

Frühe intratracheale Gabe von Surfactant Plus Steroiden (SurPluS) bei extrem kleinen Frühgeborenen nach vorzeitigem Blasensprung

Isabell Ricklefs¹, Katrin Mehler², Wolfgang Göpel¹, Christoph Härtel³, Egbert Herting¹, Guido Stichtenoth¹

¹ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

² Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Köln

³ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Würzburg

Einleitung

Frühgeborene mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) haben ein hohes Risiko für eine schwere neonatale Atemstörung auf der Basis einer Lungenhypoplasie, einer pulmonalen Inflammation sowie für die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD). Surfactant kann als Trägersubstanz für topische Steroide wie Budesonid fungieren. Bisherige Studien zeigten eine signifikante Risikoreduktion der Entwicklung einer BPD nach Gabe von Surfactant und Budesonid bei Frühgeborenen unter 1500g (Bassler et al., Yeh et al.).

Fragestellung: Profitieren Frühgeborene nach vorzeitigem Blasensprung von einer Kombinationstherapie mit Surfactant und Budesonid (SurPluS) am ersten Lebenstag?

Methoden

Wir haben retrospektiv eine Kohorte von Frühgeborenen der 22+0 bis 32+6 Schwangerschaftswoche (SSW) aus den Jahren 2017-2019 mit VBS über 5 Tagen, Sauerstoffbedarf $\geq 50\%$ in den ersten 12h und einer SurPluS Therapie am 1. Lebenstag untersucht. SurPluS Kinder wurden mit einer Kontrollkohorte aus dem Deutschen Frühgeborenen Netzwerk (GNN) verglichen, die ebenfalls einen VBS >5 Tage und Sauerstoffbedarf $\geq 50\%$ in den ersten 12h hatten. Die Kontrollpatienten wurden mittels Geburtsgewicht, Schwangerschaftswoche, antenataler Lungenreifebehandlung, Dauer des Blasensprungs, Surfactanttherapie am ersten Lebenstag, Geschlecht, Sauerstoffbedarf in den ersten 12 Stunden und Vorliegen eines Amnioninfektionssyndroms (AIS) mit einer 2:1 Ratio rekrutiert. Zur Auswahl der Kontrollpatienten wurde eine Mahalanobis-Abstandsberechnung durchgeführt. Unterschiede in den Gruppen wurden mittels t-test für metrische Variablen, sowie mit dem Chi-Quadrat Test für kategoriale Variablen verwendet.

Ergebnisse- Patientenkollektiv

SurPluS Kinder unterschieden sich nicht signifikant im Gestationsalter, Geburtsgewicht, Dauer des Blasensprung, Nabelschnur pH, 5 und 10 Minuten APGAR m Vergleich zur Kontrollgruppe, sowie in der Geschlechterverteilung. Trotz der angewandten Matchingstrategie hatten SurPlus Kind einen höheren O2 Bedarf innerhalb der ersten 12h.

Tabelle 1 : Patientencharakteristika

	SurPluS (n=15)	Kontrollen (n=30)	p-Wert
Geschlecht (Junge)	7 (47%)	13 (43%)	0,832
Gestationsalter (Wochen)	27,5 ± 3,2	26,5 ± 2,3	0,24
Blasensprung (Tage)	24,7 ± 18,7	23,5 ± 20	0,854
Geburtsgewicht (g)	1028 ± 442	892 ± 321	0,284
Körperlänge (cm)	36,1 ± 6,6	33,9 ± 4,0	0,275
Kopfumfang (cm)	24,9 ± 3,1	23,7 ± 2,6	0,199
O₂ Bedarf Erstversorgung (%)	85,3 ± 18,4	72,4 ± 21,3	0,051
APGAR 5 Min	6,9 ± 1,5	6,9 ± 1,2	0,939
APGAR 10 Min	7,8 ± 0,7	8,2 ± 1,2	0,181
Nabelarterien pH	7,3 ± 0,2	7,4 ± 0,5	0,432
AIS	10 (67%)	13 (43%)	0,140

Angegeben ist der Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Anzahl und Prozentsatz innerhalb der Gruppe

Ergebnisse- Verlauf

Die Gesamtdauer der trachealen Beatmung war in der SurPluS Gruppe signifikant verkürzt ($4,0 \pm 5,4$ Tage vs. $13,8 \pm 17,4$ Tage, $p=0,007$), während die Gesamtbeatmungsdauer ähnlich lang war ($50,3 \pm 36,8$ Tage vs. 60 ± 43 Tage, $p=0,47$). Kinder der SurPluS Gruppe hatten einen signifikant kürzeren Sauerstoffbedarf ($23,6 \pm 25,6$ Tage vs. $53,2 \pm 48$ Tage, $p=0,01$) verglichen mit Kindern der Kontrollgruppe.

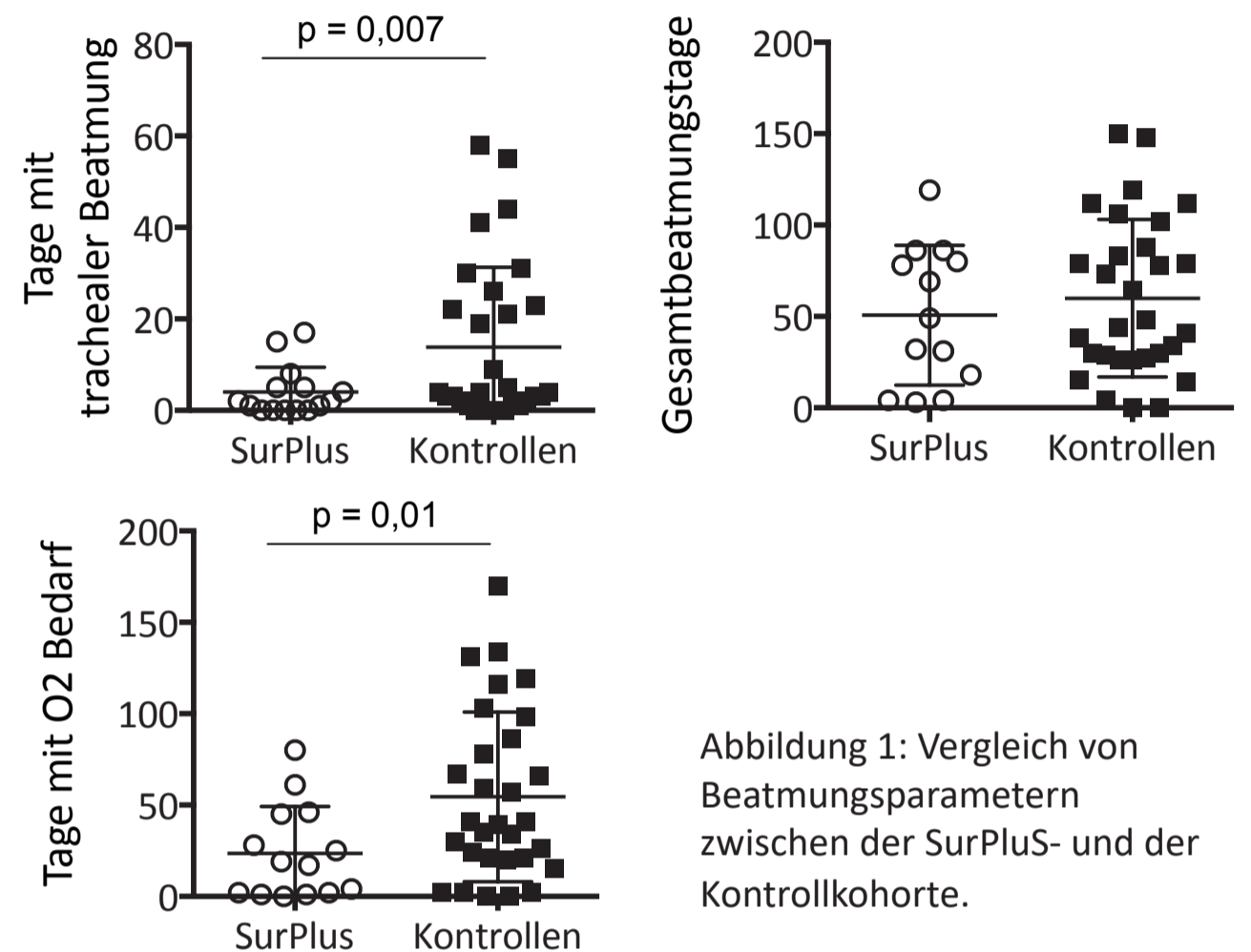


Abbildung 1: Vergleich von Beatmungsparametern zwischen der SurPluS- und der Kontrollkohorte.

SurPluS Kinder hatten weniger Hirnblutungen, Pneumothoraxe, weniger häufig den Bedarf einer systemischen Therapie mit Dexamethason und Hydrocortison, sowie weniger häufig eine BPD im Alter von 36+0 SSW. Keiner dieser Unterschiede waren jedoch in unserer Kohorte signifikant. Die Häufigkeit der Einnahme von Diuretika, sowie die Entwicklung einer periventrikulären Leukomalazie (PVL) unterschied sich nicht. In beiden Kohorten verstarb ein Kind.

Tabelle 2: Komorbiditäten der Gruppen

	SurPluS n=15	Kontrollen n=30	p- Wert χ^2
Hirnblutung	3 (20%)	11 (37%)	0,255
PVL	1 (7%)	2 (7%)	1,00
Pneumothorax	2 (13%)	5 (27%)	0,737
Diuretika	8 (53%)	17 (56%)	0,976
Dexamethason	1 (7%)	5 (17%)	0,352
Hydrocortison	4 (27%)	14 (47%)	0,256
BPD (36+0)	3 (20%)	9 (30%)	0,552

Angegeben sind Anzahl und Prozent innerhalb der Gruppe

Diskussion

Die Kombinationstherapie von Surfactant plus Budesonid könnte möglicherweise zu einer Verbesserung der Kurzzeitmorbidity (z.B. Reduktion trachealer Beatmung, sowie Reduktion der Tage mit Sauerstoffbedarf) extrem kranker Frühgeborener beitragen. Limitationen der Ergebnisse ergeben sich aus dem retrospektiven Fall-Kontroll Design und der kleinen Fallzahl. Eine Erhöhung der Fallzahl ist in Form einer multizentrischen retrospektiven internationalen Studie gebahnt. So soll die Frage, ob eine prospektive randomisierte Studie sinnvoll ist, beantwortet werden.

Literatur:

Bassler D et al. NEUROSIS Trial Group. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. N Engl J Med. 2015

Yeh TF et al. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2016