

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	024/013	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte

Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung. Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Gemeinsame Leitlinie der

Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Nr. 024-013 im AWMF Leitlinien-Register

C. Poets, B. Bohnhorst, B. Roth

Therapie idiopathischer Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien bei Frühgeborenen

1. Einleitung

Jedes Früh- und Neugeborene zeigt Apnoen oder andere Unregelmäßigkeiten seiner Atmung; je unreifer, desto ausgeprägter (1). Ab einem Reifealter von ca. 43 Wochen treten diese in der Regel bei Frühgeborenen nicht mehr häufiger auf als bei Termingeborenen (2). Apnoen sind also meist Ausdruck einer physiologischen Unreife der Atmungskontrolle und -mechanik. Es ist jedoch unklar, ab welcher Dauer bzw. welchem Ausprägungsgrad der begleitenden Bradykardie und Hypoxämie Apnoen einen Krankheitswert bekommen, d.h. Auswirkungen auf die weitere Entwicklung des Kindes haben können (3, 4).

2. Definition

Klinisch relevant wird eine Apnoe - unabhängig von der Dauer des Sistierens der Atmung - vor allem dann, wenn Bradykardie (im Folgenden definiert als Herzfrequenz $<80/\text{Min.}$ jeglicher Dauer) bzw. Hypoxämie (hier definiert als pulsoximetrische Sauerstoffsättigung (SpO_2) $<80\%$ bei einer Mittelungszeit des Pulsoximeters von 8-10 s) auftreten. Im Folgenden wird daher auf diese Begleitphänomene der Apnoe fokussiert und der Begriff Apnoe-Bradykardie-Hypoxämie-Symptomatik (ABHS) gewählt. Der Hypoxiegrenzwert wurde hierbei pragmatisch gewählt unter Berücksichtigung der Tatsache, dass in vielen Kliniken die Untergrenze des "Zielbereichs" für SpO_2 bei 85-90% liegt und die Hypoxiegrenze einen gewissen Abstand zu dieser Untergrenze aufweisen sollte. Daneben wurde z.B. für die Entstehung einer therapiebedürftigen Retinopathie (ROP) eine Assoziation mit dem Auftreten von intermittierenden Hypoxien auf $<80\%$ SpO_2 beschrieben (5).

Der Bradykardiegrenzwert beruht auf der Beobachtung, dass es unterhalb einer Herzfrequenz von 80/Min. zum Abfall der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit kommt (3).

3. Pathophysiologie

Bei der ABHS sind Faktoren wie niedriges Lungenvolumen/instabile Brustwand, Erschöpfung des Zwerchfells, die noch unreife Hypoxie- und CO_2 -Antwort des Frühgeborenen, Chemoreflexe der Larynxschleimhaut und eine erhöhte Neigung zu Obstruktionen der oberen Atemwege (durch Kollaps oder Sekret) an der Pathogenese beteiligt (6). Die früher übliche Differenzierung zwischen zentralen, obstruktiven und gemischten Apnoen wird zunehmend verlassen, da davon auszugehen ist, dass es regelmäßig bei Sistieren des Luftstroms auch zu einem Kollaps der oberen Atemwege, also einer Atemwegsobstruktion, kommt (7). Die pathophysiologische Bedeutung eines gastro-ösophagealen Refluxes für die Entwicklung einer ABHS ist als eher gering einzustufen (8).

4. Diagnosestellung und Differentialdiagnose

Die Diagnose wird mittels klinischer Beobachtung und kontinuierlicher Monitorüberwachung gestellt. Dabei ist unklar, unterhalb welchen Gestationsalters Frühgeborene monitorüberwacht werden sollten. Bei der Überwachung ist die Mittelungszeit des Pulsoximeters (z.B. 10 s) und EKG-Monitors (möglichst beat-to-beat) zu beachten. Diese beeinflussen die Zahl dokumentierter Ereignisse erheblich (9). So ist bei einer Mittelungszeit des Pulsoximeters von 10 Sek. die Hypoxie-Alarmrate gegenüber einer Mittelungszeit von 2 s auf die Hälfte reduziert (9). Daraus folgt nicht etwa, dass Mittelungszeiten grundsätzlich so kurz wie möglich sein sollten, sondern nur, dass die in einer Klinik festgelegten Grenzwerte nur für die dort verwendeten Geräteeinstellungen Gültigkeit haben können. Solange es hier keine allgemein akzeptierten Festlegungen gibt, lassen sich keine generellen Therapieindikationen auf Angaben zur Häufigkeit von Bradykardien und Hypoxämien basieren (s.u.). Es gibt zudem Ansätze, therapeutische Konsequenzen einer ABHS je nach Ausmaß der Bradykardie und Hypoxämie oder der Art der Intervention mittels eines Scores unterschiedlich stark zu gewichten (4). Dies ist aber bislang nicht vergleichend bzgl. der jeweiligen Vorhersagewahrscheinlichkeit für ein negatives neurokognitives Outcome untersucht worden und dient insofern bisher mehr dem Bemühen, die Erfassung dieser Ereignisse besser vergleichbar zu machen (4, 10). Dabei ist allerdings zu beachten, dass die Pflegedokumentation nur schlecht mit dem tatsächlichen Auftreten von Hypoxien und Bradykardien bei Frühgeborenen korreliert (11).

Eine ABHS kann Ausdruck einer (ggf. auch mütterlichen – z.B. Myasthenie) Grundkrankheit oder einer definierten Ursache wie Infektion durch jedweden Erreger, Hirnblutung, Krampfanfall, Hypoglykämie, -natriämie, -kalzämie, Anämie, Hyper-/Hypothermie u.a. sein oder medikamenteninduziert auftreten (z.B. nach Opiatgabe, ggf. auch kurz vor Geburt an die Mutter). Eine solche Genese wird vor allem dann wahrscheinlich, wenn die Symptomatik bei einem bisher asymptomatischen Kind plötzlich auftritt bzw. nach vorübergehender Besserung wieder zunimmt. Die Therapie zielt dann primär auf die Behandlung der Grundkrankheit und ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Hinzuweisen ist auf eine verstärkte oder gar erneut auftretende ABHS bei Frühgeborenen nach Herniotomie (12), Impfung (13) oder Eingriffen am Auge.

5. Therapie

5.1 Indikationsstellung

Ziel der Therapie ist, Apnoen und deren Folgen zu vermeiden bzw. zu behandeln oder - dann prophylaktisch eingesetzt - ggf. die Extubation zu erleichtern (14). Da die Langzeitprognose nach rezidivierenden Bradykardien und Hypoxämien unklar ist, können keine auf kontrollierten Studien beruhenden Therapieindikationen empfohlen werden. Die Entscheidung, oberhalb welcher Grenze therapiert wird, muss daher bis auf Weiteres jedem Arzt selbst überlassen bleiben.

5.2 Maßnahmen

5.2.1 Lagerung

Eine kürzliche Metaanalyse fand keinen Vorteil einer spezifischen Lage (Bauch-, Rücken- oder Seitlage) bzgl. Apnoe- oder Hypoxiehäufigkeit (15). Dagegen gibt es Hinweise für einen Vorteil einer 15°-Hochlagerung des Oberkörpers im Sinne einer 50%igen Abnahme der Häufigkeit von SpO₂-Abfällen bei Frühgeborenen ohne Koffein oder CPAP-Anwendung (beides in Bauchlage untersucht) (16). Bei Anwendung in Kombination mit Koffein und/oder CPAP ist jedoch nur ein minimaler, nicht signifikanter Effekt im Vergleich zur Horizontallage beschrieben (17).

Beurteilung

Eine Oberkörper-Hochlagerung soll vor allem für Frühgeborene mit ABHS erwogen werden, die (noch) kein CPAP bzw. kein Koffein erhalten.

5.2.2 Anstreben von SpO₂-Werten von 91-95% (bei Kindern, die zusätzlichen Sauerstoff erhalten)

Die Rationale hierfür ergibt sich daraus, dass die hypoxische Atemdepression, die wesentlich zum Auftreten von ABHS beiträgt, bereits unterhalb eines PaO₂ von 55-60 mmHg einsetzt (18).

In mehreren Studien kam es selbst bei lungengesunden Frühgeborenen unter niedrig dosierter O₂-Gabe zu einer Abnahme von Apnoen und O₂-Sättigungsabfällen; dieser Effekt ist noch ausgeprägter bei Frühgeborenen, die aufgrund einer Lungenerkrankung Sauerstoff erhalten (19-21). Meist genügt eine geringe Erhöhung der FiO₂ um 0,01-0,03. Der Effekt muss gegen die Risiken der erhöhten O₂-Toxizität abgewogen werden. So scheint das Retinopathierisiko, zumindest in den ersten 4-6 Lebenswochen (Phase I der ROP-Entstehung) bereits ab einem PaO₂ von 80 mmHg zu steigen, während danach etwas höhere PaO₂-Werte möglicherweise einen protektiven Effekt auf die ROP haben; dies ist aber bislang nicht ausreichend untersucht (18, 22). Auf keinen Fall darf O₂ unkontrolliert zur akuten Therapie einer Apnoe eingesetzt werden, weil starke O₂-Schwankungen das Risiko für eine Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) erhöhen (5, 23).

In 2 von 3 großen multizentrischen Studien, die verschiedene Zielbereiche für die SpO₂ miteinander verglichen (85-89% vs. 91-95%), war der höhere Zielbereich mit einer geringeren Mortalität, allerdings mit einem erhöhten ROP-Risiko verbunden; dies bestätigte sich auch insgesamt in einer Meta-Analyse zum Thema (24-27). In einer Subgruppe von 115 Kindern aus einer dieser 2 Studien war der höhere Zielbereich mit weniger intermittierenden Hypoxien assoziiert (28).

Beurteilung

Es muss zwischen einer potentiellen Schädigung durch hohe basale pO₂-Level (18) und einer Schädigung durch starke pO₂-Schwankungen aufgrund hypoxischer Atemdepression (5, 23) abgewogen werden. Wahrscheinlich hat der höhere der in den o.g. Studien untersuchten Zielbereiche für anzustrebende SpO₂-Werte (91-95%) Vorteile für sehr kleine Frühgeborene bezüglich ihres Überlebens, auch wenn der zugrundeliegende Mechanismus noch unklar ist (24, 25, 27).

5.2.3 Koffeinzitrat

Methylxanthine (Koffeinzitrat, Theophyllin) wirken zentral als kompetitive Adenosinrezeptor-Antagonisten und steigern den Atemantrieb sowie die Chemorezeptor-Empfindlichkeit. Außerdem verbessern sie die

Zwerchfellkontraktilität und wirken diuretisch (29). Die Wirkung der Methylxanthine wird nicht durch Beeinflussung der Schlaf-Stadien vermittelt (30). Methylxanthine erhöhen den Grundumsatz sowie den Sauerstoffverbrauch; toxische Spiegel gehen mit Tachykardie und Herzrhythmusstörungen einher. Koffeinzitrat hat gegenüber Theophyllin eine größere therapeutische Breite, bessere Wirksamkeit bzgl. Bradykardien und

eine wesentlich bessere Datenlage bzgl. seiner Anwendungssicherheit (s. u.).

In einer randomisiert-kontrollierten Studie an 2006 Frühgeborenen ≤ 1250 g, bei denen eine Therapie innerhalb der ersten 10 Lebenstage begonnen wurde, zeigten Koffein-behandelte Kinder ein gegenüber

Plazebo um 42% reduziertes Risiko für das Auftreten einer Zerebralparese oder neurokognitiven Beeinträchtigung im korrigierten Alter von 18 Monaten (CAP-Studie; Odds Ratio 0,58 (95% Konfidenzintervall 0,4-0,9)) (31). Der Effekt war besonders ausgeprägt bei Therapiebeginn an Tag 1-3 sowie bei Kindern, die zum Zeitpunkt der Randomisierung noch CPAP oder Beatmung erhielten (32). Bei Nachuntersuchung der Kinder im Alter von 5 Jahren war der Effekt bzgl. des primären Zielkriteriums (Tod, Zerebralparese oder kognitive Beeinträchtigung) nicht mehr signifikant (OR 0,82, 95%CI 0,65-1,03), es bestand aber im Alter von 5 Jahren gegenüber der Kontrollgruppe ein deutlich reduziertes Risiko für eine grob-motorische Beeinträchtigung (OR 0.66; 0.48-0.91) (33).

Beurteilung

Als Medikament der Wahl zur Behandlung der ABHS sollte Koffeinzitrat gegeben werden. Dieses ist inzwischen in Europa zur Behandlung von Frühgeborenen-Apnoen zugelassen. Koffeinzitrat sollte bei Frühgeborenen ≤ 29 Wochen/ ≤ 1250 g innerhalb der ersten 3 Lebenstage begonnen werden, sofern diese eine Atemunterstützung (CPAP, Beatmung) brauchen, d.h. ggf. bereits vor Auftreten der ABHS (31, 32)).

Bei reiferen Kindern bzw. solchen ohne CPAP wird eine Koffeingabe ab Überschreiten des in der jeweiligen

Einrichtung gültigen Grenzwertes zur ABHS-Therapie empfohlen; hier sollten zunächst nichtpharmakologische Maßnahmen (Oberkörperhochlagerung, s. o.) versucht werden. Die Beendigung der Therapie erfolgt nach Sistieren der Symptomatik (meist erst über 34 Wochen Reifealter).

Dosierung

Die in der o.g. Studie (31) benutzte Dosis für Koffeinzitrat betrug 20 mg/kg Sättigung (i.v. oder p.o.) und 5-10 mg/kg/d Erhalt (in 1 Tagesdosis). In einer weiteren randomisiert-kontrollierten Studie mussten Frühgeborene mit einem mittleren Gestationsalter von 27 Wochen unter einer höheren Koffeinzitratdosis (80 mg/kg Sättigung, 20 mg/kg/d Erhalt) weniger oft re-intubiert und insgesamt kürzer beatmet werden als unter 20 mg/kg Sättigung, 5 mg/kg/d Erhalt, ohne dass signifikant mehr Nebenwirkungen auftraten (34). Da die Dosierung der CAP-Studie deutlich besser untersucht ist, wird die dort gewählte Dosierung hier empfohlen, eine Steigerung der Erhaltungsdosis bis 20 mg/kg/d ist bei Bedarf möglicherweise hinreichend sicher, auch wenn die einzige Nachuntersuchung von mit dieser hohen Dosis behandelten Kindern im korrigierten Alter von 12 Monaten keine ausreichende Fallzahl aufwies, um eine gesicherte Aussage zum neurokognitiven Outcome zu erlauben (35).

Es gibt keinen Hinweis für das Auftreten einer Tachyphylaxie, aufgrund der mit zunehmendem Reifealter abnehmenden Halbwertszeit ist die Dosierung bei unzureichender Wirkung im Verlauf jedoch ggf. anzupassen bzw. das Dosierintervall auf 12-stündlich zu verkürzen(29, 36, 37).

Zu beachten ist, dass sich o.g. Dosierungen immer auf Koffeinzitrat beziehen, sollen sich die Dosierungen auf den reinen Wirkstoff (Koffein-Base) beziehen, müssten die Angaben jeweils halbiert werden. Theophyllin kann wegen deutlich geringerer therapeutischer Breite und häufigerer Nebenwirkungen nicht empfohlen werden (38).

Der in der Literatur für Koffein empfohlene Zielbereich für den Serumspiegel beträgt 8-20 mg/l, wobei

Literaturangaben zu klinisch wirksamen Spiegeln zwischen 5 und 50 mg/l schwanken (39, 40). Ein

therapeutisches Drug-Monitoring ist über die Konzentrations-Bestimmung in Speichel-Proben zwar leicht

möglich, aufgrund der großen therapeutischen Breite von Koffein ist aber fraglich, ob dieses notwendig ist. In

der bislang größten randomisierten Studie zu Koffein war trotz fehlender Spiegelkontrollen die Rate unerwünschter Ereignisse nicht höher als in der Placebogruppe (14, 40). In einer Kohortenstudie lagen bei einer mittleren Dosis von 10 mg/kg/d 2% der Spiegel unter dem gewünschten Zielbereich von 5,1-20,0 mg/l, bei 3% lag er darüber. Kinder mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung hatten kein erhöhtes Risiko für erhöhte Werte (40). Dies lässt die Notwendigkeit routinemäßig durchgeführter Spiegelkontrollen fraglich erscheinen. Eine Spiegelbestimmung kann jedoch sinnvoll sein, wenn die Wirkung trotz adäquater Dosierung unbefriedigend ist oder bei klinischen Hinweisen auf eine Überdosierung (z.B. Tachykardie).

5.2.4 Nasale Atemhilfe (binasaler CPAP, nasale Beatmung)

Der Sinn dieser Maßnahme liegt im Offenhalten der Atemwege, einer Erhöhung der funktionellen Residualkapazität (FRC) und möglicherweise einer Steigerung des Atemantriebs aufgrund besserer Oxygenierung. Für CPAP-Systeme mit variablem Flow wurde außerdem eine Abnahme der Atemarbeit beschrieben (41, 42).

In einer Metaanalyse reduzierte CPAP in Verbindung mit Methylxanthinen die Re-Intubationsrate (43). Dabei führt der Einsatz eines binasalen CPAP (nasale Prongs) seltener zu respiratorischem Versagen als mononasaler CPAP (d.h. Anwendung über gekürzten Beatmungstubus)(44). Eine (synchronisierte) nasale Beatmung (d.h. intermittierende Überdruckbeatmung, nIPPV) verhindert eine Re-Intubation wirksamer als die reine nCPAP-Anwendung. Allerdings konnte ein diesbezüglicher Effekt in der Metaanalyse nicht für die im Bereich der ABHS-Therapie besonders interessierende Zielvariable "Intubation wg. Apnoen" nachgewiesen werden (43). Dagegen zeigte ein Vergleich verschiedener nasaler Atemhilfen, dass es bei Einsatz eines CPAP-Systems mit variablem Flow zu weniger Hypoxämien/Bradykardien kam als bei Anwendung von (nichtsynchronisiertem) nIPPV über einen konventionellen Respirator (42).

Ein über nasale Kanülen applizierter Flow (5-6 l/min) von erwärmtem und befeuchtetem (d.h. konditioniertem) Atemgas kann ebenfalls zu einer Verminderung der Apnoehäufigkeit führen. In einer Multicenterstudie zeigten 34 vs. 26% der zu diesem Verfahren vs. CPAP randomisierten Kinder innerhalb von 7 Tagen nach Extubation ein Therapieversagen (definiert als FiO_2 -Anstieg um $>0,2$, $\text{pH} <7,2$ und $\text{pCO}_2 >60$ mmHg, oder >1 bebeutelungs- bzw. >6 stimulationspflichtige Apnoen/6h) (45). Von den 52 zu High-flow randomisierten Kindern mit Therapieversagen konnte bei 25 (48%) eine Re-Intubation noch durch einen Wechsel auf nasalen CPAP vermieden werden. Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit von High-Flow Kanülen vs. CPAP ausgerichtet, was für die Gesamtgruppe gelang; in der Subgruppe der Kinder <26 Wochen Reifealter trat allerdings bei 81% (im Vergleich zu 22% unter konventionellem CPAP) ein Therapieversagen auf (nicht signifikant). Der einzig signifikante *Vorteil* der Nasenkanülen gegenüber CPAP lag in einer niedrigeren Rate an Nasenscheidewandverletzungen. Nicht in diesen Vergleich einbezogen wurden andere nasale Atemhilfen wie sIPPV oder Geräte mit variablem Flow.

Beurteilung

Der Einsatz eines binasalen CPAP-Systems (oder Anwendung eines angewärmten Atemgas-Flows von 5-6 l/Min. über nasale Kanülen) ist bei ABHS als zusätzliche Maßnahme hilfreich (44, 45). Bei unzureichendem Effekt wird ein Wechsel auf synchronisierte nasale Beatmung (43) oder auf ein CPAP-System mit variablem Flow empfohlen (42). Eine Atemhilfe über nasale Kanülen mit konditioniertem Atemgas ist (ab 26 SSW) möglicherweise ähnlich wirksam wie konventioneller nCPAP und kann als 1. Stufe einer nasalen Atemunterstützung erwogen werden (45).

5.2.5 Doxapram

Doxapram steigert die Sensitivität peripherer Chemorezeptoren bei niedriger, zentraler bei hoher Dosierung.

Es wurde primär als post-operatives Atemanaleptikum entwickelt; zum Einsatz über mehrere Wochen, wie in der Neonatologie u. U. nötig, liegen nur wenige Daten vor. Zu bemerken ist, dass Doxapram bei Erwachsenen Angstzustände und Panik-Attacken auslöst (46). Es gibt Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Doxapram und zerebralen Schädigungen aus tierexperimentellen Daten (47), zwei unabhängigen retrospektiven Analysen (48, 49) und aus der CAP-Studie, wo in der Kontrollgruppe nicht nur signifikant mehr Frühgeborene später Zerebralparesen oder ein psychomotorisches Entwicklungsdefizit aufwiesen, sondern auch dreimal mehr Frühgeborene Doxapram erhalten hatten ($p < 0.001$) (31). Unklar bleibt aber, ob diese Effekte auf die Therapie mit Doxapram oder die stärker ausgeprägte ABHS zurückzuführen sind.

Eine Metaanalyse zeigte bzgl. des Zielkriteriums "Reintubation" keinen Unterschied zu Plazebo (50), so dass es bzgl. der Wirksamkeit dieser Therapie nur Hinweise aus Kohortenstudien gibt, die eine dosisabhängige Reduktion der Apnoe- bzw. Hypoxämiehäufigkeit fanden (51-55).

Beurteilung

Zum Einsatz von Doxapram kann derzeit mangels ausreichender Evidenz bzgl. klinisch relevanter Zielparameter und Hinweisen auf mögliche Langzeit-Nebenwirkungen keine Empfehlung gegeben werden.

5.2.6 Andere therapeutische Maßnahmen

Ein konsistenter kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten von gastro-ösophagealem Reflux und der Häufigkeit von Apnoen bei Frühgeborenen lässt sich nicht aufzeigen. Es gibt keine Evidenz für eine routinemäßige medikamentöse Antirefluxtherapie (56-58).

Bei anämischen Frühgeborenen kann die Apnoehäufigkeit gesteigert sein (58), aber ein gesicherter Nutzen von Bluttransfusionen bei der Vermeidung von Apnoen konnte bislang nicht nachgewiesen werden (59).

Eine Beimischung von 0,8% CO₂ zur Atemluft hat sich in einer randomisierten Studie als weniger wirksam bezüglich der Reduktion von Apnoedauer und -rate erwiesen wie Theophyllin (60). Ob diese therapeutische Option angesichts der Schwierigkeiten ihrer Bereitstellung praktische Bedeutung bekommen wird bleibt vorerst abzuwarten.

ABHS-Prophylaxe ist auch durch Sondieren der Nahrung statt Verabreichung über Flaschen-/Brusternährung möglich (61). Dies ist aber gegen die Notwendigkeit einer Förderung der physiologischen Reifung der Saug-Atem-Schluck-Koordination durch das Trinkenlassen der Mahlzeiten abzuwägen. Der 1984 berichtete

Effekt einer Zunahme von Apnoen bei Verwendung einer nasalen Magensonde (8 F) kann wahrscheinlich allein durch Verwendung dünner Magensonden vermieden werden. Jedenfalls zeigte sich in bei Verwendung dünner (5 F) Sonden kein Unterschied in der ABHS-Ausprägung zwischen nasal und oral platzierten Sonden (62, 63).

Die Effekte olfaktorischer Stimulation zur Prophylaxe und Behandlung der ABHS lassen sich derzeit nicht befriedigend beurteilen (64). Die Anwendung von Vanillin zur dauerhaften olfaktorischen Stimulation kann trotz eines positiven Wirkungsnachweises wegen des Fehlens sicherheitsrelevanter Daten bei Frühgeborenen keine Empfehlung gegeben werden (65).

Literatur:

1. Henderson-Smart DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Paediatr J.* 1981;17:273-6.
2. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, Lister G, Tinsley LR, Baird T, et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors. *J Am Med Ass.* 2001;285:2199-207.
3. Perlman JM, Volpe JJ. Episodes of apnea and bradycardia in the preterm infant: impact on cerebral circulation. *Pediatrics.* 1985;76:333-8.
4. Pillekamp F, Hermann C, Keller T, von Gontard A, Kribs A, Roth B. Factors influencing apnea and bradycardia of prematurity - implications for neurodevelopment. *Neonatology.* 2007;91(3):155-61.
5. Di Fiore JM, Bloom JN, Orge F, Schutt A, Schluchter M, Cheruvu VK, et al. A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr.* 2010;157(1):69-73.
6. Poets CF. Apnea of prematurity, sudden infant death syndrome, and apparent life-threatening events. In: Taussig LM LL, editor. *Pediatric Respiratory Medicine.* Philadelphia Mosby; 2008. p. 413-34.
7. Lemke RP, Idiong N, Al-Saedi S, Kwiatkowski K, Cates DB, Rigatto H. Evidence of a critical period of airway instability during central apneas in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:470-4.
8. Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship. *Pediatrics.* 2002;109(1):8-11.
9. Vagedes J, Poets CF, Dietz K. Averaging time, desaturation level, duration and extent. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(3):F265-6.
10. Poets CF. Interventions for apnoea of prematurity: a personal view. *Acta Paediatr.* 2010;99(2):172-7.

11. Brockmann PE, Wiechers C, Pantalitschka T, Diebold J, Vagedes J, Poets CF. Under-recognition of alarms in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(6):F524-7.
12. Ozdemir T, Arikan A. Postoperative apnea after inguinal hernia repair in formerly premature infants: impacts of gestational age, postconceptional age and comorbidities. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(8):801-4.
13. Flatz-Jequier A, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Siegrist CA. Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature infants. *J Pediatr.* 2008;153(3):429-31.
14. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2112-21.
15. Bredemeyer SL, Foster JP. Body positioning for spontaneously breathing preterm infants with apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD004951.
16. Jenni OG, von Siebenthal K, Wolf M, Keel M, Duc G, Bucher HU. Effect of nursing in the head elevated tilt position (15) on the incidence of bradycardic and hypoxemic episodes in preterm infants. *Pediatrics.* 1997;100:622-5.
17. Reher C, Kuny KD, Pantalitschka T, Urschitz MS, Poets CF. Randomised crossover trial of different postural interventions on bradycardia and intermittent hypoxia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(4):F289-91.
18. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 1992;326:1050-4.
19. Simakajornboon N, Beckerman RC, Mack C, Sharon D, Gozal D. Effect of supplemental oxygen on sleep architecture and cardiorespiratory events in preterm infants. *Pediatrics.* 2002;110:884-8.
20. McEvoy C, Durand M, Hewlett V. Episodes of spontaneous desaturations in infants with chronic lung disease at two different levels of oxygenation. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15:140-4.
21. Sekar KC, Duke JC, Toubas PL, McCaffree MA. Elevated central apnea and oxygen desaturation occurs among bronchopulmonary dysplasia infants recently weaned off oxygen (abstract). *Pediatr Res.* 1988;23:524a.
22. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics.* 2000;105(2):295-310.
23. Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *The Lancet.* 1995;346:1464-5.
24. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Lupton AR, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1959-69.

25. Boost II United Kingdom Collaborative Group, Boost II Australia Collaborative Group, Boost II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2094-104.
26. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, et al. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(20):2111-20.
27. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology*. 2014;105(1):55-63.
28. Di Fiore JM, Kaffashi F, Loparo K, Sattar A, Schluchter M, Foglyano R, et al. The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants. *Pediatr Res*. 2012;72(6):606-12.
29. Comer AM, Perry CM, Figgitt DP. Caffeine citrate. A review of its use in apnoea of prematurity. *Paediatr Drugs*. 2001;3:61-79.
30. Curzi-Dascalova L, Aujard, Y., Gaultier, C., Rajguru, M. Sleep organization is unaffected by caffeine in premature infants. *J Pediatr*. 2002;140:766-71.
31. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1893-902.
32. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr*. 2010;156(3):382-7.
33. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA*. 2012;307(3):275-82.
34. Steer P, Flenady V, Shearman A, Charles B, Gray PH, Henderson-Smart D, et al. High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(6):F499-503.
35. Gray PH, Flenady VJ, Charles BG, Steer PA. Caffeine citrate for very preterm infants: Effects on development, temperament and behaviour. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(4):167-72.
36. Falcao AC, Fernandez de Gatta MM, Delgado Iribarnegaray MF, Santos Buelga D, Garcia MJ, Dominguez-Gil A, et al. Population pharmacokinetics of caffeine in premature neonates. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(3):211-7.
37. Pons G, Carrier O, Richard MO, Rey E, d'Athis P, Moran C, et al. Developmental changes of caffeine elimination in infancy. *Dev Pharmacol Ther*. 1988;11(5):258-64.
38. Steer PA, Henderson-Smart DJ. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000273.

39. Aranda JV, Grondin D, Sasyniuk BI. Pharmacologic considerations in the therapy of neonatal apnea. *Pediatr Clin N Am.* 1981;28:113-33.
40. Natarajan G, Botica ML, Thomas R, Aranda JV. Therapeutic Drug Monitoring for Caffeine in Preterm Neonates: An Unnecessary Exercise? *Pediatrics.* 2007;119(5):936-40.
41. Pandit PB, Courtney SE, Pyon KH, Saslow JG, Habib RH. Work of breathing during constant- and variable-flow nasal continuous positive airway pressure in preterm neonates. *Pediatrics.* 2001;108:682-5.
42. Pantalitschka T, Sievers J, Urschitz MS, Herberts T, Reher C, Poets CF. Randomised crossover trial of four nasal respiratory support systems for apnoea of prematurity in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(4):F245-8.
43. Davis PG, Lemyre B, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(3):CD003212.
44. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD002977.
45. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, Andersen CC, Cartwright DW, Pritchard MA, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1425-33.
46. Abelson JL, Nesse RM, Weg JG, Curtis GC. Respiratory psychophysiology and anxiety: cognitive intervention in the doxapram model of panic. *Psychosom Med.* 1996;58(4):302-13.
47. Uehara H, Yoshioka H, Nagai H, Ochiai R, Naito T, Hasegawa K, et al. Doxapram accentuates white matter injury in neonatal rats following bilateral carotid artery occlusion. *Neurosci Lett.* 2000;281(2-3):191-4.
48. Sreenan C, Etches PC, Demianczuk N, Robertson CMT. Isolated mental developmental delay in very low birth weight infants: Association with prolonged doxapram therapy for apnea. *J Pediatr.* 2001;139:832-7.
49. Lando A, Klamer A, Jonsbo F, Weiss J, Greisen G. Doxapram and developmental delay at 12 months in children born extremely preterm. *Acta Paediatr.* 2005;94(11):1680-1.
50. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Doxapram treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(4):CD000074.
51. Barrington KJ, Finer NN, Torok-Both G, Jamali F, Coutts RT. Dose-response relationship of doxapram in the therapy for refractory apnea of prematurity. *Pediatrics.* 1987;80:22-7.

52. Hayakawa F, Hakamada S, Kuno K, Nakashima T, Miyachi Y. Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity: desirable dosage and serum concentrations. *J Pediatr.* 1986;109:138-40.
53. Poets CF, Darraj S, Bohnhorst B. Effect of doxapram on episodes of apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. *Biology of the neonate.* 1999;76(4):207-13.
54. Romeo MG, Betta P, Tina LG, Cilauro S, Saporito A, Distefano G. Oral use of doxapram in preterm infants with idiopathic apnea unresponsive to aminophylline. *Ped Med Chir.* 1995;17:123-6.
55. Tay-Uyboco J, Kwiatkowski K, Cates DB, Seifert B, Hasan SU, Rigatto H. Clinical and physiological responses to prolonged nasogastric administration of doxapram for apnea of prematurity. *Biol Neonate.* 1991;59:190-200.
56. Slocum C, Hibbs AM, Martin RJ, Orenstein SR. Infant apnea and gastroesophageal reflux: a critical review and framework for further investigation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9(3):219-24.
57. Wheatley E, Kennedy KA. Cross-over trial of treatment for bradycardia attributed to gastroesophageal reflux in preterm infants. *J Pediatr.* 2009;155(4):516-21.
58. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics.* 2005;115:1685-91.
59. Westkamp E, Soditt V, Adrian S, Bohnhorst B, Groneck P, Poets CF. Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. *Biol Neonate.* 2002;82(4):228-32.
60. Alvaro RE, Khalil M, Qurashi M, Al-Saif S, Al-Matary A, Chiu A, et al. CO₂ Inhalation as a Treatment for Apnea of Prematurity: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Pediatr.* 2011.
61. Poets CF, Langner M, Bohnhorst B. Effects of nipple feeding and 2 different methods of gavage feeding on oxygenation in preterm infants. *Acta Paediatr.* 1997;86:419-23.
62. van Someren V, Linnett SJ, Stothers JK, Sullivan PG. An investigation into the benefits of resiting nasoenteric feeding tubes. *Pediatrics.* 1984;74:379-83.
63. Bohnhorst B, Cech K, Peter C, Doerdelmann M. Oral versus Nasal Route for Placing Feeding Tubes: No Effect on Hypoxemia and Bradycardia in Infants with Apnea of Prematurity. *Neonatology.* 2010;98(2):143-9.
64. Marlier L, Gaugler C, Messer J. Olfactory stimulation prevents apnea in premature newborns. *Pediatrics.* 2005;115:83-8.
65. Edraki M, Pourpulad H, Kargar M, Pishva N, Zare N, Montaseri H. Olfactory stimulation by vanillin prevents apnea in premature newborn infants. *Iranian journal of pediatrics.* 2013;23(3):261-8.

Verfahren zur Konsensbildung:

Erste Fassung 1997: P. Bartmann, S. Kowalewski, C. Poets und der Vorstand der GNPI

Überarbeitung 2003: C. Poets federführend, P. Bartmann, P. Groneck; konsentiert in einer Delphi-Konferenz (28 Teilnehmer), die vom Vorstand der GNPI einberufen wurde, beschlossen vom Vorstand der GNPI.

Überarbeitung 2014:

Redaktion: C. Poets (federführend), B. Bohnhorst, B. Roth; Der Entwurf einer aktualisierten Leitlinie wurde per E-mail 30 Neonatologen vorgelegt, die vom Vorstand der GNPI zu einer Delphi-Konferenz eingeladen worden waren. Die Mitglieder der Delphi-Konferenz wurden gebeten, den Entwurf kritisch zu lesen und gegebenenfalls Änderungsvorschläge an den Leitlinien-Beauftragten zu schicken. Die Verfasser der Kommentare blieben füreinander und die Redaktion anonym. Die Änderungsvorschläge wurden vom Leitlinien-Beauftragten zeilenbezogen in den Entwurf eingefügt und dieses Dokument den Mitgliedern der Delphi-Konferenz und der Redaktion übermittelt. Die Redaktion legte einen 2. Entwurf vor und nahm Stellung zu den Änderungsvorschlägen, die teilweise übernommen wurden. Für den 2. Entwurf wurden in einer 2. Runde der Delphi-Konferenz 24 (von 24) zustimmende Stimmen abgegeben; er wurde mit dem Leitlinien-Beauftragten der DGKJ abgestimmt und danach vom Vorstand verabschiedet(18.04.2014).

Darlegung und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe haben Interessenkonflikterklärungen abgegeben (siehe gesondertes Dokument. Interessenkonflikte). Die Erklärungen wurden vom Leitlinienkoordinator (F. Pohlandt) gesichtet und bewertet. Ergebnis dieser Bewertung war, dass keiner der Beteiligten relevante Interessenkonflikte zu diesem Thema hatte.

Erstellungsdatum

06/1997

Letzte Überarbeitung

04/2014

Nächste Überprüfung geplant:

04/2019

Verantwortlich für die Überarbeitung der Leitlinie ist

Prof. Dr. med. F. Pohlandt

Leitlinien-Beauftragter der GNPI

Fünf-Bäume-Weg 138/1

89081 Ulm

Erstellungsdatum: 06/1997

Überarbeitung von: 04/2014

Nächste Überprüfung geplant: 04/2019

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online