

Aus der Universitätsklinik für Kinderheilkunde und
Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde IV mit Poliklinik

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. F. Poets

**Praxis des Einsatzes von prä- und postnatalen
Steroiden und Surfactant an geburtshilflichen bzw.
neonatologischen Abteilungen in Baden-Württemberg**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Florian Beck

aus

Isny

2003

Dekan:	Professor Dr. C. D. Claussen
1. Berichterstatter:	Professor Dr. C. F. Poets
2. Berichterstatter:	Privatdozentin Dr. E. Neeser

Meinen Eltern Margot und Adalbert Beck

Inhaltsverzeichnis:

<u>Inhaltsverzeichnis:</u>		<u>3</u>
<u>1</u>	<u>Einleitung</u>	<u>8</u>
<u>2</u>	<u>Material und Methodik</u>	<u>10</u>
2.1	Datenerhebung	10
2.2	Erfassung der erhobenen Daten	11
2.3	Auswertung der Daten	12
<u>3</u>	<u>Ergebnisse</u>	<u>16</u>
3.1	Antenatale Corticosteroide	16
3.1.1	Frage 1: Protokoll für ANCS	17
3.1.2	Frage 2: Konsens über die Verwendung von ANCS	17
3.1.3	Frage 3: Gestationsalter	18
3.1.4	Frage 4: FLM- Tests	21
3.1.5	Frage 5: Indikationen (ANCS)	22
3.1.6	Frage 6: Zusätzliche Medikamente	24
3.1.7	Frage 7: Erwarteter Geburtstermin	26
3.1.8	Frage 8: Präparate (ANCS)	27
3.1.9	Frage 9. Dosisintervall (ANCS)	28
3.1.9.1	Dosisintervall	28
3.1.9.2	Einzel dosis	29
3.1.9.3	Gesamtdosis pro Behandlungszyklus	30
3.1.9.4	Gesamtdosis pro 24 Stunden	31
3.1.9.5	Dauer des Behandlungszyklusses	32
3.1.9.6	Dosis für Betamethason = „Ja“	33
3.1.9.7	Dosis für Dexamethason = „Ja“	34
3.1.9.8	Anzahl der Einzeldosen	35
3.1.10	Frage 10: Anzahl der Behandlungszyklen	36
3.1.11	Frage 11: Mehrere Behandlungszyklen	38
3.1.12	Frage 12: Mehrere Behandlungszyklen, Interval	39

3.1.13	Frage 13: Beendigung der Behandlung mit ANCS	40
3.1.14	Frage 14: Maximale Anzahl Behandlungszyklen	42
3.1.15	Frage 15: Mehrlinge	43
3.1.16	Frage 16: Anzahl Geburten (24.-32.Woche)	44
3.1.17	Frage 17: Anzahl Geburten (500-1500g)	45
3.1.18	Frage 18: Art und Status der Klinik	46
3.2	Surfactant und postnatale Steroide	48
3.2.1	Frage 1: Verwendung von Surfactant	48
3.2.2	Frage 2: Protokoll für Surfactant	48
3.2.3	Frage 3: Verwendung postnataler Steroide	49
3.2.4	Frage 4: Protokoll für postnatale Steroide	49
3.2.5	Frage 5: Präparate (Surfactant)	50
3.2.6	Frage 6: Regime der Surfactantgabe bei einem Gestationsalter von 24 - 27 SSW	51
3.2.7	Frage 7: Regime der Surfactantgabe bei einem Gestationsalter von 28 – 31 SSW	53
3.2.8	Frage 8: Regime der Surfactantgabe bei einem Gestationsalter >31 SSW)	55
3.2.9	Frage 9: CPAP	58
3.2.10	Frage 10: Beatmungsformen	59
3.2.11	Frage 11: Verwendung postnataler Steroide	61
3.2.12	Frage 12: Art und Dosis der postnatalen Steroide	62
3.2.13	Frage 13: Postnatale Steroide und FiO ₂	64
3.2.14	Frage 14: Beginn, Dauer	65
3.2.15	Frage 15: Art und Status der Klinik	67
3.2.16	Frage 16: Anzahl der Geburten	68
<u>4</u>	<u>Diskussion</u>	<u>69</u>
4.1	Antenatale Corticosteroide (ANCS)	69
4.1.1	Literatur	69
4.1.2	Vergleich mit den Ergebnissen der Befragung	72
4.2	Surfactant	76
4.2.1	Allgemeines	76

4.2.2	Präparat	76
4.2.3	Timing	77
4.2.4	Beatmung	78
4.3	Postnatale Corticosteroide (PCS)	79
4.3.1	Literatur	79
4.3.2	Vergleich mit den erhobenen Daten	80
4.3.3	Inhalativ verabreichte Steroide	81
4.4	Schlussfolgerung	82
<u>5</u>	<u>Zusammenfassung</u>	<u>83</u>
<u>6</u>	<u>Fragebogen</u>	<u>87</u>
<u>7</u>	<u>Abbildungen und Tabellen</u>	<u>95</u>
<u>8</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	<u>99</u>
<u>9</u>	<u>Danksagung</u>	<u>102</u>
<u>10</u>	<u>Lebenslauf</u>	<u>103</u>

Liste der Verwendeten Abkürzungen:

ANCS	Antenatal Corticosteroids
CLD	Chronic Lung Disease
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CPPV	Continuous Positive Pressure Ventilation
FLM	Fetal Lung Maturity
HFV	High Frequency Ventilation
HFOV	High Frequency Oscillatory Ventilation
IPPV	Intermittent Positive Pressure Ventilation
ICH	Intra Cerebral Haemorrhage
IUGR	Intra Uterine Growth Retardation
IVH	Intraventricular Haemorrhage
“N”	No
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
NW	Nebenwirkung
PCS	Postnatal Corticosteroids
PROM	Preterm Rupture Of Membranes
RDS	Respiratory Distress Syndrome
RCT	Randomized Controlled Trial
SIH	Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
SIMV	Synchronous Intermittent Mandatory Ventilation
SIPPV	Synchronous Intermittent Positive Pressure Ventilation
SSW	Schwangerschaftswochen
TRH	Thyreotropin Releasing Hormone
VLBW	Very Low Birth Weight
VLGA	Very Low Gestational Age
“Y”	Yes

Begriffsdefinition:

Der im Fragebogen verwendete Begriff „Rescue“ im Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Surfactantgabe bereitet bei der Übersetzung ins Deutsche Schwierigkeiten. Er wird deshalb nicht übersetzt. Gemeint ist damit die Gabe unmittelbar nach Etablierung des Atemnotsyndroms.

1 Einleitung

Das Atemnotsyndrom (RDS) des Frühgeborenen ist eines der Hauptprobleme der Neonatalmedizin. Bis zu 1% aller Neugeborenen erkranken an dieser pulmonalen Störung. Noch Anfang der achtziger Jahre verstarben in Deutschland ca. 1500 Neugeborene pro Jahr an den unmittelbaren Komplikationen des Atemnotsyndroms. Ohne entsprechende präventive Maßnahmen entwickeln 60% der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 30 Wochen ein Atemnotsyndrom [1].

Seither wurden enorme Fortschritte in der Behandlung Frühgeborener gemacht, vor allem bei den pharmakologischen Ansätzen zur Behandlung der Unreife der fetalen Lunge:

- Präventiv als pränatale Induktion der Lungenreife durch die Gabe von Corticosteroiden (ANCS) bei durch Frühgeburtlichkeit bedrohten Schwangerschaften.
- Postnatal als ursächliche Therapie durch die, je nach Gestationsalter prophylaktische oder therapeutische Gabe von Surfactant zur Akutbehandlung des RDS.
- Durch den Einsatz von postnatalen Corticosteroiden (PCS) zur Therapie der Chronic Lung Disease.

Mittlerweile existiert eine Fülle von randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien (RCT) und von Metaanalysen, welche die Wirksamkeit dieser Behandlungsformen überprüft haben und aus denen konkrete Therapieempfehlungen hervorgegangen sind.

Doch bislang war unklar, inwieweit diese Therapieempfehlungen Eingang in die Politik der Kliniken bei der Behandlung von Frühgeborenen gefunden haben.

Das Ziel der Umfrage ist es, herauszufinden, welche Strategie an den einzelnen Kliniken bezüglich der Anwendung prä- und postnataler Steroide

und Surfactant, zur Prävention bzw. Behandlung des Atemnotsyndroms des Frühgeborenen verfolgt wird und dies mit den bestehenden Empfehlungen zu vergleichen.

2 Material und Methodik

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer europäischen, von der EU unterstützten Untersuchung, die sich mit der Prävention und Therapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener beschäftigt: EURAIL, **Europe against Immature Lung** (BMH 4-98-3658).

Das Ziel dieser Untersuchung ist es, in den Ländern Europas die jeweiligen Konzepte zur Prävention und Therapie des RDS zu erheben. Hierzu wurden standardisierte Fragebögen, die von der EURAIL- Arbeitsgruppe erstellt worden waren (siehe Seite 87ff), an geburtshilfliche und neonatologische Einheiten einer repräsentativen Region (mindestens 40.000 Geburten/ Jahr) eines jeden Landes versandt, in unserem Fall Südwestdeutschland.

Für die vorliegende Arbeit wurde darüber hinaus versucht, alle geburtshilflichen und neonatologischen Einheiten in Baden-Württemberg in eine erweiterte Untersuchung einzubinden (108.000 Geburten 1999 [2]). Es wurde wieder der von EURAIL erstellte und benutzte Fragebogen in unveränderter Form verwendet (siehe Seite 87ff).

2.1 Datenerhebung

Um eine Vollständigkeit der Klinikadressen zu erreichen, wurden zwei Quellen herangezogen: Auf Anfrage wurde vom Sozialministerium Baden-Württemberg eine Liste aller Krankenhäuser mit gynäkologischen/ geburtshilflichen Fachabteilungen in Baden-Württemberg [3] zur Verfügung gestellt.

Als zweite Quelle wurden Veröffentlichungen [4,5] des wissenschaftlichen Dienstes der Fa. Nestlé® verwendet. Die Listen wurden gegeneinander abgeglichen. Die endgültige Adressenliste enthielt 131 gynäkologisch/ geburtshilfliche und 30 pädiatrische Einrichtungen.

Die Fragebogen wurden mit einem Index versehen (G für Germany, A für ANCS oder S für Surfactant und laufende Nummer, z.B. GA029) und mit einem Anschreiben an die Chefärzte bzw. die Belegärzte der jeweiligen

Abteilungen unter dem Angebot der Rücksendung ohne Absender verschickt. Die Rücksendungen wurde von einer dritten, unabhängigen Person mit der Adressenliste abgeglichen und die Fragebogen anschließend vor der Auswertung anonymisiert. Wenn ein Fragebogen bis zwei Wochen nach der im Anschreiben genannten Frist nicht zurück war, fand eine telefonische Rückfrage statt, mit dem Angebot, den Fragebogen erneut per Fax oder Post zuzustellen. Wurde dieses Angebot nicht angenommen, so wurde nach dem Grund der Nichtteilnahme gefragt.

Die ersten Fragebogen wurden am 15.09.1999 verschickt. Die letzte Rücksendung wurde am 31.03.2000 erhalten. Von den 131 versandten Fragebogen an gynäkologisch/ geburtshilfliche Einrichtungen wurden 83 (63,4%) ausgefüllt zurückgesandt, von den 30 an Kinderkliniken versandten, kamen alle 30 (100,0%) ausgefüllt zurück.

2.2 Erfassung der erhobenen Daten

Zur Erfassung und statistischen Auswertung der Daten wurde die Software „Epi Info, Version 6.04b“ [6] verwendet.

Zu dieser Software wurde von der oben genannten Arbeitsgruppe EURAIL den Fragebogen äquivalente Formulare zur Dateneingabe zur Verfügung gestellt, die noch einige Fehler aufwiesen. Die Fehler wurden der Arbeitsgruppe mitgeteilt und anschließend selbst korrigiert. Außerdem wurden weiter Änderungen vorgenommen, um Dosisangaben richtig und zusätzliche Freitexteingaben besser erfassen zu können. Auf diesen Punkt wird weiter unten noch genauer eingegangen.

Die Daten wurden in zwei zeitlich getrennten Arbeitsschritten zweimal vollständig eingegeben und die Eingaben anschließend per Software verglichen. Bestand eine Diskrepanz zwischen den beiden Eingaben, so wurde die Eingabe anhand des Fragebogens kontrolliert. Anschließend wurde der Datensatz davon unabhängig noch einmal eingegeben und der Vergleich mit dem korrigierten und dem neu eingegebenen wiederholt. Dies

wurde so lange durchgeführt, bis beide Eingaben identisch und folglich die Daten korrekt übernommen waren.

2.3 Auswertung der Daten

Für jedes Merkmal wurde zunächst eine Häufigkeitstabelle erstellt. Bei numerischen Daten wurden zusätzlich Minimum, 25. Perzentile, Median, 75. Perzentile und Maximum bestimmt.

Für einige Merkmale bzw. Merkmalsgruppen wurden weiterreichende Berechnungen bzw. Umformungen notwendig, auf die im weiteren kurz eingegangen werden soll.

- Seite 18, Frage 3: Gestationsalter, 3.1.3: Die Merkmale minimales und maximales Gestationsalter (MINAGE, MAXAGE {in Tagen}) wurde berechnet aus den Merkmalen MINWEEK, MINDAY, MAXWEEK, MAXDAY {in Wochen + Tagen} nach den Formeln

$$MINAGE = MINWEEK \times 7 + MINDAY$$

$$MAXAGE = MAXWEEK \times 7 + MAXDAY$$

- Seite 30, Gesamtdosis pro Behandlungszyklus, 3.1.9.3: Aus den Merkmalen Einzeldosis (DOSE) und Anzahl der Einzeldosen (TOTNB) wurde die Gesamtdosis pro Behandlungszyklus (TOTDOSE) errechnet:

$$TOTDOSE = DOSE \times TOTNB$$

- Seite 31, Gesamtdosis pro 24 Stunden, 3.1.9.4: Das Merkmal Gesamtdosis pro 24 Stunden (DAYDOSE) wurde aus der Einzeldosis (DOSE) und den Dosisintervallen (EVERY24H, EVERY12H, EVERY8H, EVERY6H) errechnet:

$$IFEVERY6H = "Y" THEN DAYDOSE = DOSE \times 4 ELSE$$

$$IFEVERY8H = "Y" THEN DAYDOSE = DOSE \times 3 ELSE$$

$$IFEVERY12H = "Y" THEN DAYDOSE = DOSE \times 2 ELSE$$

IFEVERY24H ="Y" THEN DAYDOSE = DOSE

- Seite 32, Dauer des Behandlungszyklusses, 3.1.9.5: Die Dauer des Behandlungszyklusses (DUR {für duration} in Stunden) wurde aus der Anzahl der Einzeldosen (TOTNB {für total number}) und dem Intervall (EVERY6H, EVERY8H, EVERY12H, EVERY24H) berechnet.

IFEVERY6H ="Y" THEN DUR = TOTNB×6 ELSE

IFEVERY8H ="Y" THEN DUR = TOTNB×8 ELSE

IFEVERY12H ="Y" THEN DUR = TOTNB×12 ELSE

IFEVERY24H ="Y" THEN DUR = TOTNB×24

- Seite 33, Dosis für Betamethason = „Ja“, 3.1.9.6: Für die Angaben in diesem Abschnitt wurden durch eine Abfrage nur diejenigen Datensätze herangezogen, die Betamethason (BETAMETHASON) bejaht hatten:

SELECT BETAMETHASON ="Y"

- Seite 34, Dosis für Dexamethason = „Ja“, 3.1.9.7: Für die Angaben in diesem Abschnitt wurden durch eine Abfrage nur diejenigen Datensätze herangezogen, die Dexamethason (DEXAMETHASON) bejaht hatten:

SELECT DEXAMETHASON ="Y"

- Seite 37, Tabelle 31, Andere Bedingungen um mehr als einen Behandlungszyklus ANCS zu geben: Hier wurde schon bei der Dateneingabe eine Kategorisierung vorgenommen, indem synonyme Begriffe durch einen einheitlichen Ausdruck ersetzt wurden. Beispiele:
 1. Placenta Praevia = Pl. Praev., placenta praev.,...
 2. Persistence of SIH = anhaltender, schwangerschaftsinduzierter Hypertonus der Mutter, Anhalten von SIH
- Seite 45, Summe der Neugeborenen pro Jahr mit einem Geburtsgewicht zwischen 500g und 1500g über alle Teilnehmer der Studie, 3.1.17: Die

Summe der Neugeborenen pro Jahr mit einem Geburtsgewicht zwischen 500g und 1500g für die ganze Studie (DEL5001500) {DEL→delivery} wurde als Summe der Anzahl der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 500g und 1500g (N5001500) pro Jahr und Datensatz berechnet:

$$DEL5001500 = \sum_{n=1}^{n=83} N5001500$$

- Seite 47, Summe Geburten pro Jahr über alle Teilnehmer der Studie, 3.1.18: Die Summe der Geburten pro Jahr über alle Datensätze (DELYEAR) wurde als Summe der Geburten pro Jahr (NBDEL) berechnet:

$$DELYEAR = \sum_{n=1}^{n=83} NBDEL$$

- Seite 51, Frage 6: Regime der Surfactantgabe bei einem Gestationsalter von 24 - 27 SSW, 3.2.6: Für die Angaben zum Sauerstoffbedarf (Tabelle 55) wurden durch eine Abfrage nur diejenigen Datensätze herangezogen, die „zur Rettung“ (RESCUE) bejaht hatten.

SELECT RESCUE ="Y"

- Seite 53, Frage 7: Regime der Surfactantgabe bei einem Gestationsalter von 28 – 31 SSW, 3.2.7: Für die Angaben zum Sauerstoffbedarf (Tabelle 57) wurden durch eine Abfrage nur diejenigen Datensätze herangezogen, die „zur Rettung“ (RESCUE01) bejaht hatten.

SELECT RESCUE01 ="Y"

- Seite 55, Frage 8: Regime der Surfactantgabe bei einem Gestationsalter >31 SSW), 3.2.8: Für die Angaben zum Sauerstoffbedarf (Tabelle 59) wurden durch eine Abfrage nur diejenigen Datensätze herangezogen, die „zur Rettung“ (RESCUE02) bejaht hatten.

SELECT RESCUE02 ="Y"

- Seite 60, Tabelle 63: Absolute und prozentuale Häufigkeit der einzelnen Beatmungsformen über alle : Hier wurden die Angaben zum Merkmal „prozentualer Anteil“ der einzelnen Beatmungsformen (CPAP01, IPPV01, HFV01, OTHERFOR01) jeweils über alle Einrichtungen aufsummiert, um den Anteil der Beatmungsformen über die gesamte Studie zu erfassen.
- Seite 68, Summe der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 24 bis 27 Wochen pro Jahr über alle Teilnehmer der Studie: Die Summe der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 24 bis 27 Wochen pro Jahr über alle Datensätze (DEL2427) wurde als Summe der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 24 bis 27 Wochen pro Jahr (AG2427) berechnet:

$$DEL2427 = \sum_{n=1}^{n=30} AG2427$$

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die statistischen Ergebnisse der Erhebungen präsentiert. Sie werden im Text, tabellarisch und/oder graphisch dargestellt. Diese Darstellung gliedert sich in zwei Gruppen:

- Antenatale Corticosteroide (3.1)
- Surfactant und Postnatale Steroide (3.2)

Die Nummerierung der Fragen ist mit der auf dem entsprechenden Fragebogen identisch. Zuerst ist die Frage im englischen Originaltext und anschließend in deutscher Übersetzung angegeben. Darauf folgt die Darstellung der Antwort(en).

3.1 Antenatale Corticosteroide

83 der 131 Einrichtungen (63,4%), an die der Fragebogen versandt worden war, haben diesen ausgefüllt zurück geschickt.

Bei der telefonischen Rückfrage bei den Teilnehmern, die den Fragebogen nicht fristgerecht zurückgesandt hatten, wurden von diesen im wesentlichen drei Gründe für die Nichtteilnahme angegeben:

- „Da wir Risikoschwangere generell an ein Zentrum überweisen, ist diese Untersuchung für uns nicht relevant.“
- Mangelndes Interesse am Thema der Untersuchung
- Mangelndes Interesse, überhaupt an wissenschaftlichen Untersuchungen teilzunehmen.

Die Fragen 1 bis 18 des Fragebogens „SURVEY: Use the Antenatal Corticosteroids (ANCS) in Preterm Labor“ beziehen sich auf ANCS. (Abbildung 3 - Abbildung 6; Seite 87 – Seite 90)

3.1.1 Frage 1: Protokoll für ANCS

Is there a written protocol on the use of ANCS in your hospital?

Gibt es ein schriftliches Protokoll über den Gebrauch von ANCS in ihrem Krankenhaus?

Antwort:

49 von 83 der Befragten (59,0%) gaben an, dass es in ihrem Krankenhaus ein schriftliches Protokoll gibt. In den anderen 34 Krankenhäusern gibt es kein schriftliches Protokoll. (Tabelle 1)

	Ja	Nein	Miss. Val.	Gesamt
Schriftliches Protokoll	49 (59,0%)	34 (41,0%)	0 (0,0%)	83 (100,0%)

Tabelle 1: Schriftliches Protokoll über den Gebrauch von ANCS

3.1.2 Frage 2: Konsens über die Verwendung von ANCS

If no, is there a general agreement among the staff on the use of ANCS ?

Wenn nein, gibt es einen Konsens unter dem Personal über den Gebrauch von ANCS ?

Antwort:

Von den 34, die in Frage 1 mit Nein geantwortet hatten, gaben 33 (97,1%) an, dass es einen Konsens gibt, wie ANCS zu verwenden sind; nur ein Befragter (2,9%) verneinte dies. (Tabelle 2)

	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Konsens	33 (97,1%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	34 (100,0%)

Tabelle 2: Konsens über den Gebrauch von ANCS

Aus Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammen geht hervor, dass nur ein Teilnehmer weder ein Protokoll, noch einen Konsens zum Gebrauch von ANCS hat. 82 von 83 Teilnehmern (98,8%) haben also mindestens eins von beidem.

3.1.3 Frage 3: Gestationsalter

Which gestational age group(s) do you treat ?

In welchem Gestationsalter behandeln sie?

- minimum age: weeks, days; minimales Alter: Wochen, Tage
- maximum age: weeks, days; maximales Alter: Wochen, Tage

Antwort

Die Verteilung des **minimalen** Gestationsalters bei Behandlungsbeginn ist in Tabelle 3 und 4 dargestellt. Tabelle 3 zeigt die Verteilung im einzelnen. Dabei liegt der Schwerpunkt mit 32 der Befragten (38,6%) auf 24 Wochen. Immerhin 12 Teilnehmer (14,5%) geben ein Alter unter 24 Wochen an. Zusammen mit Tabelle 4 zeigt sich, dass die Mehrzahl das Gestationsalter für den Behandlungsbeginn zwischen 24 und 26 Wochen angibt.

Die Verteilung des **maximalen** Gestationsalters bei Behandlungsbeginn ist in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt. Tabelle 5 zeigt die Verteilung im einzelnen. Dabei liegt der Schwerpunkt mit 34 von 83 Befragten (41,0%) auf 34 Wochen. 13 Teilnehmer (15,7%) geben das maximale Alter für den Behandlungsbeginn mit größer/gleich 36 Wochen an. Zusammen mit Tabelle 6 zeigt sich, dass die Mehrzahl das maximale Gestationsalter für den Behandlungsbeginn zwischen 34 und 35 Wochen angibt.

Gestationsalter in		Häufigkeit	prozentual
Tagen	Wochen + Tagen		
140	20	1	1,2%
154	22	1	1,2%
155	22 +1	1	1,2%
161	23	8	9,6%
166	23 +5	1	1,2%
168	24	32	38,6%
169	24 +1	1	1,2%
172	24 +4	1	1,2%
174	24 +6	1	1,2%
175	25	15	18,1%
176	25 +1	1	1,2%
182	26	11	13,3%
189	27	3	3,6%
196	28	4	4,8%
202	28 +6	1	1,2%
210	30	1	1,2%

Tabelle 3: **Minimales** Gestationsalter für den Beginn der Behandlung mit ANCS

Perzentilen	Tage	Wochen +Tage
Minimum	140	20
25. Perzentile	168	24
Median	168	24
75. Perzentile	176	25+1
Maximum	210	30

Tabelle 4: Quartilenverteilung zu **minimales** Gestationsalter für den Beginn der Behandlung mit ANCS

Gestationsalter in		Häufigkeit	prozentual
Tagen	Wochen +Tagen		
217	31	1	1,2%
229	32 +5	1	1,2%
231	33	3	3,6%
235	33 +4	1	1,2%
237	33 +6	5	6,0%
238	34	34	41,0%
244	34 + 6	6	7,2%
245	35	15	18,1%
251	35 +6	4	4,8%
252	36	8	9,6%
258	36 +6	1	1,2%
265	37 +6	1	1,2%
280	40	1	1,2%
294	42	1	1,2%
301	43	1	1,2%

Tabelle 5: **Maximales** Gestationsalter für den Beginn der Behandlung mit ANCS

Perzentile	Tage	Wochen +Tage
Minimum	217	31
25. Perzentile	238	34
Median	238	34
75. Perzentile	245	35
Maximum	301	43

Tabelle 6: Quartilenverteilung zu **maximales** Gestationsalter für den Beginn der Behandlung mit ANCS

3.1.4 Frage 4: FLM- Tests

Do you use fetal lung maturity (FLM) Tests before ANCS?

Verwenden sie Fetal Lung Maturity (FLM) Tests vor der ANCS- Gabe?

- L/S Ratio
- Shake test
- Fluorescence polarisation
- Lumadex
- Lamellar Bodies
- Other tests; andere Tests

Antwort:

7 von 83 der Befragten (8,4%) geben an, dass sie FLM- Tests vor der ANCS- Gabe durchführen. 76 (91,6%) verneinen dies. (Tabelle 7)

	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
FLM- Tests	7 (8,4%)	76 (91,6%)	0 (0,0%)	83 (100,0%)

Tabelle 7: FLM- Test vor der Gabe von ANCS

Bei der Aufschlüsselung der einzelnen Tests gaben alle 7, die FLM- Tests verwenden an, die L/S Ratio zu bestimmen, 1 gab an, auch den Shake- Test durchzuführen. Die anderen Tests werden nicht durchgeführt. (Tabelle 8)

Test	Häufigkeit	prozentual
L/S- Ratio	7	100,0%
Shake- Test	1	14,3%
Fluorescence Polarisation	0	0,0%
Lumadex	0	0,0%
Lamellar Bodies	0	0,0%
Andere Tests	0	0,0%
Gesamt	7	100,0%

Tabelle 8: FLM- Tests im Einzelnen

3.1.5 Frage 5: Indikationen (ANCS)

Do you give ANCS to the mother in the presence of:

Geben sie der Mutter ANCS bei:

- Preterm premature rupture of membranes; Vorzeitigem Blasensprung in der Frühgeborenen- Periode
- Suspected intrauterine infections; Verdacht auf Intrauterine Infektion
- Maternal chronic hypertension or pregnancy induced hypertension; chronischem Hypertonus der Mutter oder schwangerschaftsinduziertem Hypertonus
- Diabetes controlled by diet; mit Diät behandelten Diabetes
- Diabetes controlled by insulin; mit Insulin behandelten Diabetes
- Multiple pregnancy; Mehrlingsschwangerschaft
- IUGR; Intrauterine Wachstumsverzögerung
- Antepartum haemorrhage; vorzeitige vorgeburtliche Blutungen
- Placenta previa without haemorrhage; Plazenta praevia ohne Blutungen

Antwort:

Bei Vorzeitigem Blasensprung in der Frühgeborenen- Periode geben 76 von 83 Befragten (91,6%) ANCS.

Besteht der Verdacht auf eine Intrauterine Infektion, verordnen 28 (33,7%) ANCS.

Bei chronischem Hypertonus der Mutter oder SIH geben 68 (81,9%) ANCS.

Besteht ein durch Diät eingestellter Diabetes, verordnen 54 (65,1%) ANCS.

Bei durch Insulin eingestelltem Diabetes geben 44 (53,0%) ANCS.

Besteht eine Mehrlingsschwangerschaft, verordnen 60 der 83 Befragten (72,3%) ANCS.

Bei IUGR geben 66 (79,5%) ANCS. Beim Auftreten vorzeitiger Blutungen verordnen 66 (79,5%) der Befragten ANCS.

Bei Placenta Praevia ohne Blutungen geben 60 (72,3%) ANCS. (Tabelle 9)

Diagnose	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Vorzeitiger Blasensprung	76 (91,6%)	7 (8,4%)	0 (0,0%)	83 (100,0%)
V.a. Intrauterinen Infekt	28 (33,7%)	54 (65,1%)	1 (1,2%)	83 (100,0%)
Chronischer Hypertonus / SIH	68 (81,9%)	14 (16,9%)	1 (1,2%)	83 (100,0%)
Diabetes – Diät	54 (65,1%)	28 (33,7%)	1 (1,2%)	83 (100,0%)
Diabetes – Insulin	44 (53,0%)	38 (45,8%)	1 (1,2%)	83 (100,0%)
Mehrlingsschwangerschaft	60 (72,3%)	19 (22,9%)	4 (4,8%)	83 (100,0%)
IUGR	66 (79,5%)	12 (14,5%)	5 (6,0%)	83 (100,0%)
Vorzeitige Blutung	66 (79,5%)	17 (20,5%)	0 (0,0%)	83 (100,0%)
Plazenta Praevia ohne Blutung	60 (72,3%)	21 (25,3%)	2 (2,4%)	83 (100,0%)

Tabelle 9: ANCS - Indikation bei...

3.1.6 Frage 6: Zusätzliche Medikamente

Do you use any drug in addition to ANCS ?

Verwenden sie neben ANCS noch andere Medikamente?

- Inhibitors of uterine activity; Inhibitoren der Uterusaktivität
 - Betastimulants; Betasympathomimetika
 - Aminophylline; Aminophylline
 - Calcium channel blockers; Calciumkanalblocker
 - Prostaglandin Inhibitors; Prostaglandin- Inhibitoren
- TRH
- Inositol
- Ambroxol
- other drugs; andere Medikamente

Antwort:

Die Verordnung weiterer Medikamente ist in Tabelle 10 dargestellt. 68 Befragte (81,9%) geben Betasympathomimetika . Aminophyllin wird von 5 (6,0%) verordnet. Calciumkanalblocker wird von 11 Teilnehmern (13,3%) gegeben. TRH wird gar nicht verwendet, Inositol von einem Teilnehmer (1,2%). 17 Befragte (20,5%) halten Ambroxol für indiziert.

Neben den im Fragebogen aufgeführten Medikamenten wurden noch Magnesium (7 Teilnehmer (8,4%)), Glenbuterol und Antibiotika angegeben. (Tabelle 11)

Medikament	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Betasymphathomimetika	68 (81,9%)	15 (18,1%)	0 (0,0%)	83 (100,0%)
Aminophylin	5 (6,0%)	70 (84,3%)	8 (9,6%)	83 (100,0%)
Calciumkanalblocker	11 (13,3%)	65 (78,3%)	7 (8,4%)	83 (100,0%)
Prostaglandin- Inhibitoren	6 (7,2%)	69 (83,1%)	8 (9,6%)	83 (100,0%)
TRH	0 (0,0%)	71 (85,5%)	12 (14,5%)	83 (100,0%)
Inositol	1 (1,2%)	70 (84,3%)	12 (14,5%)	83 (100,0%)
Ambroxol	17 (20,5%)	57 (68,7%)	9 (10,8%)	83 (100,0%)
Andere	10 (12,0%)	72 (86,7%)	1 (1,2%)	83 (100,0%)

Tabelle 10: Zusätzliche Medikamente neben ANCS

Andere Medikamente	Häufigkeit	prozentual
Magnesium	7	8,4%
Glenbuterol	1	1,2%
Antibiotika	1	1,2%

Tabelle 11: Weitere Medikamente neben ANCS

3.1.7 Frage 7: Erwarteter Geburtstermin

Would you give ANCS to the mother if you expect delivery to occur within;

Verordnen sie ANCS wenn sie die Geburt erwarten in

- less than 6h; weniger als 6 Stunden
- between 6-12h; 6 bis 12 Stunden
- between 13-24h; 13 bis 24 Stunden
- between 25-48h; 25 bis 48 Stunden
- more than 48h; mehr als 48 Stunden

Antwort:

Die Verordnung von ANCS, abhängig vom erwarteten Geburtstermin, ist aus Tabelle 12 zu entnehmen. Der Schwerpunkt liegt bei 25 bis 48 Stunden (91,6%). Bei weniger als 6 Stunden geben immerhin noch 34,9% ANCS. Abbildung 1 verdeutlicht dies.

Zeitraum	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Weniger als 6 Stunden	29 (34,9%)	48 (57,8%)	6 (7,2%)	83 (100,0%)
6 bis 12 Stunden	53 (63,9%)	25 (30,1%)	5 (6,0%)	83 (100,0%)
13 bis 24 Stunden	69 (83,1%)	9 (10,8%)	5 (6,0%)	83 (100,0%)
25 bis 48 Stunden	76 (91,6%)	2 (2,4%)	5 (6,0%)	83 (100,0%)
Mehr als 48 Stunden	74 (89,2%)	3 (3,6%)	6 (7,2%)	83 (100,0%)

Tabelle 12: Einsatz von ANCS, abhängig von der geschätzten Zeit bis zur Geburt

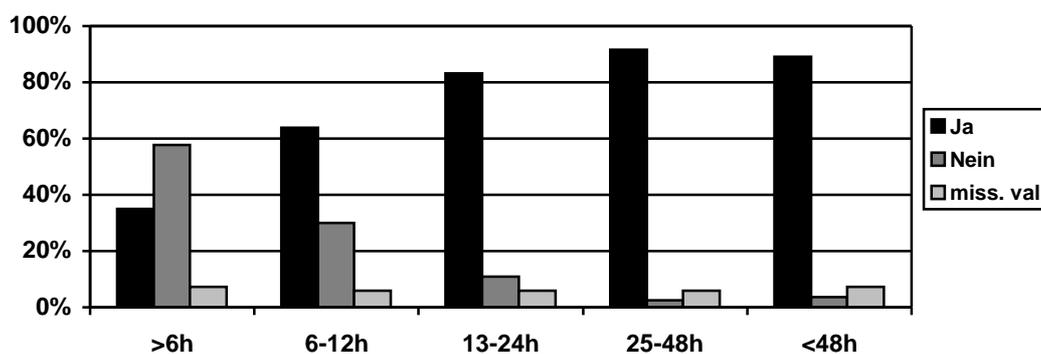


Abbildung 1: Einsatz von ANCS, abhängig von der geschätzten Zeit bis zur Geburt.

3.1.8 Frage 8: Präparate (ANCS)

Which steroid do you most commonly use (several responses possible)?

Welches Steroid benutzen sie meistens (Mehrfachnennung möglich)?

- Betamethasone
- Dexamethasone
- other steroids; andere Steroide

Antwort:

Von 67 Teilnehmern (80,7%) wird Betamethason verwendet. Dexamethason verwenden 12 (14,5%). Ein Befragter gibt unter „Andere Steroide“ Prednisolon an. (Tabelle 13)

Medikament	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	3	3,6%
Betamethason	67	80,7%
Dexamethason	12	14,5%
Andere = Prednisolon	1	1,2%
Gesamt	83	100,0%

Tabelle 13: Benutzte Steroide

3.1.9 Frage 9. Dosisintervall (ANCS)

What dose and dosage interval do you use per course?

Welche Dosis und welches Dosisintervall verwenden sie?

- Dose (mg); Dosis (mg)
- Interval (several responses possible); Intervall (Mehrfachnennung möglich)
 - every 6h; alle 6 Stunden
 - every 8h; alle 8 Stunden
 - every 12h; alle 12 Stunden
 - every 24h; alle 24 Stunden
- Total number of doses per course; Anzahl der Einzelsoden pro Behandlungszyklus

Antwort:

Die Ergebnisse werden im Einzelnen in den Punkten 3.1.9.1 bis 3.1.9.8 gegliedert.

3.1.9.1 Dosisintervall

Beim Dosisintervall liegt der Schwerpunkt eindeutig auf 24 Stunden (61,4%).

Nur 4 Teilnehmer (4,8%) geben ANCS mehr als zwei mal täglich. (Tabelle 14)

Dosisintervall	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	4	4,8%
6 Stunden	2	2,4%
8 Stunden	2	2,4%
12 Stunden	25	30,1%
24 Stunden	51	61,4%
Gesamt	83	100,0%

Tabelle 14: Dosisintervall

3.1.9.2 Einzeldosis

Die Angaben zur Einzeldosis zeigen eine große Streubreite (4mg – 25mg), wobei sich der Hauptteil zwischen 4mg und 12mg bewegt. (Tabelle 15, Tabelle 16)

Einzeldosis	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	4	4,8%
4 mg	23	27,7%
6 mg	2	2,4%
7 mg	3	3,6%
8 mg	27	32,5%
12 mg	18	21,7%
14 mg	2	2,4%
16 mg	2	2,4%
24 mg	1	1,2%
25 mg	1	1,2%
Gesamt	83	100,0%

Tabelle 15: Einzeldosis

Perzentile	Dosis
Minimum	4 mg
25. Perzentile	4 mg
Median	8 mg
75. Perzentile	12 mg
Maximum	25 mg

Tabelle 16: Quartilenverteilung zu Einzeldosis

3.1.9.3 Gesamtdosis pro Behandlungszyklus

Nach Berechnung der Gesamtdosis pro Behandlungszyklus zeigt sich eine noch größere Streubreite als bei der Einzeldosis (6mg – 56mg). Allerdings finden sich 65,9% zwischen 16mg und 24mg. (Tabelle 17, Tabelle 18)

Gesamtdosis	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	14	16,7%
6 mg	1	1,2%
8 mg	5	6,0%
12 mg	4	4,8%
16 mg	34	41,0%
21 mg	2	2,4%
24 mg	17	20,5%
28 mg	1	1,2%
32 mg	2	2,4%
36 mg	1	1,2%
48 mg	1	1,2%
56 mg	1	1,2%
Gesamt	83	100,0%

Tabelle 17: Gesamtdosis pro Behandlungszyklus

Perzentile	Dosis
Minimum	6 mg
25. Perzentile	16 mg
Median	16 mg
75. Perzentile	24 mg
Maximum	56 mg

Tabelle 18: Quartilenverteilung zu Gesamtdosis pro Behandlungszyklus

3.1.9.4 Gesamtdosis pro 24 Stunden

Auch bei der Tagesdosis ist die Streuung groß (4mg – 50mg), aber auch hier findet sich ein großer Teil (71,0%) in einem relativ engen Bereich zwischen 8mg und 16mg. (Tabelle 19, Tabelle 20)

Gesamtdosis	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	6	7,2%
4 mg	7	8,4%
6 mg	2	2,4%
7 mg	2	2,4%
8 mg	31	37,3%
12 mg	16	19,3%
14 mg	1	1,2%
16 mg	11	13,2%
21 mg	1	1,2%
24 mg	4	4,8%
28 mg	1	1,2%
50 mg	1	1,2%
Gesamt	83	100,0%

Tabelle 19: Gesamtdosis pro 24 Stunden

Perzentile	Dosis
Minimum	4 mg
25. Perzentile	8 mg
Median	8 mg
75. Perzentile	12 mg
Maximum	50 mg

Tabelle 20: Quartilenverteilung zu Gesamtdosis pro 24 Stunden

3.1.9.5 Dauer des Behandlungszyklusses

Die Dauer des Behandlungszyklusses liegt meist bei 48 Stunden (69,0%). 12 der 83 Teilnehmer (14,5%) geben ANCS nur für 24 Stunden. 12 (14,5%) machten bei der Anzahl der Einzeldosen keine Angabe, sodass sich auch für die daraus berechnete variable Dauer des Behandlungszyklusses Missing Value ergibt (Tabelle 21). Sowohl der Median, wie auch die 25. und 75. Perzentile liegen bei 48 Stunden (Tabelle 22).

Dauer in Stunden	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	12	14,5%
24	12	14,5%
36	3	3,6%
48	49	59,0%
72	5	6,0%
96	1	1,2%
192	1	1,2%
Gesamt	83	100,0%

Tabelle 21: Dauer des Behandlungszyklusses

Perzentile	Dauer in Stunden
Minimum	24
25. Perzentile	48
Median	48
75. Perzentile	48
Maximum	192

Tabelle 22: Quartilenverteilung zu Dauer des Behandlungszyklusses

Im folgenden werden die Dosierungen für Betamethason und Dexamethason getrennt tabellarisch aufgeführt. Für beide Stoffe ergibt sich der selbe Median von 8mg, wobei die Streuung bei Betamethason etwas breiter ist. (Tabelle 23, Tabelle 24, Tabelle 25, Tabelle 26)

3.1.9.6 Dosis für Betamethason = „Ja“

Dosis	Häufigkeit	prozentual
Miss. val.	20	24,1%
4 mg	19	22,9%
6 mg	2	2,4%
7 mg	2	2,4%
8 mg	21	25,3%
12 mg	15	18,1%
14 mg	2	2,4%
16 mg	1	1,2%
24 mg	1	1,2%
Gesamt	83	100,0%

Tabelle 23: Einzeldosis für Betamethason = „Ja“

Perzentile	Dosis
Minimum	4 mg
25. Perzentile	4 mg
Median	8 mg
75. Perzentile	12 mg
Maximum	24 mg

Tabelle 24: Quartilenverteilung zu Einzeldosis für Betamethason = „Ja“

3.1.9.7 Dosis für Dexamethason = „Ja“

Dosis	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	71	85,5%
4 mg	3	3,6%
7 mg	1	1,2%
8 mg	5	6,0%
12 mg	2	2,4%
16 mg	1	1,2%
Gesamt	83	100,0%

Tabelle 25: Einzeldosis für Dexamethason = „Ja“

Perzentile	Dosis
Minimum	4 mg
25. Perzentile	5,5 mg
Median	8 mg
75. Perzentile	10 mg
Maximum	16 mg

Tabelle 26: Quartilenverteilung zu Einzeldosis für Dexamethason = „Ja“

3.1.9.8 Anzahl der Einzeldosen

49 der 83 Teilnehmer (59,0%) geben ANCS zwei mal pro Zyklus, 14,5% vier mal. Auffallend ist, dass 14,5% keine Angabe machen. (Tabelle 27, Tabelle 28)

Anzahl der Einzeldosen	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	12	14,5%
1	1	1,2%
2	49	59,0%
3	6	7,2%
4	12	14,5%
6	1	1,2%
8	1	1,2%
9	1	1,2%
gesamt	83	100,0%

Tabelle 27: Anzahl der Einzeldosen

Perzentile	Anzahl
Minimum	1
25. Perzentile	2
Median	2
75. Perzentile	3
Maximum	9

Tabelle 28: Quartilenverteilung zu Anzahl der Einzeldosen

3.1.10 Frage 10: Anzahl der Behandlungszyklen

Do you ever give more than one course of ANCS?

Geben sie jemals mehr als einen Behandlungszyklus ANCS?

- when uterine contraction persist or recur; wenn vorzeitige Wehen weiterbestehen oder wiederauftreten
- preterm labor has stopped and patient is discharged home; sistieren der Beschwerden und Entlassung nach Hause
- other conditions; andere Bedingungen

Antwort:

91,6% geben mehrere Zyklen ANCS. (Tabelle 29) Im weiteren sind die Bedingungen aufgelistet, bei denen dies geschieht. (Tabelle 30, Tabelle 31)

	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Mehrere	76 (91,6%)	4 (4,8%)	3 (3,6%)	83 (100,0%)

Tabelle 29: Ein oder mehrere Behandlungszyklen mit ANCS

67 von 83 Teilnehmern (80,7%) geben an, bei vorzeitigen Wehen mehrere Behandlungszyklen zu geben. Bei sistieren der Beschwerden und Entlassung nach Hause tun dies 21 (25,3%). 9 Teilnehmer (10,8%) führen noch andere Gründe an. Diese sind im Einzelnen in Tabelle 31 aufgeführt.

Bedingung	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Vorzeitige Wehen	67 (80,7%)	9 (10,8%)	7 (8,4%)	83 (100,0%)
Beschwerdefreiheit	21 (25,3%)	55 (66,3%)	7 (8,4%)	83 (100,0%)
Andere	9 (10,8%)	67 (80,7%)	7 (8,4%)	83 (100,0%)

Tabelle 30: Bedingungen um mehr als einen Behandlungszyklus ANCS zu geben

Andere Bedingung	Häufigkeit	prozentual
Risiko der Frühgeburtlichkeit	4	4,8%
Plazenta Praevia	3	3,6%
Blutung	2	2,4%
Persistieren von SIH	2	2,4%
Zervixinsuffizienz	1	1,2%
Mehrlinge	1	1,2%
HELLP	1	1,2%
IUGR	1	1,2%
PROM	1	1,2%

Tabelle 31: Andere Bedingungen um mehr als einen Behandlungszyklus ANCS zu geben

3.1.11 Frage 11: Mehrere Behandlungszyklen

For repeated course, do you use the same regimen as #8 and #9, If not, specify:

Verwenden sie bei mehreren Behandlungszyklen das selbe Regime, wie bei Frage Nr. 8 und 9? Wenn nicht geben Sie es an:

Antwort:

66 von 83 Teilnehmer (79,5%) verwenden das selbe Regime (Tabelle 32). 10 von 83 (12,0%) ändern das Regime. Diese geänderten Regime sind in Tabelle 33 aufgeführt.

	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Selbes Regime	66 (79,5%)	10 (12,0%)	7 (8,4%)	83 (100,0%)

Tabelle 32: Behandlungsregime bei mehreren Behandlungszyklen

Geändertes Regime	Häufigkeit	prozentual
1 mal 4 mg i.m.	1	1,2%
1 mal 6mg für 2 Tage	1	1,2%
1 mal 7mg	1	1,2%
1 mal 8mg	5	6,0%
1 mal 12mg	1	1,2%

Tabelle 33: Geändertes Behandlungsregime bei mehreren Behandlungszyklen

3.1.12 Frage 12: Mehrere Behandlungszyklen, Intervall

If you give repeated courses, what is in days the interval between these courses?

Wenn sie mehrere Behandlungszyklen geben, in welchen Abständen geben sie diese (in Tagen)?

Antwort:

Die Antworten bewegen sich zwischen 7 und 21 Tagen. (Tabelle 34). Die Mehrzahl der Antworten bewegt sich jedoch zwischen 7 und 14 Tagen, wobei 10 Tage auch von einer großen Anzahl von Teilnehmern genannt wurde. (Auch Tabelle 35).

Intervall in Tagen	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	7	8,4%
7	11	13,3%
8	4	4,8%
9	3	3,6%
10	30	36,1%
11	1	1,2%
12	6	7,2%
14	20	24,1%
21	1	1,2%
Gesamt	83	100,0%

Tabelle 34: Abstände zwischen den Behandlungszyklen mit ANCS

Perzentile	Intervall in Tagen
Minimum	7
25. Perzentile	10
Median	10
75. Perzentile	14
Maximum	21

Tabelle 35: Quartilenverteilung zu Abständen zwischen den Behandlungszyklen mit ANCS

3.1.13 Frage 13: Beendigung der Behandlung mit ANCS

When do you stop giving courses of ANCS ?

Beenden sie die Behandlung mit ANCS wenn:

- when the fetus reaches how many weeks' gestation; das Gestationsalter des Feten wieviel Wochen beträgt?
- after laboratory evidence of FLM; nachdem das Labor die Lungenreife bestätigt
- other reasons; andere Gründe

Antwort:

Tabelle 36 zeigt die Verteilung der Beendigung der ANCS- Gabe, abhängig vom Gestationsalter. Hier findet sich eine deutliche Tendenz zu Woche 34-36. (auch Tabelle 37). Ein Ausreißer mit 24 Wochen fällt auf. Dies verzerrt das Bild in Tabelle 37.

Gestationsalter in Wochen	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	1	1,2%
24	1	1,2%
32	1	1,2%
33	3	3,6%
34	31	37,3%
35	29	34,9%
36	14	16,9%
37	2	2,4%
38	1	1,2%
Gesamt	83	100,0%

Tabelle 36: Beendigung der Behandlung mit ANCS nach Gestationsalter

Perzentile	Gestationsalter in Wochen
Minimum	24
25. Perzentile	34
Median	35
75. Perzentile	35
Maximum	38

Tabelle 37: Quartilenverteilung zu Beendigung der Behandlung mit ANCS nach Gestationsalter

Wird die Lungenreife durch Laborergebnisse bestätigt, beenden nur 3 von 83 Teilnehmern (3,6%) die Behandlung mit ANCS. Für die überwiegende Mehrheit (91,6%) stellt dies kein Grund für die Beendigung der Therapie dar. (Tabelle 38)

Gründe	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Laborbestätigung der FLM	3 (3,6%)	76 (91,6%)	4 (4,8%)	83 (100,0%)
Andere	4 (4,8%)	75 (90,4%)	4 (4,8%)	83 (100,0%)

Tabelle 38: Gründe für die Beendigung der Behandlung mit ANCS

In Tabelle 39 sind noch weitere, von den Teilnehmern genannte Gründe für die Beendigung der Therapie mit ANCS aufgeführt.

Andere Gründe	Häufigkeit	prozentual
Geringes Risiko für eine Frühgeburt	1	1,2%
Kontraindikationen von Seiten der Mutter	1	1,2%
Keine Gefahr für den Feten	1	1,2%
Keine Gefahr der Frühgeburtlichkeit	1	1,2%

Tabelle 39: Andere Gründe für das Absetzen von ANCS

3.1.14 Frage 14: Maximale Anzahl Behandlungszyklen

What is the maximum number of courses you would give? Wie viele Behandlungszyklen würden sie maximal geben?

Antwort:

Die maximale Anzahl der Behandlungszyklen ist in Tabelle 40 und Tabelle 41 dargestellt. In Tabelle 40 wird die breite Streuung sichtbar (bis zu 12 Zyklen). Trotzdem findet sich ein Großteil im Bereich zwischen 3 und 5 Zyklen (Tabelle 41)

Anzahl	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	13	15,7%
1	2	2,4%
2	7	8,4%
3	26	31,3%
4	10	12,0%
5	11	13,3%
6	4	4,8%
7	5	6,0%
8	2	2,4%
9	1	1,2%
10	1	1,2%
12	1	1,2%
Gesamt	83	100,0%

Tabelle 40: Maximale Anzahl Behandlungszyklen

Perzentile	Anzahl
Minimum	1
25. Perzentile	3
Median	3,5
75. Perzentile	5
Maximum	12

Tabelle 41: Quartilenverteilung zu Maximale Anzahl der Behandlungszyklen

3.1.15 Frage 15: Mehrlinge

With multiple gestation, do you change the;

Ändern sie bei Mehrlingsschwangerschaften

- dose of ANCS, specify; die ANCS- Dosis, geben sie sie an
- frequency, specify; die Frequenz, geben sie sie an
- total number of doses, specify ; die Anzahl der Einzeldosen, geben sie sie an

Antwort:

Bei Mehrlingsschwangerschaften verändern nur 3 Teilnehmer (3,6%) die Dosis und einer (1,2%) das Dosisintervall. (Tabelle 42)

Parameter	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Dosis	3 (3,6%)	78 (94,0%)	2 (2,4%)	83 (100,0%)
Intervall	1 (1,2%)	79 (95,2%)	3 (3,6%)	83 (100,0%)
Anzahl der Einzeldosen	0 (0,0%)	81 (97,6%)	2 (2,4%)	83 (100,0%)

Tabelle 42: Änderungen bei Mehrlingsschwangerschaften

Geänderte Dosis: Zwei Angaben [16 mg]

Geändertes Intervall: eine Angabe [7 Tage]

3.1.16 Frage 16: Anzahl Geburten (24.-32.Woche)

Number of deliveries between 24-32 weeks' gestation per year?

Wie viele Kinder entbinden sie pro Jahr mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 32 Wochen?

Antwort:

Mehr als 25% der Teilnehmer entbinden keine Kinder unter 32 Wochen Gestationsalter. Im Mittel werden von den Befragten 6,5 Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 32 Wochen entbunden. Eine Einrichtung entbindet 110 Geburten pro Jahr, die dieses Kriterium erfüllen. (Tabelle 43)

Perzentile	Anzahl
Minimum	0
25. Perzentile	0
Median	6,5
75. Perzentile	45
Maximum	110

Tabelle 43: Anzahl der Geburten zwischen 24 und 32 Wochen Gestationsalter

Summe der Neugeborenen pro Jahr zwischen 24 und 32 Wochen Gestationsalter über alle Teilnehmer der Studie: **1909**.

3.1.17 Frage 17: Anzahl Geburten (500-1500g)

Number of newborn infants with birth-weight between 500-1500g per year?

Wie viele Neugeborene entbinden sie pro Jahr mit einem Geburtsgewicht zwischen 500 und 1500g?

Antwort:

Für Frage 17 ergibt sich ein ähnliches Bild wie in Frage 16: Mehr als 25% der Teilnehmer entbinden keine Kinder unter 1500g. Im Mittel werden von den Befragten 5 Kinder zwischen 500 und 1500g entbunden. Eine Einrichtung entbindet 250 Kinder pro Jahr, die dieses Kriterium erfüllen. (Tabelle 44)

Perzentile	Anzahl der Neugeborenen
Minimum	0
25. Perzentile	0
Median	5
75. Perzentile	25
Maximum	250

Tabelle 44: Anzahl der Neugeborenen mit 500 bis 1500g

Summe der Neugeborenen pro Jahr mit einem Geburtsgewicht zwischen 500g und 1500g über alle Teilnehmer der Studie: **1674**

3.1.18 Frage 18: Art und Status der Klinik

Please include the location where you practice:

Bitte machen sie Angaben zu

- type of hospital; Art der Klinik
- statut of hospital; Status der Klinik
- Number of deliveries per year; Anzahl der Geburten pro Jahr
- Presence of NICU; gibt es eine NICU
- Country; Land

Antwort:

8 Teilnehmer machen keine Angabe zur Art ihres Tätigkeitsbereichs. 70 (84,3%) praktizieren an außeruniversitären Kliniken, 5 (6,0%) an einer Universitätsklinik. (Tabelle 45)

Typ	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	8	9,6%
Regional	70	84,3%
Universität	5	6,0%

Tabelle 45: Art der Klinik

Status der Klinik: diese Frage war für nicht- deutsche Gesundheitssysteme gedacht. Entsprechend machen 74 von 83 (89,2%) keine Angabe. (Tabelle 46)

Status	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	74	89,2%
Privat	6	7,2%
Semipublic	3	3,6%

Tabelle 46: Status der Klinik

Die Anzahl der Geburten pro Jahr und Einrichtung reicht von 100 bis 2600. Sie liegt im Mittel bei 900. (Tabelle 47)

Perzentile	Anzahl der Geburten
Minimum	100
25. Perzentile	625
Median	900
75. Perzentile	1225
Maximum	2600

Tabelle 47: Anzahl der Geburten pro Jahr

26 der 83 Befragten (31,3%) haben Anschluss an eine neonatologische Intensivstation, 28 (33,7%) nicht. 29 (34,9) machen dazu keine Angabe. (Tabelle 48)

	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
NICU	26 (31,3%)	28 (33,7%)	29 (34,9%)	83 (100,0%)

Tabelle 48: Gibt es eine NICU

Alle Teilnehmer praktizieren in Deutschland. (Tabelle 49)

Land	Häufigkeit	prozentual
Deutschland	83	100,0%

Tabelle 49: Land

Summe Geburten pro Jahr über alle Teilnehmer der Studie: **77857**

Dies sind 72,1% der 108.000 Geburten in Baden-Württemberg 1999 [2].

3.2 Surfactant und postnatale Steroide

Alle 30 Fragebogen (100%), die an Kinderkliniken versandt worden waren, wurden ausgefüllt zurück geschickt.

Die Fragen 1,2 und 5 bis 10 des Fragebogens „SURVEY: Use of Surfactant and Postnatal Steroids for Preterm Infants“ beziehen sich auf Surfactant, die Fragen 3,4 und 11 bis 14 auf postnatale Steroide. (Fragebogen siehe Abbildung 7 - Abbildung 10; Seite 91 - Seite 94)

3.2.1 Frage 1: Verwendung von Surfactant

Do you use surfactant ?

Verwenden sie Surfactant?

Antwort:

Alle 30 Teilnehmer verwenden Surfactant. (Tabelle 50)

	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Surfactant	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)

Tabelle 50: Anteil der Kliniken, die Surfactant verwenden

3.2.2 Frage 2: Protokoll für Surfactant

Do you have a written protocol for the use of postnatal surfactant?

Gibt es bei ihnen ein schriftliches Protokoll für den Gebrauch von Surfactant?

Antwort:

Bei 16 der 30 Teilnehmer (53,3%) gibt es ein Protokoll für den Gebrauch von Surfactant. (Tabelle 51)

	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Protokoll für Surfactant	16 (53,3%)	14 (46,7%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)

Tabelle 51: Schriftliches Protokoll für Surfactant

3.2.3 Frage 3: Verwendung postnataler Steroide

Do you use postnatal steroids?

Verwenden sie postnatale Steroide?

Antwort:

28 der 30 Teilnehmer (93,3%) verwenden postnatale Steroide. (Tabelle 52)

	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Postnatale Steroide	28 (93,3%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)

Tabelle 52: Anteil der Kliniken, die postnatal Steroide verwenden

3.2.4 Frage 4: Protokoll für postnatale Steroide

Do you have a written protocol for the use of postnatal steroids?

Gibt es bei ihnen ein schriftliches Protokoll für den Gebrauch von postnatalen Steroiden?

Antwort:

Bei 16 der 30 Teilnehmer (53,3%) gibt es ein Protokoll für den Gebrauch von postnatalen Steroide. (Tabelle 53)

	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Protokoll für Steroide	16 (53,3%)	14 (46,7%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)

Tabelle 53: Schriftliches Protokoll für postnatale Steroide

3.2.5 Frage 5: Präparate (Surfactant)

Which surfactant preparation is most commonly used in your unit?

Welches Surfactant- Präparat wird in ihrer Einrichtung hauptsächlich verwendet?

- Exosurf®
- Survanta®
- Alec®
- Infasurf®
- Curosurf®
- Alveofact®
- Other; andere Name:

Antwort:

Von den meisten Teilnehmern wird Alveofact® verwendet (24 der 30 Teilnehmern (80,0%)). 12 (40,0%) verwenden Curosurf®. Je einer Exosurf® bzw. Survanta®. (Tabelle 54)

Medikament	Häufigkeit	prozentual
Exosurf®	1	3,3%
Survanta®	1	3,3%
Alec®	0	0,0%
Infasurf®	0	0,0%
Curosurf®	12	40,0%
Alveofact®	24	80,0%
Andere	0	0,0%

Tabelle 54: Surfactant- Präperationen (8 Einrichtungen nannten 2 Präparate)

3.2.6 Frage 6: Regime der Surfactantgabe bei einem Gestationsalter von 24 - 27 SSW

What is your unit policy for timing of surfactant administration in infants between 24 and 27 weeks' gestation?

Welche Vorgehensweise verfolgt ihre Abteilung bezüglich des Regimes der Surfactant- Gabe bei Kindern mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 27 Wochen?

- Prophylaxis; prophylaktische Gabe
- Early; frühe Gabe
- Rescue; als Rescue
 - if rescue, state O_2 above which you would treat; Bei Rescue:
Angabe der O_2 - Konzentration, oberhalb der behandelt wird
 - § FiO_2 less or equal 0.30; $FiO_2 = 0,30$ oder weniger
 - § $FiO_2 = 0.40$; $FiO_2 = 0,40$
 - § $FiO_2 = 0.50$; $FiO_2 = 0,50$
 - § FiO_2 equal or more than 0.60; $FiO_2 = 0,60$ oder mehr
- only if intubation required; nur wenn intubiert werden muß
- Which surfactant do you use ?; Welches Surfactant benutzen sie?

Antwort:

Für Neugeborene mit einem Gestationsalter zwischen der 24. und 27. Woche verteilt sich die Surfactantgabe wie folgt: (Tabelle 55)

Zwei der 30 Befragten (6,7%) geben in dieser Altersgruppe Surfactant prophylaktisch. Bei 27 (90,0%) erfolgt die Gabe früh. 6 (20,0%) geben Surfactant als Rescue.

Bei Gabe als Rescue beginnen 4 von 6 mit der Surfactantgabe bei einem Sauerstoffbedarf von über $FiO_2 = 0.40$, zwei bei $FiO_2 = 0,50$.

18 Teilnehmer (60,0%) geben Surfactant nur, wenn die Intubation erforderlich wird. 25 Teilnehmer nannten 2 Zeitpunkte.

Regime der Surfactantgabe	Häufigkeit	prozentual
Prophylaktische Gabe	2	6,7%
Frühe Gabe	27	90,0%
Rescue gesamt	6	20,0%
$FiO_2 = 0,30$ oder weniger	0	0,0%
$FiO_2 = 0,40$	4	13,3%
$FiO_2 = 0,50$	2	6,7%
$FiO_2 = 0,60$ oder mehr	0	0,0%
Bei Intubation	18	60,0%

Tabelle 55: Regime der Gabe von Surfactant bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 27 Wochen – Angaben zum Sauerstoffbedarf bei „Rescue“ - (25 Einrichtungen nannten 2 Zeitpunkte)

Die Verteilung der in dieser Altersgruppe verwendeten Surfactant- Präparate ist in Tabelle 56 wiedergegeben: 19 der 30 Teilnehmer (63,3%) verwenden Alveofact®, 7 (23,3%) Curosurf® und je einer (3,3%) Exosurf® bzw. Survanta®.

Präparat	Häufigkeit	prozentual
Miss. Val.	2	6,7%
Alveofact®	19	63,3%
Curosurf®	7	23,3%
Exosurf®	1	3,3%
Survanta®	1	3,3%

Tabelle 56: Surfactant- Präparate bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 27 Wochen

3.2.7 Frage 7: Regime der Surfactantgabe bei einem Gestationsalter von 28 – 31 SSW

What is your unit policy for timing of surfactant administration in infants between 28 and 31 weeks' gestation ?

Welche Politik verfolgt ihre Abteilung bezüglich des Regimes der Surfactant-Gabe bei Kindern mit einem Gestationsalter zwischen 28 und 31 Wochen?

- Prophylaxis; prophylaktische Gabe
- Early; frühe Gabe
- Rescue; Als Rescue
 - if rescue, state O_2 above which you would treat; Bei Rescue: Angabe der O_2 - Konzentration, oberhalb der behandelt wird
 - § FiO_2 less or equal 0.30; $FiO_2 = 0,30$ oder weniger
 - § $FiO_2=0.40$; $FiO_2 = 0,40$
 - § $FiO_2=0.50$; $FiO_2 = 0,50$
 - § FiO_2 equal or more than 0.60; $FiO_2 = 0,60$ oder mehr
- only if intubation required; nur wenn intubiert werden muss
- Which surfactant do you use ?; Welches Surfactant benutzen sie?

Antwort:

Für Neugeborene mit einem Gestationsalter zwischen 28 und 31 Wochen verteilt sich die Surfactantgabe wie folgt: (Tabelle 57)

Keiner der 30 Befragten gibt in dieser Altersgruppe Surfactant prophylaktisch. Bei 13 (43,3%) erfolgt die Gabe früh. 18 (60,0%) geben Surfactant als Rescue.

Bei Gabe als Rescue beginnen 11 von 18 mit der Surfactantgabe bei einem Sauerstoffbedarf von über $FiO_2 = 0.40$, zwei bei $FiO_2 = 0,50$ und einer bei $FiO_2 = 0,60$ oder mehr.

20 Teilnehmer (66,7%) geben Surfactant nur, wenn die Intubation erforderlich wird. 21 Teilnehmer nannten 2 Zeitpunkte.

Regime der Surfactantgabe	Häufigkeit	prozentual
Prophylaktische Gabe	0	0,0%
Frühe Gabe	13	43,3%
Rescue (4 ohne Angabe zu FiO ₂)	18	60,0%
FiO ₂ = 0,30 oder weniger	0	0,0%
FiO ₂ = 0.40	11	36,7%
FiO ₂ = 0,50	2	6,7%
FiO ₂ = 0,60 oder mehr	1	3,3%
Bei Intubation	20	66,7%

Tabelle 57: Regime der Gabe von Surfactant bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 28 und 31 Wochen – Angaben zum Sauerstoffbedarf bei „Rescue“ - (21 Einrichtungen nannten 2 Zeitpunkte)

Die Verteilung der in dieser Altersgruppe verwendeten Surfactant- Präparate ist in Tabelle 58 wiedergegeben: 21 der 30 Teilnehmer (70,0%) verwenden Alveofact®, 6 (20,0%) Curosurf® und je einer (3,3%) Exosurf® bzw. Survanta®.

Präparat	Häufigkeit	prozentual
Miss. Val.	1	3,3%
Alveofact®	21	70,0%
Curosurf®	6	20,0%
Exosurf®	1	3,3%
Survanta®	1	3,3%

Tabelle 58: Surfactant- Präparate bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 28 und 31 Wochen

3.2.8 Frage 8: Regime der Surfactantgabe bei einem Gestationsalter >31 SSW)

What is your unit policy for timing of surfactant administration in infants of more than 31 weeks' gestation ?

Welche Politik verfolgt ihre Abteilung bezüglich des Regimes der Surfactant-Gabe bei Kindern mit einem Gestationsalter von mehr als 31 Wochen?

- Prophylaxis; prophylaktische Gabe
- Early; frühe Gabe
- Rescue; als Rescue
 - if rescue, state O_2 above which you would treat; Bei Rescue: Angabe der O_2 - Konzentration, oberhalb der behandelt wird
 - § FiO_2 less or equal 0.30; $FiO_2 = 0,30$ oder weniger
 - § $FiO_2=0.40$; $FiO_2 = 0,40$
 - § $FiO_2=0.50$; $FiO_2 = 0,50$
 - § FiO_2 equal or more than 0.60; $FiO_2 = 0,60$ oder mehr
- only if intubation required; nur wenn intubiert werden muß
- Which surfactant do you use ?; Welches Surfactant benutzen sie?

Antwort:

Für Neugeborene mit einem Gestationsalter von mehr als 31 Wochen verteilt sich die Surfactantgabe wie folgt: (Tabelle 59)

Einer der 30 Befragten (3,3%) gibt in dieser Altersgruppe Surfactant prophylaktisch. Bei 8 (26,7%) erfolgt die Gabe früh. 21 (70,0%) geben Surfactant als Rescue.

Bei Gabe als Rescue beginnen 7 von 21 mit der Surfactantgabe bei einem Sauerstoffbedarf von über $FiO_2 = 0.40$, 5 bei $FiO_2 = 0,50$ und 3 bei $FiO_2 = 0,60$ oder mehr.

19 Teilnehmer (63,3%) geben Surfactant nur, wenn die Intubation erforderlich wird. 19 Teilnehmer nannten 2 Zeitpunkte

Regime der Surfactantgabe	Häufigkeit	prozentual
Prophylaktische Gabe	1	3,3%
Frühe Gabe	8	26,7%
Rescue (6 ohne Angabe zu FiO ₂)	21	70,0%
FiO ₂ = 0,30 oder weniger	0	0,0%
FiO ₂ = 0.40	7	23,3%
FiO ₂ = 0,50	5	16,7%
FiO ₂ = 0,60 oder mehr	3	10,0%
Bei Intubation	19	63,3%

Tabelle 59: Regime der Gabe von Surfactant bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von mehr als 31 Wochen – Angaben zum Sauerstoffbedarf bei „Rescue“ - (19 Einrichtungen nannten 2 Zeitpunkte)

Die Verteilung der in dieser Altersgruppe verwendeten Surfactant- Präparate ist in Tabelle 60 wiedergegeben: 16 der 30 Teilnehmer (53,3%) verwenden Alveofact®, 9 (30,0%) Curosurf® und je einer (3,3%) Exosurf® bzw. Survanta®.

Präperat	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	3	10,0%
Alveofact®	16	53,3%
Curosurf®	9	30,0%
Exosurf®	1	3,3%
Survanta®	1	3,3%

Tabelle 60: Surfactant- Präparate bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von mehr als 31 Wochen

In Abbildung 2 ist das Timing der Surfactantgabe für die drei Altersgruppen noch einmal zusammengefasst. (3.2.6 bis 3.2.8)

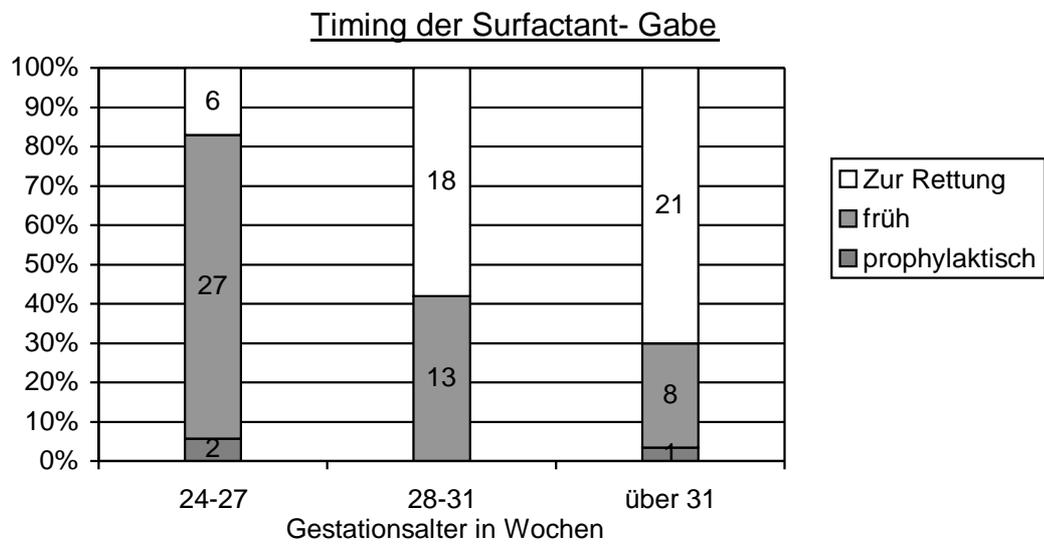


Abbildung 2: Timing der Surfactant- Gabe

3.2.9 Frage 9: CPAP

In infants with RDS who need surfactant, do you immediately extubate to nasal CPAP after its administration ?

Extubieren sie bei Kindern, die Surfactant benötigen, direkt nach der Gabe und versorgen sie mit nasalem CPAP?

Antwort:

Ein Teilnehmer von 30 (3,3%) extubiert die Kinder direkt nach der Surfactant-Gabe und versorgt sie mit nasalem CPAP. 29 (96,7%) tun dies nicht. (Tabelle 61)

	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Extubation, CPAP	1 (3,3%)	29 (96,7%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)

Tabelle 61: Extubation und Versorgung mit nasalem CPAP, unmittelbar nach Surfactant-Gabe

3.2.10 Frage 10: Beatmungsformen

In infants with RDS who need surfactant, which form of ventilation do you use after its administration ?

Welche Beatmungsform verwenden sie bei Kindern mit RDS die Surfactant benötigen nach der Gabe?

- CPAP _____%
- IPPV _____%
- HFV _____%
- other _____%; Andere _____% Name:

Antwort:

Die Verteilung der Beatmungsformen ist aus Tabelle 62 zu entnehmen. 25 von 30 (83,3%) verwenden IPPV, 13 (43,3%) HFV und 6 (20,0%) SIMV.

Beatmungsform	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
CPAP	2 (6,7%)	28 (93,3%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)
IPPV	25 (83,3%)	5 (16,7%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)
HFV	13 (43,3%)	17 (56,7%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)
CPPV / HFOV	1 (3,3%)	29 (96,7%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)
SIMV	6 (20,0%)	24 (80,0%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)
SIPPV	1 (3,3%)	29 (96,7%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)

Tabelle 62: Verteilung der verschiedenen Beatmungsformen, 17 Kliniken hatten mehrere Beatmungsformen angegeben.

Ein interessanter Aspekt ergibt sich durch Addition der prozentualen Häufigkeit der einzelnen Beatmungsformen über alle Kliniken (Tabelle 63). Es zeigt sich, dass im landesweiten Durchschnitt 67,8% der Kinder mit IPPV, 11,8% mit HFV und 15,2% mit SIMV beatmet werden.

Beatmungsform	Landesweite Häufigkeit [in Kliniken]	prozentualer Anteil Landesweit
Missing value	0,30	1,0%
CPAP	0,10	0,3%
IPPV	20,15	67,2%
HFV	3,50	11,7%
CPPV / HFOV	0,40	1,3%
SIMV	4,55	15,2%
SIPPV	1,00	3,3%
Gesamt	30,0	100,0%

Tabelle 63: Absolute und prozentuale Häufigkeit der einzelnen Beatmungsformen über alle Einrichtungen der Studie.

3.2.11 Frage 11: Verwendung postnataler Steroide

Do you use postnatal corticosteroids for:

Benützen sie postnatale Steroide zur

Prevention of chronic lung disease; Prävention der chronic lung disease

Treatment of chronic lung disease; Behandlung der chronic lung disease

Antwort:

7 der 30 Befragten (23,3%) verwenden Steroide postnatal zur Prävention, 27 (90,0%) zur Therapie der chronic lung disease. (Tabelle 64)

Postnatale Steroide für...	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Prävention	7 (23,3%)	14 (46,7%)	9 (30,0%)	30 (100,0%)
Behandlung	27 (90,0%)	0 (0,0%)	3 (10,0%)	30 (100,0%)

Tabelle 64: Prävention und Therapie der CLD mit postnatalen Steroiden. 7 Kliniken nannten beide Möglichkeiten.

3.2.12 Frage 12: Art und Dosis der postnatalen Steroide

Which corticosteroids do you use routinely ?

Welche Cortikosteroide benutzen sie routinemäßig?

- Dexamethasone, Starting dose; Anfangsdosis
- Hydrocortisone, Starting dose; Anfangsdosis
- Inhaled or nebulised corticosteroids; inhalativ oder als aerosol
- Other corticosteroids; Andere Corticosteroide, Name:

Antwort:

27 der 30 Befragten (90,0%) verwenden Dexamethason, 5 (16,7%) inhalative Steroide und einer (3,3%) Prednisolon. Hydrokortison wird nicht verwendet.

(Tabelle 65)

	Ja	Nein	Miss. val.	Gesamt
Dexamethason	27 (90,0%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	30 (100,0%)
Hydrokortison	0 (0,0%)	28 (93,3%)	2 (6,7%)	30 (100,0%)
Inhalative Steroide	5 (16,7%)	23 (76,7%)	2 (6,7%)	30 (100,0%)
Andere Steroide = Prednisolon	1 (3,3%)	27 (90,0%)	2 (6,7%)	30 (100,0%)

Tabelle 65: Postnatal verwendete Steroide

In Tabelle 66 und Tabelle 67 sind die Angaben zur Anfangsdosis für Dexamethason dargestellt. 18 von 30 (60,0%) beginnen mit 0,50mg/kg, je drei (10,0%) mit 0,25mg/kg bzw. 0,60mg/kg.

Es zeigt sich eine geringe Streuung. (Tabelle 67). Sowohl für die 25.-, als auch für die 75. Perzentile ergeben sich 0,50mg/kg.

Dosis	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	4	13,3%
0,10 mg/kg	1	3,3%
0,25 mg/kg	3	10,0%
0,40 mg/kg	1	3,3%
0,50 mg/kg	18	60,0%
0,60 mg/kg	3	10,0%
Gesamt	30	100,0%

Tabelle 66: Anfangsdosis für Dexamethason

Perzentile	Dosis
Minimum	0,10 mg
25. Perzentile	0,50 mg
Median	0,50 mg
75. Perzentile	0,50 mg
Maximum	0,60 mg

Tabelle 67: Quartilenverteilung der Anfangsdosis Dexamethason

3.2.13 Frage 13: Postnatale Steroide und FiO₂

Would you prescribe steroids in the following situations?

Würden sie in den folgenden Situationen Steroide verordnen?

- Only if the infant is intubated and ventilated; nur wenn das Kind intubiert und beatmet ist
- Unventilated if FiO₂ is more than 0.60; nicht beatmet, FiO₂ größer 0,60
- Unventilated if FiO₂ is more than 0.50; nicht beatmet, FiO₂ größer 0,50
- Unventilated if FiO₂ is more than 0.40; nicht beatmet, FiO₂ größer 0,40
- Unventilated if FiO₂ is more than 0.30; nicht beatmet, FiO₂ größer 0,30

Antwort:

Die Beziehung der Gabe von Postnatalen Steroiden und der respiratorischen Situation ist in Tabelle 68 dargestellt. 10 der 30 Teilnehmer (33,3%) geben Steroide nur, wenn das Kind beatmet werden muss. Unter denen, die Steroide dem Kind auch geben, wenn es nicht beatmungspflichtig ist, beginnen die meisten (8 von 30 (26,7%)) bei einem Sauerstoffbedarf von FiO₂ >0,4.

Bedingung	Häufigkeit	prozentual
Missing value	2	6,7%
Intubiert beatmet	10	33,3%
Nicht beatmet ,FiO ₂ >0,6	2	6,7%
Nicht beatmet ,FiO ₂ >0,5	3	10,0%
Nicht beatmet ,FiO ₂ >0,4	8	26,7%
Nicht beatmet ,FiO ₂ >0,3	5	16,7%
Gesamt	30	100,0%

Tabelle 68: Steroidgabe in Abhängigkeit von FiO₂

3.2.14 Frage 14: Beginn, Dauer

Which steroid regimen would you most typically use ?

Welches Regime würden sie typischerweise verwenden ?

- Timing of start: Zeitpunkt des Beginns
 - early start; weniger als 72 Stunden
 - moderately early; 7 bis 14 Tage
 - late; mehr als 3 Wochen
- Length of steroids course; Dauer der Behandlung mit Steroiden
 - less than 3 days; weniger als 3 Tage
 - between 3 and 9 days; zwischen 3 und 9 Tagen
 - between 10 and 15 days; zwischen 10 und 15 Tagen
 - between 16 and 42 days; zwischen 16 und 42 Tagen
 - more than 42 days; mehr als 42 Tage

Antwort:

Grosse Einigkeit besteht über den Beginn der Behandlung mit postnatalen Steroiden. 27 der 30 Befragten (90,0%) sprechen sich dafür aus die Behandlung im Intervall 7 bis 14 Tagen nach der Entbindung zu beginnen. Zwei (6,7%) würden dies auch noch später tun. Zwei Teilnehmer nannten mehr als einen Zeitpunkt. (Tabelle 69)

Zeitpunkt	Häufigkeit	prozentual
Missing value	2	6,7%
Weniger als 72 Stunden	1	3,3%
7 bis 14 Tage	27	90,0%
Mehr als 3 Wochen	2	6,7%
Gesamt	30	100,0%

Tabelle 69: Beginn der Behandlung mit postnatalen Steroiden – 2 Mehrfachnennungen

Bei den Angaben zur Dauer der Behandlung mit postnatalen Steroiden ist die Streuung etwas größer. 13 der 30 Teilnehmer (43,3%) geben die Dauer der Behandlung im Intervall 3 bis 9 Tage an. Mehr als 42 Tage behandelt keiner der Befragten. Zwei Teilnehmer machten mehr als eine Angabe. (Tabelle 70)

Dauer	Ja	prozentual
Missing value	2	6,7%
Weniger als 3 Tage	2	6,7%
Zwischen 3 und 9 Tagen	13	43,3%
Zwischen 10 und 15 Tagen	7	23,3%
Zwischen 16 und 42 Tagen	8	26,7%
Mehr als 42 Tage	0	0,0%
Gesamt	30	100,0%

Tabelle 70: Dauer der Behandlung mit Steroiden – 2 Einrichtungen nannten mehrere Zeitpunkte

3.2.15 Frage 15: Art und Status der Klinik

Please include the location where you practice:

Bitte machen sie Angaben zu

- type of hospital; Art der Klinik
- status of hospital; Status der Klinik

Antwort:

25 der 30 Teilnehmer (83,3%) praktizieren an außeruniversitären Krankenhäusern, 5 (16,7%) an einer Universitätsklinik. (Tabelle 71)

Typ	Häufigkeit	prozentual
Regional	25	83,3%
Universität	5	16,7%

Tabelle 71: Art der Klinik

Zum Status der Klinik wurden keine Angaben gemacht (diese Frage war für nicht- deutsche Gesundheitssysteme gedacht). (Tabelle 72)

Status	Häufigkeit	prozentual
Missing Value	30	100,0%

Tabelle 72: Status der Klinik

3.2.16 Frage 16: Anzahl der Geburten

Approximate number of admission/yr of preterm infants with gestational age between 24 and 27 weeks ?

Geben sie die ungefähre Anzahl der aufgenommenen Frühgeborenen pro Jahr mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 27 Woche an.

Antwort:

Im Mittel werden 10 Frühgeborene pro Jahr mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 27 Wochen aufgenommen, maximal 65. (Tabelle 73)

Perzentile	Anzahl
Minimum	0
25. Perzentile	3,5
Median	10
75. Perzentile	27
Maximum	65

Tabelle 73: Anzahl der Frühgeborenen 24. bis 27. Woche pro Jahr

Summe der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 24 bis 27 Wochen pro Jahr über alle Teilnehmer der Studie: **469**.

4 Diskussion

Das Ziel der Umfrage ist es, herauszufinden, welche Strategie an den einzelnen Kliniken bezüglich der Anwendung pränataler Steroide und des postnatalen Einsatzes von Steroiden und Surfactant, zur Prävention bzw. Behandlung des Atemnotsyndroms des Frühgeborenen verfolgt wird. Damit kann und soll keine Aussage zur Inzidenz des Einsatzes von Steroiden und Surfactant getroffen werden. Die Richtigkeit und Vollständigkeit der gemachten Angaben sind nicht überprüfbar. Sie spiegeln nur die Politik, und nicht die tatsächliche klinische Praxis der Einrichtungen wieder.

4.1 Antenatale Corticosteroide (ANCS)

4.1.1 Literatur

A.) Die Metaanalyse von Patricia Crowley [7], inhaltlich weitgehend mit dem Consensus Development Conference Statement von 1994 übereinstimmend, zeigt:

- Die Wirkung beschränkt sich nicht nur auf die Gruppe von 30 bis 34 Wochen Gestationsalter. Auch Kinder, die vor der 31. und nach der 34. Schwangerschaftswoche geboren werden, profitieren von ANCS.
- Wirksamkeit: 24 h bis 7 Tage, aber auch vor 24 h wirksam. Sie ist von Rasse und Geschlecht unabhängig. Bei PROM, Diabetes und Hypertension ist die Wirksamkeit sicher nachgewiesen.
- Effektivität: Reduktion von RDS, Reduktion von intrazerebralen Blutungen (ICH), NEC und neonataler Mortalität.
- NW sind selten! Wenn, dann vor allem Infektionen und Lungenödem der Mutter.

B.) Das Consensus Development Conference Statement (28.02.-02.03.1994) [8] sagt: ANCS haben einen hohen Stellenwert und sollen eingesetzt werden

zur Beschleunigung der Reifung des Feten und Reduktion der Mortalität und Inzidenz von RDS und ICH.

Es werden Indikationen genannt, bei denen das Wissen um Nutzen und Sicherheit für die Behandlung mit ANCS hoch sind: vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung, Präeklampsie, Diabetes Mellitus, Blutungen im dritten Trimenon, fetaler Distress, Blutgruppeninkompatibilität mit der Notwendigkeit der elektiven Frühgeburt.

Es werden klare Anforderungen an die Therapie mit ANCS formuliert.

1. Für alle Feten mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 34 SSW und dem Risiko der Frühgeburt sollte die Therapie mit ANCS erwogen werden.
2. Diese Entscheidung sollte weder von der Rasse oder dem Geschlecht des Feten, noch von der Verfügbarkeit einer postnatalen Therapie mit Surfactant abhängen.
3. Patientinnen, die für eine Tokolyse in Frage kommen, sollten auch mit ANCS behandelt werden.
4. Dosierung: entweder 12 mg Dexamethason i.m. 2 mal im Abstand von 24 Stunden, oder 6 mg Dexamethason i.m. 4 mal im Abstand von 12 Stunden. Der optimale Nutzen beginnt 24 Stunden nach der Gabe von ANCS und hält 7 Tage an.
5. Da auch schon bei früherer Gabe (Abstand der Gabe bis zur Geburt kleiner als 24 Stunden) mit einer signifikanten Reduktion von Mortalität und Inzidenz von RDS und ICH zu rechnen ist, sollte auf jeden Fall mit der Behandlung begonnen werden, es sei denn, die Geburt steht unmittelbar bevor.
6. Bei einem vorzeitigen Blasensprung vor 32 SSW sollte mit der Behandlung mit ANCS begonnen werden, wenn klinisch keine Chorioamnionitis vorliegt, da diese Kinder eine hohe Inzidenz an ICH haben.
7. Bei nicht komplikationslosen Schwangerschaften sollten ANCS immer dann gegeben werden, wenn von Seiten der Mutter keine

Nebenwirkungen zu erwarten sind und die Geburt nicht unmittelbar bevorsteht.

Behandlungsfenster:

Intervall von der Behandlung bis zur Geburt	Stufe der Dringlichkeit
weniger als 24 Stunden	B
24 Stunden bis 7 Tage	A
mehr als 7 Tage	C

Tabelle 74: Dringlichkeit der Behandlung mit ANCS in Abhängigkeit von der geschätzten Zeit bis zur Geburt.

Geburtszeitpunkt

Gestationsalter bei der Geburt	Stufe der Dringlichkeit
24 bis 28 SSW	A
29 bis 34 SSW	A
mehr als 34 SSW	C

Tabelle 75: Dringlichkeit der Behandlung mit ANCS in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt.

Stufe der Dringlichkeit:

- A: Gute Belege, um die Gabe zu befürworten
- B: Mäßig gute Belege, um die Gabe zu befürworten
- C: Mangelnde Belege, um die Gabe zu befürworten oder abzulehnen.

C.) Empfehlung der Consensus Development Conference vom 17-18.08.2000 [9]: Die Prävention mit ANCS soll weitergeführt werden mit der Dosierung und den Intervallen wie im Consensus Development Conference Report 1994 [8] festgelegt. Jedoch soll nur ein Behandlungszyklus durchgeführt werden. Die zur Verfügung stehenden Daten über Risiken und Nutzen mehrerer Behandlungszyklen sind unzureichend, um die Behandlung mit mehreren Zyklen zu empfehlen.

D.) Die Empfehlungen von P. Crowley 2001 [10] lautet: Vor einer Frühgeburt verabreichte Corticosteroide (entweder wegen vorzeitiger Wehen oder elektiver Geburtseinleitung) sind effektiv zur Prävention des RDS und senken

die neonatale Mortalität. Es gibt nicht genügend Beweise, um den Einsatz mehrerer Zyklen ANCS bei Frauen zu beurteilen, die nicht unmittelbar entbinden, aber weiter das Risiko zur Frühgeburt haben.

E.) Auch bei dem von Guinn et al. durchgeführten RCT [11] konnte durch die wöchentliche Gabe von Corticosteroiden die neonatale Morbidität im Vergleich mit der Gabe eines einzelnen Zyklusses nicht gesenkt werden.

F.) Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfiehlt in Ihrer Leitlinie zum Vorgehen beim Vorzeitigen Blasensprung [12], bei der Lungenreifeinduktion den Empfehlungen des Consensus Development Conference Statement [8] zu folgen.

4.1.2 Vergleich mit den Ergebnissen der Befragung

Die Nummerierung im folgenden bezieht sich auf die Nummer der Anforderung im Consensus Development Conference Statement (28.02.-02.03.1994) (Seite 69).

Zu Anforderung 1:

Die meisten Teilnehmer beginnen mit der Behandlung bei drohender Frühgeburtlichkeit wie gefordert ab 24 Wochen Gestationsalter. Allerdings geben 20 der 83 Teilnehmer (24,1%) hier 26 oder mehr Wochen an (Tabelle 3, Seite 19). Angesichts der großen Sicherheit über den Nutzen und das gute Verhältnis von Nutzen zu Nebenwirkungen, sind dies überraschend viele.

Beim maximalen Gestationsalter liegt der Schwerpunkt der Antworten klar entsprechend der Empfehlung bei 34 Wochen. Hier sind es nur wenige Teilnehmer, die eine geringere Wochenzahl angeben. Allerdings geben 39 Teilnehmer (47,0%) 35 SSW oder mehr als obere Grenze an und immerhin sind es 17 von 83 (20,5%) die 36 SSW oder mehr angeben. (Tabelle 5, Seite 20).

Über die Gründe, weshalb beim minimalen Gestationsalter eher zurückhaltend therapiert und beim maximalen Gestationsalter deutlich mehr als empfohlen behandelt wird, kann nur spekuliert werden. Es ist vorstellbar, dass ein Zusammenhang mit der Geschichte der Empfehlung besteht.

Zu Anforderung 2:

Die Umsetzung dieser Punkte wurden nicht untersucht und sollte eigentlich selbstverständlich sein.

Zu Anforderung 3:

Die geforderte Koindikation von Tokolytika und PCS wird bereits in den meisten Kliniken praktiziert. So geben z.B. 81,9% der Teilnehmer Betasympathomimetika, wenn sie ANCS verordnen (Tabelle 10, Seite 25).

Zu Anforderung 4:

Die Ergebnisse zur Dosierung weisen eine breite Streuung auf, wobei die Angaben von 4 mg bis 50 mg pro 24 Stunden schwanken (Tabelle 19, Seite 31). Diese Streuung widerspricht der klaren Aussage der Konsensuskonferenz von 12 mg pro Tag über 48 Stunden. Der Median dieser Verteilung von 8 mg zeigt auch, dass eher zu niedrige Dosen gegeben werden (Tabelle 20, Seite 31).

Die angegebenen Gesamtdosen pro Behandlungszyklus (Median 16 mg) liegen ebenso wie die Einzeldosen unter der Empfehlung (24 mg pro Behandlungszyklus) (Tabelle 17, Seite 30 und Tabelle 15, Seite 29).

Bei der Dauer des Behandlungszyklusses folgen 49 (59,0%) Teilnehmer der Empfehlung von 48 Stunden (Tabelle 21, Seite 32). Die Streuung ist klein, mit einigen Ausreißern (Tabelle 22, Seite 32). 15 (18,1%) geben ANCS zu kurz, ein Teilnehmer gibt ANCS für 8 Tage (192 Stunden).

Zu Anforderung 5:

Der Aufforderung ANCS bei drohender Frühgeburtlichkeit zu geben, es sei denn die Geburt steht unmittelbar bevor, wird noch nicht voll Rechnung

getragen. Abbildung 1 (Seite 26) zeigt die deutliche Abnahme der Bereitschaft, ANCS zu geben, je näher der Zeitpunkt der Geburt geschätzt wird. Es wird dabei übersehen, dass zum einen die Gewissheit über den Nutzen für diesen Zeitraum von der Consensuskonferenz als immerhin mäßig gut eingestuft wird, und zum anderen einige Frauen, bei eher geringen Nebenwirkungen, durch eine unter Umständen zu frühe Schätzung des zu erwartenden Geburtszeitpunktes (z.B. in den nächsten 6 Stunden), irrtümlicherweise nicht behandelt werden.

Zu Anforderung 6:

Erfreulich ist, dass 91,6% der Befragten angeben, ANCS bei vorzeitigem Blasensprung einzusetzen (Tabelle 9, Seite 23).

Zu Anforderung 7:

Der Begriff der nicht komplikationslosen Schwangerschaft ist sehr weit gewählt. Schließt dies z.B. Mehrlingsschwangerschaften mit ein? Dennoch gibt es eine Anzahl von Diagnosen, bei denen kein Zweifel an einem erhöhten Risiko besteht. Es ist nicht ganz nachzuvollziehen, dass bei z.B. schwangeren Diabetikerinnen (insulinpflichtig) 38 (45,8%) der Befragten zögern, ANCS zu verordnen. Spekulativ mag man hier an die diabetogene Wirkung von Steroiden denken. Sicher ist, dass zu viele Teilnehmer auch bei eindeutigen Komplikationen keine ANCS verordnen (Tabelle 9, Seite 23).

Multiple Behandlungszyklen:

Die Empfehlung zur maximalen Anzahl der Behandlungszyklen hat sich seit der Erhebung der Daten dieser Untersuchung geändert [9,10]. Bis dahin wurden in den Empfehlungen nur insofern Angaben gemacht, dass vom Fenster der besten Wirksamkeit bis sieben Tage ausgegangen wurde [7,8]. Im Rahmen wahrscheinlich von Sicherheitsdenken erschien es wohl plausibel, durch einen neuen Behandlungszyklus wieder ein Fenster von sieben Tagen zu öffnen.

Gegen mehrere Zyklen spricht die Tatsache, dass es keine Studien oder Daten gibt, welche die Wirksamkeit und Sicherheit mehrerer Zyklen belegen. Dieser Einwand erscheint umso dringlicher, wenn man in Analogie an die Dexamethason- Therapie der BPD Frühgeborener und die dabei gemachten negativen Erfahrungen und Langzeit- Nebenwirkungen denkt [9,10].

Obwohl diese Bedenken erst vor kurzem Eingang in die Empfehlungen gefunden haben, sind sie nicht neu und es ist erstaunlich, dass sich nur 4 (4,8%) von 83 Teilnehmern auf einen Behandlungszyklus beschränken. (Tabelle 29, Seite 36)

4.2 Surfactant

4.2.1 Allgemeines

Alle Teilnehmer, an die der Fragebogen verschickt wurde, haben geantwortet und alle 30 benutzen Surfactant (Tabelle 50, Seite 48). Dies unterstreicht, wie wichtig und erfolgreich der Einsatz von Surfactant für die Behandlung von Frühgeborenen ist.

Bei 16 der 30 Befragten (53,3%) gibt es ein schriftliches Protokoll für den Gebrauch von Surfactant (Tabelle 51, Seite 48). Dies ist insofern überraschend, da Surfactant ein sehr teures Medikament ist und in der Top-10- Liste der Ausgaben für Medikamente z.B. der neonatologischen Abteilung Tübingen mit weitem Abstand den Spitzenplatz einnimmt [13].

4.2.2 Präparat

80,0% der Teilnehmer verwenden Alveofact®, 40,0% Curosurf® und 3,3% (1 Teilnehmer) Survanta® (natürliche Präparationen). Nur ein Teilnehmer (3,3%) verwendet auch Exosurf® (synthetisch). 8 Einrichtungen verwenden mehr als ein Präparat (Tabelle 54, Seite 50).

Als Ergebnis einer Metaanalyse empfiehlt Soll [14] natürliche Surfactant-Präparationen synthetischen vorzuziehen, da die Kinder hierunter weniger lange beatmungspflichtig sind, seltener einen Pneumothorax entwickeln und die Mortalität geringer ist. Diese Empfehlung wird weitgehend eingehalten.

4.2.3 Timing

Das Timing der Surfactant- Gabe in den befragten Kliniken ist in Abbildung 2, Seite 57 zusammengefasst. Nur wenige Kliniken geben Surfactant prophylaktisch.

Soll und Morley [15] zeigen, dass Kinder mit einem Gestationsalter kleiner als 30 bzw. 32 Wochen, die ein Risiko haben, ein RDS zu entwickeln, von der prophylaktischen Surfactant- Gabe im Vergleich zur selektiven Gabe durch ein weniger häufiges Auftreten eines Pneumothorax, eines pulmonal-interstitiellen Emphysems und eine Senkung der Mortalität profitieren. Sie lassen offen, wie dieses Risiko ein RDS zu entwickeln abgeschätzt werden kann.

Soll und Yost [16] vergleichen früh- und spätselektive Surfactant- Gabe. In dieser Metaanalyse zeigen sie, dass bei Kindern mit schon ausgebildetem RDS, die assistiert beatmet werden, eine frühe, im Vergleich zur verzögerten Surfactant- Gabe zu weniger häufigem Auftreten eines Pneumothorax, eines pulmonal- interstitiellen Emphysems und einer verminderten Mortalität führt.

Die Wahrscheinlichkeit, ein RDS zu entwickeln, ist in der Gruppe der VLGA- Frühgeborenen (unter 28 Wochen) am größten. Hier kann es ein vernünftiger Weg sein, Surfactant prophylaktisch schon unmittelbar nach der Geburt zu geben. Je höher das Gestationsalter ist, desto höher ist die Zahl der unnötigen Surfactant- Gaben, mit dem potentiellen Risiko z.B. einer allergischen Reaktion oder einer Infektionsübertragung. Deshalb wird man bei Kindern mit mehr als 27 Wochen Gestationsalter wegen der oben genannten- und/oder aus Kostengründen von der prophylaktischen Gabe eher absehen, und nur die Kinder behandeln, die tatsächlich ein RDS entwickeln.

Robertson und Halliday [17] verfolgen einen eher pragmatischen Ansatz. Sie empfehlen die Gabe zumindest für alle Frühgeborenen, die beatmungspflichtig werden und warten also ab, ob ein Kind wirklich ein RDS entwickelt (frühselektive Gabe). Sie lassen jedoch die Kriterien zur Intubation und Beatmung offen.

Diese durchaus nicht einheitlichen Empfehlungen spiegeln sich in der Politik der Kliniken wieder (Abbildung 2). In der Gruppe mit 24-27 Wochen Gestationsalter geben nur 2 (6,7%) Einrichtungen, wie empfohlen, Surfactant prophylaktisch. Und auch in der Gruppe 28-31 Wochen Gestationsalter geben nur 13 (43,3%) der 30 befragten Kliniken an, Surfactant frühselektiv zu geben.

4.2.4 Beatmung

Die meisten Kinder werden nach der Surfactant- Gabe mit IPPV (67,2%) beatmet, gefolgt von SIMV (15,2%) und HFV (11,7%) (Tabelle 62, Seite 59 und Tabelle 63, Seite 60).

Bernstein et al. [18] fanden, dass SIMV nicht weniger effizient war, als konventionelles IMV und möglicherweise das Outcome bei bestimmten VLBW- Kinder verbesserte.

Greenough und Milner [19] zeigen, dass es nicht endgültig geklärt ist, ob die Synchronisierung der Beatmung einen Vorteil für die Kinder mit sich bringt. Sie empfehlen weitere Studien.

Metaanalysen von Butha und Henderson- Smart [20,21] bezüglich HFV bzw. HFOV zeigen, dass die vorliegenden Informationen nicht ausreichen, um die Anforderungen für die klinische Praxis festzulegen und es so erscheint, als ob die Nebenwirkungen die Vorteile überwiegen. Sie empfehlen, HFV bzw. HFOV bei Kindern mit pulmonaler Dysfunktion nur in kontrollierten Studien zu verwenden.

4.3 Postnatale Corticosteroide (PCS)

4.3.1 Literatur

In den achtziger Jahren konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von CLD durch den Einsatz von PCS gesenkt werden kann und dass Frühgeborenen mit CLD schneller von der Beatmung entwöhnt, bzw. früher extubiert werden können [22,23,24]. Es konnte aber nicht gezeigt werden, dass durch PCS die Mortalität gesenkt werden kann [25].

In den neunziger Jahren erschienen in der Literatur nach und nach Berichte [26,27,28,29] über ernste Kurz- und Langzeit- Nebenwirkungen postnataler Steroide, wie Wachstumsverzögerung, Hypertrophe Kardiomyopathie, Darmperforation und bedeutsame Störungen der neurologischen Entwicklung v.a. in Form von Spastischen Cerebralparesen [30].

Stark et al. [31] zeigen, dass die frühe Gabe von moderat dosiertem Dexamethason (Startdosis: 0,15mg/kgKG) nicht zum Rückgang der Mortalität oder Inzidenz der CLD , aber einem Anstieg gastrointestinaler Perforationen und Wachstumsverzögerungen führt. Diese Nebenwirkungen führten damals zum Abbruch der Studie.

Zum State of the Art gibt es drei aktuelle Metaanalysen von Halliday und Ehrenkranz [25,32,33]. Diese weisen darauf hin, dass in der Abwägung der Nutzen von PCS die Nebenwirkungen und Langzeiteffekte nicht überwiegen könnte. Sie zeigen zwar, dass die neonatale Mortalität und die Inzidenz der CLD durch die Gabe von PCS, beginnend in der zweiten Lebenswoche, gesenkt werden kann, allerdings zum Preis bedeutender, kurzfristiger Nebenwirkungen. Über potentielle Langzeitnebenwirkungen liegen zu wenig Daten vor. Überdies weisen sie darauf hin, dass bei früherem oder späterem Beginn der Therapie (<96 Stunden, >3 Wochen) eine bedeutende Zunahme von Cerebralparesen und anderen negativen Auswirkungen der neurologischen Entwicklung zu verzeichnen sind, und es vernünftige Gründe

gibt, diese Überlegungen auf die Gabe in der zweiten Lebenswoche auszudehnen. Sie fordern dringend die Ermittlung von Langzeitfolgen bei Patienten aller früheren und zukünftigen Studien. Sie empfehlen PCS nur bei Frühgeborenen einzusetzen, die anders nicht von der maschinellen Beatmung entwöhnt werden können, und dabei die Dauer der Gabe zu minimieren.

Bloomfield, Knight und Harding [34] konnten zeigen, dass die Gabe von Dexamethason in mehreren kurzen Zyklen bei Kindern mit dem Risiko eine CLD zu entwickeln, weniger Nebenwirkungen hat, aber auch weniger effektiv ist, als die Gabe eines langen Zyklusses.

Papile et al. [35] verglichen zwei unterschiedliche Zeitpunkte für den Beginn der Therapie mit Dexamethason (14 Tage versus 28 Tage Lebensalter). Sie zeigen, dass beatmungspflichtige Kinder von einem früheren Therapiebeginn nicht profitieren.

Stoll et al. [36] zeigten, dass die Therapie mit Dexamethason zu einem Anstieg von nosokomialen Bakteriämien/Sepsis und Meningitis führt. Sie wiesen darauf hin, dass diese Nachteile kritisch in die Überlegung mit einfließen müssen, wenn man sich entschließt, Dexamethason zu geben.

4.3.2 Vergleich mit den erhobenen Daten

In der Praxis scheint es schwierig zu sein, auf PCS zu verzichten, da 28 (93,3%) der 30 Befragten Steroide verwenden (Tabelle 52, Seite 49). Leider gibt es bei nur 16 (53,3%) von 30 Teilnehmern ein festes Protokoll (Tabelle 53, Seite 49), Angesichts der Schwere der möglichen Nebenwirkungen sollte die Behandlung zumindest in der jeweiligen Klinik standardisiert sein. Immerhin 7 (23,3%) von 30 verwenden PCS zur Prävention der CLD (Tabelle 64, Seite 61). Bei den meisten Studien war das verwendete Steroid Dexamethason (Tabelle 65, Seite 62). Lediglich ein Teilnehmer verwendet nicht Dexamethason, sondern Prednisolon. Dexamethason wird bei den meisten Teilnehmern initial mit 0,50mg/kgKG dosiert (Tabelle 66, Seite 63).

18 (60,0%) der 30 Teilnehmer geben PCS auch bei nicht beatmeten Frühgeborenen. Hier findet sich eine breite Streuung beim Sauerstoffbedarf zur Therapieindikation. Immerhin geben 43,4 % der Teilnehmer PCS bei spontan atmenden Kindern, die einen Sauerstoffbedarf von 30-40% haben. 10 (33,3%) geben PCS nur bei intubiert beatmeten Kindern (Tabelle 68, Seite 64). 90% beginnen mit PCS zwischen dem 7. und 14. Lebenstag (Tabelle 69, Seite 65). Für die Dauer der Behandlung schwanken die Angaben zwischen weniger als 3 und 16 bis 42 Tagen (Tabelle 70, Seite 66). Die breite Streuung der Therapieindikation (FiO₂, Tabelle 68, Seite 64) und der Therapiedauer (Tabelle 70, Seite 66) überrascht angesichts der oben angeführten Überlegungen bezüglich Risiken und Nebenwirkungen postnataler Corticosteroide.

4.3.3 Inhalativ verabreichte Steroide

5 (16,7%) der 30 Befragten verwenden Steroide auch inhalativ (Tabelle 65, Seite 62).

Shah, Ohlsson, Halliday und Dunn [37] kommen in ihrer Metaanalyse zu dem Schluss, dass es keinen sicheren Beleg für die Wirksamkeit inhalativ verabreichter Steroide in den ersten zwei Lebenswochen bei Frühgeborenen zur Reduktion der Inzidenz der CLD gibt. Sie räumen ein, dass durch die inhalative Gabe systemische Steroide eingespart werden können. Im Moment kann aber nach ihrer Ansicht der Gebrauch inhalativer Steroide für Neugeborene nicht empfohlen werden.

4.4 Schlussfolgerung

Die Empfehlungen bei der Gabe von antenatalen Corticosteroiden werden im allgemeinen gut umgesetzt. Jedoch wird in einigen Einrichtungen eher zu spät mit der Behandlung begonnen und dann zu lange therapiert. Eine große Streuung findet sich bei der Dosierung und es wird im Mittel zu niedrig dosiert. Wird die Geburt in den nächsten Stunden erwartet, ist die Bereitschaft ANCS zu geben zu gering. Viele Teilnehmer folgen den Empfehlungen, was die Indikationen betrifft, aber zu viele geben ANCS auch bei eindeutigen Indikationen nicht. Besonders deutlich ist dies bei dem durch Insulin eingestellten Diabetes.

Auch bei der Surfactant- Gabe werden die Empfehlungen im allgemeinen gut umgesetzt. Angesichts der enormen Kosten ist es aber überraschend, dass es nur bei 53,3% der Teilnehmer ein Protokoll für den Einsatz von Surfactant gibt. Erfreulich ist, dass meist natürliche Präparate verwendet werden. Deutliche Abweichungen von den Empfehlungen gibt es aber beim Zeitpunkt der Gabe. Es wird oft später als empfohlen mit der Behandlung begonnen und eher zu zurückhaltend therapiert.

Der Empfehlung, postnatale Steroide nur bei den Kindern einzusetzen, die anders nicht von der Beatmung entwöhnt werden können und dabei die Dauer und Dosis zu minimieren, wird zu wenig nachgekommen. Sie werden eindeutig zu häufig eingesetzt. Es gibt eine Reihe von Autoren, die auf schwere Nebenwirkungen hinweisen und die Metaanalysen zeigen, dass der Nutzen die Nachteile durch die Nebenwirkungen möglicherweise nicht überwiegt. Vor allem die häufig prophylaktische Gabe und die Gabe bei spontan atmenden Kindern mit niedrigem Sauerstoffbedarf ist vor diesem Hintergrund nicht nachzuvollziehen. Hier besteht Bedarf, die aktuelle klinische Praxis zu ändern.

5 Zusammenfassung

Das Ziel der Umfrage ist es, herauszufinden, welche Strategie an den einzelnen Kliniken bezüglich der Anwendung prä- und postnataler Steroide und Surfactant, zur Prävention bzw. Behandlung des Atemnotsyndroms des Frühgeborenen verfolgt wird und dies mit den bestehenden Empfehlungen zu vergleichen. Dazu wurden ab dem 15.09.1999 standardisierte Fragebögen an alle geburtshilflichen und neonatologischen Einheiten Baden-Württembergs (131 geburtshilfliche und 30 pädiatrische Einrichtungen, 108.000 Geburten 1999) versandt. Die letzte Rücksendung wurde am 31.03.2000 erhalten.

83 von 131 (63,4%) an geburtshilfliche und 30 von 30 (100%) an pädiatrische Einrichtungen verschickte Fragebögen wurden ausgefüllt zurückgesandt.

Antenatale Corticosteroide:

In weiten Teilen stimmen die gemachten Angaben mit den Empfehlungen überein.

59,0% der Teilnehmer geben an, dass es in ihrer Einrichtung ein schriftliches Protokoll zum Gebrauch von ANCS gibt.

Im Median wird mit der ANCS- Gabe frühestens ab 24 Wochen Gestationsalter begonnen und bis maximal 36 Wochen Gestationsalter behandelt. Allerdings geben 24,1% Teilnehmer ANCS erst ab 26 oder mehr Wochen. Dies liegt deutlich über der Empfehlung von 24 Wochen.

8,4% verwenden FLM- Tests vor der ANCS- Gabe, (alle L/S- Ratio, ein Teilnehmer zusätzlich Shake- Test).

Eine Indikation für den Einsatz von ANCS sehen 91,6% bei vorzeitigem Blasensprung in der Frühgeborenen- Periode, 33,7% bei Verdacht auf eine Intrauterine Infektion, 81,9% bei chronischem Hypertonus der Mutter oder SIH, 65,1% bei einem durch Diät eingestellten Diabetes, 53,0% bei einem durch Insulin eingestellten Diabetes, 72,3% bei einer Mehrlingsschwangerschaft und 79,5% bei IUGR oder beim Auftreten

vorzeitiger Blutungen. Bei Placenta Praevia ohne Blutungen geben 72,3% an, ANCS zu geben.

Neben ANCS werden noch gegeben: Betasympathomimetika 81,9%, Ambroxol 20,5%, Calciumkanalblocker 13,3%, Magnesium 8,4%, Aminophyllin 6,0% und Inositol 1,2%. TRH wird nicht gegeben.

Eine große Streuung zeigt sich bei Dosierung und Therapiedauer. Im Mittel wird mit zu geringen Dosen, zum Teil stark unter- aber auch erheblich überdosiert (zwischen 4 mg und 50 mg pro 24 Stunden) behandelt. Bei der Dauer des Behandlungszyklusses folgen 59,0% der Teilnehmer der Empfehlung von 48 Stunden. Die Streuung reicht von 24 Stunden bis zu 8 Tagen.

Zum Zeitpunkt der Erhebung wurde nicht ausdrücklich empfohlen, nur einen Behandlungszyklus durchzuführen. 91,6% gaben mehrere Zyklen ANCS. Da sich die Empfehlung in der Zwischenzeit dahingehend geändert hat, nur einen Zyklus ANCS zu geben, müsste eine neue Erhebung die aktuelle klinische Praxis evaluieren.

Bei Mehrlingsschwangerschaften werden die Dosis, das Dosisintervall und die Anzahl der Einzeldosen weitgehend beibehalten.

Summe der Frühgeborenen zwischen 24 und 32 Wochen Gestationsalter über alle neonatologischen Teilnehmer der Studie pro Jahr: 1909. Summe der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 500g und 1500g über alle neonatologischen Teilnehmer der Studie pro Jahr: 1674.

Surfactant:

Alle 30 teilnehmenden Kliniken geben Surfactant und bei 53,3% gibt es ein Protokoll für den Gebrauch von Surfactant.

80,0% der Teilnehmer verwenden Alveofact®, 40,0% Curosurf®, je einer (3,3%) Exosurf® bzw. Survanta® entsprechend der Empfehlung natürliche Surfactant- Präparate zu bevorzugen.

Regime der Surfactant- Gabe bei Frühgeborenen mit 24 bis 27 SSW Gestationsalter: 6,7% geben Surfactant prophylaktisch, 90,0% früh und

20,0% geben Surfactant als Rescue. 60,0% geben Surfactant nur, wenn die Intubation erforderlich wird.

Regime der Surfactant- Gabe bei Frühgeborenen mit 28 bis 31 SSW Gestationsalter: keiner gibt Surfactant prophylaktisch, 43,3% früh und 60,0% geben Surfactant als Rescue. 66,7% geben Surfactant nur, wenn die Intubation erforderlich wird.

Regime der Surfactant- Gabe bei Frühgeborenen über 31 SSW Gestationsalter: 3,3% geben Surfactant prophylaktisch, 26,7% früh und 70,0% geben Surfactant als Rescue. 63,3% geben Surfactant nur, wenn die Intubation erforderlich wird.

Die Empfehlungen zum Zeitpunkt der Gabe werden von den wenigsten Kliniken konsequent verfolgt. Meist wird die Vorgabe unterschritten. Dies mag auch an den enormen Kosten für das Medikament liegen.

Ein Teilnehmer (3,3%) extubiert die Kinder direkt nach der Surfactant- Gabe und versorgt sie mit nasalem CPAP. 96,7% tun dies nicht.

Im landesweiten Durchschnitt werden 67,8% der Kinder mit IPPV, 15,3% mit SIMV und 11,8% mit HFV beatmet. Die Literatur zeigt, dass es unklar bleibt, ob die Synchronisierung der Beatmung einen Vorteil bringt, was sich in diesem Ergebnis gut abbildet. HFV sollte kontrollierten klinischen Studien vorbehalten bleiben.

Postnatale Steroide:

93,3% verwenden postnatale Steroide und bei 53,3% gibt es ein Protokoll für den Gebrauch von postnatalen Steroiden.

23,3% verwenden Steroide postnatal zur Prävention, 90,0% zur Therapie der Chronic Lung Disease. Angesichts der nicht zu vernachlässigenden Nebenwirkungen, die möglicherweise den Nutzen überwiegen, gehen die Empfehlungen zu postnatalen Steroiden dahin, diese präventiv nicht, und therapeutisch nur dann einzusetzen, wenn sich das Kind nicht anders von der Beatmung entwöhnen lässt.

90,0% verwenden Dexamethason, 16,7% inhalative Steroide und einer (3,3%) Prednisolon. Hydrokortison wird nicht verwendet. Angaben zur Anfangsdosis bei Dexamethasongabe: 10,0% beginnen mit 0,25mg/kg, 60,0% mit 0,50mg/kg und 10,0% mit 0,60mg/kg.

33,3% geben Steroide nur, wenn das Kind beatmet werden muss. Immerhin 43,4% geben den Kindern auch dann Steroide, wenn sie nicht beatmungspflichtig sind und einem Sauerstoffbedarf von 30% oder 40% haben.

90,0% sprechen sich dafür aus, die Behandlung im Intervall von 7 bis 14 Tagen nach der Entbindung zu beginnen. 43,3% geben die Dauer der Behandlung im Intervall von 3 bis 9 Tagen an. Mehr als 42 Tage behandelt keiner der Befragten.

Summe der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 24 bis 27 Wochen pro Jahr über alle neonatologischen Teilnehmer der Studie: 469.

Schlussfolgerung

Die Empfehlungen bei der Gabe von Antenatalen Corticosteroiden werden im allgemeinen gut umgesetzt. Jedoch wird in einigen Einrichtungen eher zu spät mit der Behandlung begonnen, im Mittel zu niedrig dosiert und zum Teil bei eindeutigen Indikationen keine ANCS gegeben.

Auch bei der Surfactant- Gabe werden die Empfehlungen im allgemeinen gut umgesetzt. Auffallend ist, dass es trotz der enormen Medikamentenkosten bei zu wenigen Teilnehmer ein Protokoll für den Einsatz von Surfactant gibt. Oft wird später als empfohlen mit der Behandlung begonnen und eher zu zurückhaltend therapiert.

Der Empfehlung, postnatale Steroide nur bei den Kindern einzusetzen, die anders nicht von der Beatmung entwöhnt werden können und dabei die Dauer und Dosis zu minimieren, wird zu wenig nachgekommen. Sie werden eindeutig zu häufig eingesetzt. Hier besteht ein klarer Bedarf, die gegenwärtige Praxis zu ändern.

6 Fragebogen

 **EURAIL - EUROPE Against Immature Lung -**

Coordinator of Country - member of the study group of EURAIL: _____

SURVEY : Use the Antenatal Corticosteroids (ANCS) in Preterm Labor

1. Is there a written protocol on the use of ANCS in your hospital?
 YES NO

2. If no, is there a general agreement among the staff on the use of ANCS?
 YES NO

3. Which gestational age group/s do you treat?
 _____ weeks _____ days to _____ Weeks _____ days

4. Do you ever use fetal lung maturity (FLM) Tests before ANCS?
 YES NO

If so, which one do you use?

<input type="checkbox"/>	L/S Ratio
<input type="checkbox"/>	Shake test
<input type="checkbox"/>	Fluorescence polarization
<input type="checkbox"/>	Lumadex
<input type="checkbox"/>	Lamellar Bodies
<input type="checkbox"/>	Other _____ (Specify)

Abbildung 3: Fragebogen ANCS Teil 1 – Frage 1-4

5. Do you give ANCS to the mother in the presence of:

<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	Preterm premature rupture of membranes
<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	Suspected intrauterine infections
<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	Maternal chronic hypertension or pregnancy-induced hypertension
<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	Diabetes controlled by diet
<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	Diabetes controlled by insulin
<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	Multiple pregnancy
<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	IUGR
<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	Antepartum hemorrhage
<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	Placenta previa without hemorrhage

6. Do you use any drug in addition to ANCS?

<input type="checkbox"/> Inhibitors of uterine activity	<input type="checkbox"/> Betastimulants	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> TRH	<input type="checkbox"/> Aminophylline	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Inositol	<input type="checkbox"/> Calcium channel blockers	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Ambroxol	<input type="checkbox"/> Prostaglandin Inhibitors	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Others		<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO

(Specify) _____

Abbildung 4: Fragebogen ANCS Teil 2 – Frage 5-6

7. Would you give ANCS I.M. to the mother if you expect delivery to occur within:

<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	< 6 h
<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	6 – 12 h
<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	13 – 24 h
<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	25 – 48 h
<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	> 48 h

8. Which steroid do you most commonly use?

Betamethasone Dexamethasone Other: _____

9. What dose and dosage interval do you use per course?

Dose _____ mg Interval: q 6h q 12h q 24h

Total No. of doses per course _____

10. Do you ever give more than one course of ANCS?

YES NO

If yes, under which conditions?

_____ When uterine contractions persist or recur
 _____ Once preterm labor has stopped and patient is discharged home
 Other (specify) _____

11. For repeated course/s, do you use the same regimen as #8 and #9 :

YES NO

If not specify: _____

Abbildung 5: Fragebogen ANCS Teil 3 – Frage 7-11

12. If you give repeated courses, what is the interval between these courses?
Every _____ Days

13. When do you stop giving courses of ANCS?
 When fetus reaches _____ weeks' gestation
 After laboratory evidence of FLM
 Other _____

14. What is the MAXIMUM number of COURSES you would give?
_____ courses

15. With multiple gestation, do you
 a) change the dose of ANCS? NO YES (specify) _____
 b) change the frequency of doses? NO YES (specify) _____
 c) change the total number of doses? NO YES (specify) _____

16. No. of deliveries between 24 and 32 weeks' gestation _____

17. No. of newborn infants with birth-weight between 500 and 1500 g _____

18. Please include the location where you practice:
 Type of Hospital: Regional University Private Semipublic
 No. of deliveries per year _____; Presence of NICU YES NO
 Country: _____

Abbildung 6: Fragebogen ANCS Teil 4 – Frage 12-18

 **EURAIL - EUROPE Against Immature Lung -**

Coordinator of Country - member of the study group of EURAIL:

SURVEY: Use of Surfactant and Postnatal Steroids for Preterm Infants

1. Do you use surfactant? YES NO

2. Do you have a written protocol for the use of postnatal surfactant?
 YES NO

3. Do you use postnatal steroids?
 YES NO

4. Do you have a written protocol for the use of postnatal steroids?
 YES NO

5. Which surfactant preparation is most commonly used in your unit?

<input type="checkbox"/> Exosurf	<input type="checkbox"/> Survanta
<input type="checkbox"/> ALEC	<input type="checkbox"/> Infasurf
<input type="checkbox"/> Curosurf	<input type="checkbox"/> Alveofact
<input type="checkbox"/> Other	

Name: _____

Abbildung 7: Fragebogen Surfactant Teil 1 – Frage 1-5

6. What is your unit policy for timing of surfactant administration in infants 24 - 27 weeks' gestation?

Prophylaxis (i.e., in the delivery suite or around 15 min after birth)

Early (15 min - 2 h when diagnosis is established)

Rescue

If rescue, state O₂ level above which you would treat

FiO₂ ≤ 0.30 FiO₂ 0.40

FiO₂ 0.50 FiO₂ ≥ 0.60

Only if intubation required

Which surfactant do you use? _____

7. What is your unit policy for timing of surfactant administration in infants 28 - 31 weeks' gestation?

Prophylaxis (i.e., in the delivery suite or around 15 min after birth)

Early (15 min - 2 h when diagnosis is established)

Rescue

If rescue, state O₂ level above which you would treat

FiO₂ ≤ 0.30 FiO₂ 0.40

FiO₂ 0.50 FiO₂ ≥ 0.60

Only if intubation required

Which surfactant do you use? _____

Abbildung 8: Fragebogen Surfactant Teil 2 – Frage 6-7

8. What is your unit policy for timing of surfactant administration in infants > 31 weeks' gestation?

Prophylaxis (i.e., in the delivery suite or around 15 min after birth)

Early (15 min – 2 h when diagnosis is established)

Rescue

If rescue, state O₂ level above which you would treat

FiO₂ ≤ 0.30 FiO₂ 0.40

FiO₂ 0.50 FiO₂ ≥ 0.60

Only if intubation required

Which surfactant do you use? _____

9. In infants with RDS who need surfactant, do you immediately extubate to nasal CPAP after its administration?

YES NO

10. In infants with RDS who need surfactant, which form of ventilation do you use after its administration?

CPAP _____ %

IPPV _____ %

HFV _____ %

Other _____ % (Specify) _____

If you do not use corticosteroids postnatally in preterm infants, thank you for filling the questionnaire and skip directly to question #15.

11. Do you use postnatal corticosteroids for prevention or treatment of chronic lung diseases?

Prevention YES NO

Treatment YES NO

Abbildung 9: Fragebogen Surfactant Teil 3 – Frage 8-11

12. Which corticosteroids do you use routinely?

<input type="checkbox"/>	Dexamethasone	Starting dose (mg/kg)	_____
<input type="checkbox"/>	Hydrocortisone	Starting dose (mg/kg)	_____
<input type="checkbox"/>	Inhaled or nebulised steroids		
<input type="checkbox"/>	Other (specify) _____		

13. Would you prescribe steroids in the following situations

<input type="checkbox"/>	Only if the infant is intubated and ventilated	<input type="checkbox"/>	$\text{FIO}_2 > 0.60$	<input type="checkbox"/>	$\text{FIO}_2 > 0.50$
<input type="checkbox"/>	Unventilated if	<input type="checkbox"/>	$\text{FIO}_2 > 0.40\%$	<input type="checkbox"/>	$\text{FIO}_2 > 0.30$

14. Which steroid regimen would you most typically use?

Timing of start of steroid course:

<input type="checkbox"/>	Early (< 72 hours)
<input type="checkbox"/>	Moderately early (7 – 14 days)
<input type="checkbox"/>	Late (> 3 weeks)

Length of steroid course:

<input type="checkbox"/>	> 3 days
<input type="checkbox"/>	3 – 9 days
<input type="checkbox"/>	10 – 15 days
<input type="checkbox"/>	16 – 42 days
<input type="checkbox"/>	> 42 days

15. Please include the location where you practice:

Type of Hospital: Regional University Private Semipublic

16. Approximate number of admission/yr of preterm infants with gestational age 24 – 27 wks

Abbildung 10: Fragebogen Surfactant Teil 4 – Frage 12-16

7 Abbildungen und Tabellen

<u>Abbildungen</u>	<u>Seite</u>
Abbildung 1: Einsatz von ANCS, abhängig von der geschätzten Zeit bis zur Geburt.	26
Abbildung 2: Timing der Surfactant- Gabe	57
Abbildung 3: Fragebogen ANCS Teil 1 – Frage 1-4	87
Abbildung 4: Fragebogen ANCS Teil 2 – Frage 5-6	88
Abbildung 5: Fragebogen ANCS Teil 3 – Frage 7-11	89
Abbildung 6: Fragebogen ANCS Teil 4 – Frage 12-18	90
Abbildung 7: Fragebogen Surfactant Teil 1 – Frage 1-5	91
Abbildung 8: Fragebogen Surfactant Teil 2 – Frage 6-7	92
Abbildung 9: Fragebogen Surfactant Teil 3 – Frage 8-11	93
Abbildung 10: Fragebogen Surfactant Teil 4 – Frage 12-16	94
<u>Tabellen</u>	<u>Seite</u>
Tabelle 1: Schriftliches Protokoll über den Gebrauch von ANCS	17
Tabelle 2: Konsens über den Gebrauch von ANCS	17
Tabelle 3: Minimales Gestationsalter für den Beginn der Behandlung mit ANCS	19
Tabelle 4: Quartilenverteilung zu minimales Gestationsalter für den Beginn der Behandlung mit ANCS	19
Tabelle 5: Maximales Gestationsalter für den Beginn der Behandlung mit ANCS	20
Tabelle 6: Quartilenverteilung zu maximales Gestationsalter für den Beginn der Behandlung mit ANCS	20
Tabelle 7: FLM- Test vor der Gabe von ANCS	21
Tabelle 8: FLM- Tests im Einzelnen	21
Tabelle 9: ANCS - Indikation bei...	23
Tabelle 10: Zusätzliche Medikamente neben ANCS	25
Tabelle 11: Weitere Medikamente neben ANCS	25
Tabelle 12: Einsatz von ANCS, abhängig von der geschätzten Zeit bis zur Geburt	26

Tabelle 13:	Benutzte Steroide	27
Tabelle 14:	Dosisintervall	28
Tabelle 15:	Einzeldosis	29
Tabelle 16:	Quartilenverteilung zu Einzeldosis	29
Tabelle 17:	Gesamtdosis pro Behandlungszyklus	30
Tabelle 18:	Quartilenverteilung zu Gesamtdosis pro Behandlungszyklus	30
Tabelle 19:	Gesamtdosis pro 24 Stunden	31
Tabelle 20:	Quartilenverteilung zu Gesamtdosis pro 24 Stunden	31
Tabelle 21:	Dauer des Behandlungszyklusses	32
Tabelle 22:	Quartilenverteilung zu Dauer des Behandlungszyklusses	32
Tabelle 23:	Einzeldosis für Betamethason = „Ja“	33
Tabelle 24:	Quartilenverteilung zu Einzeldosis für Betamethason = „Ja“	33
Tabelle 25:	Einzeldosis für Dexamethason = „Ja“	34
Tabelle 26:	Quartilenverteilung zu Einzeldosis für Dexamethason = „Ja“	34
Tabelle 27:	Anzahl der Einzeldosen	35
Tabelle 28:	Quartilenverteilung zu Anzahl der Einzeldosen	35
Tabelle 29:	Ein oder mehrere Behandlungszyklen mit ANCS	36
Tabelle 30:	Bedingungen um mehr als einen Behandlungszyklus ANCS zu geben	36
Tabelle 31:	Andere Bedingungen um mehr als einen Behandlungszyklus ANCS zu geben	37
Tabelle 32:	Behandlungsregime bei mehreren Behandlungszyklen	38
Tabelle 33:	Geändertes Behandlungsregime bei mehreren Behandlungszyklen	38
Tabelle 34:	Abstände zwischen den Behandlungszyklen mit ANCS	39
Tabelle 35:	Quartilenverteilung zu Abständen zwischen den Behandlungszyklen mit ANCS	39
Tabelle 36:	Beendigung der Behandlung mit ANCS nach Gestationsalter	40

Tabelle 37:	Quartilenverteilung zu Beendigung der Behandlung mit ANCS nach Gestationsalter	41
Tabelle 38:	Gründe für die Beendigung der Behandlung mit ANCS	41
Tabelle 39:	Andere Gründe für das Absetzen von ANCS	41
Tabelle 40:	Maximale Anzahl Behandlungszyklen	42
Tabelle 41:	Quartilenverteilung zu Maximale Anzahl der Behandlungszyklen	42
Tabelle 42:	Änderungen bei Mehrlingsschwangerschaften	43
Tabelle 43:	Anzahl der Geburten zwischen 24 und 32 Wochen Gestationsalter	44
Tabelle 44:	Anzahl der Neugeborenen mit 500 bis 1500g	45
Tabelle 45:	Art der Klinik	46
Tabelle 46:	Status der Klinik	46
Tabelle 47:	Anzahl der Geburten pro Jahr	47
Tabelle 48:	Gibt es eine NICU	47
Tabelle 49:	Land	47
Tabelle 50:	Anteil der Kliniken, die Surfactant verwenden	48
Tabelle 51:	Schriftliches Protokoll für Surfactant	48
Tabelle 52:	Anteil der Kliniken, die postnatal Steroide verwenden	49
Tabelle 53:	Schriftliches Protokoll für postnatale Steroide	49
Tabelle 54:	Surfactant- Präperationen (8 Einrichtungen nannten 2 Präparate)	50
Tabelle 55:	Regime der Gabe von Surfactant bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 27 Wochen – Angaben zum Sauerstoffbedarf bei „Rescue“ - (25 Einrichtungen nannten 2 Zeitpunkte)	52
Tabelle 56:	Surfactant- Präparate bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 27 Wochen	52
Tabelle 57:	Regime der Gabe von Surfactant bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 28 und 31 Wochen – Angaben zum Sauerstoffbedarf bei „Rescue“ - (21 Einrichtungen nannten 2 Zeitpunkte)	54

Tabelle 58:	Surfactant- Präparate bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 28 und 31 Wochen	54
Tabelle 59:	Regime der Gabe von Surfactant bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von mehr als 31 Wochen – Angaben zum Sauerstoffbedarf bei „Rescue“ - (19 Einrichtungen nannten 2 Zeitpunkte)	56
Tabelle 60:	Surfactant- Präparate bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von mehr als 31 Wochen	56
Tabelle 61:	Extubation und Versorgung mit nasalem CPAP, unmittelbar nach Surfactant- Gabe	58
Tabelle 62:	Verteilung der verschiedenen Beatmungsformen, 17 Kliniken hatten mehrere Beatmungsformen angegeben.	59
Tabelle 63:	Absolute und prozentuale Häufigkeit der einzelnen Beatmungsformen über alle Einrichtungen der Studie.	60
Tabelle 64:	Prävention und Therapie der CLD mit postnatalen Steroiden. 7 Kliniken nannten beide Möglichkeiten.	61
Tabelle 65:	Postnatal verwendete Steroide	62
Tabelle 66:	Anfangsdosis für Dexamethason	63
Tabelle 67:	Quartilenverteilung der Anfangsdosis Dexamethason	63
Tabelle 68:	Steroidgabe in Abhängigkeit von FiO ₂	64
Tabelle 69:	Beginn der Behandlung mit postnatalen Steroiden – 2 Mehrfachnennungen	65
Tabelle 70:	Dauer der Behandlung mit Steroiden – 2 Einrichtungen nannten mehrere Zeitpunkte	66
Tabelle 71:	Art der Klinik	67
Tabelle 72:	Status der Klinik	67
Tabelle 73:	Anzahl der Frühgeborenen 24. bis 27. Woche pro Jahr	68
Tabelle 74:	Dringlichkeit der Behandlung mit ANCS in Abhängigkeit von der geschätzten Zeit bis zur Geburt.	71
Tabelle 75:	Dringlichkeit der Behandlung mit ANCS in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt.	71

8 Literaturverzeichnis

- 1 CP Speer. Das neonatale Atemnotsyndrom: Pathogenese, Klinik und Therapie. Atemw.- Lungenkrkh. Jahrgang 19, Nr. 10/1993. S. 459-464
- 2 Statistisches Landesamt Baden-Württemberg (21.09.2000), Geborenenzahl 1999 auf tiefsten Stand der vergangenen zehn Jahre gesunken, Pressemitteilung Nr. 316/2000
- 3 Schäffner, Sozialministerium Baden- Württemberg, (persönliche Mitteilung), 07.12.1999, AZ: 56-5444-6.8, Krankenhäuser mit gynäkolog./ geburtshilf. Fachabteilungen in Baden- Württemberg
- 4 Nestlé Wissenschaftlicher Dienst (07.1999), 81662 München, Verzeichnis der Kinderkliniken/ Kinderabteilungen und ihrer Leiter im Bundesgebiet sowie Verzeichnis der Kinderkrankenpflegesschulen
- 5 Nestlé Wissenschaftlicher Dienst (05.1998), 81662 München, Verzeichnis der gynäkologisch- geburtshilflichen Abteilungen und ihrer Leiter im Bundesgebiet sowie Verzeichnis der Hebammenschulen
- 6 „Epi Info, Version 6.04b“ von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Atlanta, Georgia, USA und von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Genf, Schweiz kostenlos im Internet zur Verfügung gestellte: <http://www.cdc.gov/epiinfo/>
- 7 Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:322-35.
- 8 NIH Consensus Development Conference Statement on the Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes, February 28-March 2, 1994. JAMA 1995 Feb 1;273(5):413-8
- 9 Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses- National Institute of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. Obstet Gynecol. 2001 Jul;98(1): 144-50. Review
- 10 Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 3,2001. Oxford: Update Software.
- 11 Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L. Single vs Weekly Courses of Antenatal Corticosteroids for Women at Risk of Preterm Delivery. JAMA, 2001;286;1581-1587.
- 12 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Leitlinien Gynäkologie und Geburtshilfe – Empfehlung zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/029, 08.2001, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/gyn-g010.htm>
- 13 Goelz R. (persönliche Mitteilung), 10.2001

- 14 Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 3, 2001. CD 000144.
- 15 Soll RF, Morley CJ, Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 3, 2001. Oxford: Update Software.
- 16 Yost CC, Soll RF, Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 3, 2001. Oxford: Update Software.
- 17 Robertson B, Hallyday HL. Principles of surfactant replacement. *Biochimica et Biophysica Acta* 1408 (1998) 346-361.
- 18 Bernstein G, Mannino FL, Heldt GP, Callahan JD, Bull DH, Sola A, Ariagno RL, Hoffman GL, Frantz ID, Troche BI, Roberts JL, Dela Cruz TV, Costa E. Randomized multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates. *J Pediatr*, Apr 1996; 128(4):453-463.
- 19 Greenough A, Milner AD, Dimirtiou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 3, 2001. Oxford: Update Software
- 20 Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for pulmonary dysfunction in preterm infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 3, 2001. Oxford: Update Software.
- 21 Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 3, 2001. Oxford: Update Software.
- 22 Mammel MC, Green TP, Johnson DE, Thompson TR. Controlled Trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 1983; i: 1356-8
- 23 Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS. Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985, 75: 106-11
- 24 Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*, 320(23): 1505-10, 1989.
- 25 Halliday HL, Ehrenkranz RA. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 3, 2001. Oxford: Update Software.
- 26 Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants : a follow up study. *Pediatrics* 1998; 101:E7

-
- 27 Shinwell ES, Karplus M, Reich D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000; 83: F177-F181
 - 28 Tarnow-Mordi W, Mitra A. Postnatal dexamethasone in preterm infants is potentially life-saving, but follow-up studies are urgently needed. *Br Med J* 1999; 319: 1385-6
 - 29 Hallyday HL. Costs and benefits of perinatal corticosteroid treatment. *Prenat Neonat Med* 2000; 5: 201-3
 - 30 O'Shea TM, Kothadia LM, Klinepeter KL, Goldstein DJ, Jackson BG, Weaver RG, Dillard RG. Randomized placebo- controlled trial of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: outcome of study participants at 1 year adjusted age. *Pediatrics* 1999; 104 : 15-21.
 - 31 Stark AR, Tyson JE, Wright LL, Papile LA, Stoll BJ, Bauer CR, Shankaran S, Poole WK, Carlo WA, Donovan EF, OH W, Saha S. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344 : 95-101.
 - 32 Halliday HL, Ehrenkranz RA. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3, 2001. Oxford: Update Software.
 - 33 Halliday HL, Ehrenkranz RA. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3, 2001. Oxford: Update Software.
 - 34 Bloomfield FH, Knight DB, Harding JE. Side effects of 2 different dexamethasone courses for preterm infants at risk of chronic lung disease: A randomized trial. *J Pediatr* 1998; 133: 395-400.
 - 35 Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, Wright LL, Donovan EF, Bauer CR, Krause-Steinrauf H, Verter J, Korones SB, Lemones JA, Fanaroff AA. A multicenter trial of two dexamethasone regimes in ventilator- dependent premature infants. *N Eng J Med* 1998; 338 : 1112-1118.
 - 36 Stoll BJ, Temprosa M, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Lemons JA, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S, Verter J. Dexamethasone therapy increases infection in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999; 104 : E63
 - 37 Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3, 2001. Oxford: Update Software.

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ch. F. Poets, Herrn Dr. med. R. Goelz und Frau R. Bay.

Ferner gilt mein Dank all denjenigen, die mich während der Entstehung dieser Arbeit in vielerlei Form unterstützt haben.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Florian Beck
Geburtsdatum: 11.08.1973
Geburtsort: Isny im Allgäu

Schulbildung:

1980 – 1988 Waldorfschule Wangen im Allgäu
1988 – 1994 Rupert- Ness- Gymnasium in Wangen im Allgäu
19.06.1994 Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

Zivildienst:

11.94 – 01.96 Rettungswache in Wangen im Allgäu mit der Ausbildung zum Rettungssanitäter und Einsatz auf NAW, RTW und KTW

Studium:

04.96 – 09.98 Medizinstudium an der Universität Hamburg
13.03.98 Ärztliche Vorprüfung in Hamburg
10.98 – 03.01 Medizinstudium an der Eberhard- Karls- Universität Tübingen
23.03.99 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Eningen
03.04.01 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03.01 – 04.02 Medizinstudium an der Universität Ulm: an der Oberschwabenklinik, Krankenhaus St. Elisabeth, Ravensburg
09.04.02 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Seit 01.07.02 AiP an der Oberschwabenklinik, Krankenhaus St. Elisabeth, Ravensburg