

Noninvasive Surfactant-Applikation (LISA) – Erkenntnisstand 2016

Angela Kribs, Christian Wieg, Bernhard Roth

Übersicht

Einleitung	197
Physiologie des Atemnotsyndroms	198
Therapie des Atemnotsyndroms	199
Praxis der Surfactant-Applikation über Sonde	208
Offene Fragen	212
Zusammenfassung	212

Einleitung

Das Atemnotsyndrom (ANS) des Frühgeborenen stellt eine akut lebensbedrohliche Erkrankung dar und ist auch heute noch für einen großen Teil der neonatalen Morbidität und Mortalität sehr kleiner Frühgeborener verantwortlich [1]. Zusätzlich verursachen das ANS selbst sowie die notwendigen therapeutischen Maßnahmen Folgezustände, die mit einer Langzeitmorbidität einhergehen, insbesondere mit der sog. chronischen Lungenerkrankung des Frühgeborenen (CLD), die auch als bronchopulmonale Dysplasie (BPD) bezeichnet wird. Man unterscheidet eine überwiegend durch Beatmung induzierte alte Form (old BPD) und eine weitgehend beatmungsunabhängige neue Form (new BPD), die in erster Linie durch eine mangelnde strukturelle Ausreifung ausgelöst wird [2,3]. Letztere tritt auf, wenn sich die Lunge außerhalb des Mutterleibs unter unphysiologischen Bedingungen weiterentwickeln muss.

In der Pathogenese der CLD spielen also sowohl die Unreife der Lunge selbst als auch die maschinelle Beatmung eine Rolle. Um die Möglichkeit der Schädigung durch maschinelle Beatmung zu minimieren, wurden in den letzten Jahrzehnten schonende Beatmungsformen sowie Strategien zur Beatmungsvermeidung entwickelt. Dazu gehört die Anwendung eines kontinuierlichen positiven Atemwegsdrucks (CPAP: Continuous Positive Airway Pressure) von Geburt an.

Neben der strukturellen Unreife der Lunge mit deutlich verminderter respiratorischer Oberfläche kommt der biochemischen Unreife mit einer stark eingeschränkten Fähigkeit zur Surfactant-Bildung bzw. Surfactant-Release eine erhebliche Bedeutung zu. Daher ist die Substitution von exogenem natürlichem Surfactant seit der Verfügbarkeit entsprechender Präparate ein maßgebliches Therapieprinzip. Die Substitution von Surfactant war bis vor Kurzem in der Regel an Intubation und maschinelle Beatmung gebunden, da Surfactant über den Endotrachealtubus appliziert wurde.

Neben einer pränatalen Lungenreifungsinduktion durch die Gabe von Steroiden an die Mutter, die heute als Standardtherapie bei drohender Frühgeburt gilt, stellen sowohl die Surfactant-Substitution als auch die Vermeidung maschineller Beatmung entscheidende Therapierichtlinien zur Vermeidung der CLD dar. Deshalb wird neuerdings neben den beiden klassischen therapeutischen Wegen zur Behandlung des ANS – reine CPAP-Anwendung oder maschinelle Beatmung über einen Endotrachealtubus, verbunden mit endotrachealer Gabe von Surfactant – die Kombination von CPAP mit einer wenig invasiven Gabe von Surfactant unter CPAP-unterstützter Spontanatmung diskutiert.

Merke: Die antenatale Gabe von Steroiden, die Vermeidung maschineller Beatmung und die Substitution von Surfactant sind entscheidende Therapieprinzipien zur Vermeidung der CLD des Frühgeborenen.

Um diese therapeutische Option einordnen zu können, ist das Verständnis der Physiologie der neonatalen pulmonalen Transition und der Pathophysiologie des ANS, die Kenntnis unterschiedlicher therapeutischer Ansätze sowie ein Wissen um die Studienlage zur Anwendung eines isolierten CPAP im Vergleich zu Intubation und Surfactant-Gabe erforderlich. Diese Aspekte sollen im Folgenden zunächst dargestellt werden, bevor die Methoden für weniger invasive Surfactant-Gaben erläutert und diskutiert werden.

Physiologie des Atemnotsyndroms

Das ANS des Frühgeborenen wird häufig auch mit dem Synonym „Surfactant-Mangel-Syndrom“ bezeichnet. Diese Bezeichnung ist nicht ganz korrekt, da sie suggeriert, dass es sich bei diesem Krankheitsbild ausschließlich um einen Mangel an Surfactant handle. Je unreifer die Frühgeborenen jedoch sind, desto mehr tritt zu der sog. biochemischen Unreife der Lunge, die sich im Surfactant-Mangel manifestiert, eine strukturelle Unreife hinzu. Bei Kindern mit einem Schwangerschaftsalter unter 25 Wochen befindet sich die Lunge noch in der „kanalikulären Phase“ ihrer feingeweblichen Differenzierung, bei etwas reiferen in der „sakkulären Phase“. Dies bedeutet, dass lediglich die Vorläufer der Alveolen angelegt sind.

Unreife der Lunge

Insgesamt ist die strukturelle Unreife der Lunge gekennzeichnet durch eine Verbreiterung des Interstitiums und eine noch mangelnde Alveolarisierung, verbunden mit einer noch raren Vaskularisierung. In der Konsequenz steht als respiratorische Oberfläche, bezogen auf die Körperoberfläche, nur etwa 60 % derjenigen eines reifen Neugeborenen zur Verfügung.

Über die Unreife der Lunge selbst hinaus besteht bei Frühgeborenen eine Unreife des gesamten respiratorischen Systems. Dazu gehören neben der Lunge auch die oberen Luftwege, die Atemmuskulatur und Atemhilfsmuskulatur sowie der knöcherne Thorax. Während die Lunge selbst noch eine sehr geringe Compliance aufweist, sind der Kehlkopf, die Trachea, der Bronchialbaum und der knöcherne Thorax noch sehr weich und gut dehnbar, die Atemmuskulatur ist noch schwach.

Durch den Mangel an Surfactant weisen die Alveolen bzw. ihre Vorläufer eine verminderte Dehnbarkeit auf, bei gleichzeitig erhöhten Rückstellkräften. Deshalb müssen in der Inspiration erhebliche transpleurale Drucke aufgebaut werden, um die Lunge mit Luft zu füllen, was zusätzlich durch die sehr dehnbare Thoraxwand erschwert wird. Am Ende der Expiration kommt es zudem durch die hohen Rückstellkräfte zu einem vollständigen endexpiratorischen Alveolarkollaps. Es gelingt somit nicht, eine funktionelle Residualkapazität (FRC) aufzubauen, die gewährleistet, dass auch während der Expiration ein gewisser Gasaustausch möglich ist.

Bei der Wiedereröffnung im Rahmen der folgenden Inspiration werden Scherkräfte im interstitiellen Gewebe und an der Alveolaroberfläche wirksam, wodurch Gewebeflüssigkeit in die Alveole eindringt. Dadurch wird ein Inflamationsprozess angestoßen und es bilden sich die sog. hyalinen Membranen, die die Alveolen auskleiden. In der Folge kommt es zu einer Verdickung der alveolokapillären Membran und zu einer Verlängerung der Diffusionsstrecke, sodass sich eine progrediente respiratorische Insuffizienz entwickeln kann.

Cave: Das ANS des Frühgeborenen ist nicht ausschließlich durch einen Surfactant-Mangel, sondern durch die Unreife des gesamten respiratorischen Systems bedingt.

Durch diese Unreife des respiratorischen Systems des Kindes lässt sich die klinische Symptomatik des ANS erklären. Um die notwendigen transpleuralen Drucke für die Inspiration aufbauen zu können, ist eine heftige Tätigkeit der Atemmuskulatur, insbesondere des Zwerchfells, notwendig. Da die Lunge sehr steif und wenig dehnbar ist, tritt mit der Kontraktion des Zwerchfells nur eine geringe Menge von Luft in die Lunge ein, gleichzeitig wölbt sich durch die Kontraktion des Zwerchfells der Bauch vor. Eine aktive Versteifung der Thoraxwand über die Atemhilfsmuskulatur ist wegen der Schwäche dieser Muskulatur und der

Weichheit des knöchernen Thorax nur begrenzt möglich, sodass es zu interkostalen Einziehungen kommt. Durch Engstellen der Stimmritze versucht der Organismus, dem endexpiratorischen Alveolarkollaps entgegenzuwirken, was in dem Phänomen des Stöhnens resultiert. Ebenso ist die häufig beobachtete ausgeprägte Tachypnoe ein endogener Kompensationsmechanismus. Wenn nämlich durch eine Beschleunigung der Atmung eine erneute Inspiration begonnen wird, bevor die Expiration beendet war, gelingt es leichter, schrittweise eine FRC aufzubauen.

Der klinische Verlauf eines ANS (Tab. 1) ist somit gekennzeichnet durch eine progrediente respiratorische Insuffizienz mit Hyperkapnie und Hypoxämie, die sich in Blässe oder Zyanose ausdrücken. Weitere klinische Zeichen sind eine Tachypnoe, eine paradoxe Atmung mit Vorwölbung des Bauches ohne gleichzeitige Vorwölbung des Thorax in der Inspiration, ventrale und dorsale interkostale Einziehungen und expiratorisches Stöhnen. Der 1956 beschriebene Silverman-Score [4] ist ein gutes Instrument zur Quantifizierung dieser Symptomatik (Tab. 2).

Therapie des Atemnotsyndroms

Die Hypoxämie ist das häufig primär führende Symptom des ANS, das zugleich eine erhebliche Bedrohung für das Leben des Kindes darstellt. Ein erster therapeutischer Ansatz zur Behandlung des ANS war daher die Beimischung von Sauerstoff zur Atemluft. Diese wurde bereits Ende des 18. Jahrhunderts in der Reanimation Neugeborener eingesetzt und verbreitete sich in der Folgezeit sehr schnell auch für Frühgeborene mit ANS. Die Therapie rettete vielen Kindern das Leben, führte aber gleichzeitig zur Entwicklung eines neuen Krankheitsbilds, der „retrolentalen Fibroplasie“ oder auch Retinopathia praematurorum (ROP), deren Zusammenhang mit einer unkritischen Sauerstofftherapie Anfang der 1950er-Jahre entdeckt wurde [6–8].

Mittlerweile ist die Sauerstofftoxizität insbesondere für Früh- und Neugeborene sehr gut bekannt und eine unkritische, nicht exakt dosierte Sauerstofftherapie gilt heute als obsolet. In Bezug auf das ANS ist zudem von Bedeutung, dass die reine Sauerstoffzufuhr nicht in den oben beschriebenen Pathomechanismus der Progredienz des Krankheitsbilds eingreift und somit allenfalls vorübergehend symptomatisch wirken kann.

Cave: Eine nicht exakt dosierte Sauerstofftherapie bei Früh- und Neugeborenen ist heute obsolet.

Tabelle 1

Klinische Zeichen des ANS.

Symptom	Pathophysiologische Grundlage
Blässe, Zyanose	unzureichender Gasaustausch durch verlängerte Diffusionsstrecke und unzureichende FRC
paradoxe Atmung	verminderte Dehnbarkeit der Lunge
interkostale Einziehungen	weicher knöcherner Thorax, fehlende Fähigkeit der Interkostalmuskulatur zur aktiven inspiratorischen Versteifung
expiratorisches Stöhnen	Engstellung der Stimmritze als endogener Kompensationsmechanismus zum Aufbau einer FRC
Tachypnoe	Beginn erneuter Inspiration vor Ende der Expiration als endogener Kompensationsmechanismus zum Aufbau einer FRC

Tabelle 2

Silverman-Score [5].

	Score = 0	Score = 1	Score = 2
Thorax-/Abdomenbewegung	synchron und gleich	synchron und ungleich	Schaukelatmung
interkostale Einziehungen	keine	wenig	ausgeprägt
sternale Einziehungen	keine	wenig	ausgeprägt
Nasenflügeln	keine	wenig	ausgeprägt
„Knorksen“	keine	wenig	ausgeprägt

Um das Jahr 1968 konnte Harrison nachweisen, dass das expiratorische Stöhnen der Kinder ein aktiver Kompensationsmechanismus ist, der zur Überwindung der respiratorischen Insuffizienz beim ANS beiträgt [9]. Durch die Engstellung der Stimmritze wird ein positiver endexpiratorischer Druck in den unteren Luftwegen erzeugt, wodurch der endexpiratorische Alveolarkollaps verhindert wird. Basierend auf diesem Erkenntnis, entwickelte Gregory die Therapie durch CPAP [10], d. h. die Applikation eines Gasflows in der Expiration. Im Gegensatz zur reinen Sauerstoffapplikation greift dieser therapeutische Ansatz in den Pathomechanismus des ANS ein und verhindert über die endexpiratorische Stabilisierung der Alveolen den Austritt von Gewebeflüssigkeit in die Alveole und damit die Ausbildung von hyalinen Membranen. Die CPAP-Therapie verbreitete sich in den 1970er-Jahren als Therapie des ANS und wurde vor allem in den skandinavischen Ländern zur Standardtherapie [11].

Mit der Entwicklung von modernen Ventilatoren zur Beatmung Neugeborener trat zeitgleich vor allem in Mitteleuropa und in den angelsächsischen Ländern die Beatmung von Früh- und Neugeborenen ihren Siegeszug an. Die maschinelle Beatmung ermöglicht über einen sicheren Atemweg die Anwendung von wechselnden positiven Druckniveaus, wodurch ein Atemzugvolumen appliziert wird. Sie eignet sich vor allem bei schwerer respiratorischer Insuffizienz zur Sicherstellung eines Gasaustauschs, hat aber insbesondere bei sehr unreifen Frühgeborenen mit strukturell unreifer Lunge ein erhebliches Schädigungspotenzial. Auch unter den heute angewandten „lungenschonenden“ Beatmungsregimes ist eine längere kumulative Beatmungsdauer mit einem höheren Risiko für ein schlechteres pulmonales Outcome verbunden [12]. Die sog. „old BPD“ ist eine Form der CLD, die in erster Linie durch maschinelle Beatmung verursacht wird.

Merke: Eine längere kumulative Dauer maschineller Beatmung geht mit einem erhöhten Risiko für eine CLD einher.

Im Jahre 1959 erkannte Mary Ellen Avery den Mangel an Surfactant als führende Ursache für die respiratorische Insuffizienz frühgeborener Kinder [13]. Daraufhin standen die biochemische und funktionelle Charakterisierung von Surfactant sowie die Präparation von

Surfactant als Medikament

Kaum ein Medikament ist in der Neonatologie so gut durch klinische Studien untersucht wie die Surfactant-Präparationen. Zugleich hat kaum ein Medikament einen solch ausgeprägten Effekt auf die Überlebensrate frühgeborener Kinder gehabt. Auf diesem Hintergrund gilt die endotracheale Gabe von Surfactant an das beatmete Kind als Goldstandard in der Therapie des ANS frühgeborener Kinder, um Mortalität und Morbidität zu senken [15].

Surfactant als Medikament im Fokus neonatologischer Forschung. Im Jahre 1980 publizierte Fujiwara erstmals die Gabe von exogenem natürlichem Surfactant zur Behandlung des ANS frühgeborener Kinder [14]. In der Folge wurden verschiedene Surfactant-Präparationen aus Lavageflüssigkeit aus Rinderlungen oder zerkleinerten Rinder- oder Schweinelungen hergestellt. Eine Vielzahl kontrollierter Multicenter-Studien konnte die Wirksamkeit des endotracheal verabreichten Surfactants unter maschineller Beatmung nachweisen.

Tab.3 zeigt die verschiedenen therapeutischen Prinzipien zur Behandlung des ANS im Überblick.

Tabelle 3

Therapie des ANS.

Therapie	Wirkungsprinzip	Risiken
Sauerstoff	<ul style="list-style-type: none"> ■ Verbesserung der Oxygenierung durch höhere Konzentration in der Alveole, keine Beeinflussung der Gasaustauschfläche 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erhöhung des oxidativen Stresses ■ Steigerung des ROP-Risikos und des Risikos für übrige neonatale Morbiditäten
CPAP	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vergrößerung der Gasaustauschfläche → Verbesserung von Oxygenierung und Ventilation ■ Stabilisierung der Atemwege → Verringerung der Atemarbeit → Verringerung von Energie- und Sauerstoffverbrauch ■ Verhinderung des endexpiratorischen Alveolarkollapses → Reduktion des Austritts von Flüssigkeit in die Alveole → Reduktion des Risikos für hyaline Membranen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Druckschädigung der Alveole (Barotrauma) ■ Pneumothorax ■ pulmonal-interstitielles Emphysem (PIE)
maschinelle Beatmung	<ul style="list-style-type: none"> ■ wie CPAP ■ zusätzlich Gewährleistung eines Atemzeitvolumens 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Barotrauma ■ Volumentrauma ■ Biotrauma ■ Beatmungslunge als Folgezustand
Surfactant	<ul style="list-style-type: none"> ■ Auskleidung der Alveole ■ Erhöhung der Dehnbarkeit (Compliance) ■ Erhöhung der Gasaustauschfläche ■ Verhinderung des Austritts von Gewebsflüssigkeit in die Alveole ■ Reduktion von Atemarbeit, Sauerstoffbedarf und Ventilationsbedarf 	k. A.

Studienlage zur primären respiratorischen Therapie von Kindern mit Atemnotsyndrom

Während in den angelsächsischen Ländern in den 1970er- und 1980er-Jahren die Intubation und Beatmung als Goldstandard in der Therapie des ANS galt, wurde auch in diesem Zeitraum in den skandinavischen Ländern konsequent CPAP als primäre Therapie angewandt. Da aus historischen Gründen die Gabe von Surfactant an die endotracheale Intubation, wie sie zur maschinellen Beatmung erfolgt, geknüpft war, entwickelte sich in den angelsächsischen Ländern eine Standardtherapie für das ANS, die aus früher Intubation und Surfactant-Gabe bestand. In den skandinavischen Ländern hingegen wurde weiterhin CPAP angewandt und die Surfactant-Gabe galt als Rescue-Therapie nach CPAP-Versagen. Die Surfactant-Gabe erfolgte dann aber auch in diesem Therapiekonzept nach Intubation über den Endotrachealtubus und unter Beatmung mit positivem Druck.

Erst Anfang dieses Jahrhunderts wurden mehrere prospektiv randomisiert-kontrollierte Studien durchgeführt, um die beiden therapeutischen Ansätze miteinander zu vergleichen [16–18]:

Die erste dieser Studien war die australische COIN-Studie [16]. Hier wurden Frühgeborene mit einem Schwangerschaftsalter von 25+0 bis 28+6 (Wochen+Tage) eingeschlossen, die innerhalb der ersten 5 Minuten nach der Geburt zur Spontanatmung kamen. Die Kinder in der Interventionsgruppe erhielten anschließend CPAP. Surfactant bekamen die Patienten in dieser Gruppe nur, wenn sie nach definierten Intubationskriterien intubiert werden mussten. Die Kinder der Kontrollgruppe wurden intubiert und nach zentrumsspezifischen Standards beatmet. Surfactant erhielten sie ebenfalls nach zentrumsspezifischen Standards. Primäres Outcome-Kriterium war „Tod oder BPD“ mit 36 Wochen. Bezüglich dieses Outcomes unterschieden sich die Kinder der Kontroll- und der Interventionsgruppe nicht, die Kinder der Interventionsgruppe erlitten jedoch häufiger einen Pneumothorax, benötigten aber seltener mit 28 Tagen noch eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr.

In die SUPPORT-Studie [17] wurden Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 24+0 bis 27+6 (Wochen+Tage) eingeschlossen. Hierbei wurden die Kinder der Interventionsgruppe nach der Primärversorgung mit CPAP behandelt. Bei Erreichen definierter Kriterien erfolgte die Intubation. Wenn diese Intubation inner-

halb der ersten 48 Stunden nach Geburt notwendig wurde, erhielten die Kinder Surfactant. In der Kontrollgruppe wurden die Patienten intubiert und bekamen Surfactant. Primäres Zielkriterium war auch in dieser Studie „Tod oder BPD“ mit 36 Wochen, wobei sich wie in der COIN-Studie kein Unterschied in Bezug auf dieses primäre Outcome nachweisen ließ. Die primär mit CPAP behandelten Kinder zeigten jedoch einen geringeren Beatmungsbedarf.

In der VON-DRM-Studie [18] wurden 3 verschiedene Wege der primären respiratorischen Stabilisierung miteinander verglichen: die alleinige Anwendung von CPAP, die Anwendung von CPAP mit einer prophylaktischen Surfactant-Gabe über eine kurzfristige Intubation und die primäre Intubation mit maschineller Beatmung und prophylaktischer Surfactant-Gabe. Eingeschlossen wurden Kinder mit einem Schwangerschaftsalter von 26+0 bis 29+6 (Wochen+Tage). Auch in dieser Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Outcome-Kriterium „Tod oder BPD“, die Anwendung von CPAP war jedoch mit einer Reduktion der Notwendigkeit maschineller Beatmung verbunden.

Tab.4 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der 3 Studien. Insgesamt ist durch die genannten Studien die Gleichwertigkeit von CPAP und primärer Intubation und Beatmung als initiale respiratorische Therapie bewiesen.

Merke: CPAP einerseits und Intubation, maschinelle Beatmung und Surfactant-Gabe andererseits gelten als gleichwertige Methoden in der Therapie des ANS Frühgeborener.

Kombination von CPAP und Surfactant

CPAP ist also, wie zuvor dargestellt, eine sinnvolle Therapieoption für das ANS frühgeborener Kinder und gilt mittlerweile auf hohem Evidenzniveau als der primären Intubation und Surfactant-Gabe gleichwertig. Dennoch besteht weiterhin eine kontroverse Diskussion über die primäre Therapie des ANS mit CPAP, da Surfactant die kausale Therapie des ANS darstellt und die primäre CPAP-Therapie mit dem Vorenthalten einer frühen Surfactant-Therapie einhergeht.

Die Kombination der kausalen Therapie durch Surfactant-Applikation mit der wirksamen symptomatischen Therapie des ANS durch CPAP könnte eine Verbindung von 2 höchst wirksamen Therapieprinzipien

Tabelle 4

Vergleichende Studien: CPAP versus Intubation als primäre respiratorische Therapie bei ANS.

Studie	Gestationsalter (Wochen)	Eingeschlossene Patienten (n)	Anteil der eingeschlossenen Patienten an gescreenten Patienten (%)	Tod oder BPD		Tod	
				CPAP (%)	Kontrolle (%)	CPAP (%)	Kontrolle (%)
SUPPORT	24 0/7 bis 27 6/7	1316	37	48	51	14	18
COIN	25 0/7 bis 28 6/7	610	28	34	39	7	6
VON	26 0/7 bis 29 6/7	648	20	30	37	6	7

darstellen und somit die Prognose der Kinder günstig beeinflussen.

■ Intubate-Surfactant-Extubat

Vor diesem Hintergrund beschrieb Verder im Jahre 1992 erstmals die Kombination von Surfactant unter CPAP-unterstützter Spontanatmung [19]. In dieser Untersuchung wurden verschiedene Strategien für diese Kombination angewandt. Zum einen wurde Surfactant über einen dünnen endotrachealen Katheter gegeben, zum anderen wurden die Kinder kurzfristig ausschließlich für die Surfactant-Gabe intubiert. Beide Ansätze wurden in hierbei gleichwertig dargestellt. Ziel der Studie war es, bei reiferen Frühgeborenen, bei denen ein CPAP-Versagen infolge eines schweren ANS drohte, dieses durch eine Surfactant-Gabe zu verhindern. Der Weg der Surfactant-Applikation über eine dünne endotracheale Sonde erwies sich in der Untersuchung von Verder als ebenso machbar und wirksam wie jener der Surfactant-Gabe über einen Endotrachealtubus. Dieser wurde jedoch nicht weiter verfolgt, da unter den Neonatologen damals verbreitet die Auffassung herrschte, Surfactant müsse mit positivem Druck in der Lunge verteilt werden.

Deshalb setzte sich zu diesem Zeitpunkt die sog. InSurE-Methode (Intubate-Surfactant-Extubate) durch und wurde in einer Folgestudie [20] als Standard definiert und beschrieben. InSurE hat sich seit Anfang der 1990er-Jahre sehr weit verbreitet. Es liegt eine Vielzahl von prospektiv randomisierten kontrollierten Studien vor, die alle eine Wirksamkeit im Hinblick auf die Vermeidung maschineller Beatmung zeigen. Bisher konnte in keiner einzelnen Studie eine eindeutige Wirksamkeit im Hinblick auf eine BPD-Vermeidung nachgewiesen werden. Eine neuerlich erschienene Meta-Analyse [21] zeigt ebenso unter diesem Gesichtspunkt keine Überlegenheit von InSurE gegenüber einer alleinigen CPAP-Therapie. Es bestand allerdings ein

deutlicher Trend zur Risikoreduktion, für BPD, das kombinierte Outcome „Tod oder BPD“ und für Air Leaks. Daher ist die Methode heute als adäquate Alternative zur Intubation und maschinellen Beatmung sowie zur alleinigen CPAP-Therapie akzeptiert und gilt als eine etablierte Routinetherapie.

Merke: Die InSurE-Methode ist eine etablierte Therapieoption des ANS und geht mit einer Reduktion der Notwendigkeit maschineller Beatmung einher.

Bei InSurE handelt es sich nicht um eine besonders wenig invasive Art der Surfactant-Applikation, da die Kinder für die Surfactant-Applikation genauso wie für die konventionelle Art der Applikation endotracheal intubiert werden. Die geringere Invasivität besteht in der Beschränkung der positiven Druckbeatmung auf das minimal Notwendige nach erfolgter Intubation. Dennoch birgt die Methode das Risiko, dass sie zumindest mit einer sehr kurzen Phase der positiven Druckbeatmung verbunden ist. Gerade extrem unreife und extrem kleine Frühgeborene können bereits durch eine kurze Beatmungsphase mit einigen Beatmungshüben eine pulmonale Schädigung erfahren.

Cave: Auch bei der Anwendung der InSurE-Methode sind kurze Phasen von positiver Druckbeatmung notwendig, die potenziell lungenschädigend sein können.

Aus diesem Grunde wird schon seit Langem nach Wegen gesucht, CPAP und Surfactant-Applikation miteinander zu kombinieren. Die dafür angewandten Methoden werden als „Less Invasive Surfactant Application“ (LISA) oder „Minimal Invasive Surfactant Therapy“ (MIST) bezeichnet, wobei sich LISA als Bezeichnung stärker durchgesetzt hat.

■ LISA-Methoden

In den letzten Jahrzehnten wurden mehrere Strategien beschrieben, eine Surfactant-Gabe mit der primären Atemunterstützung über CPAP zu verbinden, die More et al. 2015 in einem „Meta-narrativ Review“ beschrieben haben [22]. Tab. 5 gibt einen Überblick über die einzelnen Ansätze.

Im Folgenden soll die Studienlage zu den verschiedenen Methoden der Surfactant-Applikation im Detail dargestellt werden.

Pharyngeale Applikation

Bei dieser Methode wird unmittelbar nach der Geburt, möglichst vor den ersten Atemzügen, Surfactant in den Oropharynx appliziert. Dieser Art der Applikation lag die Idee zugrunde, Surfactant werde mit den ersten Atemzügen des Kindes unter Spontanatmung eingeatmet und verteile sich damit ideal an der Flüssigkeits-Luft-Grenzfläche. Die Applikation ist in der Tat sehr wenig invasiv, da lediglich ein dünner Katheter ohne weitere instrumentelle Manipulation in den Oropharynx eingeführt wird, um dort den Surfactant-Bolus zu platzieren.

Zur pharyngealen Applikation liegen 3 Studien vor. Die erste und größte dieser Studien wurde bereits 1987 durchgeführt [23]. Es handelte sich um eine relativ große randomisierte Studie mit einem proteinfreien künstlichen Surfactant-Präparat, in die 328 Kinder mit einem Gestationsalter von 25–29 abgeschlossenen Wochen eingeschlossen wurden. Endotracheale Folgegaben von Surfactant waren möglich. Es zeigte sich eine Reduktion des Schweregrads des RDS, der Beatmungsdauer und eine Senkung der Mortalität. Es bleibt jedoch unklar, wie viel von diesen Effekten durch die endotrachealen Folgeapplikationen bedingt war.

In einer zweiten randomisierten Studie, bei der ein porcines Surfactant-Präparat unter den Bedingungen eines Entwicklungslands angewandt wurde [24], zeigte sich ebenfalls eine Besserung der ANS-Symptomatik, jedoch ohne Auswirkung auf Morbidität und Mortalität, was auf das Fehlen weiterer intensivmedizinischer Therapieoptionen zurückgeführt wurde.

In einer dritten, relativ kleinen Beobachtungsstudie erhielten 23 Kinder mit einem Gestationsalter von 27–30 Wochen unmittelbar nach Geburt des Kopfes und vor Entwicklung der Schultern ein natürliches Surfactant-Präparat [25]. In dieser Studie zeigte sich eine gewisse Wirksamkeit bei vaginal geborenen

Tabelle 5

LISA-Methoden.

Applikationsweg	Merkmale
pharyngeale Applikation	Gabe von Surfactant in den Oropharynx unmittelbar nach Geburt, möglichst vor dem ersten Atemzug
Vernebelung	Vernebelung von Surfactant in das Atemgas unter Spontanatmung, CPAP oder maschineller Beatmung
Larynxmaske	Applikation von Surfactant über eine Larynxmaske, ggf. mit kurzfristiger positiver Druckbeatmung über die Larynxmaske
Endotrachealsonde	Applikation von Surfactant über eine dünne, unter laryngoskopischer Sicht gelegte endotracheale Sonde unter Spontanatmung, mit oder ohne gleichzeitige CPAP-Atemunterstützung

Kindern, nicht jedoch bei denen, die durch Sectio geboren wurden.

Eine unlängst publizierte Cochrane-Analyse zu diesem Thema fand keine Studien, die die Qualitätskriterien für eine Cochrane-Analyse erfüllten [26]. Dennoch ist dieser therapeutische Ansatz nicht vollständig zu verwerfen, da bislang Studien fehlen, in denen moderne, proteinhaltige Surfactant-Präparate konsequent mit modernen Strategien zur Beatmungsvermeidung (z. B. CPAP) kombiniert wurden.

Merke: Die Surfactant-Applikation in den Pharynx ist bislang nicht hinreichend unter Anwendung moderner Surfactant-Präparationen und in Kombination mit weiteren Strategien zur Beatmungsvermeidung untersucht.

Applikation über Larynxmaske

Seit 2004 bestehen Ansätze, Surfactant über eine Larynxmaske (LMA) zu applizieren [27]. Dieser Weg ist effizient und technisch leicht umsetzbar, hat jedoch Limitationen, da Larynxmasken nicht bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g angelegt werden können. Gerade diese Kinder benötigen aber sehr häufig eine Surfactant-Applikation.

Die Applikation über LMA wurde erstmals im Jahre 2004 von Brimacombe bei 2 Kindern beschrieben [27]. Trevisanuto publizierte 2005 eine Fallserie [28], auf die 2008 eine Machbarkeitsstudie derselben Arbeitsgruppe folgte [29]. In dieser Machbarkeitsstudie konnte deutlich nachgewiesen werden, dass Surfactant über LMA so appliziert werden kann, dass es bei den Kindern in

der Folge zu einer Verbesserung der Oxygenierung kommt. Dieser Befund konnte in einer kleinen randomisierten Studie an Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht über 1200 g bestätigt werden [30].

In einer aktuell publizierten Studie, in der die Häufigkeit des CPAP-Versagens nach Surfactant-Applikation über LMA mit der Häufigkeit des CPAP-Versagens nach InSurE verglichen wurde, fand sich eine signifikant niedrigere Rate an CPAP-Versagen in der LMA-Gruppe [31]. Dies war auf eine niedrigere Rate an frühem CPAP-Versagen zurückzuführen. Das Ergebnis wurde erklärt durch den geringeren Atemantrieb der Kinder in der InSurE-Gruppe, die für die Durchführung der Prozedur eine Analgesiedierung erhalten hatten.

Insgesamt erscheint die Methode vielversprechend für Kinder mit einem Gewicht über 1000 oder 1200 g; sie ist jedoch nicht einsetzbar bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g, die durch das ANS und seine Langzeitkomplikationen besonders gefährdet sind.

Merke: Die Surfactant-Applikation über LMA kann für Frühgeborene über 1200 g eine Therapieoption darstellen, ist aber für extrem kleine Frühgeborene ungeeignet.

Surfactant-Verneblung

Ein weiterer sehr wenig invasiver Ansatz, Surfactant zu applizieren, besteht theoretisch in der Verneblung von Surfactant. Diese Methode ist seit mehreren Jahrzehnten Gegenstand intensiver neonatologischer Forschung. Die Surfactant-Verneblung wäre die vergleichsweise eleganteste und wenigste invasive Art der Surfactant-Applikation. Es bleibt aber das technische Problem, dass hohe Mengen vernebelt werden müssen, damit adäquate Mengen pulmonal deponiert werden. Neuere Verneblungsarten lassen eine bessere Disposition erhoffen.

Es liegen mehrere Studien seit dem Jahre 1997 vor, in denen auch eine gewisse Effektivität des Applikationswegs nachgewiesen werden konnte [32–34]. Wegen der technischen Probleme hat sich dieser Weg der Applikation bislang nicht durchsetzen können. Nach wie vor erscheint jedoch die Surfactant-Verneblung attraktiv und wird weiterhin Gegenstand neonatologischer Forschung bleiben.

Merke: Die Verneblung von Surfactant erscheint sehr vielversprechend, ist jedoch bislang technisch noch nicht befriedigend umgesetzt.

Katheterapplikation

Extrem früh geborene Kinder haben das höchste Risiko, an einem ANS und den Folgekomplikationen zu erkranken, und können daher theoretisch am meisten von einer Kombination von CPAP und Surfactant profitieren. Sie weisen eine hohe Rate an CPAP-Versagen auf und sind nach einer InSurE-Prozedur häufig nicht schnell zu extubieren.

Die Applikation über LMA kommt aus technischen Gründen nicht infrage, die Verneblung ist technisch noch nicht ausgereift. Deshalb wurde im Jahre 2001 für diese Gruppe der Kinder in Köln der Ansatz von Hendrik Verder – die Surfactant-Applikation über einen dünnen endotrachealen Katheter unter CPAP-unterstützter Spontanatmung – wieder aufgegriffen und im Weiteren in Beobachtungsstudien untersucht. Nach Vorlage der ersten Studie verbreitete sich insbesondere in Deutschland die Surfactant-Applikation über Sonde relativ schnell. Mittlerweile liegen zu diesem Ansatz mehrere prospektiv randomisierte kontrollierte Studien vor.

Es wurden inzwischen unterschiedliche Techniken zur Durchführung der Methode beschrieben. Die im Jahre 2007 von unserer Gruppe beschriebene Methode [35] bietet den Vorteil, dass während der Surfactant-Applikation die CPAP-Unterstützung der Spontanatmung weiter fortgeführt wird. Dies unterscheidet die Kölner Methode von der in der Folge beschriebenen Hobat-Methode [36], bei der die CPAP-Unterstützung während der Applikation des Surfactants kurzfristig unterbrochen wird.

Ein weiterer Unterschied liegt in der Art der Sonde. Während in der Kölner Methode ein sehr flexibler Katheter mit einer Magill-Zange unter laryngoskopischer Sicht eingeführt wird, erfolgt bei der Hobat-Methode die Einführung eines relativ starren Gefäßkatheters ohne weitere instrumentelle Unterstützung, ebenfalls unter laryngoskopischer Sicht. In einer Anfang dieses Jahres erschienenen Studie wurde ein eigens für die Surfactant-Applikation entwickelter Katheter beschrieben, der steif genug ist, um ohne Magill-Zange eingeführt zu werden, aber eine sehr weiche Spitze hat, um Verletzungen zu vermeiden [37].

Tabelle 6

Beobachtungs- und Machbarkeitsstudien zur Surfactant-Applikation über Sonde: Studiencharakteristika und Hauptergebnisse.

	Studientyp	Zahl Patienten mit Intervention	Einschlusskriterien	Kontrollgruppe	Surfactant-Präparat und Dosis	Hauptergebnisse
Kribs [35]	monozentrische Beobachtungsstudie	29	≤27 Wochen	historische Kontrolle, Standardtherapie	Survanta 100 mg/kg	niedrigere Mortalität, weniger IVH >II°, weniger PIE, verglichen mit historischer Kontrolle
Kribs [38]	monozentrische Beobachtungsstudie	150	≤1000 g	n.a.	Survanta 100 mg/kg	weniger CPAP-Versagen nach Einführung der Methode, niedrigere Mortalität bei Kindern mit CPAP-Erfolg, unabhängig, ob mit oder ohne Surfactant
Kribs [39]	multizentrische Beobachtungsstudie	319	<31 Wochen und ≤1500 g	jegliche Art von Standardtherapie	Curosurf, Survanta, Alveofact, variable Dosis	niedrigere Rate maschineller Beatmung, weniger BPD, verglichen mit Standardtherapie
Dargaville [36]	monozentrische Beobachtungsstudie	25	≤34 Wochen	historische Kontrolle, CPAP	Curosurf 100 mg/kg	Anstieg der S_pO_2 nach Durchführung der Prozedur, Reduktion von FiO_2 und CPAP-Druck
Mehler [40]	monozentrische Beobachtungsstudie	164	<26 Wochen	historische Kontrolle, Standardtherapie	Survanta 100 mg/kg	verbessertes Überleben und reduzierte Morbidität bei Kindern unter 26 Wochen nach Einführung der Methode
Dargaville [41]	Machbarkeit, 2 Zentren	61	25–32 Wochen	historische Kontrolle, CPAP	Curosurf 100–200 mg/kg	Anstieg der S_pO_2 nach Durchführung der Prozedur, Reduktion von FiO_2 und CPAP-Druck
Klebermass-Schrehoff [42]	monozentrische Beobachtungsstudie	224	23–27 Wochen	historische Kontrolle, Standardtherapie	Curosurf 200 mg/kg	niedrigere Mortalität insbesondere bei Kindern unter 26 Wochen, weniger IVH, weniger schwere PVL, aber mehr ROP und schwere ROP, mehr PDA, weniger Tod oder BPD
Aguar [43]	monozentrische Beobachtungsstudie	44	24–35 Wochen	historische Kontrolle, InSurE	Curosurf 100 mg/kg	Prozedur machbar ohne Unterschied im Outcome zu InSurE
Canals Candela [44]	monozentrische Beobachtungsstudie	19	25–34 Wochen	historische Kontrolle, CPAP	Curosurf 200 mg/kg	Prozedur machbar ohne unerwünschte Ereignisse, weniger Intubation und Beatmung in den ersten 72 Stunden, verglichen mit historischer Kontrolle
Goepel [45]	Matched Pairs aus dem German Neonatal Network	1103	<32 Wochen und ≤1500 g	Matched Pairs aus dem German Neonatal Network	Curosurf, Survanta, Alveofact, variable Dosis	niedrigere Rate maschineller Beatmung und weniger BPD

Tabelle 6

(Fortsetzung)

	Studientyp	Zahl Patienten mit Intervention	Einschlusskriterien	Kontrollgruppe	Surfactant-Präparat und Dosis	Hauptergebnisse
Krajewski [46]	monozentrische Beobachtungsstudie	26	Mittelwert 29,5 Wochen	historische Kontrolle, maschinelle Beatmung, Surfactant, Frühextubation	Curosurf	Prozedur machbar und verbunden mit weniger Intubation und maschineller Beatmung, verglichen mit maschineller Beatmung und Frühextubation
Ramos-Navarro [37]	monozentrische Machbarkeitsstudie	30	< 32 Wochen	historische Kontrolle, maschinelle Beatmung, Surfactant, Frühextubation nach definierten Extubationskriterien	Survanta	Prozedur machbar und verbunden mit weniger Beatmung in den ersten Lebenstagen

FiO₂: Sauerstoffkonzentration; IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie; PDA: persistierender Ductus arteriosus; PIE: pulmonal-interstitielles Emphysem; PVL: periventrikuläre Leukomalazie; SpO₂: Sauerstoffsättigung

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen kleineren technischen Differenzen ist die Surfactant-Applikation über einen dünnen endotrachealen Katheter mittlerweile die neben der InSurE-Methode am weitesten verbreitete und am besten untersuchte Art der weniger invasiven Surfactant-Applikation. Neben einer Vielzahl von Beobachtungsstudien [37–46] (Tab. 6) liegen mittlerweile 6 prospektiv randomisierte kontrollierte Studien in unterschiedlichen Gestationsaltergruppen vor [47–52] (Tab. 7). Die Studien liefern weitgehend konsistente Ergebnisse hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit der Methode.

Hinsichtlich der Wirksamkeit konnte in allen Studien nach der Surfactant-Gabe eine Senkung sowohl der Sauerstoffkonzentration (FiO₂) als auch des CPAP-Drucks erreicht werden. Die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung in den ersten 72 Stunden nach der Geburt war seltener und es gab zumindest einen Trend zu einer kürzeren Dauer der unterschiedlichen Arten der respiratorischen Unterstützung (maschinelle Beatmung, CPAP, Sauerstoff). Insbesondere für extrem unreife Frühgeborene mit einem Schwangerschaftsalter unter 27 Wochen wurden eine niedrigere Mortalität, eine niedrigere Rate höhergradiger Hirnblutungen und weniger Luftlecks (pulmonal interstitielles Emphysem, Pneumothorax) beschrieben.

Merke: Die Anwendung der Surfactant-Applikation über einen endotrachealen Katheter reduziert die Notwendigkeit maschineller Beatmung sowie die Dauer der unterschiedlichen Arten respiratorischer Unterstützung.

Hinsichtlich der beobachteten unerwünschten Ereignisse wird in 10–25% der Fälle über die Notwendigkeit von mehr als einem Versuch der Sondenplatzierung berichtet. Ferner treten Apnoen unter der Applikation auf, die eine Maskenbeatmung notwendig machen (10–45%) oder Bradykardien unter 80/min und Entsättigungen auf Werte unter 80% von mehr als 10s Dauer (10–35%). Alle diese Ereignisse können aber durch Maskenbeatmung gut beherrscht werden. Dislokationen des Katheters oder ein Reflux des Surfactants aus der Stimmritze werden beobachtet, sind aber von der Erfahrung der Person abhängig, die die Prozedur durchführt, und insgesamt relativ selten.

Cave: Bei der Anwendung der Surfactant-Applikation über einen endotrachealen Katheter können während der Prozedur Apnoen, Bradykardien und Entsättigungen auftreten, die eine Maskenbeatmung erforderlich machen.

Insgesamt lassen die vorhandenen Studien die Anwendung der Surfactant-Applikation über Sonde unter den jeweils berichteten Bedingungen als sicher erscheinen. Die Methode ist wirksam mit Blick auf Beatmungsvermeidung und die Studien zeigen auch einen deutlichen Trend zur Verminderung des Auftretens verschiedener

Tabelle 7

Prospektiv kontrolliert-randomisierte Studien zur Surfactant-Applikation über Sonde: Studiencharakteristika und Hauptergebnisse.

	Gestationsalter (Wochen)	Kontrollgruppe	Zahl eingeschl. Patienten	Zahl Patienten mit Intervention	Surfactant-Präparat und Dosis	Primäres Zielkriterium	Hauptergebnisse
Göpel [47]	26–28	jegliche Standardtherapie	220	65	Curosurf, Survan-ta oder Alveofact nach zentrums-spezifischem Standard, 100 mg/kg	Notwendigkeit MV oder zwar ohne MV, aber $p\text{CO}_2 > 65$ mmHg oder $\text{FiO}_2 > 0,6$ oder beides für mehr als 2 Stunden zwischen Lebensstd. 25 und 72	niedrigere Rate des primären Zielkriteriums in der Interventionsgruppe (28 % vs. 46 %), signifikant kürzere Dauer von MV und O_2 -Bedarf in der Interventionsgruppe
Kanmaz [48]	<32	InSurE	200	100	Curosurf 100 mg/kg	Notwendigkeit früher MV	niedrigere Rate MV während der ersten 72 Stunden in der Interventionsgruppe (30 % vs. 45 %), signifikant Dauer von MV und CPAP in der Interventionsgruppe, weniger BPD in der Interventionsgruppe
Heidarzadeh [49]	≤32	InSurE	80	38	Curosurf 200 mg/kg	Machbarkeit, Beschreibung des Outcomes	niedrigere Rate von NEC und kürzere Dauer von CPAP und Klinikaufenthalt in der Interventionsgruppe, keine weiteren Unterschiede
Kribs [50]	23–26	Intubation und MV	211	107	Curosurf 100 mg/kg	Überleben ohne BPD mit 36 Wochen	kein signifikanter Unterschied im Überleben ohne BPD (67 % in der Interventionsgruppe vs. 59 % in der Kontrollgruppe), höhere Rate an Überleben ohne schwere Morbidität in der Interventionsgruppe (51 % vs. 36 %)
Mohammadizadeh [51]	≤34	InSurE	38	19	Curosurf 200 mg/kg	Notwendigkeit MV und Dauer der O_2 -Therapie	kein Unterschied in Notwendigkeit von MV, aber Dauer der O_2 -Therapie signifikant kürzer in Interventionsgruppe
Bao [52]	28–32	InSurE	90	47	Curosurf 200 mg/kg	Machbarkeit, Rate MV in den ersten 72 Stunden, Dauer MV, CPAP und Sauerstoff, neonatale Morbidität	kein Unterschied in Rate MV in den ersten 72 Stunden, Dauer der O_2 -Therapie und neonatalen Morbiditäten, aber Dauer von MV und CPAP signifikant kürzer in Interventionsgruppe

FiO_2 : Sauerstoffkonzentration; MV: maschinelle Beatmung; NEC: nekrotisierende Enterokolitis; $p\text{CO}_2$: Kohlendioxidpartialdruck

neonataler Komplikationen der Frühgeburtlichkeit. Eine Meta-Analyse zur Surfactant-Applikation über Sonde liegt bislang noch nicht vor.

Praxis der Surfactant-Applikation über Sonde

Mehrere der verfügbaren Beobachtungsstudien zur Surfactant-Applikation über Sonde demonstrieren deutlich, dass es sich bei dieser Methode um ein Element eines Gesamtpakets von Maßnahmen handelt, das darauf abzielt, die Frühgeborenen unabhängig vom Grad der Unreife im Rahmen der Primärversorgung zu einer suffizienten Spontanatmung unter CPAP-Unterstützung zu bringen [40, 42]. Dazu gehören verschiedenen Maßnahmen, die eine enge Kooperation mit den Geburtshelfern erfordern. Dies sind vor allem die Durchführung einer Lungenreifungsbehandlung, eine sorgfältige zeitgerechte Indikationsstellung für die Entbindung, wodurch manifeste Infektionen und Asphyxien vermieden werden, eine großzügige Sectio-Indikation sowie die Spätabnabelung mit Ausstreichen der Nabelschnur.

Die Primärversorgung selbst muss das Ziel haben, dem Kind möglichst schonend den Übergang von der flüssigkeitsgefüllten auf die luftgefüllte Lunge zu ermöglichen. Dies wird am ehesten durch eine CPAP-Atmungsunterstützung von Beginn an erreicht, wobei vergleichsweise hohe CPAP-Drucke angewandt werden (8 – 10 cm H₂O). Bei persistierender Apnoe kann der CPAP-Druck vorübergehend auch weiter erhöht werden oder es können Atemzüge mit definiertem Druck und definierter Dauer appliziert werden.

Da das Kind während der pulmonalen Transition durch ein Ungleichgewicht zwischen der reduzierten Fähigkeit zur Sauerstoffaufnahme und einem relativ hohen Sauerstoffverbrauch gefährdet ist (Abb. 1), sollten während dieser Phase neben den Maßnahmen zur Unterstützung der Sauerstoffaufnahme alle weiteren Maßnahmen so gestaltet werden, dass dem Kind so wenig Stress wie möglich zugemutet und seine Spontanatmung so gut wie möglich unterstützt wird. Dazu gehören die Vermeidung von Schmerz, der Schutz vor Kälte, Licht und Lärm sowie eine Positionsunterstützung in einer bequemen Beugelage der Extremitäten.

Bei fortbestehenden Zeichen des ANS trotz dieser Maßnahmen erfolgt die Surfactant-Applikation dann

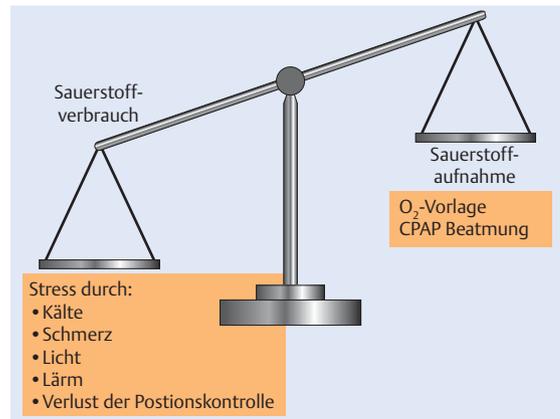


Abb. 1 Ungleichgewicht während der pulmonalen Transition: reduzierte Sauerstoffaufnahme bei gleichzeitig hohem Sauerstoffverbrauch.

sehr früh im Krankheitsverlauf, noch bevor der oben beschriebene Alveolarkollaps entsteht.

Merke: Die Surfactant-Applikation über einen endotrachealen Katheter ist ein Element eines Maßnahmenpakets, das auf die Vermeidung maschineller Beatmung abzielt.

Abb. 2 zeigt ein Primärversorgungsschema, wie es an unseren Zentren praktiziert wird und bei dem die Surfactant-Applikation über Sonde lediglich den letzten definierten Therapieschritt unter vielen darstellt.

Die vorliegenden Studien wurden alle unter definierten organisatorischen Rahmenbedingungen durchgeführt. Es war jeweils festgelegt, welche Voraussetzungen vor Durchführung der Maßnahme erfüllt sein mussten. Die Studien erfolgten unter Beachtung der Regeln guter klinischer Praxis für die Durchführung klinischer Studien (GCP-Guidelines). Daher kann die Methode bislang auch nur unter diesen Bedingungen als sicher angesehen werden. Jede Klinik, die die Surfactant-Applikation über Sonde einführen möchte, muss deshalb die Rahmenbedingungen festlegen, unter denen am jeweiligen Zentrum die Prozedur durchgeführt werden darf. Tab. 8 liefert einen Überblick über die aus unserer Sicht wesentlichen kindlichen und organisatorischen Voraussetzungen.

Durchführung der Katheterapplikation

Die Katheterapplikation selbst erfolgt nach initialer Stabilisierung des Kindes unter Fortführung der CPAP-Therapie. Abb. 3 zeigt das notwendige Material.

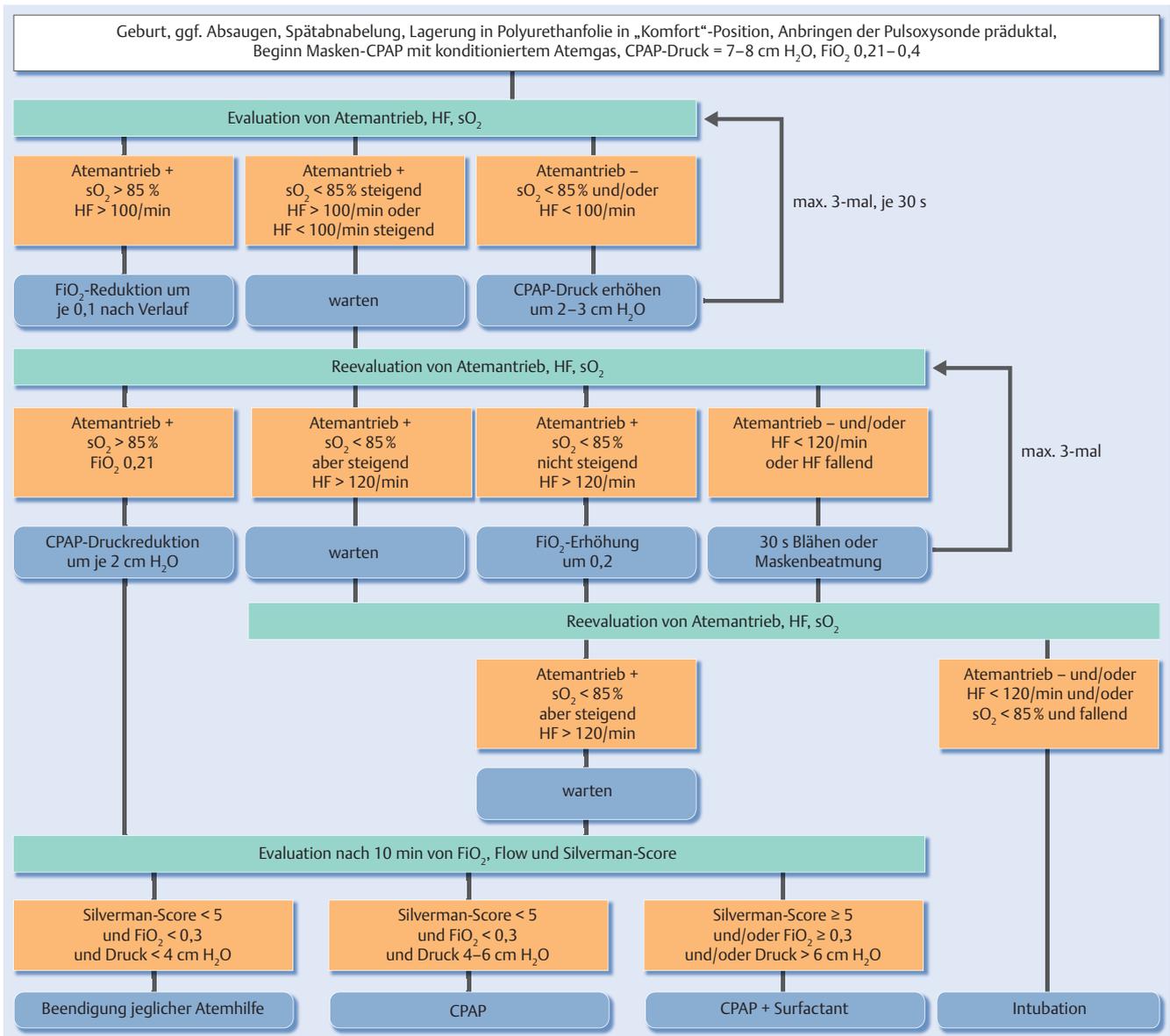


Abb. 2 Flussschema zum Ablauf der Primärversorgung sehr kleiner Frühgeborener in der Universitätskinderklinik Köln (HF: Herzschlagfrequenz; sO₂: Sauerstoffsättigung).

Die Applikation wird von einer in der Intubation frühgeborener Kinder erfahrenen Person unter Assistenz einer weiteren Person durchgeführt, die auch für die Dokumentation verantwortlich ist. Das Frühgeborene sollte bereits vor Beginn der Applikation an einen Monitor zur Überwachung der Herzfrequenz und der Sauerstoffsättigung angeschlossen sein und die beobachteten Werte sollten unter einer festen Einstellung von FiO₂ und CPAP-Druck über mehrere Minuten stabil sein. Das Kind sollte vor der Prozedur mit einem venösen Zugang und einer Magensonde versorgt sein. Dann wird es in Rückenlage wie zur Intubation gelagert. Es wird anschließend in Facilitated-Tucking-Stellung



Abb. 3 Material für die Surfactant-Applikation über einen endotrachealen Katheter: Laryngoskop, Magill-Zange, Surfactant, Katheter mit Markierung, Tubus in adäquater Größe und eine Größe kleiner.

Tabelle 8

Voraussetzungen für die Surfactant-Applikation über einen endotrachealen Katheter.

Sektor	Voraussetzungen	
kindliche Voraussetzungen	<ul style="list-style-type: none"> ■ regelmäßige Spontanatmung ■ Kreislaufstabilität 	
organisatorische Voraussetzungen	generell	<ul style="list-style-type: none"> ■ Intubationsbereitschaft
	apparativ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Monitor zur Überwachung von Herzfrequenz, Sättigung und Blutdruck ■ Intubationsbesteck (Laryngoskop, Magill-Zange) ■ Tuben in adäquater Größe ■ Absauger ■ Ambubeutel oder gleichwertiges Gerät für Maskenbeatmung ■ CPAP-Gerät, Beatmungsgerät ■ Sauerstoff und Druckluft ■ Notfallmedikamente
	personell	<ul style="list-style-type: none"> ■ Arzt erfahren in Intubation ■ mindestens 1 Person für Assistenz

gehalten (Abb. 4), um eine nicht pharmakologische Sedierung zu erzielen.

Anschließend wird der Katheter vorbereitet. Genutzt wird ein 5F-Katheter mit endständiger Öffnung (z. B. Absaugkatheter, Nabelgefäßkatheter). Zunächst wird die mit dem Surfactant-Präparat gefüllte Spritze aufgesetzt und der Katheter mit dem Surfactant durchgespült. Mit einem sterilen Filzstift, wie er für die Festlegung der Schnittführung vor Operationen auf dem Markt verfügbar ist, erfolgt eine Markierung, bis zu der der Katheter in die Trachea eingeführt werden soll (1,5 cm für Kinder < 1000 g, 2 cm für Kinder > 1000 g). Anschließend wird der Katheter in eine Magill-Zange in einem Winkel von ca. 120° eingespannt.

Abb. 4 „Facilitated Tucking“ als nicht pharmakologische Analgosedierung.



Wenn das Kind nach Lagerung ganz zur Ruhe gekommen ist, beginnt die Laryngoskopie. Die Stimmritze wird eingestellt, der Katheter wird bis zur Markierung in die Stimmritze eingeführt, die Magill-Zange wird aus dem Mund entfernt, der Katheter im Mundwinkel des Kindes festgehalten und unter CPAP-unterstützter Spontanatmung wird anschließend die Surfactant-Präparation langsam möglichst synchron zu den Atemzügen appliziert. Dabei hängt es von der angewandten Surfactant-Präparation und dem notwendigen Volumen ab, in welcher Geschwindigkeit das Präparat appliziert werden muss. In der Regel handelt es sich um eine Zeitspanne von etwa 30–120 s.

Nach der Surfactant-Applikation kann es ggf. notwendig sein, den CPAP-Druck vorübergehend zu erhöhen oder das Kind, auch wenn es zu einer Apnoe oder Bradykardie kommt, kurzfristig mit der Maske zu beatmen. Zum Abschluss der Applikation wird die Magensonde aspiriert, um eine Fehlapplikation auszuschließen.

Katheterapplikation

Im Internet ist ein Video zur Demonstration der Durchführung dieser Methode verfügbar (<https://www.youtube.com/watch?v=OUvgJ57FQR8>).

Sehr verbreitet hat sich auch der Zugang des Applikationskatheters über den nasalen Weg. Dabei kann die Sonde entweder an einem Prong des binasalen CPAP vorbeigeschoben werden oder es wird ein mononasaler Rachtubus verwendet, der den Weg auf der kontralateralen Seite für den Surfactant-Katheter freilässt. Die Intubation mit dem Katheter erfolgt dann analog einer nasotrachealen Intubation.

Im Anschluss an die Surfactant-Gabe muss das Kind ebenso engmaschig und streng überwacht werden wie nach einer endotrachealen Surfactant-Applikation über einen Endotrachealtubus, da es sehr schnell zu einer Veränderung der Compliance kommen kann und CPAP-Druck und Sauerstoffkonzentration kontinuierlich an den Bedarf angepasst werden müssen. In dieser Phase ist auch eine engmaschige Dokumentation von Herzfrequenz und Sättigung sowie von CPAP-Druck und FiO_2 sinnvoll. Eine akzidentelle Dislokation des CPAP-Systems ist zwingend zu vermeiden. Sie entspricht in ihren Konsequenzen einer akzidentellen Extubation eines intubierten Kindes.

Wesentliche Aspekte bei der weiteren Behandlung des Kindes

Mit der Applikation von Surfactant ist das ANS noch nicht überwunden. Surfactant muss sich zunächst in der Lunge verteilen, die FRC muss etabliert werden, die Lungenstrombahn muss sich vollständig eröffnen, das Lungenwasser, das während der unmittelbar postnatalen Phase ins Interstitium resorbiert worden ist, muss von Blut- und Lymphgefäßen abtransportiert werden. Bis zum Abschluss dieser Prozesse ist es extrem wichtig, die Lunge vor einem erneuten Kollaps zu schützen. Der CPAP-Druck muss durchgehend aufrechterhalten bleiben. Das Kind muss engmaschig beobachtet werden.

Es sollte festgelegt werden, in welchen Abständen Dyspnoezeichen (z. B. anhand des Silverman-Scores), Sauerstoffbedarf, pulsoxymetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz dokumentiert werden. Mittels dieser Größen kann ein Algorithmus definiert werden, anhand dessen die Therapie eskaliert oder deeskaliert werden kann. Auch kurzfristige Unterbrechungen des CPAP beim Wechsel der CPAP-Prongs oder -Masken müssen unbedingt vermieden werden.

In der Praxis hat es sich bewährt, den CPAP-Druck nicht zu senken, bevor die FiO_2 unter 0,25 reduziert wurde. Diskonnektiert werden sollte der CPAP erst, wenn die FiO_2 bei 0,21 liegt und der CPAP-Druck $< 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ beträgt.

Cave: Bis zur vollständigen Überwindung des ANS kommt eine Unterbrechung des CPAP in ihren Konsequenzen der akzidentellen Extubation eines intubierten Kindes gleich und muss daher zwingend vermieden werden.

Wenn die FiO_2 und der CPAP-Druck im Verlauf der ersten 2 Stunden nach Surfactant-Gabe nicht zu senken sind, müssen differenzialdiagnostisch eine Fehlapplikation sowie andere Ursachen als ein ANS ausgeschlossen werden. Zu diesem Zweck sollte eine Röntgenaufnahme des Thorax großzügig indiziert werden, um einen Pneumothorax oder eine Atelektase sowie eine inhomogene Belüftung auszuschließen. Sollte sich keine andere Pathologie als das ANS zeigen, kann im Anschluss eine Wiederholungsgabe erwogen werden. Gerade bei sehr unreifen Kindern ist jedoch gegebenenfalls auch eine Eskalation der nicht invasiven Beatmung im Sinne einer nasalen positiven Druckbeatmung (NIPPV) sinnvoll – insbesondere, um den

mittleren Atemwegsdruck zu erhöhen. Bei unzureichendem Atemantrieb ist der Einsatz von Coffein zur Atemstimulation sehr hilfreich.

Nach Überwinden des ANS muss mit dem Auftreten eines hämodynamisch relevanten Ductus arteriosus Botalli gerechnet werden. Dies kommt nach der Katheterapplikation unter CPAP erfahrungsgemäß früher und häufiger vor als unter maschineller Beatmung oder CPAP alleine, da einerseits sehr viel rascher als unter CPAP alleine der pulmonale Widerstand bei Anwendung dieser Methode abfällt und andererseits der Druck im Thorax niedriger ist als unter endotrachealer Beatmung. In der Praxis haben sich daher ein frühes echokardiographisches Screening nach 12 Stunden und der frühe therapeutische medikamentöse Ductusverschluss bewährt.

Mögliche Komplikationen und Risiken der Katheterapplikation

Wie oben beschrieben, kann es während oder unmittelbar im Anschluss an die Surfactant-Applikation über Sonde zu Apnoen, Bradykardien und Entsättigungen kommen. Diese Komplikationen werden in mehr als 10% der Applikationen beobachtet, ihr Auftreten wird in allen vorliegenden Studien beschrieben. Sie können jedoch durchweg durch kurzfristige Maskenbeatmung oder Erhöhung des Druckes behoben werden.

Eine weitere mögliche Komplikation der Methode ist ihr Versagen. Daher müssen in einem Therapiekonzept, in dem Surfactant über Sonde appliziert wird, sorgfältig Kriterien festgelegt werden, anhand derer das Versagen der Methode rechtzeitig erkannt und der Entschluss zur Therapieeskalation bis hin zu Intubation und Beatmung gefasst wird. Die vorliegenden Studien geben diesbezüglich unterschiedliche Intubationskriterien an. Es ist jedoch dringend empfehlenswert, in jedem Zentrum eigene spezifische Kriterien für eine Therapieeskalation und die jeweiligen Maßnahmen (Coffeingabe, NIPPV, Intubation und invasive Beatmung) zu definieren, bevor die Methode eingeführt wird.

Langzeitbeobachtungen

Bei allen Methoden, die in der Neonatologie neu eingeführt werden, ist es zwingend erforderlich, Langzeitauswirkungen zu untersuchen. Bislang liegen erst 2 Berichte über Nachuntersuchungen von Kindern vor,

die mit der Katheterapplikation behandelt wurden [53,54].

Bei der ersten Beobachtung handelt es sich um die Nachuntersuchung der Kinder aus der ersten Kölner Kohorte im Alter von 6 Jahren [53]. Bedingt durch die niedrigere Mortalität waren das mittlere Gestationsalter sowie das Geburtsgewicht in der Gruppe der überlebenden Kinder, die mit Katheterapplikation behandelt worden waren, niedriger als in der Gruppe der Überlebenden der historischen Kontrolle. Dennoch zeigte die Interventionsgruppe einen Trend zu einer niedrigeren Rate an Beeinträchtigungen als die vergleichsweise reiferen Kinder der Kontrollgruppe.

Bei dem zweiten Bericht handelt es sich um die Nachuntersuchung mit 36 Monaten in einem anderen deutschen Zentrum [54]. In dieser Untersuchung zeigten die Kinder der Interventionsgruppe bessere Ergebnisse in den Bayley-Scales als die historische Kontrolle (MDI: 98 vs. 89, $p=0,16$; und PDI: 91 vs. 83, $p=0,03$). Die Aussagekraft dieser Nachuntersuchung ist jedoch wegen einer niedrigen Follow-up-Rate von nur 51 % bzw. 53 % begrenzt.

Offene Fragen

Die Surfactant-Applikation über Sonde verbreitet sich zusehends vor allem in Europa. Eine Reihe von Fragen bezüglich dieser Applikationsart ist jedoch noch unbeantwortet:

- In den vorliegenden Studien wurden verschiedene Surfactant-Präparationen eingesetzt. Es ist ungeklärt, welche dieser Präparationen unter welchem Gesichtspunkt am besten geeignet ist. Vergleichende Untersuchungen diesbezüglich liegen nicht vor.
- Ebenso werden verschiedene Katheter eingesetzt, es wird sowohl der nasale als auch der orale Weg gewählt. Es ist unklar, welcher Katheter am geeignetsten ist. Während die starren Katheter den Vorteil haben, ohne weitere Applikationshilfen eingeführt werden zu können, haben sie den Nachteil, dass durch sie eine vergleichsweise größere Irritation des Kehlkopfs ausgelöst wird. Es ist nicht vergleichend untersucht, inwiefern sich solche Effekte auf die Effizienz der Methode auswirken.
- Eine weiterer, bislang ungeklärter und nicht systematisch untersuchter Aspekt, der auch immer wieder zu kontroversen Diskussionen führt, ist die Frage nach einer Prämedikation durch Vagolyse und Analgesiedierung.

- Eine Vagolyse wird an einigen Zentren als Routinemaßnahme vor der Katheterapplikation durchgeführt, systematisch erhobene Daten, ob dadurch das Auftreten von Bradykardien reduziert wird, liegen jedoch nicht vor.
- Eine Analgesiedierung für die Durchführung der Applikation muss kontrovers diskutiert werden. Einerseits ist sicherlich eine Analgesiedierung unter dem Gesichtspunkt der Stressminimierung wünschenswert, andererseits erfordert aber die Surfactant-Applikation über Sonde die Spontanatmung des Kindes, die durch jede Form der pharmakologischen Sedierung negativ beeinflusst wird. Die nicht pharmakologische Sedierung durch Facilitated Tucking stellt hier eine denkbare Alternative dar, die aber bislang nicht systematisch untersucht ist. Nach unserer klinischen Erfahrung wird mit zunehmendem Gestationsalter und ansteigendem Gewicht die Anwendung der Surfactant-Applikation über Katheter ohne pharmakologische Analgesiedierung schwieriger. Da aber gleichzeitig die Anlage einer LMA leichter wird, muss diskutiert werden, ob nicht u. U. für Kinder mit einem Gestationsalter über 32 Wochen und/oder einem Gewicht über 1200 g der Applikationsweg über LMA günstiger ist als der über die endotracheale Sonde.

- Grundsätzlich muss, wie bei allen Therapieformen in der Neonatologie, nach den Langzeiteffekten der Methode gefragt werden. Hierzu ist die Datenlage derzeit noch spärlich. Eine systematische Nachuntersuchung der in die Studien eingeschlossenen Kinder sollte dringend erfolgen.

Zusammenfassung

Sofort nach Geburt begonnener CPAP wird zunehmend als primäre respiratorische Therapie bei Frühgeborenen mit ANS eingesetzt, da durch mehrere prospektive randomisierte Studien nachgewiesen wurde, dass diese Therapie der primären Intubation mit Surfactant-Gabe gleichwertig ist. Da Surfactant die einzige kausale Therapie des ANS ist, bleibt die Hypothese, dass CPAP mit Surfactant, aber ohne jegliche Beatmung, eine weitere Optimierung der Therapie darstellen könnte. Daraus ergibt sich ein Bedarf für weniger invasive Applikationswege für Surfactant, durch die jegliche tracheale Beatmung vermieden werden kann.

Die Applikation in den Pharynx, die Verneblung von Surfactant, die Gabe über eine LMA und die Applikation über einen dünnen endotrachealen Katheter sind als

solche Wege beschrieben worden. Die Katheterapplikation ist hierbei die mittlerweile am besten untersuchte Methode, für die bislang 6 randomisierte Studien vorliegen. Sie geht mit einer Reduktion des Beatmungsbedarfs und einer geringeren Rate neonataler Komplikationen einher. Für Kinder mit einem Gewicht über 1200g liegen Daten zur Applikation über eine LMA vor, die diesen Weg vielversprechend erscheinen lassen.

Insgesamt sind für die Katheterapplikation viele technische Details noch ungeklärt. Dazu gehört die Frage nach dem idealen Präparat, dem idealen Katheter und der bestmöglichen Anwendung unterstützender Therapien wie der Coffeintherapie zur Steigerung des Atemantriebs oder der Anwendung eskalierender nicht invasiver Beatmungsformen (z. B. NIPPV). Alle diese Themen erfordern weitere Studien. Ebenso muss untersucht werden, ob für reifere Frühgeborene die Applikation über LMA der Katheterapplikation gleichwertig oder unter- bzw. überlegen ist.

Letztlich ist ein Follow-up der in die Studien eingeschlossenen Kinder zwingend erforderlich, um Langzeitauswirkungen zu evaluieren.

Interessenkonflikt: AK und CW erhielten während der letzten drei Jahre Vortragshonorare der Firma Chiesi.

Über die Autoren

Angela Kribs



Jahrgang 1961, PD Dr. med. Medizinstudium in Köln. Seit 1987 klinische Tätigkeit an der Universitätskinderklinik Köln, seit 1989 im Bereich Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. 1993 Promotion, Facharzt. 1995 Oberärztin, Anerkennung im Schwerpunkt Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (1995 und 1996). 2011 Habilitation. Seit 2014 Leiterin des Bereichs Neonatologie an der Universitätskinderklinik Köln. Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte: Versorgung extrem unreifer Frühgeborener, Optimierung der Erstversorgungsstrategien, entwicklungsfördernde Pflege, Muttermilchernährung und Stillen.

Christian Wieg



Jahrgang 1959; 1978 – 1985 Medizinstudium, Universität Hamburg. 1985 3. Staatsexamen und Approbation, Dissertation an der Universität Hamburg. 1991 – 1992 Assistenzarzt am Altonaer Kinderkrankenhaus Hamburg, Facharzt für Kinderheilkunde. 1991 – 1992 Schwerpunktausbildung Neonatologie in der Abteilung für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin am Altonaer Kinderkrankenhaus. 1992 – 1993 Oberarzt am Klinikum Hanau. 1993 Erwerb der Schwerpunktbezeichnung Neonatologie. 1993 – 2000 Leitender Oberarzt am Klinikum Hanau. 1998 – 2004 Schwerpunktfortbildung Kinderkardiologie im hessischen Kinderherzzentrum Gießen bei Prof. Schranz. 2000 – 2006 Leitender Oberarzt an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum Aschaffenburg, Weiterbildungsberechtigung für den Schwerpunkt Neonatologie. 2006 Chefarztberufung am Marien-Hospital Witten. Seit 2006 Leitender Arzt der Abteilung für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin am Klinikum Aschaffenburg.

Bernhard Roth



Univ.-Prof. em. Dr. med.; 1978 Medizinisches Staatsexamen und Approbation als Arzt. 1980 Promotion. 1986 Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin. 1995 Schwerpunktbezeichnung Neonatologie und fakultative Weiterbildung in pädiatrischer Intensivmedizin. 1988 Habilitation im Fach Kinderheilkunde und Jugendmedizin an der Universität zu Köln. 1990 Berufung auf eine C3-Professur für das Fach Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät, Universität zu Köln. Leitender Oberarzt der Universitäts-Kinderklinik Köln; Stellvertretender Klinikdirektor. Leiter des Bereichs Neonatologie und der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation der Universitäts-Kinderklinik Köln. 1999 – 2010 Prodekan für Forschung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln. 2014 Emeritierung, weiterhin Oberarzt in Sonderfunktion mit Schwerpunkt Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin.

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. Angela Kribs
 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Uniklinik Köln
 Kerpener Straße 62
 50937 Köln
 Tel. +49 221 478-85663
 angela.kribs@uk-koeln.de

Literatur

- 1 Patel RM, Kandefor S, Walsh MC et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med* 2015; 372: 331–340
- 2 Kramer BW. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol* 2008; 28: 21–27
- 3 Mosca F, Colnaghi M, Fumagalli M. BPD: old and new problems. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 80–82
- 4 Silverman WA, Andersen DH. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics* 1956; 17: 1–10
- 5 Ehlen M. *Klinikstandards für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin*. Stuttgart: Thieme; 2014
- 6 Obladen M. History of neonatal resuscitation. Part 2: oxygen and other drugs. *Neonatology* 2009; 95: 91–96
- 7 Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust* 1951; 2: 48–50
- 8 Hollenhorst RW. Oxygen therapy in the premature infant as a cause of retrolental fibroplasia. *Minn Med* 1956; 39: 91–93
- 9 Harrison VC, Heese Hde V, Klein M. The significance of grunting in hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1968; 41: 549–559
- 10 Dunn PM, Thearle MJ, Parsons AC et al. Use of the „Gregory box“ (CPAP) in treatment of RDS of the newborn: preliminary report. *Arch Dis Child* 1972; 47: 674–675
- 11 Verderer H. Nasal CPAP has become an indispensable part of the primary treatment of newborns with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2007; 96: 482–484
- 12 Jensen EA, DeMauro SB, Kornhauser M et al. Effects of multiple ventilation courses and duration of mechanical ventilation on respiratory outcomes in extremely low-birth-weight infants. *JAMA Pediatr* 2015; 28: 1–7
- 13 Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child* 1959; 97: 517–523
- 14 Fujiwara T, Maeta H, Chida S et al. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980; 1: 55–59
- 15 Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD001456
- 16 Morley CJ, Davis PG, Doyle LW et al. COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008; 358: 700–708
- 17 SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1970–1979
- 18 Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A et al. Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* 2011; 128: e1069–1076
- 19 Verderer H, Agertoft L, Albertsen P et al. Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study. *Ugeskr Laeger* 1992; 154: 2136–2139
- 20 Verderer H, Robertson B, Greisen G et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 1051–1055
- 21 Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. Noninvasive ventilation with vs without early surfactant to prevent chronic lung disease in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 731–739
- 22 More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 901–908
- 23 Ten Centre Study Group. Ten centre trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. *BrMed J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 991–996
- 24 Dambeanu JM, Parmigiani S, Marinescu B et al. Use of surfactant for prevention of respiratory distress syndrome in newborn infants in spontaneous breathing. A randomized multicenter clinical pilot-study. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1997; 68: 39–45
- 25 Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT et al. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J Perinatol* 2004; 24: 360–365
- 26 Abdel-Latif ME, Osborn DA. Pharyngeal instillation of surfactant before the first breath for prevention of morbidity and mortality in preterm infants at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD008311
- 27 Brimacombe J, Gandini D, Keller C. The laryngeal mask airway for administration of surfactant in two neonates with respiratory distress syndrome. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 188–190
- 28 Trevisanuto D, Grazzina N, Ferrarese P et al. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2005; 87: 217–220
- 29 Micaglio M, Zanardo V, Ori C et al. ProSeal LMA for surfactant administration. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 91–92
- 30 Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ et al. Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: lessons from a pilot trial. *Am J Perinatol* 2013; 30: 201–206
- 31 Pinheiro JM, Santana-Rivas Q, Pezzano C. Randomized trial of laryngeal mask airway versus endotracheal intubation for surfactant delivery. *J Perinatol* 2016; 36: 196–201
- 32 Jorch G, Hartl H, Roth B et al. Surfactant aerosol treatment of respiratory distress syndrome in spontaneously breathing premature infants. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 222–224

- 33 Berggren E, Liljedahl M, Winbladh B et al. Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *ActaPaediatr* 2000; 89: 460–464
- 34 Minocchieri S, Berry CA, Pillow J. Nebulized surfactant for treatment of respiratory distress in the first hours of life: the CureNeb study. Abstract presented at: Annual Meeting of the Pediatric Academic Society. May 6, 2013; Washington, DC. Session 3500
- 35 Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C et al. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *PaediatrAnaesth* 2007; 17: 364–369
- 36 Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A et al. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F243–248
- 37 Ramos-Navarro C, Sánchez-Luna M, Zeballos-Sarrato S et al. Less invasive beractant administration in preterm infants: a pilot study. *Clinics (SaoPaulo)* 2016; 71: 128–134
- 38 Kribs A, Vierzig A, Hünseler C et al. Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants – a single centre four year experience. *ActaPaediatr* 2008; 97: 293–298
- 39 Kribs A, Härtel C, Kattner E et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multicenter data. *KlinPadiatr* 2010; 222: 13–17
- 40 Mehler K, Grimme J, Abele J et al. Outcome of extremely low gestational age newborns after introduction of a revised protocol to assist preterm infants in their transition to extrauterine life. *Acta Paediatr* 2012; 101: 1232–1239
- 41 Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F122–126
- 42 Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology* 2013; 103: 252–258
- 43 Aguar M, Cernada M, Brugada M et al. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. *Acta Paediatr* 2014; 103: e229–233
- 44 Canals Candela FJ, Vizcaíno Díaz C, FerrándezBerenguer MJ et al. Surfactant replacement therapy with a minimally invasive technique: Experience in a tertiary hospital. *AnPadiatr (Barc)* 2015; 28: pii: S1695 4033(15)00204-0
- 45 Göpel W, Kribs A, Härtel C et al. German Neonatal Network (GNN). Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *ActaPaediatr* 2015; 104: 241–246
- 46 Krajewski P, Chudzik A, Strzalko-Gloskowska B et al. Surfactant administration without intubation in preterm infants with respiratory distress syndrome – our experiences. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 1161–1164
- 47 Göpel W, Kribs A, Ziegler A et al. German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1627–1634
- 48 Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE et al. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013; 131: e502–509
- 49 Heidarzadeh M, Mirnia K, Hoseini MB et al. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial in Alzahra hospital. *Iran J Neonatol* 2013; 4: 5–9
- 50 NINSAPP Trial Investigators. Kribs A, Roll C, Göpel W et al. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 723–730
- 51 Mohammadzadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: Feasibility and outcome. *J Res Pharm Pract* 2015; 4: 31–36
- 52 Bao Y, Zhang G, Wu M et al. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC Pediatr* 2015; 15: 21
- 53 Porath M, Korp L, Wendrich D et al. Surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: neurodevelopmental outcome at early school age of infants \leq 27 weeks. *Acta Paediatr* 2011; 100: 352–359
- 54 Teig N, Weitkämper A, Rothermel J et al. Observational study on Less Invasive Surfactant Administration (LISA) in preterm infants < 29 weeks – short and long-term outcomes. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015; 219: 266–273

Für welches Thema
wünschen Sie sich einen
Fortbildungsartikel?

Schreiben Sie uns
Ihre Vorschläge an
nns@thieme.de

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Welches Kriterium gehört nicht zum Silverman-Score?

- A Stöhnen
- B Nasenflügeln
- C Zyanose
- D interkostale Einziehungen
- E Asynchronität von Thorax und Bauch

2

Welches Kriterium trägt nicht zur respiratorischen Insuffizienz des Frühgeborenen bei?

- A Surfactant-Mangel
- B geringe Dehnbarkeit der terminalen Atemwege
- C geringe Dehnbarkeit der Thoraxwand
- D hohe Dehnbarkeit der Thoraxwand
- E geringe respiratorische Oberfläche

3

Die Zufuhr von reinem Sauerstoff als Therapie des ANS des Frühgeborenen

- A ist eine harmlose und unschädliche Therapie.
- B ist die älteste Therapie zur Behandlung der respiratorischen Insuffizienz des Frühgeborenen.
- C gilt auch heute noch als Therapie der Wahl beim ANS des Frühgeborenen.
- D kann nicht zum Entstehen der Netzhauterkrankung des Frühgeborenen beitragen.
- E reduziert den oxidativen Stress in der postnatalen Anpassungsphase.

4

Die Anwendung eines CPAP beim ANS des Frühgeborenen

- A verhindert den endexpiratorischen Alveolarkollaps.
- B stabilisiert den Bronchialbaum.
- C vermindert das Risiko des Entstehens hyaliner Membranen.
- D gilt als adäquate primäre Therapie des ANS.
- E Alle Aussagen sind richtig.

5

Das ANS des Frühgeborenen

- A wird ausschließlich durch Surfactant-Mangel ausgelöst.
- B erfordert immer eine positive Druckbeatmung.
- C ist eine der Hauptursachen neonataler Morbidität und Mortalität.
- D ist nach einer Applikation von Surfactant sofort überwunden.
- E kann immer durch CPAP ausreichend behandelt werden.

6

Die Entwicklung von Surfactant-Präparaten als Medikament hat

- A erheblich zur Senkung der neonatalen Mortalität und Morbidität beigetragen.
- B die maschinelle Beatmung überflüssig gemacht.
- C die Behandlung mit CPAP vollständig verdrängt.
- D zur Beendigung jeglicher Diskussion über die optimale Therapie des ANS geführt.
- E zur Ausrottung der CLD des Frühgeborenen geführt.

CME-Fragen

Noninvasive Surfactant-Applikation (LISA) – Erkenntnisstand 2016

7

Bei der InSurE-Methode handelt es sich um

- A eine Art der wenig invasiven Surfactant-Applikation.
- B eine Art der Surfactant-Applikation unter Spontanatmung.
- C eine etablierte Standardmethode der Surfactant-Therapie.
- D die älteste Methode der Surfactant-Therapie.
- E eine Therapie, die vor allem bei extrem unreifen Frühgeborenen erfolgreich ist.

8

Die am weitesten verbreitete LISA-Methode ist die

- A Surfactant-Gabe in den Pharynx.
- B Applikation über einen dünnen endotrachealen Katheter.
- C Applikation über Larynxmaske.
- D Surfactant-Verneblung.
- E InSurE-Methode.

9

Die Applikation von Surfactant über eine dünne endotracheale Sonde

- A ist eine Maßnahme im Rahmen eines Maßnahmenpakets zur Beatmungsvermeidung.
- B sollte immer durch eine in der Intubation erfahrene Person durchgeführt werden.
- C senkt die Häufigkeit der Notwendigkeit der maschinellen Beatmung bei Frühgeborenen.
- D wird mit CPAP kombiniert.
- E Alle Antworten sind richtig.

10

Die Applikation von Surfactant über Larynxmaske

- A ist vor allem bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht über 1200 g untersucht.
- B ist die Therapie der Wahl bei reifen Neugeborenen mit respiratorischem Versagen.
- C gilt als Standardtherapie des ANS.
- D ist besonders für extrem unreife Frühgeborene geeignet.
- E kann immer die maschinelle Beatmung verhindern.