

Leitlinie

der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/013 Entwicklungsstufe S2k

Therapie idiopathischer Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien bei Früh- und Reifgeborenen

Christian F. Poets

- Abt. für Neonatologie, Universitätsklinikum Tübingen; GNPI

Bettina Bohnhorst

- Klinik für Pädiatr. Pneumologie, Allergologie u. Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover; GNPI

Gunter Kerst

- Klinik für Kinderkardiologie, Universitätsklinikum RWTH Aachen; DGKJ

1. Einleitung

Jedes Früh- und Reifgeborene zeigt Apnoen oder andere Unregelmäßigkeiten seiner Atmung; je unreifer, desto ausgeprägter (1, 2, 3, 4). Unreife kann allerdings nicht die einzige Ursache sein, denn damit wäre der zeitliche Verlauf mit einem weitgehenden Aussparen der ersten 2 Lebenswochen nicht zu erklären (5). Ab einem Reifealter von ca. 43 Wochen treten diese Unregelmäßigkeiten in der Regel bei Frühgeborenen nicht mehr häufiger als bei Termingeborenen auf (4). Lange war unklar, ab welcher Dauer oder welchem Ausprägungsgrad der begleitenden Bradykardie und Hypoxämie Apnoen einen Krankheitswert bekommen, d.h. Auswirkungen auf die weitere Entwicklung des Kindes haben können. Aktuell liegen Ergebnisse einer Sekundärdaten-Analyse von Aufzeichnungen der pulsoximetrischen Sauerstoffsättigung (SpO₂) und der Pulsrate von 1019 Frühgeborenen aus 23 0/7-27 6/7 Schwangerschaftswochen vor, die zu einem höheren (91-95 % SpO₂) vs. niedrigerem (89-95 % SpO₂) Zielbereich randomisiert und mit korrigiert 18-21 Monaten nachuntersucht worden waren (COT-Studie) (6). Diese Analyse zeigte, dass die 10 % der Kinder (Dezile) mit dem höchsten Zeitanteil an intermittierender Hypoxämie (IH; SpO₂<80 % für ≥1 min. Dauer/Ereignis) gegenüber Kindern mit dem niedrigsten Zeitanteil ein 3,4-fach erhöhtes Risiko aufwiesen, bis zur Nachuntersuchung im korrigierten Alter von 18-21 Monaten bereits

verstorben oder in ihrer Entwicklung beeinträchtigt zu sein. Das Risiko, eine Bewegungsstörung, eine mentale oder Sprachentwicklungsverzögerung oder eine schwere Retinopathie entwickelt zu haben, war um das 3- bis 5-fache erhöht. Isolierte Bradykardien, definiert als Pulsfrequenz $<80/\text{min}$, waren dagegen nicht signifikant risikoe erhöhend. Die Schwere der IH, ausgedrückt als Flächenprodukt der $\text{SpO}_2 <80\%$, oder eine Betrachtung der *Zahl* an Enttächtigungen verbesserten nicht die Vorhersagewahrscheinlichkeit für diese negativen Behandlungsergebnisse. IH, die im chronologischen Alter von 8 bis 10 Wochen aufgetreten waren, zeigten eine stärkere Assoziation mit einem schlechten Outcome als bei einem Auftreten in den ersten Wochen nach Geburt (7).

Eine weitere Sekundärdatenanalyse basierte auf Aufzeichnungen der sog. SUPPORT-Studie, die ein ähnliches Design wie die COT-Studie hatte. Hier lagen Aufzeichnungen aus den ersten 3 Tagen nach Geburt vor; einziger Zielparameter war Überleben für ≥ 90 Tage. Dieses Outcome erreichten nur 47 % der Kinder, deren Gewicht bei Geburt unter der 10. Perzentile lag (SGA) und die mehr als 15 Ereignisse/Tag mit IH von 20-60 Sek. Dauer gezeigt hatten, während 89 % der normalgewichtigen Kinder (mit oder ohne IH) überlebten. SGA-Kinder mit weniger IH hatten eine 90-Tage Überlebensrate von 78 % (8). Keine der hier zitierten Studien zeichnete Atembewegungen und nasalen Luftstrom auf. Daher bleibt unklar, ob die beschriebenen Assoziationen Ausdruck einer unreifen Atemregulation oder eher durch eine beeinträchtigte Lungenfunktion bedingt waren. Ziel sollte dennoch sein, IH, vor allem solche von >1 min. Dauer, zu vermeiden. Dabei sollten therapeutische Bemühungen zur Verhinderung kardiorespiratorischer Ereignisse eher auf IH (vor allem von > 1 min. Dauer) und weniger auf Apnoen und Bradykardien fokussieren, da das gehäufte Auftreten langer Hypoxämien – gleich welcher Ursache - mit ungünstigen Behandlungsergebnissen einhergehen kann. Das ist dagegen für Apnoen oder Bradykardien (ohne Hypoxämie) bislang nicht gezeigt worden.

2. Definition

Basierend auf den vorgenannten Daten wird intermittierende Hypoxämie in dieser Leitlinie als Abfall der pulsoximetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung (SpO_2) auf $<80\%$ (jeglicher Dauer und basierend auf einer Mittelungszeit des Pulsoximeters von 8 -10 Sek.) und eine Bradykardie als Abfall der Herz- bzw. Pulsfrequenz auf $<80/\text{min}$. jeglicher Dauer definiert. Auch wenn Hypoxämien für das spätere Outcome mehr Gewicht zukommt als Bradykardien und Apnoen wird doch im Folgenden der umfassendere Begriff der Apnoe-Bradykardie-Hypoxämie-Symptomatik (ABHS) gewählt. Im übrigen wurde die minimale Dauer hier eher arbiträr mit 4 Sek. festgelegt, weil dies bei einer Ruhe-Atemfrequenz von 30-40/min. der Definition der Apnoedauer der American Association of Sleep Medicine für größere Kinder (mind. 2 verpasste Atemzüge) am nächsten kommt (9).

3. Pathophysiologie

An der Pathogenese der ABHS sind Faktoren wie niedriges Lungenvolumen/instabile Brustwand, Erschöpfung des Zwerchfells, die noch unreife Hypoxie- und CO₂-Antwort des Frühgeborenen, Chemoreflexe der Larynxschleimhaut und die bei Frühgeborenen ausgeprägte Kollapsneigung der oberen Atemwege beteiligt (10, 11). Die noch weit verbreitete Differenzierung in zentrale, obstruktive und gemischte Apnoen ist prognostisch irrelevant, da davon auszugehen ist, dass es regelmäßig bei Sistieren des Luftstroms auch zu einem Kollaps der oberen Atemwege, also einer Atemwegsobstruktion, kommt (12). Die pathophysiologische Bedeutung eines gastro-ösophagealen Refluxes für die Entwicklung einer ABHS ist als eher gering einzustufen (13).

4. Diagnosestellung und Differentialdiagnose

Die Diagnose wird mittels klinischer Beobachtung und kontinuierlicher Monitorüberwachung gestellt. Hierbei ist die Mittelungszeit des Pulsoximeters und EKG-Monitors zu beachten. Diese beeinflussen die Zahl dokumentierter Ereignisse erheblich (14, 15). So ist bei einer Mittelungszeit des Pulsoximeters von 10 Sek. die Hypoxie-Alarmrate gegenüber einer Mittelungszeit von 2 Sek. auf die Hälfte reduziert. Daraus folgt, dass die in einer Klinik festgelegten Grenzwerte nur für die dort verwendeten Geräteeinstellungen Gültigkeit haben. Wahrscheinlich stellen hier 8-10 Sek Mittelungszeit einen sinnvollen Kompromiss zwischen zu häufigen Alarmen einerseits und zu langer Reaktionszeit andererseits dar. Es gibt zudem Ansätze, therapeutische Konsequenzen einer ABHS je nach Tiefe und Dauer der Bradykardie und Hypoxämie oder der Art der Intervention mittels eines Scores unterschiedlich stark zu gewichten (16, 17). Ein solches Vorgehen ist aber bislang nicht bzgl. einer Verbesserung des neurokognitiven Outcomes untersucht worden und dient insofern primär dem Bemühen, die Erfassung dieser Ereignisse zu standardisieren und damit besser vergleichbar zu machen. Dabei ist allerdings zu beachten, dass in der Pflegedokumentation im Vergleich zur kontinuierlichen Monitoraufzeichnung nur ein Bruchteil der kardiorespiratorischen Ereignisse bei Frühgeborenen abgebildet ist (18).

Eine ABHS kann Ausdruck einer 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, diese 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 oder 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 wieder auftretende ABHS bei Frühgeborenen nach Herniotomie (19), nach Impfung (20) oder Eingriffen am Auge. Persistiert eine ABHS ungewöhnlich lange oder erscheint sie für das Reifealter zu ausgeprägt, ist an Differentialdiagnosen wie ein zentrales Hypoventilationssyndrom (PHOX2B-Mutation) (21), Robin-Sequenz (22), Joubert-Syndrom (23) oder eine mütterliche Myasthenie (24) zu denken.

5. Therapie

5.1 Indikationsstellung

Ziel der Therapie ist es, intermittierende Hypoxämien zu vermeiden. Bislang erlaubt die Datenlage jedoch nicht, auf kontrollierten Studien beruhende Therapieindikationen zu empfehlen. In der o.g. Sekundärauswertung der COT-Studie hatten die Kinder im höchsten Dezil (das dann mit einem schlechten Outcome assoziiert war) 13 % ihrer Aufzeichnungszeit mit IH-Ereignissen von >1 min. Dauer/Ereignis verbracht. Eine Entscheidung, oberhalb welcher Grenze therapiert wird, lässt sich daraus aber nicht ableiten; dies muss individuell festgelegt werden. Eventuell kann hier eines der verschiedentlich beschriebenen Scoringsysteme eine Orientierung geben; keiner dieser Scores wurde aber validiert (16, 17).

5.2 Maßnahmen

5.2.1 Lagerung

Während die aktuelle Metaanalyse keinen Vorteil für die Bauchlage im Vergleich zu Rücken- oder Seitlagerung bzgl. Apnoe- oder IH-Häufigkeit zeigen konnte (25), fand eine kleine Crossover-Studie einen Vorteil für eine 15°-Hochlagerung des Oberkörpers im Sinne einer Halbierung der Häufigkeit von SpO₂-Abfällen bei Frühgeborenen ohne Koffein oder CPAP-Anwendung (26). Bei Anwendung in Kombination mit Koffein und/oder CPAP ist jedoch nur ein minimaler, nicht signifikanter Effekt im Vergleich zur Horizontallage beschrieben (27, 28).

Beurteilung

Eine Oberkörper-Hochlagerung empfiehlt sich vor allem für Frühgeborene, die (noch) keinen CPAP und kein Koffein erhalten.

5.2.2 SpO₂-Zielbereich von 91-95 % (unter Sauerstoffgabe)

Bereits bei einem PaO₂ <55-60 mmHg setzt beim Frühgeborenen eine hypoxische Atemdepression ein. Da diese die ABHS wesentlich begünstigt, sollten höhere O₂-Sättigungsgrenzen der ABHS entgegenwirken (29). 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 (30-32). In den bereits erwähnten Vergleichsstudien zu verschiedenen SpO₂-Zielbereichen zeigten sehr unreife Frühgeborene, die zu einem Zielbereich von 91-95 % randomisiert worden waren, weniger IH als jene, bei denen ein Zielbereich von 85-89 % angestrebt wurde (33). Auf keinen Fall darf O₂ unkontrolliert zur akuten Therapie einer ABHS eingesetzt werden; neben dauerhaft zu hohen pO₂-Werten erhöhen auch starke pO₂-Schwankungen das Risiko für eine Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) (7, 34, 35).

In diesem Rahmen ist auch das noch relativ neue Verfahren der automatisierten Sauerstoffregelung (sog. FiO₂-Controller) zu erwähnen. In einer Crossover-Studie (SpO₂-Zielbereich 91-95 %) betrug der Zeitanteil, in der die O₂-Sättigung <80 % lag, unter automatischer Kontrolle 0,7 % (25-75. Perzentile, 0,2-2,1), während er unter manueller Regelung bei 1,7 % (0,7-4,3) gelegen hatte (p<0,05) (36). Diese Daten legen nahe, dass die automatische FiO₂-Kontrolle eine weitere Methode darstellen kann, um IH zu reduzieren; hier müssen aber noch Daten einer noch nicht abgeschlossenen internationalen Multicenterstudie abgewartet werden (37).

Beurteilung

Nach der aktuellen Datenlage überwiegen Hinweise, dass ein Zielbereich für SpO₂ von 91-95 % mit weniger IH als ein niedrigerer Zielbereich assoziiert ist, ohne dass es darunter zu relevanten Nachteilen aufgrund einer erhöhten O₂-Toxizität kommt (38).

5.2.3 Koffeinzitrat

Methylxanthine (Koffein, Theophyllin) verlangsamen den Abbau von cAMP und cGMP (unspezifische Inhibitoren der Phosphodiesterase) und erhöhen die intrazelluläre Calcium-Konzentration. Dosisabhängig kommt es zu Tachykardie, Blutdrucksteigerung, Bronchodilatation, Anregung der Diurese und Steigerung der Darmperistaltik

(39, 40, 41). Zentral wirken Koffein und Theophyllin als kompetitive Adenosinrezeptor-Antagonisten und steigern den Atemtrieb sowie die Chemorezeptor-Empfindlichkeit. Die Wirkung der Methylxanthine wird nicht durch Beeinflussung der Schlaf-Stadien vermittelt (42). Methylxanthine erhöhen den Grundumsatz sowie den Sauerstoffverbrauch; toxische Spiegel gehen mit Tachykardie und Herzrhythmusstörungen einher. Koffein hat gegenüber Theophyllin eine größere therapeutische Breite, bessere Wirksamkeit bzgl. Bradykardien und weist eine wesentlich bessere Datenlage bzgl. seiner Anwendungssicherheit auf (s. u.). In einer randomisiert-kontrollierten Studie an 2006 Frühgeborenen ≤ 1250 g Geburtsgewicht, bei denen eine Therapie innerhalb der ersten 10 Lebenstage begonnen wurde, zeigten mit Koffeinzitrat gegenüber mit Placebo behandelte Kindern ein 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)) (43). Der Effekt war besonders ausgeprägt bei Therapiebeginn an Tag 1-3 sowie bei Kindern, die zum Zeitpunkt der Randomisierung noch CPAP oder Beatmung erhielten (44). 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 ein deutlich reduziertes Risiko für eine grob-motorische Beeinträchtigung (OR 0,66; 0,48-0,91) (45). Auch bei einer Nachuntersuchung mit 11 Jahren hatten mit Koffeinzitrat behandelte Kinder ein niedrigeres Risiko für eine motorische Beeinträchtigung (OR 0,66; 0,48-0,90) (46). Daneben zeigten mit Koffeinzitrat behandelte Kinder auch eine bessere Lungenfunktion als jene aus der Placebogruppe (43)

Beurteilung

Als Medikament der Wahl zur Behandlung einer ABHS sollte Koffeinzitrat gegeben werden. Dieses ist zur Behandlung der Frühgeborenen-ABHS zugelassen. Eine Koffeintherapie sollte bei Frühgeborenen ≤ 29 Wochen/ ≤ 1250 g innerhalb der ersten 3 Lebenstage begonnen werden, sofern diese eine Atemunterstützung (CPAP, Beatmung) erhalten, d.h. ggf. bereits vor Auftreten der ABHS.

Bei reiferen Kindern, oder solchen ohne CPAP, wird eine Koffeinzitratgabe ab Überschreiten des in der jeweiligen Einrichtung gültigen Grenzwertes zur ABHS-Therapie empfohlen; hier können zunächst nichtpharmakologische Maßnahmen (Oberkörperhochlagerung, s. o.) versucht werden. Die Beendigung der Therapie erfolgt nach Sistieren der Symptomatik (meist erst jenseits 34 Wochen Reifealter, s.u.).

Dosierung

Die in der o.g. Studie (40) benutzte Dosis für Koffeinzitrat betrug 20 mg/kg Sättigung (i.v. oder p.o.) und 5-10 mg/kg/d Erhalt (in einer 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 reintubiert und insgesamt kürzer beatmet werden als unter 20 mg/kg Sättigung, 5 mg/kg/d Erhalt, ohne dass signifikant mehr Nebenwirkungen auftraten (47). Eine spätere Studie, die diese höhere Dosis untersuchte, musste jedoch vorzeitig abgebrochen werden, da es unter o.g. Hochdosis-Therapie zu deutlich mehr Kleinhirnblutungen (10 vs. 38 %) gekommen war (48). Da zudem die Dosierung der CAP-Studie deutlich besser untersucht ist, kann nur die dort gewählte Dosierung empfohlen werden.

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 oder das Dosierintervall auf 12-stündlich zu verkürzen (41, 49-51). Die Datenlage hierzu ist jedoch uneinheitlich, nach einer älteren Untersuchung liegt die Halbwertszeit bis 46 Wochen Reifealter noch im Mittel bei 30 Std. (52).

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 (53).

Der in der Literatur für Koffein empfohlene Zielbereich für den Serumspiegel beträgt 8-20 mg/l, wobei die in der Literatur angegebenen klinisch wirksamen Spiegel zwischen 5 und 50 mg/l schwanken (54, 55). 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 Koffeinzitrat war trotz fehlender Spiegelkontrollen die Nebenwirkungsrate nicht höher als in der Placebogruppe (40). In einer Kohortenstudie lagen bei einer mittleren Koffeinzitratdosis 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 (55). Dies lässt die Notwendigkeit routinemäßig durchgeführter Spiegelkontrollen entbehrlich erscheinen. Eine Spiegelbestimmung kann jedoch sinnvoll sein, wenn die Wirkung trotz adäquater Dosierung unbefriedigend ist oder Nebenwirkungen wie eine anhaltende Tachykardie eine Überdosierung nahelegen.

Zur optimalen Dauer einer Koffeintherapie liegen keine Daten vor. In der Auswertung der COT-Daten zeigte sich, dass die Assoziation zwischen IH und schlechtem Outcome mit zunehmendem Lebensalter stärker wurde (7), was nahelegt, dass die Hypoxämietoleranz mit zunehmender Hirnreifung abnimmt. In der CAP-Studie wurde die Therapie im Mittel mit Erreichen von 34 Wochen Reifealter beendet (40). Neuere Daten zeigen zwar, dass Koffeinzitrat auch noch jenseits von 34 Wochen Reifealter zu einer Reduktion von IH führt; wieviel IH letztlich aber noch ohne Risikoerhöhung für das Frühgeborene bleiben ist unklar (56). Damit kann zu dieser Frage keine evidenzbasierte Empfehlung gegeben werden.

In jüngster Zeit gibt es Tendenzen, Koffeinzitrat bereits im Kreißsaal zu applizieren. In einer randomisierten Studie verbesserte Koffeinzitrat in diesem Setting zwar die Zwerchfellkontraktilität und darüber Minuten- und Atemzugvolumen, ein Effekt auf das ABHS, das in dieser Situation ohnehin eher selten ist, wurde jedoch nicht untersucht. Ein RCT zur Koffeinzitratgabe in den ersten 5 Lebenstagen (vs. Placebo) an intubierte Frühgeborene mit <31 Wochen Reifealter wurde vorzeitig abgebrochen, nachdem sich in der Verumgruppe ein Trend zu einer höheren Mortalität (22 vs. 12 %; $p=0,22$) gezeigt hatte (57). Damit ist die langfristige Sicherheit dieses Einsatzes bisher nicht geklärt (58).

5.2.4 Doxapram

Doxapram ist ein seit langem bekanntes Atemanaleptikum, dessen Sicherheitsprofil in der Neonatologie bislang aber nicht ausreichend untersucht wurde. Traditionell wird Doxapram als kontinuierliche Infusion verabreicht; orale Zufuhr (unter Dosisverdoppelung, da die intestinale Absorptionsrate bei ca. 50 % liegt (59)) ist aber auch beschrieben (60). In niedriger Dosierung stimuliert es periphere Chemorezeptoren, in höherer wirkt es auch auf das Atemzentrum (61). In früheren Untersuchungen konnte eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung gezeigt werden: eine 50-prozentige Reduktion der Apnoen/Stunde konnte bei Dosissteigerung von 0,5 mg/kg/h auf 1,5, 2,0 und 2,5 mg/kg/h für 47, 65, 82 bzw. 89 % der untersuchten Kinder gezeigt werden (62). In einer Kohortenstudie wurde eine über 6 Tage anhaltende Reduktion der IH-Rate von 8 auf 1-2/h berichtet (60). Zu bemerken ist, dass Doxapram bei entsprechend disponierten Erwachsenen Angstzustände und Panik-Attacken auslösen kann (63), und dass gastrointestinale Nebenwirkungen beschrieben sind (v.a. vermehrte Magenreste) (60, 64).

Daten zu langfristigen Nebenwirkungen sind widersprüchlich: in einem Vergleich von Kindern <1250 g Geburtsgewicht mit neurokognitiver Beeinträchtigung im korrigierten Alter von 18 Monaten *mit* mentaler Retardierung (MDI

<70) im Bayley-II Test und einer gematchten Kontrollgruppe mit MDI>70 fand sich als einzig signifikanter Gruppenunterschied eine 3,5-mal so hohe kumulative Doxapram-Dosis (2233 ± 1927 mg vs. 615 ± 767 mg) in der Fallgruppe (65). Eine zweite Studie führte Telefoninterviews bei ehemaligen Frühgeborenen aus <28 Wochen im Alter von 9-15 Mon. durch, in denen der Entwicklungsstand der Kinder abgefragt und mit der Dauer einer Doxapramgabe während des initialen Klinikaufenthalts verglichen wurde. Für die Gesamtgruppe fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem niedrigen Entwicklungsscore und der Dauer der Doxapramgabe, wohl aber nach Beschränkung der Gruppe auf Kinder mit einem Gestationsalter von <27 Wochen (66). Angesichts der o.g. Daten zu den negativen Auswirkungen von IH muss offen bleiben, ob diesen Ergebnissen die Doxapramtherapie selbst oder die Auswirkungen besonders häufiger Hypoxämien, derentwegen Doxapram verordnet worden war, zugrunde liegt. Das gilt auch für eine Beobachtung aus der o.g. CAP-Studie, nach der Kinder der Plazebo-Gruppe nicht nur häufiger eine Zerebralparese entwickelten, sondern auch häufiger als mit Koffeinzitrat behandelte Kinder Doxapram erhalten hatten (43).

Eine Kohortenstudie aus den Niederlanden analysierte Daten von Frühgeborenen mit <1250 g Geburtsgewicht im korrigierten Alter von 2 Jahren und verglich 142 Kinder *mit* Doxapram-Therapie mit 284 gematchten Kontrollen *ohne* diese Therapie. Hier zeigten mit Doxapram behandelte Kinder ein signifikant niedrigeres Risiko für das kombinierte Outcome aus Tod oder Entwicklungsrückstand nach Kontrolle für mögliche Einflussfaktoren (OR 0,54; 0,37-0,78) (67).

Eine Metaanalyse zeigte bzgl. des Zielkriteriums "Reintubation" keinen Unterschied zu Plazebo (68), so dass es bzgl. der Wirksamkeit dieser Therapie nur Hinweise aus Kohortenstudien gibt, die eine Reduktion der Apnoe- oder Hypoxämiehäufigkeit fanden (60, 69-71).

Beurteilung

Angesichts dieser heterogenen Datenlage kann keine Empfehlung für oder gegen eine Therapie mit Doxapram gegeben werden.

5.2.5 Nasale Atemhilfen

Der Sinn dieser Maßnahme liegt im Offenhalten der Atemwege, Erhöhung der funktionellen Residualkapazität (FRC), Auswaschen von Totraum und möglicherweise einer Steigerung des Atemantriebs aufgrund besserer

Oxygenierung. Es stehen 4 Modalitäten zur Verfügung; kontinuierlicher, nasaler positiver Atemwegsdruck (nCPAP), nasale (synchronisierte) Beatmung (s)nIPPV), nasale Hochfrequenzoszillation (nHFO) und sog. High-Flow Systeme, bei denen ein positiver end-expiratorischer Druck über einen Flow zwischen 1 und 10 l/min generiert wird. CPAP kann generiert werden über ein Standard-Säuglingsbeatmungsgerät, Ausleitung der Atemgase über ein Rohr, das in einer mit Wasser gefüllten Flasche endet (bubble CPAP) und Erzeugung des positiven end-expiratorischen Drucks (PEEP) über die Generierung eines Jets im nasalen Ansatzstück (sog. fluidic flap; Infant Flow, Viasys Healthcare), auch variable flow CPAP genannt.

Für die letztgenannten CPAP-Systeme wurde eine Abnahme der Atemarbeit beschrieben (72, 73), was sich günstig auf den pCO₂ und das Auftreten einer ABHS auswirken kann (74).

In einer Metaanalyse reduzierte CPAP in Verbindung mit Methylxanthinen die Reintubationsrate (75). Hierbei waren Apnoen oder IH jedoch keine expliziten Zielparameter. Der Einsatz eines binasalen CPAP (nasale Prongs) führte in einer weiteren Metaanalyse, allerdings auch ohne explizite Erwähnung von Apnoen/IH, seltener zu respiratorischem Versagen als mononasaler CPAP (d.h. Anwendung über gekürzten Beatmungstubus) (76). NIPPV verhinderte in der aktuellen Meta-Analyse eine Reintubation wirksamer als die reine nCPAP-Anwendung; dies galt allerdings nur für mit der Atmung des Kindes synchronisierte Systeme (77). Allerdings wurde ein diesbezüglicher Effekt in der Metaanalyse wiederum nicht für die im Bereich der ABHS-Therapie besonders interessierende Zielvariable "Intubation wg. Apnoen" untersucht. Dagegen zeigte ein Vergleich verschiedener nasaler Atemhilfen, dass es bei Einsatz eines CPAP-Systems mit variablem Flow zu weniger IH/Bradykardien kam als bei Anwendung von (nichtsynchronisiertem) nIPPV über einen konventionellen Respirator (78).

Zusammenfassend sprechen die vorliegenden Daten dafür, dass

- binasaler nCPAP wirksamer ist als mononasaler,
- dass synchronisierte nIPPV wirksamer als reiner nCPAP ist, und
- dass der Einsatz von nCPAP-Systemen, die zu reduzierter Atemarbeit führen, mit einer stärkeren Abnahme von IH einhergeht als der Einsatz anderer Systeme.

Zur Wirksamkeit einer Anwendung von nasaler Hochfrequenzoszillation (HFO) bzgl. ABHS liegen bislang nur wenige Studien vor. Eine Crossover-Studie an 40 Frühgeborenen <30 Wochen Reifealter zeigte zwar weniger IH mit HFO als mit CPAP (5,5 vs. 8,5 Ereignisse/2 Stunden), aber eine höhere FiO₂ und eine höhere mittlere Herzfrequenz in der Hochfrequenzoszillationsgruppe (79). Eine randomisiert-kontrollierte Studie verglich nCPAP

post extubationem mit nasaler HFO an 206 Frühgeborenen und fand eine Halbierung der Reintubationsrate unter HFO (16 vs. 35 von 103). Dieser Benefit war am stärksten ausgeprägt in der Gruppe der Kinder, die vor 32 Wochen Gestationsalter geboren worden waren. Es wurde allerdings nicht präzisiert, was jeweils der Reintubationsgrund war (80). Möglicherweise ist dieser ermutigende Effekt einer nasalen HFO-Unterstützung dadurch bedingt, dass es im Tierversuch hierunter nicht zu dem sonst, vor allem in Apnoephasen, wiederholt zu beobachtendem Glottisverschluss kommt (81, 82).

Ein über nasale Kanülen applizierter Flow (1-10 l/min) von erwärmtem und befeuchtetem Atemgas (HHFNC= humidified high flow nasal cannula) kann ebenfalls zu einer Verminderung der Apnoehäufigkeit führen und ist möglicherweise mit einem größeren Komfort für das Frühgeborene verbunden. Die Effektivität des Verfahrens beruht wahrscheinlich darauf, dass damit oft auch ein PEEP von 4-5 cm H₂O erzielt wird (83). In einer Multicenterstudie hatten 52 von 152 zu HHFNC, aber nur 39 von 151 zu konventionellem nCPAP randomisierte Kinder innerhalb von 7 Tagen nach Extubation einen FiO₂-Anstieg um >0,2, einen pH von <7,2 oder einen pCO₂ >60 mmHg oder >1 Apnoe/24h mit Beutelbeatmung oder >6 mit Stimulation gezeigt (34,2 vs. 25,8 %, Risikodifferenz 8,4 %, 95 % CI -1,9-18,7) (84). Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit von HHFNC vs. konventionellem nCPAP ausgerichtet. Auch die aktuelle Meta-Analyse zum Thema zeigt keine signifikanten Unterschiede in der Rate eines Therapieversagens zwischen HHFNC und konventionellen nCPAP-Systemen (85). Damit lässt sich HHFNC vermutlich als Alternative zu nCPAP zur Prävention von IH einsetzen.

Beurteilung

Nasale Atemhilfen sind grundsätzlich für die Therapie der ABHS hilfreich. Eine synchronisierte nasale Beatmung, nicht jedoch nicht-synchronisierte nIPPV, vermeidet eine Reintubation wirksamer als reiner nCPAP. Auch nHFO ist möglicherweise wirksamer als reiner nCPAP. HHFNC ist wahrscheinlich ähnlich wirksam wie nCPAP.

6. ABHS bei älteren Frühgeborenen; Entlassungsplanung

Auch wenn die ABHS bei extrem unreifen Frühgeborenen häufiger ist als bei Frühgeborenen >32 SSW, stellt sie bei letzteren allein schon aufgrund der Größe dieser Patientengruppe ein häufiges Problem dar. So haben periodische Apnoen ihren Häufigkeitsgipfel erst mit Erreichen eines Reifealters von 34-35 Wochen (86). Ab welcher Häufigkeit oder Schwere diese Ereignisse das spätere Behandlungsergebnis bei diesen Kindern beeinflussen ist allerdings gänzlich unklar; die kurze Dauer der mit periodischen Apnoen assoziierten IH-

Ereignisse macht dies eher unwahrscheinlich. Bzgl. pharmakologischer Optionen wurde gezeigt, dass Koffein auch jenseits von 34 Wochen Reifealter die Häufigkeit intermittierender Hypoxämien reduzieren kann (56).

Ab einem Reifealter von etwa 35-36 Wochen stellt sich auch die Frage, ab welchem Ausprägungsgrad eine ABHS den Entlassungszeitpunkt beeinflussen sollte. Kurze (<20 Sek.) intermittierende Hypoxämien auf <80 % SpO₂ sind zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik durchaus noch häufig. So zeigten in eigenen Untersuchungen 114 von 160 untersuchten Kindern (95. Perzentile: 61/12 h) Hypoxämien von ≥4 Sek. Dauer, bei 8% dieser Ereignisse verblieb die SpO₂ für >10 Sek. ≤80 %; überwiegend traten diese Hypoxämien in Verbindung mit periodischer Atmung auf (87). Angesichts dieser offenbar normalen Häufigkeit derartiger Hypoxämien erscheint es sinnvoller, sich bzgl. eines Entlassungskriteriums auf Ereignisse mit Interventionsbedarf zu fokussieren, auch wenn dies eine Unschärfe bzgl. der Frage, wie letzterer definiert ist, mit sich bringt.

In einer Umfrage unter kanadischen, US-amerikanischen und französischen Neonatolog*innen gaben die meisten Kolleg*innen aus Kanada und den USA an, erst nach 5-7 ereignisfreien Tagen entlassen zu wollen, während in Frankreich überwiegend bereits 4 ereignisfreie Tage für ausreichend angesehen wurden (88). In einer 5-Jahres-Auswertung an 2 großen Kliniken in Boston, USA, stellten Apnoe-Ereignisse allerdings nur in 1,2 % der Fälle (741 von 59.968 Kindern) ein Ereignis dar, das die Entlassung verzögerte. Überwiegend handelte es sich bei diesen 741 Kindern um „späte“ Frühgeborene (34-36 Wochen) (89). Bei reifgeborenen Kindern sind Apnoe-Ereignisse, die zu stationärer Beobachtung führen, nochmal um den Faktor 10 niedriger (1:1000 Neugeborene) (90).

Es gibt Hinweise, dass eine standardisierte Dokumentation und Klassifikation von ABHS-Ereignissen, wie vereinzelt vorgeschlagen (16, 17, 91), zu einer Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer führen kann. Zudem wurde gezeigt, dass es u.U. nicht nur familienfreundlicher, sondern auch kostengünstiger ist, statt eines längeren Krankenhausaufenthalts Kinder mit persistierender ABHS für einige Wochen mit einem Heimmonitor (z.T. plus Koffein) zu entlassen (92, 93). Die Datenlage reicht allerdings nicht aus, um allgemeingültige Entlassungskriterien zu definieren und klare Empfehlungen, z.B. für die Indikation eines Heimmonitors, zu geben. Zu ersterem sei auf eine aktuelle Übersicht verwiesen (94), zu letzterem auf einschlägige Konsensusempfehlungen für den deutschen Sprachraum (95).

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(4):273-6.
2. Carse EA, Wilkinson AR, Whyte PL, Henderson-Smart DJ, Johnson P. Oxygen and carbon dioxide tensions, breathing and heart rate in normal infants during the first six months of life. *J Dev Physiol.* 1981;3:85-100.
3. 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.
4. 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.
5. Fairchild K, Mohr M, Paget-Brown A, Tabacaru C, Lake D, Delos J, et al. Clinical associations of immature breathing in preterm infants: part 1-central apnea. *Pediatr Res.* 2016;80(1):21-7.
6. 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.
7. Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Bader D, et al. Association Between Intermittent Hypoxemia or Bradycardia and Late Death or Disability in Extremely Preterm Infants. *JAMA.* 2015;314(6):595-603.
8. Di Fiore JM, Martin RJ, Li H, Morris N, Carlo WA, Finer N, et al. Patterns of Oxygenation, Mortality, and Growth Status in the Surfactant Positive Pressure and Oxygen Trial Cohort. *J Pediatr.* 2017;186:49-56 e1.
9. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(5):597-619.
10. 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.
11. Poets CF. Apnea of prematurity: What can observational studies tell us about pathophysiology? *Sleep Med.* 2010;11(7):701-7.
12. 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.
13. Peter CS SN, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Gastroesophageal Reflux and Apnea of Prematurity: No Temporal Relationship. *Pediatrics.* 2002;109:8-11.
14. Poets CF, Southall DP. Noninvasive monitoring of oxygenation in infants and children: practical considerations and areas of concern. *Pediatrics.* 1994;93(5):737-46.
15. Vagedes J, Bialkowski A, Wiechers C, Poets CF, Dietz K. A Conversion Formula for Comparing Pulse Oximeter Desaturation Rates Obtained with Different Averaging Times. *PLOS one.* 2014;9(1):e87280.
16. 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.
17. Poets CF. Interventions for apnoea of prematurity: a personal view. *Acta Paediatr.* 2010;99(2):172-7.
18. 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.
19. 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.
20. 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.

-
21. Weese-Mayer DE, Rand CM, Zhou A, Carroll MS, Hunt CE. Congenital central hypoventilation syndrome: a bedside-to-bench success story for advancing early diagnosis and treatment and improved survival and quality of life. *Pediatr Res*. 2017;81(1-2):192-201.
 22. Breugem CC, Evans KN, Poets CF, Suri S, Picard A, Filip C, et al. Best Practices for the Diagnosis and Evaluation of Infants With Robin Sequence: A Clinical Consensus Report. *JAMA Pediatr*. 2016;170(9):894-902.
 23. Nag C, Ghosh M, Das K, Ghosh T. Joubert syndrome: the molar tooth sign of the mid-brain. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3(2):291-4.
 24. McMacken G, Whittaker RG, Evangelista T, Abicht A, Dusl M, Lochmuller H. Congenital myasthenic syndrome with episodic apnoea: clinical, neurophysiological and genetic features in the long-term follow-up of 19 patients. *J Neurol*. 2018;265(1):194-203.
 25. Bredemeyer SL, Foster JP. Body positioning for spontaneously breathing preterm infants with apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD004951.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Bauschatz AS, Kaufmann CM, Haensse D, Pfister R, Bucher HU. A preliminary report of nursing in the three-stair-position to prevent apnoea of prematurity. *Acta Paediatr*. 2008;97(12):1743-5.
 29. Lagercrantz H, Ahlström H, Jonson B, Lindroth M, Svenningsen N. A critical oxygen level below which irregular breathing occurs in preterm infants. Central nervous control mechanisms in breathing. Oxford: Pergamon Press; 1978. p. 161-4.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Sekar KC, Duke JC. Sleep apnea and hypoxaemia in recently weaned premature infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1991;10:112-6.
 33. Di Fiore JM, Walsh M, Wrage L, Rich W, Finer N, Carlo WA, et al. Low Oxygen Saturation Target Range is Associated with Increased Incidence of Intermittent Hypoxemia. *J Paediatr*. 2012;Jun 26, epub ahead of print.
 34. 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.
 35. Gantz MG, Carlo WA, Finer NN, Rich W, Faix RG, Yoder BA, et al. Achieved oxygen saturations and retinopathy of prematurity in extreme preterms. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019.
 36. van Kaam AH, Hummler HD, Wilinska M, Swietlinski J, Lal MK, te Pas AB, et al. Automated versus Manual Oxygen Control with Different Saturation Targets and Modes of Respiratory Support in Preterm Infants. *J Pediatr*. 2015;167(3):545-50 e1-2.
 37. Maiwald C, Niemarkt H, Poets CF, Urschitz MS, König J, Hummler H, et al. Effects of closed-loop automatic control of the inspiratory fraction of oxygen (FiO₂-C) on outcome of extremely preterm infants - study protocol of a randomized controlled parallel group multicenter trial for safety and efficacy. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):363.
 38. 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.
 39. Kraaijenga JV, Hutten GJ, de Jongh FH, van Kaam AH. The Effect of Caffeine on Diaphragmatic Activity and Tidal Volume in Preterm Infants. *J Pediatr*. 2015;167(1):70-5.
 40. 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.

-
41. Comer AM, Perry CM, Figgitt DP. Caffeine citrate. A review of its use in apnoea of prematurity. *Paediatr Drugs*. 2001;3:61-79.
 42. Curzi-Dascalova L, Aujard, Y., Gaultier, C., Rajguru, M. Sleep organization is unaffected by caffeine in premature infants. *J Pediatr*. 2002;140:766-71.
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Schmidt B, Roberts RS, Anderson PJ, Asztalos EV, Costantini L, Davis PG, et al. Academic Performance, Motor Function, and Behavior 11 Years After Neonatal Caffeine Citrate Therapy for Apnea of Prematurity: An 11-Year Follow-up of the CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2017;171(6):564-72.
 47. 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.
 48. McPherson C, Neil JJ, Tjoeng TH, Pineda R, Inder TE. A pilot randomized trial of high-dose caffeine therapy in preterm infants. *Pediatr Res*. 2015;78(2):198-204.
 49. 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.
 50. 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.
 51. Dobson NR, Rhein LM, Darnall RA, Corwin MJ, Heeren TC, Eichenwald E, et al. Caffeine decreases intermittent hypoxia in preterm infants nearing term-equivalent age. *J Perinatol*. 2017;37(10):1135-40.
 52. Le Guennec JC, Billon B, Pare C. Maturation changes of caffeine concentrations and disposition in infancy during maintenance therapy for apnea of prematurity: influence of gestational age, hepatic disease, and breast-feeding. *Pediatrics*. 1985;76(5):834-40.
 53. Steer PA, Henderson-Smart DJ. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000273.
 54. Aranda JV, Grondin D, Sasyniuk BI. Pharmacologic considerations in the therapy of neonatal apnea. *Pediatr Clin N Am*. 1981;28:113-33.
 55. 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.
 56. Rhein LM, Dobson NR, Darnall RA, Corwin MJ, Heeren TC, Poets CF, et al. Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely: a randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*. 2014;168(3):250-7.
 57. Amaro CM, Bello JA, Jain D, Ramnath A, D'Ugard C, Vanbuskirk S, et al. Early Caffeine and Weaning from Mechanical Ventilation in Preterm Infants: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr*. 2018;196:52-7.
 58. Dekker J, Hooper SB, van Vonderen JJ, Witlox R, Lopriore E, Te Pas AB. Caffeine to improve breathing effort of preterm infants at birth: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2017;82(2):290-6.
 59. Bairam A, Akramoff-Gershan L, Beharry K, Laudignon N, Papageorgiou A, Aranda JV. Gastrointestinal absorption of doxapram in neonates. *Am J Perinatol*. 1991;8:110-3.
 60. 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.
 61. Kruszynski S, Stanaitis K, Brandes J, Poets CF, Koch H. Doxapram stimulates respiratory activity through distinct activation of neurons in the Nucleus Hypoglossus and the PreBotzinger Complex. *J Neurophysiol*. 2019.

-
62. 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.
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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.
 67. Ten Hove CH, Vliegenthart RJ, Te Pas AB, Brouwer E, Rijken M, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Long-Term Neurodevelopmental Outcome after Doxapram for Apnea of Prematurity. *Neonatology*. 2016;110(1):21-6.
 68. Henderson-Smart D, Steer P. Doxapram treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD000074.
 69. Barrington KJFNPKLBJ. Physiologic effects of doxapram in idiopathic apnea of prematurity. *J Pediatr*. 1986;108:125-9.
 70. 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.
 71. 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.
 72. 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.
 73. Klausner JF, Lee AY, Hutchinson AA. Decreased imposed work with a new nasal continuous positive airway pressure device. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22:188-94.
 74. Lopes JM, Muller NL, Bryan MH, Bryan AC. Synergistic behavior of inspiratory muscles after diaphragmatic fatigue in the newborn. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol*. 1981;51:547-51.
 75. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD000143.
 76. 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.
 77. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD003212.
 78. 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.
 79. Ruegger CM, Lorenz L, Kamlin COF, Manley BJ, Owen LS, Bassler D, et al. The Effect of Noninvasive High-Frequency Oscillatory Ventilation on Desaturations and Bradycardia in Very Preterm Infants: A Randomized Crossover Trial. *J Pediatr*. 2018;201:269-73 e2.
 80. Chen L, Wang L, Ma J, Feng Z, Li J, Shi Y. Nasal High-Frequency Oscillatory Ventilation in Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome and ARDS After Extubation: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2019;155(4):740-8.
 81. Hadj-Ahmed MA, Samson N, Nadeau C, Boudaa N, Praud JP. Laryngeal muscle activity during nasal high-frequency oscillatory ventilation in nonsedated newborn lambs. *Neonatology*. 2015;107(3):199-205.
 82. Owen LS, Morley CJ, Dawson JA, Davis PG. Effects of non-synchronised nasal intermittent positive pressure ventilation on spontaneous breathing in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011.

-
83. Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, Osiovich H. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: A comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics*. 2001;107:1081-3.
 84. 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.
 85. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD006405.
 86. Patel M, Mohr M, Lake D, Delos J, Moorman JR, Sinkin RA, et al. Clinical associations with immature breathing in preterm infants: part 2-periodic breathing. *Pediatr Res*. 2016;80(1):28-34.
 87. Poets CF, Stebbens VA, Alexander JR, Arrowsmith WA, Salfield SA, Southall DP. Arterial oxygen saturation in preterm infants at discharge from the hospital and six weeks later. *The Journal of Pediatrics*. 1992;120(3):447-54.
 88. Carlos C, Hageman J, Pellerite M, McEntire B, Cote A, Raoux A, et al. Neonatal intensive care unit discharge of infants with cardiorespiratory events: Tri-country comparison of academic centers. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015;8(4):307-11.
 89. Montenegro B, Freiburger C, Veit L, Amberson M, Mukhopadhyay S, Rhein L. An occurrence of apnea, bradycardia, and desaturation events resulting in a delay of discharge in late preterm and full term infants. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(6):630-1.
 90. Levin JC, Jang J, Rhein LM. Apnea in the Otherwise Healthy, Term Newborn: National Prevalence and Utilization during the Birth Hospitalization. *J Pediatr*. 2017;181:67-73 e1.
 91. Butler TJ, Firestone KS, Grow JL, Kantak AD. Standardizing documentation and the clinical approach to apnea of prematurity reduces length of stay, improves staff satisfaction, and decreases hospital cost. *Joint Commission journal on quality and patient safety / Joint Commission Resources*. 2014;40(6):263-9.
 92. Montenegro BL, Amberson M, Veit L, Freiburger C, Dukhovny D, Rhein LM. Economics of Home Monitoring for Apnea in Late Preterm Infants. *Respir Care*. 2017;62(1):42-8.
 93. Veit L, Amberson M, Freiburger C, Montenegro B, Mukhopadhyay S, Rhein LM. Diagnostic Evaluation and Home Monitor Use in Late Preterm to Term Infants With Apnea, Bradycardia, and Desaturations. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(13):1210-8.
 94. Poets CF, Wiechers C, Rüdiger M. Optimale Entlassung sehr unreifer Frühgeborener. *Montsschr Kinderhlkd*. 2019;167:26-33.
 95. Erler T, Beyer U, Hoch B, Jorch G, Klementz KK, A., Paditz E, et al. Heimüberwachung "home monitoring" von Kindern und Jugendlichen: Vorschläge für die praktische Anwendung. *Somnologie*. 2009;13:182-8.

Versions-Nummer: 5.0

Erstveröffentlichung: 07/1997

Überarbeitung von: 02/2020

Nächste Überprüfung geplant: 02/2024

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online