

Leitlinie 024-13: Therapie der idiopathischen Apnoe-Anfälle bei Frühgeborenen*

Die Beweiskraft der in der Leitlinie ausgesprochenen Empfehlung basiert auf dem System des "Oxford Centre for

Evidence-Based Medicine Levels of Evidence"

(http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

1. Einleitung

Es ist nicht gesichert, ob kurze Apnoen einen Krankheitswert haben. Im Zusammenhang mit Bradykardie und Hypoxämie können sie jedoch zu zerebralen Beeinträchtigungen führen [1-3], wobei auch hier unklar ist, bis zu welcher Dauer, Häufigkeit bzw. Schwere davon ausgegangen werden kann, dass Hypoxämie und Bradykardie ohne Auswirkungen auf die weitere Entwicklung des Kindes bleiben.

2. Definition

Eine klinisch relevante Apnoe im Sinne dieser Leitlinie ist definiert als ein Sistieren der Atmung für mindestens 20 Sekunden oder als eine kürzere Atempause mit Bradykardie (<80/Min.) oder Hypoxämie (Sauerstoffsättigung <80%). Apnoen treten in den ersten Lebenswochen umso häufiger auf, je unreifer das Kind ist; ab einem postmentruellen Reifealter von ca. 43 Wochen treten sie dagegen nicht mehr häufiger auf als bei Reifgeborenen [4].

3. Pathophysiologie

Der Pathomechanismus ist nicht vollständig geklärt. Eine Rolle spielt die Unreife des Atemzentrums mit Persistenz der fetalen Hypoxieantwort. Die früher übliche Differenzierung

zwischen zentralen, obstruktiven und gemischten Apnoen wird zunehmend verlassen, da aufgrund neuerer Daten davon auszugehen ist, dass es regelmäßig bei Sistieren des Luftstroms zu einem Kollaps der oberen Atemwege, also einer Atemwegsobstruktion, kommt [5].

4. Diagnosestellung und Differentialdiagnose

Die Diagnose wird mittels klinischer Beobachtung und kontinuierlicher Monitorüberwachung gestellt. Zur Abgrenzung von symptomatischen Apnoen müssen ausgeschlossen werden:

- Infektionen
- Lungenerkrankungen wie Pneumonie, Atemwegsobstruktion und Atelektasen
- Zerebrale Blutung oder Ischämie
- Stoffwechselstörungen
- Hypoglykämie
- Hypo- und Hyperthermie
- Krampfanfälle
- Offener Ductus arteriosus Botalli oder anderes Vitium mit Li-Re-Shunt
- Zustand nach maternalem Drogenkonsum
- Medikamentenwirkung (z.B. Opiate, Sedativa)
- Fehlbildungen (ZNS, obere Atemwege)
- Hirndruck

5. Therapie

Da die Langzeitauswirkung von rezidivierenden Apnoen letztlich unbekannt ist, können keine auf kontrollierten Studien beruhende Therapieindikationen gegeben werden. In dieser Leitlinie wird empfohlen, bei 6 Hypoxämien und/oder Bradykardien innerhalb von 6 Stunden eine Behandlung zu beginnen bzw. eine bereits begonnene Therapie zu intensivieren, bei Notwendigkeit einer Maskenbeatmung ggf. auch eher, d.h. bereits nach dem 1. oder 2. derartigen Ereignis. Es gibt keine Hinweise, daß eine prophylaktische Therapie z.B. mit Methylxanthinen Vorteile gegenüber einem indikationsabhängigen Einsatz hat (Evidenzgrad 1a) [6].

5.1 Pflegerische Maßnahmen

- Bauchlage, 15° Schrägstellen der Unterlage, d.h. mit erhöhtem Kopf/Oberkörper (Abnahme Atemarbeit; Evidenzgrad 3b) [7]
- Wenn eine Magensonde zur Ernährung notwendig ist, sollte diese nicht naso-gastral, sondern oro-gastral gelegt werden (Abnahme Atemwegwiderstand; (Evidenzgrad 3b) [8]
- Inkubortemperatur auf Unterrand des thermoneutralen Bereichs (Evidenzgrad 3b) [9,10]
- Anstreben eines Sauerstoffpartialdrucks im oberen Toleranzbereich (PaO_2 ca. 60-80 mmHg, entsprechend einer pulsoximetrischen Sättigung von ca. 92-95%; zur Vermeidung einer hypoxischen Atemdepression; (Evidenzgrad 4) [11]
- Bevorzugtes Sondieren anstelle einer eigenständigen Nahrungsaufnahme (Evidenzgrad 4) [12]; diese Maßnahme ist bei längerer Anwendung gegen das Risiko einer Begünstigung von Trinkstörungen abzuwägen
- Stimulation (z.B. Schaukelmatratze; in Metaanalyse als unwirksam erwiesen, daher nicht empfohlen; Evidenzgrad 1a) [13?]

5.2 Medikamentöse Therapie

Koffein: Startdosis 10 mg/kg KG in einer Einzeldosis i.v. oder per os

Erhaltungstherapie nach 24 h 2,5 mg/kg/24 h in einer Einzeldosis i.v. oder per os. Bei Verwendung von Koffeinzitrat Startdosis 20 mg/kg KG, Erhaltungsdosis 5 mg/kg/24 h [14].

Theophyllin: Initialdosis 5 mg/kg KG per os oder als Kurzinfusion

Erhaltungstherapie (nach 8 h) 1 bis 2 mg/kg KG pro Einzeldosis alle 8 h per os oder als Kurzinfusion [14].

Die angestrebten Serum-Talspiegel sind für Koffein 8 bis 20 mg/l und für Theophyllin 7 bis 13 mg/l.

Nebenwirkungen von Koffein/Theophyllin: Tachykardie, Unruhe, gesteigerte Diurese, gastro-intestinale Störungen, Hypokaliämie, Senkung der zerebralen Anfallsschwelle

Beurteilung: Bei vergleichbarer kurzfristiger Wirksamkeit, jedoch therapeutischen Vorteilen für Koffein (höhere therapeutische Ratio, bessere enterale Resorption, längere Halbwertszeit) sollte Koffein gegenüber Theophyllin bevorzugt werden (Evidenzgrad 1a) [15,].

Doxapram: Bolusgabe 2-2,5 mg/kg KG i.v. über 15-30 Min., dann 0,5 bis maximal 2,5 mg/kg/h als Dauerinfusion [16]

Nebenwirkungen: Unruhe, Hyperglykämie, Nahrungsunverträglichkeit, kardiale Überleitungsstörungen (dosisabhängig), Senkung der cerebralen Anfallsschwelle, Blutdruckerhöhung. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie an 40 Frühgeborenen <1250 g mit und ohne mentale Retardierung hatten Kinder mit mentaler Retardierung eine signifikant höhere kumulative Doxapramdosis erhalten, wobei unklar bleibt, ob die stärkere Apnoe-Symptomatik, die zum Einsatz von Doxapram führte, oder Doxapram direkt hierfür ursächlich war [17].

Beurteilung: Aufgrund mangelnder Daten zur Sicherheit dieser Substanz kann derzeit keine Empfehlung zum Doxapram gegeben werden [18].

5.3 Weitere Therapieoptionen

Anwendung einer Atemunterstützung mit nasalem kontinuierlichen Atemwegsdruck (NCPAP-Atemhilfe), u.U. kombiniert mit intermittierender Beatmung (NIPPV) über nasale Prongs oder Naso-Pharyngealtubus.

Beurteilung: NCPAP als alleinige Therapie ist weniger wirksam als Theophyllin (Evidenzgrad 1a) [19]. NIPPV scheint die Häufigkeit von Apnoen stärker zu beeinflussen als NCPAP, die Sicherheit dieser Maßnahme bedarf aber noch weiterer Überprüfung (Evidenzgrad 1a) [20].

6. Literatur

1. American Academy of Pediatrics. Task Force on Prolonged Infantile Apnoea. *Pediatrics* 1985;76:129 - 131
2. Hodgman JE, Gonzales F, Hoppenbrouwers T, Cabal LA. Apnoea, transient episodes of bradycardia, and periodic breathing in preterm infants. *Am J Dis Child* 1990;144:54 - 57
3. Perlman JM, Volpe JJ. Episodes of apnoea and bradycardia in the preterm newborn: impact on cerebral circulation. *Pediatrics* 1985;76: 333 - 338
4. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors. *J Am Med Ass* 2001;285:2199-2207
5. 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;157:470-474
6. Henderson DJ, Steer PA. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnea in preterm infants. <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/henderson2/henderson.HTM> (2001)
7. 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;100:622-625
8. van Someren V, Linnett SJ, Stothers JK, Sullivan PG. An investigation into the benefits of resiting nasogastric feeding tubes. *Pediatrics* 1984;74:379-383
9. Perlstein PH, Edwards NK, Sutherland JM. Apnea in premature infants and incubator-air-temperature changes. *N Engl J Med* 1970;282:461-466
10. Sauer PJ, Dane HJ, Visser HK. New standards for neutral thermal environment of healthy very low birthweight infants in week one of life. *Arch Dis Child* 1984;59:18-22
11. Lagercrantz H, Ahlström H, Jonson B, Lindroth M, Svenningsen N. A critical oxygen level below which irregular breathing occurs in preterm infants. In: von Euler C, Lagercrantz H, eds. *Central nervous control mechanisms in breathing*. Pergamon Press, Oxford 1978:161-164
12. 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;86:419-423
13. Henderson-Smart DJ, Osborn DA. Kinesthetic stimulation for preventing apnea in preterm infants. <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/henderson/henderson.HTM> (2002)
14. Comer AM, Perry CM, Figgitt DP. Caffeine citrate. A review of its use in apnoea of prematurity. *Pediatric Drugs* 2001;3:61-79

15. Steer PA, Henderson-Smart DJ. Caffeine vs. theophylline treatment for apnea of prematurity. <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/Steer/Steer.HTM> (1998)
16. 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;80:22-27
17. 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
18. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Doxapram treatment for apnea in preterm infants. <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/DHS2/DHS.HTM> (2001)
19. Henderson-Smart DJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure versus theophylline for apnea in preterm infants. <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/DHS9/DHS.HTM> (2001)
20. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/lemyre/lemyre.htm> (2001)

Verfahren zur Konsensbildung:

Bartmann, Kowalewski, Poets und der Vorstand der GNPI
(Erste Fassung 1997)

Poets, Bartmann, Groneck, konsentiert in einer Delphi-Konferenz (28 Teilnehmer), die vom Vorstand der GNPI einberufen wurde.

(Überarbeitung 2003)

Erstellungsdatum:

16. Juni 1997

Letzte Überarbeitung:

16. Juni 2003