

Therapie idiopathischer Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien bei Frühgeborenen

Vorbemerkung: In dieser Leitlinie wird das Evidence-Bewertungssystem des Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Mai 2001) benutzt (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>, abgefragt am 18.2.09. **externer Link**)

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 Apnoen 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 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 um 85% liegt, die Hypoxiegrenze also darunter liegen sollte; der Bradykardiegrenzwert beruht auf der Beobachtung, dass es unterhalb einer Herzfrequenz von 80/Min. zum Abfall der zerebralen Perfusion kommt [3]. Eine Korrelation zum neurokognitiven Outcome gibt es bislang für keinen Grenzwert.

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 die hohe Kollapsneigung der oberen Atemwege an der Pathogenese beteiligt [5]. 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 [6].

4. Diagnosestellung und Differentialdiagnose

Die Diagnose wird mittels klinischer Beobachtung und kontinuierlicher Monitorüberwachung gestellt. Hierbei ist die Mittelungszeit des Pulsoximeters (z.B. 8 s) und EKG-Monitors (möglichst beat-to-beat) zu beachten. Diese beeinflussen die Zahl dokumentierter Ereignisse [7]. Für Erwachsene konnte ermittelt werden, dass z.B. bei einer Mittelungszeit des Pulsoximeters von 10 Sek. die Hypoxie-Alarmrate gegenüber einer

Mittelungszeit von 2 s auf die Hälfte reduziert war [8]. 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.).

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, ggf. auch kurz vor Geburt an die Mutter). Eine solche Genese wird vor allem dann wahrscheinlich, wenn die Symptomatik nach vorübergehender Besserung plötzlich wieder zunimmt. Die Therapie zielt dann primär auf die Behandlung dieser Grundkrankheit und ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

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. Da die Langzeitprognose nach rezidivierenden Bradykardien und Hypoxämien unklar ist, können keine auf kontrollierten Studien beruhenden Therapieindikationen empfohlen werden. Die in früheren Versionen dieser Leitlinie gegebene Empfehlung, bei 6 Hypoxämien und/oder Bradykardien pro 6 Stunden eine Behandlung zu beginnen bzw. eine bereits begonnene Therapie zu intensivieren ließ Schwere und Dauer der Hypoxämien/Bradykardien außer Acht. Zwischenzeitlich wurden Scores entwickelt, die danach bzw. nach der Intensität der Intervention differenzieren [4]. Diese können die Dokumentation dieser Ereignisse besser vergleichbar machen. Sie können bislang aber keine validierte Entscheidungshilfe für eine Therapieindikation geben. Daher muss die Entscheidung, oberhalb welcher Grenze therapiert wird, bis auf weiteres jedem Arzt selbst überlassen bleiben.

5.2 Maßnahmen

5.2.1 Bauchlage mit 15° Oberkörper-Hochlage

Diese Intervention basiert auf der Beobachtung, dass in Bauchlage weniger Apnoen auftreten [9], vermutlich aufgrund besserer thorakoabdominaler Synchronität und dadurch reduzierter Atemarbeit [10].

Eine 15°-Hochlagerung des Oberkörpers hat einen zusätzlichen Effekt im Sinne einer 50%igen Abnahme der Häufigkeit von SpO₂-Abfällen bei Frühgeborenen ohne Koffein oder CPAP-Anwendung [11]. Bei Anwendung in Kombination mit Koffein und/oder CPAP ist nur ein deutlich geringerer Effekt im Vergleich zur Horizontallage beschrieben [12].

Beurteilung

Diese Maßnahme empfiehlt sich vor allem für Frühgeborene, die (noch) kein CPAP bzw. kein Koffein erhalten ("Evidenz" Level 2b, Grad B).

5.2.2 Anstreben von O₂-Werten am Oberrand des gewünschten Zielbereiches

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 [13]. 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 [14-16]. 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 eher einen protektiven Effekt auf die ROP haben [17a]. 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 [18].

Beurteilung

Es muss zwischen einer potentiellen Schädigung durch hohe basale O₂-Level [17] und einer Schädigung durch starke O₂-Schwankungen [18] abgewogen werden. Die konkrete Empfehlung eines anzustrebenden Zielbereiches ist mangels entsprechender Daten bislang nicht möglich; hier müssen die Ergebnisse derzeit

laufender randomisierter Studien abgewartet werden.

5.2.3 Koffein

Methylxanthine (Koffein, Theophyllin) wirken zentral als kompetitive Adenosinrezeptor-Antagonisten und steigern den Atemantrieb sowie die Chemorezeptor-Empfindlichkeit. Außerdem verbessern sie die Zwerchfellkontraktilität und wirken diuretisch [19]. Methylxanthine erhöhen die metabolische Rate sowie den Sauerstoffverbrauch; toxische Spiegel gehen mit Tachykardie und Herzrhythmusstörungen einher. Koffein 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 Placebo um 42% reduziertes Risiko für das Auftreten einer Zerebralparese oder neurokognitiven Beeinträchtigung im korrigierten Alter von 18 Monaten (Odds Ratio 0,58 (95% Konfidenzintervall 0,4-0,9)) [20]. Der Effekt war besonders ausgeprägt bei Therapiebeginn an Tag 1-3 sowie bei Kindern an CPAP/IPPV [21].

Beurteilung

Als Medikament der Wahl zur Behandlung der ABHS sollte Koffein gegeben werden ("Evidenz" Level 1b, Grad A) [20]. Dieses kann von jeder Krankenhausapotheke hergestellt oder als Handelspräparat über eine internationale Apotheke bezogen werden. Koffein sollte bei Frühgeborenen ≤ 29 Wochen/ ≤ 1250 g innerhalb der ersten 3 Lebenstage gegeben werden, sofern diese eine Atemunterstützung (CPAP, Beatmung) brauchen, d.h. ggf. bereits vor Auftreten der ABHS ("Evidenz" Level III, Grad C [20, 21]).

Bei älteren Kindern bzw. solchen ohne CPAP wird eine Koffeingabe ab Überschreiten des in der jeweiligen Einrichtung gültigen Grenzwertes zur ABHS-Therapie empfohlen; hier können zunächst nicht-pharmakologische Maßnahmen (Bauchlagerung, s. o.) versucht werden ("Evidenz" Level 5, Grad D). Die Beendigung der Therapie erfolgt nach Sistieren der Symptomatik (meist erst über 34 Wochen Reifealter).

Dosierung

Die in der o.g. Studie [20] benutzte Dosis für Koffein betrug 10 mg/kg Sättigung (i.v. oder p.o.) und 2,5-5 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 Koffeindosis (40 mg/kg Sättigung, 10 mg/kg/d Erhalt) weniger oft re-intubiert und insgesamt kürzer beatmet werden als unter 10 mg/kg Sättigung, 2,5 mg/kg/d Erhalt, ohne dass signifikant mehr Nebenwirkungen auftraten [22]. Da die Dosierung der CAP-Studie deutlich besser untersucht ist, wird die dort gewählte Dosierung hier empfohlen, eine Steigerung bei Bedarf bis 10 mg/kg/d erscheint aber hinreichend sicher ("Evidenz" Level 1b, Grad A). 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 [19, 23, 24].

Zu beachten ist, dass sich o.g. Dosierungen immer auf Koffein(base) beziehen, die Dosierungen für das im Handel erhältliche Koffein*ziträt* müssten jeweils verdoppelt werden. Theophyllin kann wegen deutlich geringerer therapeutischer Breite und häufigerer Nebenwirkungen nicht empfohlen werden ("Evidenz" Level 1c, Grad A) [25].

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 [26, 27]. 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 Nebenwirkungsrate nicht höher als in der Placebogruppe [20]. In einer Kohortenstudie lagen bei einer mittleren Dosis von 5 mg/kg/d 2% der Spiegel unter dem gewünschten Zielbereich von 5,1-20,0 mg/l, 3% lagen darüber. Kinder mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung hatten kein erhöhtes Risiko für erhöhte Werte [27]. Dies lässt die Notwendigkeit routinemäßig durchgeführter Spiegelkontrollen fraglich erscheinen ("Evidenz" Level 2b, Grad B). Eine Spiegelbestimmung kann jedoch sinnvoll sein, wenn die Wirkung trotz adäquater Dosierung unbefriedigend ist.

5.2.4 Nasale Atemhilfe (binasaler CPAP, nasale Beatmung)

Der Sinn dieser Maßnahme liegt im Offenhalten der Atemwege, 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 [28, 29].

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.

In einer Metaanalyse reduzierte CPAP in Verbindung mit Methylxanthinen die Re-Intubationsrate [30]. Dabei führt der Einsatz eines binasalen CPAP (nasale Prongs) seltener zu respiratorischem Versagen als mononasaler CPAP (d.h. Anwendung über gekürzten Beatmungstubus) [31]. Eine (synchronisierte) nasale Beatmung (d.h. intermittierende Überdruckbeatmung, IPPV) verhindert eine Re-Intubation wirksamer als die reine CPAP-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 [32]. 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 (nicht-synchronisiertem) NIPPV über einen konventionellen Respirator [33].

Ein über nasale Kanülen applizierter Flow (2 - 4 l/min) von erwärmtem und befeuchtetem Atemgas scheint ebenfalls zu einer Verminderung der Apnoehäufigkeit zu führen und ist möglicherweise mit einem größeren Komfort für das Frühgeborene verbunden. Schwierigkeiten mit dem sterilen Einsatz eines Gerätes zur Anwendung dieser Methode, die vorübergehend zum Rückzug vom Markt führten, scheinen zwischenzeitlich behoben [34, 35]. Die Datenlage zu dieser Methode ist allerdings noch unbefriedigend; es liegen keine randomisierten Studien zur Wirksamkeit bzgl. ABHS oder Re-Intubationshäufigkeit vor.

Beurteilung

Der Einsatz eines binasalen CPAP-Systems ist bei ABHS als zusätzliche Maßnahme hilfreich ("Evidenz" Level Ia, Grad A) [30, 31]. Bei unzureichendem Effekt wird ein Wechsel auf synchronisierte nasale Beatmung ("Evidenz" Level Ia, Grad A [32]) oder auf ein CPAP-System mit variablem Flow empfohlen ("Evidenz" Level 1c, Grad B [33]).

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. Es gibt jedoch Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Doxapram und zerebralen Schädigungen aus tierexperimentellen Daten [36], zwei unabhängigen retrospektiven Analysen [37, 38] und aus der CAP-Studie, wo in der Kontrollgruppe nicht nur signifikant mehr Frühgeborene später Zerebralparenzen oder ein psychomotorisches Entwicklungsdefizit aufwiesen, sondern auch dreimal mehr Frühgeborene Doxapram erhalten hatten ($p < 0.001$) [20, 39]. Unklar bleibt aber, aber diese Effekte auf die Therapie mit Doxapram oder die stärker ausgeprägte ABHS zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse zeigte bzgl. des Zielkriteriums "Reintubation" keinen Unterschied zu Plazebo [40], so dass es bzgl. der Wirksamkeit dieser Therapie nur Hinweise aus Kohortenstudien gibt, die eine dosisabhängige Reduktion der Apnoe- bzw. Hypoxämiehäufigkeit fanden [41-45].

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-ösophagealen Refluxen und der Häufigkeit von Apnoen bei Frühgeborenen lässt sich nicht aufzeigen. Es gibt keine "Evidenz" für eine routinemäßige medikamentöse Antirefluxtherapie [46].

Bei anämischen Frühgeborenen kann die Apnoehäufigkeit gesteigert sein [47], aber ein gesicherter Nutzen von Bluttransfusionen bei der Vermeidung von Apnoen konnte bislang nicht nachgewiesen werden [48].

Eine olfaktorische Stimulation mit wässriger Vanillinlösung im Inkubator über einen Zeitraum von 24 h erwies sich als Zusatz zur systemischen pharmakologischen Therapie in einer randomisierten Studie bei Frühgeborenen <29 Schwangerschaftswochen als wirksam bezüglich der Reduktion der Rate von Apnoen, insbesondere solcher mit Herzfrequenzabfall $< 70/\text{min}$ [49]. Es ist nicht bekannt, ob dieser Effekt über mehr als 1 Tag anhält, daher wird hier zu dieser Maßnahme keine Empfehlung gegeben.

Eine Beimischung von 0.8% CO₂ hat sich in einer randomisierten Studie als ebenso wirksam bezüglich der Reduktion von Apnoedauer und -rate erwiesen wie Theophyllin, es wurde aber nur der Effekt über 2 Stunden untersucht, so dass auch hier die längerfristige Wirksamkeit bislang nicht beurteilt werden kann [50].

ABHS-Prophylaxe ist auch durch Sondieren der Nahrung statt Verabreichung über Flaschen-/Brusternährung möglich [51]. 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 einer aktuellen Studie, bei der dünne (5 F) Sonden zum Einsatz kamen, kein Unterschied in der ABHS-Ausprägung zwischen nasal und oral platzierten Sonden [52, 53].

Literatur:

1. Henderson-Smart, D.J., The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Paediatr J*, 1981. 17: p. 273-276.
2. Ramanathan, R., et al., Cardiorespiratory events recorded on home monitors. *J Am Med Ass*, 2001. 285: p. 2199-2207.
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., et al., Factors influencing apnea and bradycardia of prematurity - implications for neurodevelopment. *Neonatology*, 2007. 91(3): p. 155-61.
5. Poets CF. Apnea of prematurity, sudden infant death syndrome, and apparent life-threatening events. In: Taussig LM, Landau LI. *Pediatric Respiratory Medicine*. Mosby, Philadelphia 2008, p413-434.
6. 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.
7. Poets CF, Southall DP. Noninvasive monitoring of oxygenation in infants and children: practical considerations and areas of concern. *Pediatrics*. 1994;93:737-46.
8. Rheineck-Leyssius, A.T. and C.J. Kialkman, Influence of pulse oximeter settings on the frequency of alarms and detection of hypoxemia. *J Clin Monit Comput*, 1998. 14: p. 151-161.
9. Heimler R, Langlois J, Hodel DJ, Nelin LD, Sasidharan P. Effect of positioning on the breathing pattern of preterm infants. *Arch Dis Child* 1992;67:312-314
10. Wagaman MJ, Shutack JG, Moonjian AS, Schwartz JG, Shaffer TH, Fox WW. Improved oxygenation and lung compliance with prone positioning of neonates. *J Pediatr*. 1979;94:787-91.
11. 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 hypoxic episodes in preterm infants. *Pediatrics*. 1997;100:622-5.
12. 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:F289-91.
13. Lagercrantz H, Ahlström H, Jonson B, Lindroth M, Svenningsen N. A critical oxygen level below which irregular breathing occurs in preterm infants. Oxford: Pergamon Press; 1978. p. 161-4.
14. Simakajornboon N, B.R., Mack C, Sharon D, Gozal D, Effect of supplemental oxygen on sleep architecture and cardiorespiratory events in preterm infants. *Pediatrics*, 2002. 110: p. 884-888.
15. 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.
16. Sekar KC, Duke JC. Sleep apnea and hypoxaemia in recently weaned premature infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1991;10:112-6.
17. 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.
- 17a. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary Outcomes. *Pediatrics* 2000;105:295-310
18. Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet* 1995;346:1464-1465
19. Comer AM, Perry CM, Figgitt DP. Caffeine citrate: a review of its use in apnoea of prematurity. *Pediatr Drugs* 2001;3:61-79
20. Schmidt, B., et al., Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 2007. 357(19): p. 1893-902.
21. Davis, P.G., et al., Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial: Benefits May Vary in Subgroups. Society for Pediatric Research, 2008. Late Breaker Abstract Session I.
22. Steer, P., et al., High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004. 89(6): p. F499-503.
23. Falcao AC, Fernandez de Gatta MM, Delgado Tribarnegaray MF, Santos Buelga D, Garcia MJ, Dominguez-Gil A, Lanao JM. Population pharmacokinetics of caffeine in premature neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:211-217
24. Pons G, Carrier O, Richard MO, Rey E, d'Athis P, Moran C, Badoual J, Olive G. Developmental changes of caffeine elimination in infancy. *Dev Pharmacol Ther* 1988;11:258-264
25. Steer, P.A. and D.J. Henderson-Smart, Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane*

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.

- Database Syst Rev, 2000(2): p. CD000273.
26. Aranda J, Grondin D, Sasysniuk BI. Pharmacologic considerations in the therapy of neonatal apnea. *Pediatr Clin N Am* 1981;28:113-133
 27. Natarajan G, Botica MLO, Thomas R, Aranda JV. Therapeutic drug monitoring for caffeine in preterm neonates: an unnecessary exercise? *Pediatrics* 2007;119:936-940
 28. Pandit, P.B., et al., Work of breathing during constant- and variable-flow nasal continuous positive airway pressure in preterm neonates. *Pediatrics*, 2001. 108: p. 682-685.
 29. Klausner JF, Lee AY, Hutchison AA. Decreased imposed work with a new nasal continuous positive airway pressure device. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:188-94
 30. Davis, P.G. and D.J. Henderson-Smart, Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): p. CD000143.
 31. Davis, P.G., B. Lemyre, and A.G. de Paoli, Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(3): p. CD003212.
 32. De Paoli, A.G., et al., Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1): p. CD002977.
 33. Pantalitschka, T., et al., Randomized crossover trial of four nasal respiratory support systems on apnoea of prematurity in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed*, 2008. e-published ahead of print.
 34. Jhung, M.A., et al., A national outbreak of *Ralstonia mannitolilytica* associated with use of a contaminated oxygen-delivery device among pediatric patients. *Pediatrics*, 2007. 119(6): p. 1061-8.
 35. US Food and Drug Administration. FDA Public Health Notification: Precautions in using the reintroduced Vapotherm2000i Respiratory Gas Humidifier System. <http://www.fda.gov/cdrh/safety/020107-vapotherm.html>. **externer Link** Accessed 12/12/2008
 36. Uehara, H., et al., Doxapram accentuates white matter injury in neonatal rats following bilateral carotid artery occlusion. *Neurosci Lett*, 2000. 281(2-3): p. 191-4.
 37. 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;139:832-837
 38. Lando, A., et al., Doxapram and developmental delay at 12 months in children born extremely preterm. *Acta Paediatr*, 2005. 94(11): p. 1680-1.
 39. Schmidt, B., et al., Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 2006. 354(20): p. 2112-21.
 40. Henderson-Smart, D.J. and P.A. Steer, Doxapram treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(4): p. CD000074.
 41. 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
 42. 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;109:138-140
 43. Poets, C.F., S. Darraj, and B. Bohnhorst, Effect of doxapram on episodes of apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. *Biol Neonate*, 1999. 76(4): p. 207-13.
 44. Romeo MG, Betta P, Tina LG, Cilauro S, Saporito A, DiStefano G. Oral administration of doxapram in preterm neonates with aminophylline-resistant apnea crisis. *Pediatr Med Chir* 1995;17:123-126
 45. 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
 46. Slocum, C., et al., Infant apnea and gastroesophageal reflux: a critical review and framework for further investigation. *Curr Gastroenterol Rep*, 2007. 9(3): p. 219-24.
 47. Bell EF, S.R., Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, Cress GA, Johnson KJ, Kromer IJ, Zimmermann MB, Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*, 2005. 115: p. 1685-1691.
 48. Westkamp, E., et al., Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. *Biol Neonate*, 2002. 82(4): p. 228-32.
 49. Marlier L, G.C., Messer J, Olfactory stimulation prevents apnea in premature newborns. *Pediatrics*, 2005. 115: p. 83-88.
 50. Al-Saif, S., et al., A randomized controlled trial of theophylline versus CO2 inhalation for treating apnea of prematurity. *J Pediatr*, 2008. 153(4): p. 513-8.
 51. Poets, C.F., M. Langner, and B. Bohnhorst, Effects of nipple feeding and 2 different methods of gavage feeding on oxygenation in preterm infants. *Acta Paediatr*, 1997. 86: p. 419-23.
 52. van Someren V, Linnett SJ, Stothers JK, Sullivan PG. An investigation into the benefits of resiting nasoenteric feeding tubes. *Pediatrics* 1984;74:379-383
 53. Bohnhorst, B., et al., Orale versus nasale Lage einer Magensoinde bei Frühgeborenen: Kein Effekt auf idiopathische Frühgeborenenapnoen. *Z Gebh Neonat*, 2008. 212: p. S25.
-

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.

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.

Neufassung 2008/9:

Redaktion: C. Poets federführend, B. Roth, B. Bohnhorst; Der Entwurf einer aktualisierten Leitlinie wurde per E-mail 31 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 20(von 21) zustimmende Voten abgegeben; er wurde mit dem Leitlinien-Beauftragten der DGKJ abgestimmt und danach vom Vorstand verabschiedet.(20. 3. 2009).

Erstellungsdatum

06/1997

Letzte Überarbeitung

02/2009

Nächste Überprüfung geplant:

02/2014

Zurück zum [Index Leitlinien der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

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 - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

Stand der letzten Aktualisierung: 02/2009

© **Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)**

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code optimiert: 17.03.2010, 14.08.10

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.