entgegen der Leitlinie). Fehlende ANS-Werte aufgrund von ausgeschlossenen Übergangswerten. Alle Werte angegeben als Median mit Interquartilbereich oder Häufigkeiten

	leitliniengerecht (kein primäres Surfactant)	nicht leitliniengerecht (primäres Surfactant via LISA)	p- Wert
n	6	6	
GA (d)	198,5 (6,0)	197,5 (6,0)	0,699
GG (g)	1067,5 (0,6)	1022,5 (0,3)	0,937
Entbindungsmodus Sectio (%)	5/6 (83,3)	5/6 (83,3)	1,000
spätere Surfactantgabe (%)	2/6 (33,3)	1/6 (16,7)	0,505
CPAP (d)	31,0 (32,0)	32,5 (18,0)	1,000
endotracheale Beatmung (h)	0,0 (31,5)	0,0 (43,8)	0,818
Sauerstofftherapie (d)	18,5 (30,0)	3,5 (37,0)	0,937
ANS > °2 (%)	1/5 (20,0)	1/6 (16,7)	0,887
Mortalität (%)	0/6 (0,0)	0/6 (0,0)	1,000
PTX (%)	0/6 (0,0)	0/6 (0,0)	1,000
IVH > °2 (%)	0/6 (0,0)	0/6 (0,0)	1,000
ROP > °2 (%)	0/6 (0,0)	0/6 (0,0)	1,000
BPD > °1 (%)	0/6 (0,0)	0/6 (0,0)	1,000
NEC und /oder FIP (%)	0/6 (0,0)	1/6 (16,7)	0,296

Ob „ältere“ FG (29.–32. SSW) von einer primären Surfactanttherapie profitieren, zeigt Tabelle 12 und ff.

#### 4.8 Matchpair-Analyse 29.–32. SSW

Die Analyse der Matchpair-Gruppe 29.–32. SSW brachte ein vergleichbares GA, sowie GG hervor, auch Sectio-Raten und Beatmungsparameter zeigten sich in beiden Gruppen identisch. Ebenso lagen, mit einer Ausnahme, keine Differenzen zwischen den Vergleichsgruppen bezüglich der Komplikationsraten vor. Allerdings erhielt die Hälfte der Kinder ohne Primärbehandlung eine spätere Surfactantgabe, was bedeutet, dass insgesamt 75 % der Kinder Surfactant appliziert bekamen. Was ebenso auffällt, ist die plötzlich signifikante Differenz der PTX-Fälle. Blieben Kinder < 29. SSW in unseren Analysen von diesem Krankheitsbild vollständig verschont, so erlitten ca. 13 % der „älteren“ FG, die leitliniengerecht kein Primärsurfactant erhielten, einen PTX, wohingegen kein einziges Kind mit primärer Surfactanttherapie erkrankte (p-Wert=0,04).

**Tab. 12 Basisdaten bei Geburt, Verlauf- und Beatmungsparameter (GA 29.–32. SSW)**

##### - Matchpair-Analyse

Dargestellt sind die Daten für die FG-Gruppen nach Lungenreifeinduktion: FG, die leitlinienkonform (kein primäres Surfactant) und FG die primär mit Surfactant behandelt wurden (=entgegen der Leitlinie). Fehlende ANS-Werte aufgrund von ausgeschlossenen Übergangswerten, sowie Lücken in ROP-Daten aufgrund von später stattfindenden ophthalmologischen Untersuchungen. Alle Werte angegeben als Median mit Interquartilbereich oder Häufigkeiten.

	leitlinienkonform (kein primäres Surfactant)	nicht leitlinienkonform (primäres Surfactant)	p- Wert
n	32	32	
GA (d)	212,5 (9,0)	211,0 (13,0)	0,872
GG (g)	1430,0 (0,5)	1445,0 (0,6)	0,768
Entbindungsmodus Sectio (%)	25/32 (78,1)	30/32 (93,8)	0,072

	leitlinienkonform (kein primäres Surfactant)	nicht leitlinienkonform (primäres Surfactant)	p- Wert
spätere Surfactantgabe (%)	16/32 (50,0)	6/32 (18,8)	<b>0,008</b>
CPAP (d)	8,5 (16,0)	8,0 (17,0)	0,809
endotracheale Beatmung (h)	0,0 (0,0)	0,0 (4,4)	0,141
Sauerstofftherapie (d)	0,5 (4,0)	0,0 (4,0)	0,737
ANS > °2 (%)	3/23 (13,0)	3/26 (11,5)	0,873
Mortalität (%)	0/32 (0,0)	1/32 (3,1)	0,313
PTX (%)	4/32 (12,5)	0/32 (0,0)	<b>0,039</b>
IVH > °2 (%)	1/32 (3,1)	1/32 (3,1)	1,000
ROP > °2 (%)	0/23 (0,0)	0/19 (0,0)	1,000
BPD > °1 (%)	0/32 (0,0)	0/32 (0,0)	1,000
NEC und /oder FIP (%)	1/32 (3,1)	0/32 (0,0)	0,313

Primäres Surfactant schien in dieser Alterskohorte präventiv gegenüber PTX zu wirken. Ob der Applikationsmodus der Surfactantgabe eine Rolle in der Verteilung weiterer Outcome-Parameter spielte, wurde in der folgenden Tabelle 13 untersucht:

Gleiches, was für Tabelle 7 gilt, zählt für die Betrachtung von Tabelle 13; aufgrund zu geringer Fallzahlen in der INSURE-Gruppe und mangelnder Vergleichbarkeit mit den restlichen Surfactantapplikationsart-Gruppen, fand nur ein Vergleich und die Prüfung auf Signifikanz zwischen der LISA- und der Beatmungsgruppe statt. Auch in dieser Analyse ist zu erwähnen, dass Kinder der INSURE Gruppe durchschnittlich das höchste GA und GG, geringe Beatmungszeiten, sowie keine Erkrankungsfälle der typischen Komplikationen des FG aufwiesen.

In dieser Subpopulation waren Kinder, die längerfristig intubiert wurden, bei Geburt marginal älter und schwerer als FG der LISA-Gruppe. Signifikant differierte die Anzahl an späteren Surfactantgaben; so erhielt kein FG aus der LISA-Gruppe sekundär Surfactant, wohingegen



46 % der längerfristig beatmeten Kinder mehr als eine Surfactantapplikation benötigten (p-Wert=0,004). Alle Beatmungsparameter fielen bei Kindern aus der Beatmungsgruppe erhöht aus, Sauerstofftherapie und invasive Beatmung sogar signifikant. Dementsprechend erkrankten längerfristig beatmete Kinder auch signifikant häufiger an einem schweren ANS. Weitere Komplikationen fielen insgesamt reduziert in dieser Subgruppe aus.

**Tab. 13 Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter hinsichtlich der Surfactantapplikationsart (GA 29.–32. SSW)**

**-Matchpair-Analyse**

Dargestellt sind die Daten für die FG-Gruppen nach Lungenreifeinduktion: FG, die primär Surfactant (=entgegen der Leitlinie) mittels des LISA- oder INSURE-Verfahrens bzw. unter Intubation mit nachfolgender Beatmung erhielten. Alle Werte angegeben als Median mit Interquartilabstand oder Häufigkeiten. Fehlende ANS-Werte aufgrund von ausgeschlossenen Übergangswerten, sowie Lücken in ROP-Daten aufgrund von später stattfindenden ophthalmologischen Untersuchungen. Signifikanzwerte (p-Werte) werden zwischen den Gruppen „LISA“ und „Intubation und Beatmung“ dargestellt.

	INSURE	LISA	Intubation und Beatmung	p-Wert
n	5	14	13	
GA (d)	223,0 (11,0)	209,5 (10,0)	211,0 (7,0)	0,458
GG (g)	1980,0 (0,8)	1405,0 (0,5)	1530,0 (0,8)	0,867
Entbindungsmodus Sectio (%)	5/5 (100,0)	12/14 (85,7)	13/13 (100,0)	0,157
sekundäre Surfactantgaben (%)	0/5 (0,0)	0/14 (0,0)	6/13 (46,2)	<b>0,004</b>
CPAP (d)	3,0 (9,0)	8,0 (13,0)	12,0 (21,0)	0,302
endotracheale Beatmung (h)	0,0 (0,5)	0,0 (0,0)	5,0 (77,8)	<b>0,000</b>
Sauerstofftherapie (d)	0,0 (0,0)	0,0 (1,0)	2,0 (10,0)	<b>0,011</b>
ANS > °2 (%)	0/5 (0,0)	0/14 (0,0)	3/10 (30,0)	<b>0,028</b>
Mortalität (%)	0/5 (0,0)	0/14 (0,0)	1/13 (7,7)	0,290

	INSURE	LISA	Intubation und Beatmung	p- Wert
PTX (%)	0/5 (0,0)	0/14 (0,0)	0/13 (0,0)	1,000
IVH > °2 (%)	0/5 (0,0)	0/14 (0,0)	1/13 (7,7)	0,290
ROP > °2 (%)	0/1 (0,0)	0/9 (0,0)	0/9 (0,0)	1,000
BPD > °1 (%)	0/5 (0,0)	0/14 (0,0)	0/13 (0,0)	1,000
NEC und /oder FIP (%)	0/5 (0,0)	0/14 (0,0)	0/13 (0,0)	1,000

Da das Outcome von Kindern der 29.–32. SSW, die mittels der LISA-Methode primär Surfactant erhalten hatten, bezüglich pulmonaler Parameter deutlich besser ausfiel als jenes der Beatmungsgruppe, untersucht Tabelle 14, ob Kinder der LISA-Gruppe auch im Vorteil gegenüber FG waren, die nicht mit Primärsurfactant behandelt wurden:

Gleichalt, aber fast 190g schwerer, kamen Kinder aus der LISA-Gruppe in dieser Subpopulation zur Welt, verglichen mit Kindern ohne primäres Surfactant. Spätere Surfactantgaben wichen signifikant (p-Wert=0,002) zwischen den Gruppen auseinander; es benötigte kein Kind, welches primär Surfactant mittels des LISA-Verfahrens erhielt, eine Sekundärgabe. Allerdings bekamen 50 % der Kinder ohne prophylaktischer Applikation außerhalb des Kreißsaals Surfactant. Beatmungs- sowie Outcome-Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede bis auf die erhöhte ANS > °2- und die im Trend gesteigerte PTX-Rate in der nicht behandelten Gruppe. Im Verlauf erkrankten ca. 20 % der Kinder ohne primäres Surfactant an einem PTX. Demgegenüber steht kein einziger Krankheitsfall bei Kindern, die primär Surfactant mittels LISA erhielten. Primärsurfactant schützt auch in diesem Vergleich Kinder vor späteren Surfactantgaben und PTX-Erkrankungen.

**Tab. 14 Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 29.–32. SSW)**

**-Matchpair-Analyse: leitliniengerecht vs. LISA**

Dargestellt sind die Daten für die FG-Gruppen nach Lungenreifeinduktion: FG, die leitlinienkonform (kein primäres Surfactant) und FG die primär mit Surfactant via des LISA-Verfahrens behandelt wurden (=entgegen der Leitlinie). Fehlende ANS-Werte aufgrund von ausgeschlossenen Übergangswerten, sowie Lücken in ROP-Daten aufgrund von später stattfindenden ophthalmologischen Untersuchungen. Alle Werte angegeben als Median mit Interquartilbereich oder Häufigkeiten.

	leitlinienkonform (kein primäres Surfactant)	nicht leitlinienkonform (primäres Surfactant via LISA)	p- Wert
n	14	14	
GA (d)	209,5 (10,0)	209,5 (10,0)	0,804
GG (g)	1219,5 (0,6)	1405,0 (0,5)	0,306
Entbindungsmodus Sectio (%)	11/14 (78,6)	12/14 (85,7)	0,622
spätere Surfactantgabe (%)	7/14 (50,0)	0/14 (0,0)	<b>0,002</b>
CPAP (d)	10,0 (13,0)	8,0 (13,0)	0,427
endotracheale Beatmung (h)	0,0 (14,0)	0,0 (0,0)	0,210
Sauerstofftherapie (d)	0,0 (8,0)	0,0 (1,0)	0,329
ANS > °2 (%)	2/13 (15,4)	0/14 (0,0)	0,127
Mortalität (%)	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)	1,000
PTX (%)	3/14 (21,4)	0/14 (0,0)	0,067
IVH > °2 (%)	1/14 (7,1)	0/14 (0,0)	0,309
ROP > °2 (%)	0/12 (0,0)	0/9 (0,0)	1,000
BPD > °1 (%)	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)	1,000
NEC und /oder FIP (%)	1/14 (7,1)	0/14 (0,0)	0,309

#### 4.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die primäre Surfactantapplikation korrelierte stark negativ mit dem GA. Kinder, die primär Surfactant im Kreißaal erhielten, waren überwiegend jünger und leichter bei Geburt, weshalb sie auch gehäuft an den typischen Spätkomplikationen des FG erkrankten. Aufgrund der überragenden Bedeutung des GA für den Verlauf mussten entweder *Subgruppen* gebildet oder es musste versucht werden, den Effekt durch *Matching* auszugleichen.

Im ersten Schritt wurde die *Subgruppe der Kinder der 27./28. SSW* miteinander verglichen. Das GA differierte nun zwar nur noch um 3 Tage, der Unterschied war allerdings signifikant. Kinder mit primären Surfactant wurden länger beatmet und es zeigte sich ein Trend zu einer höheren Komplikationsrate, wobei all diese Veränderungen nicht signifikant waren. Letztendlich profitierten die Kinder nach diesen Ergebnissen *nicht* von einer primären Surfactantgabe.

Die Analyse der *Subgruppe 29.–32. SSW* war bei einem GA-Unterschied von annähernd einer Woche praktisch hinfällig. Bemerkenswert war allerdings die – trotz höherem GA – höhere PTX-Rate in der Gruppe ohne primäres Surfactant.

Die deutlichen Unterschiede im GA konnten durch das Etablieren einer Matchpair-Analyse nivelliert werden. In der *Matchpair-Gesamtgruppe (27.-32. SSW)* zeigte sich ein Trend zu vermehrt schweren IVH bei primär mit Surfactant behandelten Kindern und eine erhöhte PTX-Rate bei Kindern ohne Primärtherapie mit Surfactant. Die Applikationsform von Surfactant im Kreißaal war für das Outcome der Kinder von großer Bedeutung: wurden Kinder intubiert und blieben beatmet, erhielten diese Kinder im Vergleich zu Kindern mit LISA-Applikation häufiger sekundär Surfactant, wurden länger beatmet und entwickelten mehr schwere IVH. Die Ergebnisse sprechen für die Gabe mittels LISA.

Wenn die beste Form der frühen Applikation von Surfactant (LISA) mit einer Gruppe von Kindern verglichen wird, die keine Intervention erhielt, dann fällt in der nicht therapierten Gruppe eine erhöhte PTX-Rate auf. Weitere Vorteile der frühen Surfactantapplikation ließen sich nicht finden.

In der *Kombination Matchpair/Subgruppe* wurde nun die Match-Pair-Kinder der 27./28. SSW verglichen. Hier war die frühe Surfactantgabe mit einer höheren IVH-Rate und einer tendenziell höheren ROP-Rate assoziiert, was erneut gegen die frühe Surfactantgabe spricht. Eine aufgrund der geringen Fallzahl der Gruppe 27./28. SSW sehr zurückhaltend zu

interpretierende Analyse zwischen LISA-Therapie und Applikation über Intubation und Beatmung, führte erneut zu einer höheren Komplikationsrate (IVH und ROP) in der Beatmungsgruppe. Die Analyse LISA vs. keine Surfactantgabe führte zu keinem Vorteil für die LISA-Gruppe.

Die *Matchpair-Analyse von Kindern der 29.–32. SSW* ergab nur einen deutlichen Unterschied: Die nicht behandelten Kinder entwickelten häufiger einen PTX. Wiederrum zeigte sich auch in dieser Gruppe, dass LISA die schonendste Form der primären Surfactant-Applikation darstellte. Im Vergleich LISA vs. kein Primärsurfactant im Kreißaal erwies sich eine primäre Surfactantgabe vorteilig hinsichtlich des späteren Surfactantbedarfs und der PTX-Rate.

## 5 Diskussion

Die aktuelle Leitlinie [1] zur Behandlung von FG sieht vor allem bei Kindern < 27. SSW, unabhängig von applizierter Lungenreife, eine Primärgabe von Surfactant im Kreißaal vor. Ab der 27. SSW können Kinder eine Primärapplikation an Surfactant erhalten, sollte keine Lungenreife-Therapie erfolgt sein. Da sowohl das GA als auch die Effektivität der verabreichten Lungenreife im Kreißaal mit Unsicherheiten behaftet sein kann, wurde an unserer Einrichtung vereinbart, dass nach Maßgabe des behandelnden Arztes auch bei Kindern der 27.–32. SSW eine primäre Surfactantapplikation prinzipiell erlaubt ist. Damit entstand eine, hier retrospektiv ausgewertete, different mit Surfactant therapierte Gruppe von FG. Geleitet von der Idee, dass auch FG  $\geq$  27. SSW von einer Primärgabe an Surfactant profitieren könnten, untersuchten wir zwei Gruppen von Kindern: Die, die entgegen der Empfehlung der Leitlinie mit primären Surfactant behandelt wurden, verglichen mit den Kindern, die leitliniengerecht kein Primärsurfactant erhielten.

Die Ergebnisse müssen aus vielen Gründen sehr vorsichtig interpretiert werden. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass wir keine Belege finden konnten, die *für* eine Ausweitung der primären Surfactantindikation für Kinder mit Lungenreife über der 27,0 SSW sprechen. Es sei schon an dieser Stelle angemerkt, dass der Vorteil der PTX-Prävention nur für Kinder  $\geq$  29. SSW gilt, nicht für Kinder der 27./28. SSW. Keinesfalls stellt dies eine Option dar, Kinder der 29.–32. SSW zu behandeln, währenddessen bei Kindern der 27./28. SSW die Therapie mit Primärsurfactant ausbleibt.

Die Arbeit hat zahlreiche Limitierungen. Es handelt sich um eine retrospektive, nicht randomisierte, sowie monozentrische Studie. Die Fallzahl erscheint ausreichend (322 Kinder), reduziert sich allerdings sukzessive in den Matchpair-Analysen. Die Entscheidung, ob Kinder  $\geq$  27. SSW primären Surfactant erhielten oder nicht, erfolgte in unserer Arbeit nach Maßgaben des behandelnden Arztes und deshalb nicht standardisiert, sondern subjektiv. Wie gewohnt stellte sich die retrospektive Datengewinnung mitunter als problematisch dar, da nicht für jeden benötigten Parameter ein Wert existierte. Eine prospektive Studie könnte diese Lücken füllen, allerdings ist das Erfordernis einer Einwilligung vor der Geburt nur schwer zu organisieren. Die von uns vorgelegten Daten könnten dennoch helfen, die Fragestellung präzise aufzuwerfen. Eine weitere, sehr wichtige Limitierung sollte ebenso erwähnt werden: Die Frage, wann Kinder

*ohne* Lungenreifeinduktion mit primären Surfactant behandelt werden sollten, bleibt in unseren Ergebnissen und in der aktuellen Leitlinie offen. Unsere Arbeit schloss nur sehr wenige Kinder ohne Lungenreifeinduktion ein und erlaubte deshalb keine Auswertung dieser Daten.

Es zeigte sich bei der Analyse, dass die Surfactantgabe stark GA-assoziert ist. Das verwundert zunächst kaum, da die Entscheidung zur Primärgabe subjektiv erfolgte und Kinder mit niedrigem GA erwartungsgemäß häufiger mit Surfactant behandelt wurden. Wenn man primäre und sekundäre Surfactantgaben addiert (Kinder die Surfactant „früher oder später“ brauchten), so stellte sich heraus, dass nur 14 % der Kinder der 27./28. SSW ohne Surfactant blieben, während dies für immerhin 54 % der Kinder der 29.–32. SSW der Fall war. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass Kinder primär behandelt wurden, obwohl sie die Therapie nicht unbedingt benötigt hätten.

Wir stellten uns zu Beginn die Frage, welche Vorteile Kinder  $\geq 27$ . SSW mit primärer Surfactant-Therapie im Vergleich zu Kindern, die leitliniengerecht ohne Primärsurfactant behandelt wurden, haben könnten. Unser Ergebnis, dass Kinder mit Primärsurfactant im Verlauf seltener sekundären Surfactant benötigen, liegt zweifelsfrei auf der Hand. Auch die Arbeit von Lefort et al. aus dem Jahr 2009 (Tabelle 15), welche Kinder  $< 34$ . SSW analysierte, erbrachte dieses Ergebnis und zeigt, dass rund 78 % (31/40 Kinder) der FG ohne primäres Surfactant später eine selektive Gabe benötigten, wohingegen nur 23 % (8/35 Kinder) der FG mit Primärapplikation sekundäres Surfactant erhielten [13]. Es ist allerdings fraglich, ob man dies wirklich als Vorteil bezeichnen kann, denn eine standardisierte primäre Surfactantapplikation aller Kinder würde laut unseren Daten bedeuten, dass folglich auch jene Kinder behandelt werden würden, die weder im Kreißsaal noch im Verlauf Surfactant benötigen, was in unserer Population immerhin 183 von insgesamt 322 Kinder (43 %) ausmachte. Somit würden 43 % der Kinder überbehandelt werden, was weder klinisch noch ökonomisch akzeptabel ist.

Der Vergleich der PTX-Rate in der Gesamtgruppe schien zunächst nahezu legen, dass FG von einer primären Surfactantbehandlung profitieren könnten. Allerdings zeigte sich bei der Subgruppenanalyse, dass dies nur für Kinder der 29.–32. SSW gilt. Während 12,5 % der Kinder dieser Alterskohorte ohne primäre Surfactanttherapie an einem PTX erkrankten, so trat kein einziger PTX-Fall in der Gruppe der FG mit primären Surfactant auf. Einige Publikationen [14-16] beobachteten ebenso reduzierte PTX-Raten bei Kindern mit Primärsurfactant, allerdings ohne genauer auf die Altersverteilung der betroffenen Kinder einzugehen. Einzig die Studie von Kendig et al. verwies auf eine Korrelation von GA und PTX-Auftreten [14]. Insgesamt

erkrankten in dieser Studie 7 % (16/235) der Kinder mit Primärsurfactant gegenüber 12 % (29/244) der Kinder ohne primäre Surfactantbehandlung. Die Mehrzahl der an PTX erkrankten Kinder findet sich allerdings bei  $FG \leq 26$ . SSW (18 % ohne Primärsurfactant vs. 7 % mit Primärsurfactant); ältere FG erkrankten insgesamt *seltener* (7 % vs. 9 %). Es ist zunächst darauf hinzuweisen, dass hier eine Population  $\leq 26$ . SSW vorlag, die unsere Arbeit nicht untersuchte. Zusätzlich könnten differente Therapieansätze und –Methoden in jener und heutiger Zeit eine Ursache für die unterschiedliche Altersverteilung der PTX-Rate darstellen. Die Daten von Duong et al. [17] zeigen zunächst eine in etwa ähnliche Inzidenz von PTX-Fällen (2 – 4 % bei FG der 27.–32. SSW) wie in unserer Studie, allerdings erkrankten, anders als in unserer Arbeit, Kinder der 27./28. SSW geringfügig häufiger (4 %) als Kinder der 29.–32.SSW. Individuelle Abläufe in der neonatalen Pflegepraxis dieser Altersgruppe tragen laut Doung et al. maßgeblich zu unterschiedlichen Ergebnissen bei. Auch der von uns nicht mit betrachtete Parameter Infektion des FG, der einen erheblicher Risikofaktor laut der Studie von Doung für die Entstehung eines PTX darstellt, könnte zu einer Differenz in der Verteilung der PTX-Fällen geführt haben.

Rechtfertigen diese Daten nun das Verabreichen von prophylaktischen Surfactant bei Kindern  $\geq 27$ . SSW, um das Auftreten von einem PTX zu verhindern? Kinder der 27./28. SSW erkrankten in unserer Analyse nicht an einem PTX und profitieren demnach nicht. Bei Kindern der 29.–32. SSW muss die Frage auch in Anbetracht weiterer Outcome-Parameter, die wir in unsere Studie inkludierten, ebenso verneint werden. Die Raten an PTX-Fällen sind nicht exorbitant hoch, um eine prophylaktische Gabe von Surfactant legitimieren zu können. Zudem stellt der PTX ein beherrschbares Krankheitsbild dar. Dennoch kann das Ergebnis bezüglich eines erhöhten Risikos für PTX bei Kindern dieser Altersgruppe ohne Primärsurfactant, Beachtung in der klinischen Routine finden.

Einige Studien, die sich *für* eine primäre Surfactantapplikation positionieren [18, 19, 14, 20], rechtfertigten den Gebrauch von primärem Surfactant u. a. mit der deutlichen Abnahme der Mortalitäts- und BPD-Rate. In der Studie von Kattwinkel et al. [18] beträgt die Mortalitätsrate 0,5 % (3/627) bei Kindern der 29.–32. SSW mit Primärsurfactant, wohingegen sie mit 1,8 % (11/621) erhöht bei FG ohne primäre Surfactantgabe ausfällt. Trotz des zeitlichen Abstandes von fast 30 Jahren Entwicklung der Neonatologie sind unsere Daten für die Gesamtgruppe mit einer Mortalitätsrate von 1,4 % für die Gruppe ohne Primärsurfactant und 2,9 % mit primärer Surfactantgabe kaum anders. Beim Vergleich der Daten für die Gruppe 29.–32. SSW, was der



Analyse Kattwinkels entspricht, liegt die Gesamtmortalität heute sogar höher: bei uns 1,7 % (4/236), bei Kattwinkel 1,1 % (14/1248). Beim Vergleich der Daten sind unsere Ergebnisse jedoch im Detail anders: es konnten keine Vorteile für die frühe Surfactantgaben gesehen werden. Unsere Analysen demonstrieren, dass die Primärgabe von Surfactant hinsichtlich der Senkung der Mortalitätsrate der späteren Gabe *nicht* überlegen war. Konishi et al. [19] beschreiben bei sehr kleinen Fallzahlen eine Zunahme der BPD-Rate bei Kindern ohne Primärsurfactant: eine BPD trat bei 6 % (1/16) der FG mit prophylaktischer Surfactantgabe auf, während 44 % (7/16) der Kinder ohne Primärsurfactant erkrankten. In unserer Arbeit ließen sich diese Veränderung nicht finden. Unsere Daten stimmen diesbezüglich mit dem Großteil der vorliegenden Studien überein [13, 15, 21, 22]. Ebenso konnten wir keine Unterschiede hinsichtlich der Komorbiditäten NEC/FIP und schwerer ROP zwischen den Vergleichsgruppen detektieren, was ebenso die vorhandenen Studienergebnisse bestätigt. Zusammenfassend lassen unsere Daten in Übereinstimmung mit den meisten vorliegenden Studien [13, 16, 22-26] schlussfolgern, dass eine Primärgabe von Surfactant keinen Vorteil für Kinder  $\geq 27$ . SSW hinsichtlich der typischen Spät komplikationen des FG – ROP, NEC/FIP, BPD und Mortalität – gewährleistet. Die Daten lassen eher den sehr vorsichtig zu formulierenden Schluss zu, dass eine primäre Surfactant-Therapie, wenn nicht mittels der LISA-Methode appliziert, für die Kinder nachteilig ist.

Wir stellten eine erhöhte endotracheale Beatmungszeit bei Kindern der 27./28. SSW fest. Dies trat allerdings nur bei Kindern auf, die mittels Intubation Surfactant erhielten und längerfristig intubiert blieben. Wurde primäres Surfactant wiederum mittels LISA verabreicht, so verschwanden diese Unterschiede. Es ist naheliegend, dass Kinder, die im Kreißsaal intubiert wurden, auch schwerer beeinträchtigt waren. Gestützt wird diese Vermutung durch die Tatsache, dass bei Kindern nach primärer Surfactantgabe in zahlreichen Analysen ein höhergradiges ANS im ersten Röntgenbild auf Station diagnostiziert wurde.

Mehrere Arbeiten [13, 15, 20] beschreiben die erwartungsgemäße Reduktion der ANS-Rate durch primäres Surfactant im Kreißsaal. Dies erscheint logisch, da Surfactantmangel eine wesentliche Ursache für die Entstehung eines ANS darstellt. Trifft diese Erkenntnis auch für Kinder 29.–32. SSW unserer Arbeit zu, so beobachteten wir jedoch eine erhöhte Rate des ANS  $> 2$  im Kollektiv der Kinder der 27./28. SSW mit Primärgabe. Erneut muss differenziert werden; Kinder die unter CPAP Surfactant erhielten, litten, wenn auch nur marginal, *seltener* an einem schweren ANS als Kinder ohne primäre Gabe. Die Applikationsart des Surfactants

scheint also eine zunehmend wichtige Rolle bei der Verteilung der Outcome-Parameter einzunehmen. Demzufolge kann keine pauschale Verallgemeinerung von „primärer Surfactantgabe“ vorgenommen werden, sondern es muss in den unterschiedlichen Surfactant-Applikationsformen *LISA*, *INSURE* und *Intubation und längerfristige Beatmung* differenziert werden. Die deutlich erhöhte ANS-Rate unter Primärsurfactant bei Kindern der 27./28. SSW könnte einerseits damit einhergehen, dass das Surfactant keine ausreichende Wirkung und Schutz vor dem ANS zeigt, könnte aber auch, und das scheint wahrscheinlicher, wie bereits erwähnt, ein Zeichen von schwerwiegenderer Erkrankung der Kinder in dieser Gruppe sein.

Walti et al. [27] zeigten bei Kindern der 25.–32. SSW, dass die Primärgabe von Surfactant die Rate an schwerer IVH signifikant vermindert. Allgemein gilt, dass das IVH-Risiko bei niedrigerem GA steigt. Eine weitere wichtige Assoziation besteht zwischen dem Auftreten eines PTX und einer IVH [28, 29]. Da in ihren Daten Surfactanttherapie im Kreißsaal einerseits die ANS-Rate, andererseits die PTX-Rate reduzierte, postulierten Walti et al. [25], dass damit auch die Rate an IVH-Erkrankungen gesenkt werden könne. Dies kann durch unsere Daten nicht bestätigt werden. Auf der Suche nach den Ursachen für die allgemein erhöhte IVH-Rate bei Kindern mit Primärsurfactant stellten McPherson et al. [30] die Überlegung an, dass die Applikation von Surfactant zu einer vorübergehenden Atemwegsobstruktion führe, die möglicherweise einen Sauerstoff-Sättigungsabfall, sowie Bradykardien verursache. Diese Atemwegsobstruktion könne schwer genug sein, um Veränderungen des zerebralen Blutflusses zu induzieren, was wiederum das Risiko einer IVH erhöhe. Es ist bekannt, dass die primäre Surfactantapplikation zu transienten Blutdruck-Abfällen, EEG-Depressionen, sowie akuten Lungenblutungen führen kann [5]. Auch wenn die Datenlage zum Zusammenhang zwischen primärem Surfactant und Hirnblutung bei FG weiter unklar bleibt, so weisen unsere Daten auf ein vermehrtes IVH-Risiko nach primärer Surfactantgabe im Kreißsaal hin. Dieses Ergebnis ist unserer Meinung nach das stärkste Argument gegen die prophylaktische Surfactantgabe bei Kindern  $\geq 27$ . SSW.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass die Durchführung vieler Studien zu Surfactant Jahre bis Jahrzehnte zurückliegen. Damit werden zeitliche Faktoren, die innerhalb der rasanten Entwicklung der Neonatologie entstanden sind, beim Vergleich der Studien eine nicht unerhebliche Rolle spielen. So haben sich in der Kreißsaalversorgung zahlreiche Bedingungen geändert: U. a. verspätetes Abnabeln, Anwendung von Sauerstoff in der Erstversorgung, bevorzugte Anwendung von CPAP gegenüber Beatmung und allen voran die

Etablierung neuer Surfactant-Applikationsformen (INSURE/LISA). Der Grund für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen früherer und heutiger Arbeiten könnte allerdings auch darin bestehen, dass früher der Einsatz von pränatalen Steroiden (< 50 % früher vs. 96 % in unserer Studie) noch deutlich seltener erfolgte als heute [9]. Ergebnisse verschiedener randomisierter Studien [31] zeigten, dass der Einsatz von CPAP, mit oder ohne Surfactantapplikation, viele potentielle Vorteile gegenüber endotrachealer Intubation und mechanischer Ventilation bereithält. CPAP verringert die Atemarbeit und verbessert gleichzeitig den Gasaustausch [32]. Die Arbeiten von Ho et al. [33] und Nowadsky et al. [34] assoziieren die CPAP-Therapie zwar mit einer erhöhten PTX-Rate, allerdings ebenso mit einer gesenkten Mortalitäts-Rate und reduziertem Bedarf an endotrachealer Beatmung. Die Arbeiten von Klebermass-Schrehof et al. [35] und Kribs et al. [36] konnten den verstärkten Einsatz von CPAP mit einer gesenkten Rate von IVH in Verbindung bringen. Im Gegensatz dazu führen Intubation und (kurze) Perioden an mechanischer Ventilation, welche früher Standardprozeduren zur Surfactantgabe darstellten, häufig zu Komplikationen: Primäre Intubation, sowie Reintubation wurden als Risikofaktoren für erhöhte Mortalitäts- und Morbiditäts-Raten des FG detektiert [37, 38]. Outcome-Parameter wie BPD, NEC oder ROP zeigten keine signifikanten Differenzen im direkten Vergleich zwischen alleinigem CPAP vs. Surfactantapplikation via Intubation in der Studie von Finer et al. [39]. Aus diesem und auch weiteren Gründen vertritt Sweet et al. im Update der „European Consensus Guidelines“ [40] die Meinung, dass CPAP als Firstline-Therapie selbst für die unreifsten unter den FG genutzt werden sollte.

Zusammenfassend sind alle Vergleiche unserer Daten mit zeitlich weit zurückliegenden Studien immer problematisch und müssen vorsichtig interpretiert werden. Fest steht, dass die Surfactanttherapie eine wirksame Therapie für unreife FG darstellt, allerdings über die letzten zwei Dekaden in ständiger Reevaluierung stand. Die Effizienz konnte bei  $FG \geq 27$ . SSW mit beiden Ansätzen, sowohl primärer, als auch späterer, selektiver Applikation, gezeigt werden, was die Etablierung einer standardisierten Therapie erschwert. Eine prophylaktische Gabe bedeutet, dass eine nicht unbedeutende Anzahl von Kindern unnötig „überbehandelt“ wird, obwohl deren Lungen weitestgehend eine suffiziente Surfactantproduktion gewährleisten. Dies wiederum kann zu einer überflüssigen Destabilisierung des Kindes, sowie zu zusätzlichen Kosten führen [21]. Diese Arbeit zeigt, dass eine primäre Surfactantgabe im Kreißsaal bei  $FG \geq 27$ . SSW die Rate von typischen Spätkomplikationen des FG, wie die schwere IVH, ANS oder ROP nicht reduziert, im Gegenteil, Kinder in der Gruppe mit Primärsurfactant sogar

häufiger betroffen sind. Als Vorteil der Primärgabe wurde die Verminderung der PTX-Rate detektiert, dies allerdings nur bei Kindern der 29.–32. SSW. Dies allein legitimiert jedoch keine standardisierte prophylaktische Surfactantgabe in dieser Altersgruppe. Das Ergebnis sollte aber durchaus Beachtung in der klinischen Routine finden. Differenzen im Outcome zwischen den Gruppen mit und ohne Primärsurfactant relativierten sich, als FG ohne prophylaktisches Surfactant mit FG verglichen wurden, die primäres Surfactant mittels LISA erhielten. Hier präsentierten sich die Outcome-Daten annähernd gleich. Da sich hier erneut kein erheblicher Vorteil im Outcome für Kinder der LISA-Gruppe abzeichnete, kann auch die Gabe mittels LISA bei diesen Kindern nicht empfohlen werden. Deshalb können wir *nicht* befürworten, die Indikation für die primäre Surfactantgabe bei  $FG \geq 27$ . SSW auszuweiten.

Aufgrund der Nachteile einer retrospektiven Analyse müssen unsere Daten vorsichtig interpretiert werden. Prospektive, randomisierte, multizentrische Studien können die Frage beantworten, ob die optimale gestationsaltersabhängige Grenze einer Primärbehandlung mit Surfactant schon gefunden ist.

**Tab. 15** Position von Studien zur primären Surfactantgabe

Dargestellt sind Studien und deren Autoren, die sich pro oder contra zu primärer Surfactantgabe positionieren

Autor?	Was?	Wer? Wie viel?	Ergebnis bei Primärgabe	Fazit
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dunn et al. 1990 [26]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>primäres vs. selektives Surfactant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GA&lt;30 SSW</li> <li>n= 182 Kinder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zunahme milde BPD</li> <li>längere Intubationszeiten</li> <li>keine Unterschiede der NEC-, ROP-, PTX- und IVH-Raten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>contra primäre Surfactantgabe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Merrit et al. 1991 [41]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>primäres vs. selektives Surfactant (vs. Placebo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GA= 24.-29. SSW</li> <li>n= 246 Kinder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine Unterschiede der Mortalitäts, PTX-, NEC-, ANS-, IVH-Rate</li> <li>signifikant erhöhte ROP&gt;1°-Rate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>contra primäre Surfactantgabe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kendig et al. 1991 [14]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>primäres vs. selektives Surfactant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GA&lt;30. SSW</li> <li>n= 479 Kinder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niedrigere Mortalitäts- und PTX-Rate</li> <li>geringerer Bedarf an supplementären Sauerstoff in den ersten 72h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pro primäre Surfactantgabe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Konishi et al. 1992 [19]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>primäres vs. selektives Surfactant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GG=500-1500g</li> <li>n= 32 (intubierte) Kinder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abnahme BPD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pro primäre Surfactantgabe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kattwinkel et al. 1993 [18]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>primäres vs. selektives Surfactant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GA= 29.-32. SSW</li> <li>n= 1248 Kinder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abnahme ANS und spätere Surfactantgaben, Mortalitätsrate, Beatmungszeiten und PTX-Rate(ns.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pro primäre Surfactantgabe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Egberts et al. 1993 [15]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>primäres vs. selektives Surfactant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GA= 26.-29. SSW</li> <li>n= 147 Kinder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abnahme ANS und Bedarf an FiO2&gt;0,4</li> <li>Keine Unterschiede in PTX- und IVH-Rate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pro primäres Surfactant bei high risk FG</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Walti et al. 1995 [25]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>primäres vs. selektives Surfactant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GA= 25.-31. SSW</li> <li>n= 256 Kinder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abnahme ROP- und IVH-Rate</li> <li>Keine Unterschiede der Mortalitätsraten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>contra primäre Surfactantgabe</li> </ul>

Autor	Was?	Wer? Wie viel?	Ergebnis bei Primärgabe	Fazit
<ul style="list-style-type: none"> <li>Egberts et al 1997 [20]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>primäres vs. selektives Surfactant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n= 671 Kinder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abnahme Mortalitäts-, BPD- und ANS-Rate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pro primäre Surfactantgabe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lefort et al. 2009 [13]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>primäres vs. selektives Surfactant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GA&lt;34.SSW</li> <li>n=75 (intubierte) Kinder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abnahme selektives Surfactant + ANS-Raten</li> <li>ähnliche PTX-, NEC-, ROP-, BPD- und IVH-Raten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>contra primäre Surfactantgabe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sandri et al. 2010 [24]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>primäres vs. selektives Surfactant (+CPAP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GA=25.-28.SSW</li> <li>n=208 Kinder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ähnliche Mortalitäts-, PTX-, IVH-, ROP-, NEC-, BPD-Rate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>contra primäre Surfactantgabe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dunn et al. 2011 [23]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>primäres (+Beatmung) vs. selektives Surfactant (+CPAP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GA=26.-29.SSW</li> <li>n=648 Kinder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ähnliche Mortalitäts-, PTX-, NEC-, ROP- und IVH Rate</li> <li>erhöhte Intubationsrate</li> <li>Selektivgebrauch als günstigere Methode</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>contra primäre Surfactantgabe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Polin et al. 2014 [22]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>primäres vs. selektives Surfactant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GA=23.-34. SSW</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Unterschiede in Mortalitäts-, ROP- und ANS-Rate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>contra primäre Surfactantgabe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chun et al. 2017 [16]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>primäres vs. selektives Surfactant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GA=25.-30. SSW</li> <li>n=396 Kinder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Unterschiede in NEC-, ROP- und IVH-Raten, sowie ähnliche Beatmungszeiten, erhöhte PTX-Rate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>contra primäre Surfactantgabe</li> </ul>

## 6 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Definition der gestationsaltersabhängigen Grenze Frühgeborener für eine primäre Surfactanttherapie

eingereicht von:

Elisa Jähne

angefertigt an:

Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Abteilung für Neonatologie

betreut von:

Prof. Dr. med. Matthias Knüpfer

September 2020

Das pulmonale Surfactant verbessert durch Herabsetzen der alveolären Oberflächenspannung entscheidend Ventilation und Gasaustausch der Lunge. Die noch nicht ausreichend vorliegende Konzentration des Surfactants bei FG < 35. SSW bedingt u. a. das ANS frühgeborener Kinder. Laut Leitlinie ist bei FG < 27. SSW eine frühe, primäre Surfactantgabe indiziert, bei FG  $\geq$  27. SSW ist die prophylaktische Therapie bei Kindern ohne Lungenreife legitim. In unserer Einrichtung der Neonatologie der Universität Leipzig beschäftigten wir uns mit der Frage, ob nicht auch FG  $\geq$  27. SSW mit erfolgter Lungenreifeinduktion von einer standardisierten Primärgabe von Surfactant im Kreißsaal profitieren und damit typische Spätmorbiditäten dieser FG verhindert werden könnten. Ziel unserer Arbeit war es also, herauszufinden, ob die Ausweitung der bestehenden gestationsaltersabhängigen Grenze FG für eine Primärbehandlung mit Surfactant indiziert ist. Es erfolgte eine retrospektive Auswertung von Kindern eines GA zwischen der 27.–32. SSW, die im Zeitraum vom 01.01.2015 bis zum 31.12.2017 in der Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik Leipzig

behandelten wurden. Ausschlusskriterien stellten die Geburt außerhalb der Universitätsklinik Leipzig und die Verlegung nach begonnener Behandlung in eine weitere Klinik dar.

In unserer Arbeit untersuchten wir die Unterschiede von Kindern, die entweder primäres Surfactant oder keine prophylaktische Behandlung im Kreißaal erhalten haben, hinsichtlich der Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparametern. Mit Hilfe von welchem Verfahren dabei das primäre Surfactant verabreicht wurde, war uns dabei von besonderem Interesse, um eine Empfehlung für einen bevorzugten Applikationsmodus, der das spätere Outcome der Kinder positiv beeinflusst, aussprechen zu können.

Wir stellten zusammenfassend fest, dass Outcome-Parameter, wie die schwere IVH, das schwere ANS, sowie die endotracheale Beatmungszeit erhöht in der Gruppe der FG auftraten, die primär Surfactant erhielten. Ebenso lag keine signifikante Reduktion durch Primär-Surfactant in der Mortalitäts-, ROP-, BPD- oder NEC/FIP-Rate vor, sondern betraf beide Vergleichsgruppen gleichermaßen (selten). Diese Differenzen relativierten sich allerdings, als Kinder ohne Primärgabe mit Kindern verglichen wurden, die Surfactant mittels des LISA-Verfahren erhielten, was uns darauf schließen lässt, dass eine Primärgabe an Surfactant via LISA keinen Unterschied im Outcome – bis auf PTX und spätere, selektive Surfactantgaben – bewirkt, verglichen mit einer ausbleibenden primären Surfactantapplikation.

Wenn also bei  $FG \geq 27$ . SSW eine primäre, sowie eine selektive Surfactantgabe ein vergleichbares Outcome erzielt, dann ist eine abwartende, selektive Strategie zu bevorzugen, obwohl somit mit einer erhöhten PTX-Rate, vor allem bei Kindern der 29.–32.SSW, zu rechnen ist, was in der klinischen Routine beachtet werden sollte. Wenn Surfactant prophylaktisch verabreicht wird, dann ist als ungefährlichste Methode mit dem besten Outcome das LISA-Verfahren zu wählen.

Unsere Ergebnisse sprechen nicht für eine Ausweitung der Indikation für primäre Surfactantgaben im Kreißaal. Aufgrund der Divergenz zwischen Schaden und Nutzen dieser Intervention werden allerdings weiterführende prospektive, randomisierte, multizentrische Studien zur Evaluation der gestationsaltersabhängigen Grenze Frühgeborener für eine Primärbehandlung mit Surfactant empfohlen.



## Literaturverzeichnis

1. Gortner L. Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). In: Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin [Internet]. Elsevier; 2015 [zitiert 29. März 2020]. S. B22.1-B22.6. Verfügbar unter:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9783437220616503694>
2. Robert L. Goldenberg, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. LANCET. 2008;371:75–84.
3. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. LANCET. 2002;360:1489–97.
4. McCormick MC. The Contribution of Low Birth Weight to Infant Mortality and Childhood Morbidity. New England Journal of Medicine. 1985;312(2):82–90.
5. Maier RF, Obladen M. Neugeborenenintensivmedizin [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017 [zitiert 29. März 2020]. Verfügbar unter:  
<http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-53576-9>
6. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2012 [zitiert 14. Januar 2020];(3). Verfügbar unter:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000510.pub2/full>
7. Gortner L. Die Behandlung des Atemnotsyndroms Frühgeborener mit pulmonalem Surfactant. Klin Padiatr. November 1989;201(06):417–24.
8. Kandels D. Zeitwende in der RDS-Therapie - Surfactant im Wandel der Zeit. Neonatologie Scan. 2017;6(3):2–4.
9. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. Pediatr Res. Januar 2017;81(1–2):240–8.
10. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. J Perinatol. Mai 2008;28(S1):S47–56.
11. Kribs A, Wieg C, Roth B. Noninvasive Surfactant-Applikation (LISA) - Erkenntnisstand 2016. Neonatologie Scan. 2016;3:197–217.
12. Raimondi F, Migliaro F, Sodano A, Ferrara T, Lama S, Vallone G, u. a. Use of Neonatal Chest Ultrasound to Predict Noninvasive Ventilation Failure. PEDIATRICS. 1. Oktober 2014;134(4):e1089–94.
13. Lefort S, Diniz EMA, Vaz FAC. Clinical course of premature infants intubated in the

- delivery room, submitted or not to porcine-derived lung surfactant therapy within the first hour of life. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. Januar 2003;14(3):187–96.
14. Kendig JW, Notter RH, Cox C, Reubens LJ. A Comparison of Surfactant as immediate Prophylaxis and Rescue Therapy in Newborns of less than 30 Weeks' Gestation. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 1991 [zitiert 16. Januar 2020]; Verfügbar unter:<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199103283241301?articleTools=true>
  15. Egberts J, Winter JP de, Sedin G, Kleine MJK de, Broberger U, Bel F van, u. a. Comparison of Prophylaxis and Rescue Treatment With Curosurf in Neonates Less than 30 Weeks' Gestation: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 1. Dezember 1993;92(6):768–74.
  16. Chun J, Sung SI, Ho YH, Kim J, Park GY, Yoon SA, u. a. Prophylactic versus Early Rescue Surfactant Treatment in Preterm Infants Born at Less than 30 Weeks Gestation or with Birth Weight Less than or Equal 1,250 Grams. *J Korean Med Sci*. 2017;32(8):1288.
  17. Doung HH, Mirea L, Sha, Yang J, Lee SK, Sankaran K. Pneumothorax in neonates: Trends, predictors and outcomes. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2014;7:29–38.
  18. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, u. a. Prophylactic Administration of Calf Lung Surfactant Extract Is More Effective Than Early Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Neonates of 29 Through 32 Weeks' Gestation. *Pediatrics*. 1. Juli 1993;92(1):90–8.
  19. Konishi M, Fujiwara T, Chida S, Maeta H, Shimada S, Kasai T, u. a. A prospective, randomized trial of early versus late administration of a single dose of surfactant-TA. *Early Human Development*. 1. Juni 1992;29(1):275–82.
  20. Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilacqua G, Md GB, Gardini F. Mortality, Severe Respiratory Distress Syndrome, and Chronic Lung Disease of the Newborn Are Reduced More After Prophylactic Than After Therapeutic Administration of the Surfactant Curosurf. *PEDIATRICS*. 1. Juli 1997;100(1):e4–e4.
  21. Dunn S, Shennan AT, Zayack D, Possmayer F. Bovine Surfactant Replacement Therapy in Neonates of Less Than 30 Weeks' Gestation: a Randomized Controlled Trial of Prophylaxis Versus Treatment. *PEDIATRICS*. 1991;87(3):12.

22. Polin RA, Carlo WA, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress. *Pediatrics*. Januar 2014;133(1):156–63.
23. Dunn MS, Kaempf J, Klerk A de, Klerk R de, Reilly M, Howard D, u. a. Randomized Trial Comparing 3 Approaches to the Initial Respiratory Management of Preterm Neonates. *Pediatrics*. 1. November 2011;128(5):e1069–76.
24. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, u. a. Prophylactic or Early Selective Surfactant Combined With nCPAP in Very Preterm Infants. *PEDIATRICS*. 1. Juni 2010;125(6):e1402–9.
25. Walti H, Paris-Llado J, Bréart G, Couchard M. Porcine surfactant replacement therapy in newborns of 25-31 weeks' gestation: a randomized, multicentre trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses. *Acta Paediatrica*. 1995;84(8):913–21.
26. Dunn S, Shennan T, Possmayer F. Single- Versus Multiple-Dose Surfactant Replacement Therapy in Neonates of 30 to 36 Weeks' Gestation With Respiratory Distress Syndrome. *PEDIATRICS*. 1990;86(4):10.
27. Walti H, Paris-Llado J, Egberts J, Brand R, Bevilacqua G, Gardini F, u. a. Prophylactic Administration of Porcine-Derived Lung Surfactant Is a Significant Factor in Reducing the Odds for Peri-Intraventricular Haemorrhage in Premature Infants. *Neonatology*. 2002;81(3):182–7.
28. Egwu C, Ogala W, Farouk Z, Tabari A, Dambatta A. Factors Associated with Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Neonates in Aminu Kano Teaching Hospital. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019;22(3):298–304.
29. Volpe JJ. Neonatal Intracranial Hemorrhage. Pathophysiology, Neuropathology, and Clinical Features. *Clinis in Perinatology*. 1977;1:77–102.
30. McPherson C, Wambach JA. Prevention and Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates. *Neonatal network*. 2018;37(3):169–77.
31. Moya FR, Mazela J, Shore PM, Simonson SG, Segal R, Simmons PD, u. a. Prospective observational study of early respiratory management in preterm neonates less than 35 weeks of gestation. *BMC Pediatr*. Dezember 2019;19(1):147.
32. Greenough A, Donn SM. Matching Ventilatory Support Strategies to Respiratory Pathophysiology. *Clinis in Perinatology*. 2007;34(1):35–53.
33. Ho JJ, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous

- distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Neonatal Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 22. April 2002 [zitiert 14. Februar 2020]; Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002975>
34. Nowadzky T, Pantoja A, Britton JR. Bubble Continuous Positive Airway Pressure, A Potentially Better Practice, Reduces the Use of Mechanical Ventilation Among Very Low Birth Weight Infants With Respiratory Distress Syndrome. *PEDIATRICS*. 1. Juni 2009;123(6):1534–40.
  35. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa A-R, Haiden N, u. a. Less Invasive Surfactant Administration in Extremely Preterm Infants: Impact on Mortality and Morbidity. *Neonatology*. 2013;103(4):252–8.
  36. Kribs A, Vierzig A, Hünseler C, Eifinger F, Welzing L, Stützer H, u. a. Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants – a single centre four year experience. *Acta Paediatrica*. 2008;97(3):293–8.
  37. Hatch LD, Grubb PH, Lea AS, Walsh WF, Markham MH, Whitney GM, u. a. Endotracheal Intubation in Neonates: A Prospective Study of Adverse Safety Events in 162 Infants | Elsevier Enhanced Reader. *J Pediatr*. 2016;168:62–6.
  38. Fischer HS, Bührer C. Avoiding Endotracheal Ventilation to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-analysis. *PEDIATRICS*. 1. November 2013;132(5):e1351–60.
  39. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med*. 27. Mai 2010;362(21):1970–9.
  40. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, u. a. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology*. 2017;111(2):107–25.
  41. Merritt TA, Hallman M, Berry C, Pohjavuori M, Edwards DK, Jaaskelainen J, u. a. Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth versus rescue administration in very low birth weight infants with lung immaturity. *The Journal of Pediatrics*. 1. April 1991;118(4, Part 1):581–94.
  42. Vibede L, Vibede E, Bendtsen M, Pedersen L, Ebbesen F. Neonatal Pneumothorax: A Descriptive Regional Danish Study. *Neonatology*. 2017;111(4):303–8.

43. Aly H, Massaro A, Acun C, Ozen M. Pneumothorax in the newborn: clinical presentation, risk factors and outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014;27(4):402–6.
44. Hadzic D, Skokic F, Husaric E, Alihodzic H, Softic D, Kovacevic D. Risk Factors and Outcome of Neonatal Pneumothorax in Tuzla Canton. *Mater Sociomed*. 2019;31(1):66.
45. Esme H, Dođru Ö, Eren Ş, Korkmaz M, Solak O. The factors affecting persistent pneumothorax and mortality in neonatal pneumothorax. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2008;50(3):5.
46. İlçe Z, Gündođdu G, Kara C, İlikan B, Celayir S. Which Patients are at Risk? Evaluation of the Morbidity and Mortality in Newborn Pneumothorax. *Indian Pediatrics*. 2003;40:325–8.
47. Johansson J, Curstedt T. Molecular Structures and Interactions of Pulmonary Surfactant Components. *European Journal of Biochemistry*. 1997;244(3):675–93.
48. Lang MJ, Hall RT, Reddy NS, Kurth CG, Merritt TA. A controlled trial of human surfactant replacement therapy for severe respiratory distress syndrome in very low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics*. 1. Februar 1990;116(2):295–300.
49. Nilsson R, Grossmann G, Robertson B. Bronchiolar epithelial lesions induced in the premature rabbit neonate by short periods of artificial ventilation. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*. 1980;88(6):359–67.
50. Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, u. a. Collaborative quality improvement to promote evidence based surfactant for preterm infants: a cluster randomised trial. *BMJ*. 30. Oktober 2004;329(7473):1004.
51. Kendig JW, Ryan RM, Sinkin RA, Maniscalco WM, Notter RH, Guillet R, u. a. Comparison of Two Strategies for Surfactant Prophylaxis in Very Premature Infants: A Multi-center Randomized Trial. *PEDIATRICS*. 1. Juni 1998;101(6):1006–12.
52. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Early Extubation and Nasal Continuous Positive Airway Pressure After Surfactant Treatment for Respiratory Distress Syndrome Among Preterm Infants <30 Weeks' Gestation. *PEDIATRICS*. 1. Juni 2004;113(6):e560–3.

53. Kim SM, Park YJ, Chung S-H, Choi Y-S, Kim CH, Bae C-W. Early Prophylactic versus Late Selective Use of Surfactant for Respiratory Distress Syndrome in Very Preterm Infants: A Collaborative Study of 53 Multi-Center Trials in Korea. *J Korean Med Sci*. 2014;29(8):1126.
54. Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2007 [zitiert 14. Januar 2020];(4). Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003063.pub3/full>
55. Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. In: *The Cochrane Collaboration, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1999 [zitiert 27. Januar 2020]. S. CD001456. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001456>
56. Schwartz RM, Luby AM, Scanlon JW, Kellogg RJ. Effect of Surfactant on Morbidity, Mortality, and Resource Use in Newborn Infants Weighing 500 to 1500g. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 1994 [zitiert 21. Januar 2020]; Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199405263302102?articleTools=true>
57. Dargaville PA, Ali SKM, Jackson HD, Williams C, De Paoli AG. Impact of Minimally Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants at 29-32 Weeks Gestation. *Neonatology*. 2018;113(1):7–14.
58. Rodrigo FG-M, Martí LUM, Henríquez GG, Rodríguez SR, Carreño PT, Amorós SM, u. a. Perinatal risk factors for pneumothorax and morbidity and mortality in very low birth weight infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;30(22):2679–85.
59. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrom K, u. a. Surfactant Therapy and Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Newborns with Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 20. Oktober 1994;331(16):1051–5.

60. Engle WA, and the Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate. *PEDIATRICS*. 28. Januar 2008;121(2):419–32.
61. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, u. a. Trends in Mortality and Morbidity for Very Low Birth Weight Infants, 1991-1999. *PEDIATRICS*. 1. Juli 2002;110(1):143–51.
62. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, u. a. Very Early Surfactant Without Mandatory Ventilation in Premature Infants Treated With Early Continuous Positive Airway Pressure: A Randomized, Controlled Trial. *PEDIATRICS*. 1. Januar 2009;123(1):137–42.
63. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin COF, Carlin JB, u. a. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. März 2013;98(2):F122–6.
64. Klerk AD, Klerk RD. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2001;37(2):161–7.
65. Morley CJ, Brion LP. Nasal CPAP or Intubation at Birth for Very Preterm Infants. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(7):700–8.
66. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, u. a. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 1. August 2015;169(8):723–30.
67. Barkhuff WD, Soll RF. Novel Surfactant Administration Techniques: Will They Change Outcome? *Neonatology*. 2019;115(4):411–22.





## Anhang

### Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1</b> Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 27.–32. SSW) unabhängig von erfolgter Lungenreifeinduktion .....	18
<b>Tab. 2</b> Leitliniengerecht vs. nicht leitliniengerechte primäre Surfactanttherapie (GA 27.– 32. SSW) .....	21
<b>Tab. 3</b> Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 27.–32. SSW) .....	22
<b>Tab. 4</b> Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 27./28. SSW) .....	24
<b>Tab. 5</b> Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 29.–32. SSW) .....	26
<b>Tab. 6</b> Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 27.–32. SSW) - Matchpair-Analyse .....	28
<b>Tab. 7</b> Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter hinsichtlich der Surfactantapplikationsart (GA 27.–32. SSW) - Matchpair-Analyse .....	30
<b>Tab. 8</b> Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 27.–32. SSW) - Matchpair-Analyse: leitliniengerecht vs. LISA .....	32
<b>Tab. 9</b> Basisdaten bei Geburt, Verlauf- und Beatmungsparameter (GA 27./28. SSW) - Matchpair-Analyse .....	33
<b>Tab. 10</b> Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter hinsichtlich der Surfactantapplikationsart (GA 27./28. SSW) - Matchpair-Analyse.....	35
<b>Tab. 11</b> Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 27./28. SSW) - Matchpair-Analyse: leitliniengerecht vs. LISA .....	37
<b>Tab. 12</b> Basisdaten bei Geburt, Verlauf- und Beatmungsparameter (GA 29.–32. SSW) - Matchpair-Analyse .....	38

<b>Tab. 13</b> Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter hinsichtlich der Surfactantapplikationsart (GA 29.–32. SSW) -Matchpair-Analyse .....	40
<b>Tab. 14</b> Basisdaten bei Geburt, Verlaufs- und Beatmungsparameter (GA 29.–32. SSW) - Matchpair-Analyse: leitliniengerecht vs. LISA .....	42
<b>Tab. 15</b> Position von Studien zur primären Surfactantgabe .....	52

### **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abb. 1</b> Vorgehensweise bei der Analyse der zu beobachtenden Kinder .....	16
<b>Abb. 2</b> Verteilung der primären Surfactantgabe abhängig vom Gestationsalter .....	20

## **Selbstständigkeitserklärung**

### **Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....  
Ort, Datum

.....  
Unterschrift