

**Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin  
und der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)**

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/014 Entwicklungsstufe: **2 + IDA**

## Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener

*Die in dieser Leitlinie vorgeschlagenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sind medizinisch notwendig und entsprechen dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft.*

### Grundlagen:(1, 2)

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist eine chronische, potenziell reversible Erkrankung Frühgeborener (3).

Die Inzidenz der BPD korreliert eng mit der Unreife der Frühgeborenen. Ca. 15-30% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g oder einer Schwangerschaftsdauer von < 28 Wochen erkranken an einer BPD, bei Frühgeborenen, die nach 32 Schwangerschaftswochen geboren werden, ist die Erkrankung eine Rarität. Die Genese der BPD ist multifaktoriell. Die Unreife der Lunge ist wesentliche Voraussetzung. Neben der anatomisch-strukturellen Immaturität ist eine biochemische Unreife von Bedeutung, welche das Surfactantsystem, intrazelluläre Enzyme zur Sauerstoffdetoxifikation sowie zur Epithelregeneration notwendige Faktoren (Vitamin A) betrifft. Postnatal einwirkende Noxen (Barotrauma /Volutrauma, erhöhte Sauerstoffzufuhr, pulmonale und systemische Infektionen), schädigen die unreife Lunge. Eine lokale Imbalanz pro- und antiinflammatorischer Mechanismen begünstigt eine anhaltende Inflamationsreaktion, die zu gestörter Integrität der Lungengefäße und des Parenchyms sowie einer Steigerung der mikrovaskulären Permeabilität führt (4-6). Eine fetale Inflamationsreaktion (Chorioamnionitis, Funiculitis) schädigt die Lunge vor ("Priming") und erhöht somit die postnatale pulmonale Vulnerabilität (7).

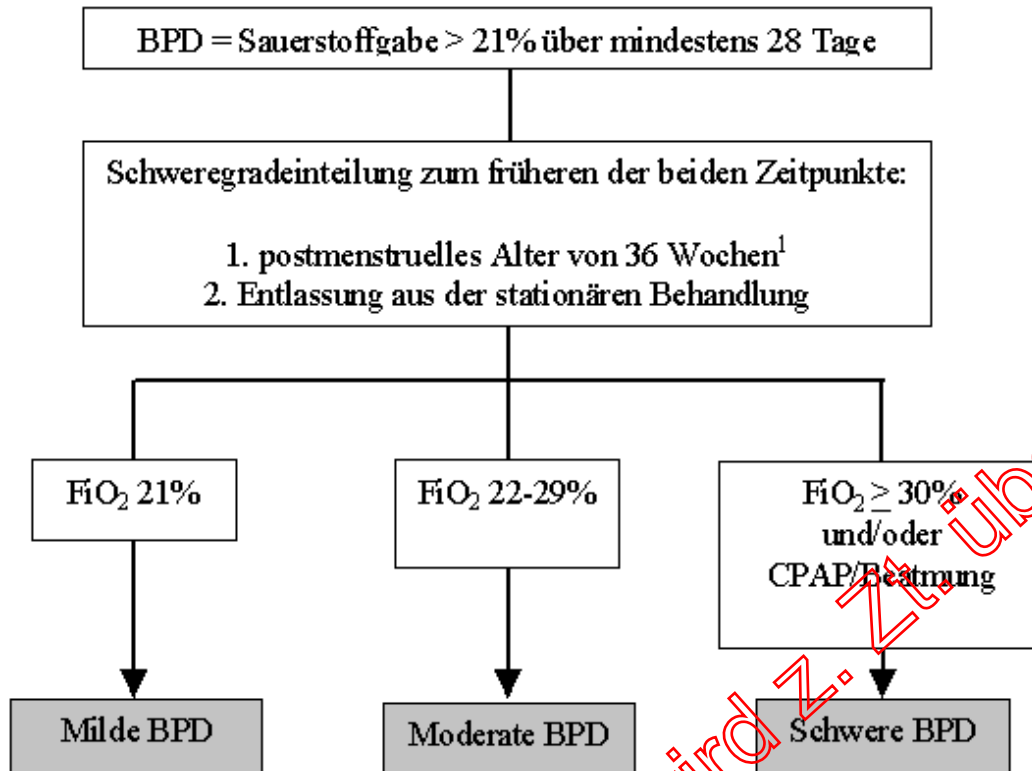
In der Vorsurfactantära erkrankten auch mäßig unreife Frühgeborene, die wegen eines RDS mit hohen Drücken und Sauerstoffkonzentrationen beatmet werden mussten. Diese sog. "alte" BPD war durch diffuse Schäden der Luftwege, lokalisierte Überblähungen und eine interstitielle Fibrose gekennzeichnet (2). Die "neue" BPD der Surfactantära führt bei sehr unreifen Frühgeborenen zu einer Störung der Lungenentwicklung (8), gekennzeichnet durch eine gestörte Alveolarisierung (9) und pulmonale Gefäßentwicklung (10).

Nach der Neonatalzeit kommt es bei den meisten erkrankten Kindern zu einer langsamen Besserung der Lungenfunktion, nur sehr wenige entwickeln einen pulmonalen Hypertonus mit Rechtsherzbelastung. Im Schulalter und frühen Erwachsenenalter sind die ehemaligen Patienten zumeist kardiopulmonal leistungsfähig. Lungenfunktionsuntersuchungen in diesem Alter belegen jedoch häufig klinisch inapparente, variable Atemwegsobstruktionen (11).

### Definition und Diagnosestellung:

**Die folgende Abbildung illustriert die Definition der BPD gemäß der NIH-Konsensuskonferenz**

(12)



<sup>1</sup>Für Kinder > 32 SSW erfolgt die Schweregradeinteilung bei Entlassung, spätestens am 56. Lebensstag

Die Notwendigkeit einer respiratorischen Therapie zum Zeitpunkt der Schweregradeinteilung soll hierbei einen chronischen Zustand reflektieren und nicht aufgrund einer akuten Erkrankung bestehen.

Früher gebrauchte Definitionen (Definition nach Bancalari (13):  $\text{FiO}_2 > 21\%$  im Alter von 28 Lebensstagen, persistierende Atemnotsymptomatik und charakteristische radiologische Lungenveränderungen sowie Definition nach Shennan (14):  $\text{FiO}_2 > 21\%$  im postmenstruellen Alter von 36 Wochen) werden durch diese Beschreibung abgelöst. Der bisher als Synonym gebrauchte Begriff neonatale chronische Lungenkrankheit (chronic lung disease, CLD) wird wieder vollständig durch den Terminus BPD ersetzt.

Walsh et al haben eine "physiologische" Definition der BPD vorgeschlagen: Patienten mit zusätzlichem  $\text{O}_2$ -Bedarf im postmenstruellen Alter von 36 Wochen werden einem Belastungstest unterzogen, in dem in definierten Schritten der zusätzliche Sauerstoff bis auf minimal Raumlufthniveau entzogen wird. Kinder, die im Rahmen des Sauerstoffentzugs und für eine halbe Stunde unter Raumlufth eine  $\text{SpO}_2 > 90\%$  halten, haben demnach keine BPD (15). Die Definition nach Walsh ist somit die einzige, für die eine Untergrenze der Sauerstoffsättigung definiert wird.

Für die geplante Einführung einer bundesweit einheitlichen Neonatalerhebung haben die Neonatologen im Arbeitskreis der Neonatalerhebungen der Bundesländer festgelegt, dass für alle Frühgeborenen, die im Alter von 36 postmenstruellen Wochen zusätzlichen Sauerstoffbedarf haben, um eine  $\text{SpO}_2 = 90\%$  zu halten, die Diagnose BPD angegeben werden soll ("Evidenz"grad V). Zur Diagnostik soll hierbei der Belastungstest nach Walsh (15) dienen. Gemäß den NIH-Kriterien (12) soll zwischen einer moderaten ( $\text{FiO}_2$  22-29%) und schweren ( $\text{FiO}_2 > 30\%$ ) Form unterschieden werden. Der festgelegte Sättigungsgrenzwert hat keine Bedeutung für die Therapie der BPD.

Das Problem aller BPD-Definitionen ist, dass die Diagnose spät erfolgt. Klinische Frühzeichen einer sich entwickelnden BPD, wie persistierende Atemnotsymptomatik, Sauerstoffabhängigkeit und typische radiologische Veränderungen können sich jedoch bereits nach der 1. Lebenswoche zeigen. Belastbare Daten zu sicheren Sättigungsbereichen für Kinder mit hohem BPD-Risiko fehlen derzeit (17). Eine projektierte Metaanalyse von laufenden internationalen randomisiert-kontrollierten Studien zur Sauerstofftherapie bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 28 Wochen wird hier

möglicherweise Klarheit bringen (17).

## Prävention:

1. **Pränatale Kortikosteroide:** Die pränatale Gabe von Betamethason oder Dexamethason an die Schwangere mit Frühgeburtsbestrebung vermindert die neonatale Mortalität, die Inzidenz des Atemnotsyndroms und die Beatmungsnotwendigkeit, wenn zwischen erster Gabe und Geburt mindestens 24 h liegen (18). Hierbei ist der Effekt von Betamethason größer als der von Dexamethason. Ein Einfluss pränataler Kortikosteroide auf die BPD-Rate ist jedoch nicht hinreichend belegt (18). Lediglich eine randomisierte Studie aus der Vorsurfactantära zeigte diesbezüglich einen positiven Effekt von Betamethason (19).
2. **Prophylaktische oder frühzeitige Surfactantsubstitution** bei Vorliegen eines Atemnotsyndroms (20-22) ("Evidenz"grad Ia).
3. **Offener Ductus arteriosus (PDA):** Trotz einer klaren Assoziation zwischen einem länger bestehenden symptomatischen PDA bei Extrem-Frühgeborenen und dem Risiko der BPD (23) gibt es keinen sicheren Beleg für einen Einfluss der Behandlung eines symptomatischen PDA auf die BPD-Inzidenz (24). Eine prophylaktische Behandlung mit Indometacin allein zur Prävention der BPD ist nicht gerechtfertigt, da sie Kinder mit spontanem Ductusverschluss unnötigen Nebenwirkungen aussetzt und gerade für diese Patientengruppe einen ungünstigen Einfluss auf die Entstehung einer BPD haben könnte (25).
4. **Koffein:** Der frühzeitige Einsatz von Koffein ab dem 3. Lebenstag zur Prophylaxe und Therapie der Frühgeborenen-Apnoen ging in einer großen multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studie mit einer signifikanten Senkung der BPD-Inzidenz einher und verbesserte die Rate des Überlebens ohne Entwicklungsbeeinträchtigung (26, 27).
5. **Vitamin A:** Die 3x wöchentliche intramuskuläre Gabe von Vitamin A für vier Wochen führte in einer randomisiert-kontrollierten Studie zu einer signifikanten, aber geringen Reduktion (7%) des kombinierten Zielkriteriums Tod/BPD bei extrem kleinen Frühgeborenen (28) ("Evidenz"grad Ib). Ein anhaltender Effekt von Vitamin A auf die langfristige pulmonale Morbidität scheint nicht zu bestehen (29). Bei der Therapieentscheidung sollte abgewogen werden zwischen dem mäßigen Effekt und den Risiken repetitiver i.m.-Injektionen. Ein Beleg für die Wirksamkeit anderer Applikationsformen fehlt (30).
6. **Beatmungsstrategie:** In einer Untersuchung aus der Vorsurfactantära zeigte sich die niedrigste Inzidenz der BPD bei einem Therapieregime mit restriktiver Beatmungsindikation und früher Anwendung von nasalem CPAP (31) ("Evidenz"grad IV). In einer randomisiert-kontrollierten Studie führte der initiale Einsatz von CPAP bei Extrem-Frühgeborenen zu einer Reduktion der milden BPD und einer kürzeren Beatmungszeit, jedoch auch zu einer höheren Rate an Pneumothoraces (32). Ein Einfluss der Intervention auf das primäre Zielkriterium der Studie moderate/schwere BPD oder Tod bestand nicht ("Evidenz"grad Ib). Dennoch ist das Beatmungstrauma eine relevante Noxe. Die Einhaltung folgender Prinzipien ist empfehlenswert:
  - Individualisierte Entscheidung zur Intubation im Kreißsaal auch bei extrem kleinen Frühgeborenen (33) ("Evidenz"grad IIb).
  - sehr frühe Surfactantbehandlung bei unreifen Frühgeborenen (34) ("Evidenz"grad Ia).
  - Eine rasche Extubation nach sehr früher Surfactantgabe mit anschließender CPAP-Weiterbehandlung ist der selektiven Surfactantgabe mit anschließender mechanischer Beatmung überlegen (35) ("Evidenz"grad Ia).
  - **Eine permissive Hyperkapnie** unter der Beatmung könnte zur Reduktion des Beatmungstraumas führen. Ein gesicherter Nachweis der Effektivität der permissiven Hyperkapnie auf die BPD-Inzidenz fehlt jedoch (36-38).
  - Die **Hochfrequenzoszillation (HFO)** führte in einigen Studien, insbesondere älteren Datums, zu einer Verringerung der BPD-Rate im Vergleich zur konventionellen Beatmung. Neuere Studien, in denen HFO mit einer **lungenprotektiven konventionellen** Beatmung verglichen wurde, ergaben jedoch keine Vorteile der HFO bezüglich der BPD (39, 40).
7. **Inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO):** Mehrere große multizentrische randomisierte Doppelblindstudien wurden in den letzten Jahren zur Effektivität und Sicherheit von iNO bei beatmeten Frühgeborenen durchgeführt (41-45). Einen definitiven Schluss zur Wirksamkeit von iNO in Prävention der BPD lassen die Studien wegen erheblicher Unterschiede im Studiendesign (Beginn, Dauer und Dosis der iNO-Gabe) nicht zu (46, 47). Ein früher Einsatz in der Gruppe von Kindern mit einem

Geburtsgewicht > 1000 Gramm mit milder respiratorischer Symptomatik scheint einen Benefit bezüglich BPD und Mortalität zu haben (41, 42) und gleichzeitig das neurologische Outcome zu verbessern (48). Für Kinder mit einem Geburtsgewicht <1000 Gramm und schwerem respiratorischen Versagen reduziert iNO weder Mortalität noch die BPD-Inzidenz (41, 43) und hat keinen Einfluss auf das kurz- oder langfristige neurologische Outcome (49). Der Einsatz von iNO bei Frühgeborenen zur Prävention der BPD außerhalb von Studien kann nicht empfohlen werden (46,47)

8. **Ureaplasma urealyticum:** Eine systematische Übersicht unterstreicht die Assoziation zwischen einer Atemwegskolonisierung von Frühgeborenen mit Ureaplasma urealyticum und der Entwicklung einer BPD (50). Zwei kleine randomisierte Studien zur Behandlung mit Erythromycin zeigten jedoch keinen protektiven Effekt (51, 52).

## Therapie: (17, 53-56)

1. **Sauerstoff:** Sauerstoff ist das wichtigste Medikament zur Behandlung der chronischen Hypoxämie bei BPD. Ziele der Sauerstoffbehandlung sind die Vermeidung einer pulmonalen Hypertension sowie die Aufrechterhaltung eines normalen pulmonalen und somatischen Wachstums. Empfehlungen zum angestrebten Sauerstoffsättigungsbereich bei Kindern mit etablierter BPD können derzeit auf Grund fehlender Daten nur als Expertenmeinung formuliert werden. In einer multizentrischen randomisierten Studie zur Sauerstofftherapie bei fortgeschrittener Frühgeborenenretinopathie war zwar ein höherer Sättigungszielbereich (96-99%) mit einer höheren Rate an BPD-Exazerbationen und Pneumonien assoziiert als ein niedriger Zielbereich (89-94%) (57). Die pulmonale Morbidität war jedoch nicht primäres Zielkriterium der Studie. Es wird empfohlen, bei Kindern mit etablierter BPD unter Sauerstofftherapie eine SpO<sub>2</sub> von 93-98% anzustreben, um das Risiko sowohl für Hypoxämien als auch für Hyperoxämien zu minimieren (58) ("Evidenz"grad V). Bei manchen Kindern ist die Sauerstoffbehandlung über die stationäre Behandlung hinaus zumeist erforderlich (59).
2. **Postnatale systemische Kortikosteroide:** Die Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden führt zu einer raschen Besserung der Lungenfunktion, Ursache ist eine Herabregulation der pulmonalen Inflammation und eine Verminderung der mikrovaskulären Permeabilität der Lunge (60, 61). Dexamethason ist das vorwiegend eingesetzte Steroid. Die bisher publizierten randomisierten kontrollierten Studien unterscheiden sich im Beginn der Therapie sowie in der Dauer. In aktuellen Metaanalysen werden diese Studien nach dem Therapiebeginn unterschieden:
  - Frühe Kortikosteroidgabe (< 8. Lebenstag) (62)
  - Späte Kortikosteroidtherapie (> 7. Lebenstag) (63)

Die **frühe Kortikosteroidgabe** führt zu einer Verringerung des Auftretens einer BPD mit 28 Tagen oder 36 postmenstruellen Wochen. Die Mortalität wird nicht vermindert. Wichtige frühe Nebenwirkungen sind ein erhöhtes Risiko für intestinale Perforationen, gastrointestinale Blutungen, Hyperglykämien und eine arterielle Hypertension. An Spätfolgen zeigt sich in der Behandlungsgruppe eine signifikant höhere Rate an auffälligen neurologischen Befunden, insbesondere Zerebralparesen ("Evidenz"grad IIa). Die in der Metaanalyse beschriebenen Effekte sind fast ausschließlich **Dexamethason** zuzuschreiben. Eine Subgruppenanalyse von Studien, in denen **Hydrocortison** gegeben wurde, zeigt bis auf ein erhöhtes Risiko für eine Darmperforation keine positiven oder negativen Effekte (62).

Die **späte Therapie mit Dexamethason** senkt ebenfalls die BPD-Rate nach 28 Tagen und nach 36 postmenstruellen Wochen. Sie erhöht die Chance auf eine erfolgreiche Extubation und reduziert das Risiko, mit Sauerstofftherapie nach Hause entlassen zu werden. Sie führt zu einer Reduktion der Mortalität bis Tag 28, jedoch nicht darüber hinaus (Zeitpunkt der Entlassung oder spätestes Follow-up). Kurzfristig ist das Risiko für Hyperglykämien und eine arterielle Hypertension erhöht ("Evidenz"grad IIa). Schwere Formen der Retinopathie, aber nicht Blindheit, sind in der Behandlungsgruppe häufiger. Es zeigt sich lediglich ein Trend zu einem erhöhten Risiko für neurologische Auffälligkeiten, einschließlich der Zerebralparese. Hierbei unterliegen jedoch einige Studien, die Daten zum langfristigen neurologischen Outcome liefern, methodischen Einschränkungen (63).

Die potenziellen Nebenwirkungen von postnatal verabreichtem **Dexamethason** sind somit schwerwiegend. Besonders beachtenswert ist das Risiko für die Entwicklung einer Zerebralparese bei sehr früh (< 8. Lebenstag) oder sehr lange (42 Tage) behandelten Kindern. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer strengen Indikationsstellung für diese Therapie (64).

Zur Wirksamkeit von **Hydrocortison** jenseits der ersten Lebenswoche gibt es nur retrospektive Daten, die keinen definitiven Schluss zulassen (65) ("Evidenz"grad IV). Nachuntersuchungen von Kindern, die mit Hydrocortison behandelt wurden, haben keine ungünstigen Auswirkungen auf die neurologische und mentale Entwicklung gezeigt (66)

Folgende Empfehlungen zur postnatalen systemischen Steroidtherapie werden gegeben:

- Keine frühe Gabe von Dexamethason (< 8. Lebenstag) (62).
  - Dexamethason nur bei Frühgeborenen mit Beatmung anwenden (63).
  - Dexamethason erwägen bei Kindern, die anders nicht vom Beatmungsgerät entwöhnt werden können, insbesondere bei progressiver Verschlechterung der Lungenfunktion und drohender Lebensgefahr (63).
  - Niedrige Dosen verwenden (z.B. 0,1-0,3 mg/kg/d Dexamethason statt 0,5 mg/kg/d) ("Evidenz"grad V).
  - Kurze Therapiedauer wählen (3- 7 Tage) ("Evidenz"grad V).
  - Sekundäre Ursachen für eine pulmonale Insuffizienz ausschließen bzw. behandeln (Ductus arteriosus, Pneumonie) ("Evidenz"grad V).
  - Alternative Therapien zur Besserung der Lungenfunktion erwägen - (Flüssigkeitsrestriktion, Diuretika) ("Evidenz"grad V).
  - Nutzen/Risikoabwägung mit den Eltern besprechen und in der Krankenakte dokumentieren.
  - Eine generelle Empfehlung von Hydrocortison außerhalb von Studien ist nicht möglich (62, 65, 66) ("Evidenz"grad IV).
3. **Inhalative antiinflammatorische Therapie:** Die Gabe inhalativer Steroide innerhalb der ersten zwei Lebenswochen an sehr kleine Frühgeborene beeinflusst die Entwicklung einer BPD nicht (67). Die Metaanalyse zeigt lediglich einen Trend zum geringeren Einsatz systemischer Steroide bei Kindern, die mit inhalativen Steroiden behandelt wurden. Eine frühe Gabe von inhalativen Steroiden zur Prävention der BPD ist somit nicht gerechtfertigt (67) ("Evidenz"grad Ia). Inhalative Steroide wurden ebenfalls bei etablierter BPD eingesetzt. Der Effekt ist variabel und im Einzelfall nicht vorhersagbar (56, 68). In einer kleinen randomisiert kontrollierten Studie hatte Fluticason über 28 Tage bei Kindern mit etablierter BPD keinen Effekt auf die Dauer der Sauerstofftherapie ("Evidenz"grad Ib) (69).
  4. **Diuretika:** Die Behandlung mit Diuretika hat die Reduktion eines pulmonalen Ödems zum Ziel. Furosemid führt zu einer vorübergehenden Besserung der Compliance und Oxygenierung bei Kindern mit BPD ("Evidenz"grad Ia), hat jedoch die potenzielle Komplikation der Entwicklung einer Hyperkalziurie mit Nephrokalzinose (70). Einen ähnlichen Einfluss auf die Lungenfunktion hat Hydrochlorothiazid allein oder in Kombination mit Spironolacton, wobei die Kombinationstherapie diesen Effekt nicht vergrößert (71) ("Evidenz"grad Ia). Der Einsatz von Hydrochlorothiazid hat den theoretischen Vorteil der fehlenden Hyperkalziurie (72). Zu Spironolacton gibt es Hinweise aus Zellkulturstudien, dass der Wirkstoff eine durch Dexamethason induzierte neuronale Apoptose verstärken kann (73). Bei fehlendem Beleg für positive Effekte über einen Zeitraum von wenigen Wochen hinaus (74) kann die Entscheidung über die Dauer einer diuretischen Therapie bei etablierter BPD nur individualisiert nach klinischem Erfolg getroffen werden ("Evidenz"grad V).
  5. **Inhalative Bronchodilatoren:** Inhalative Bronchodilatoren haben keinen Platz in der Frühphase der Erkrankung. Bei etablierter BPD mit pulmonaler Obstruktion wurde eine Inhalationstherapie mit  $\beta_2$ -Sympathomimetika eingesetzt, der Effekt ist jedoch sehr variabel (75) ("Evidenz"grad IIa). Das gleiche gilt für die Kombination von  $\beta_2$ -Sympathomimetika und Ipratropiumbromid (76) ("Evidenz"grad IIb).
  6. **Ernährung und Flüssigkeit:** Kinder mit BPD haben einen erhöhten Kalorienbedarf. Diesem sollte bei der Ernährung Rechnung getragen werden (77) ("Evidenz"grad V). Der Versuch, dem erhöhten Kalorienbedarf gerecht zu werden, kann im Einzelfall dem Bestreben, flüssigkeitsrestriktiv zu behandeln, zuwiderlaufen. Zur Effektivität beider Ansätze in der Therapie der BPD fehlt "Evidenz" aus systematischen Studien (78, 79).
  7. **Prophylaxe von RSV-Infektionen:** Kinder, die in den ersten beiden Lebensjahren wegen einer BPD bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison mit Sauerstoff behandelt wurden, werden nach den aktuellen deutschen Leitlinien der Gruppe mit hohem Risiko für eine schwerwiegende RSV-Infektion zugeordnet (80). Sie sollten demnach in den Wintermonaten mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab behandelt werden. Diese Empfehlung stellt einen Konsens zwischen vier beteiligten pädiatrischen Fachgesellschaften dar (80) ("Evidenz"grad V).
  8. **Schutzimpfungen:** Kinder mit einer BPD sollten vor der Entlassung aus der Klinik die erste Sechsfachimpfung sowie die Impfung mit dem Pneumokokkenkonjugatimpfstoff erhalten. Sie gehören

zu einer Risikogruppe, für die ab dem 6. Lebensmonat eine Influenza-Schutzimpfung empfohlen wird (81).

9. **Diagnostik und Behandlung der pulmonalen Hypertonie:** Zur Diagnostik und möglichen Therapie einer chronischen pulmonalen Hypertonie, die einzelne Kinder mit schwerer BPD entwickeln, wird auf die entsprechende Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie verwiesen (82).

## Anhang:

**Einschätzung der "Evidenz" und deren Stärkegrad als Grundlage für therapeutische Empfehlungen** ([http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp), externer Link)

"Evidenz"stufen:	Studienart:
Ia	Systematische Übersicht von RCT (randomisierten kontrollierten Studien)
Ib	einzelner RCT
IIa	Systemat. Übersicht aus Kohortenstudien
IIb	Einzelne Kohortenstudie/RCT mit methodischen Mängeln
IIc	Outcome-Forschung
IIIa	Systematische Übersicht aus Fall-Kontroll-Studien
IIIb	einzelne Fall-Kontroll-Studie
IV	Fall-Serien, Kohorten-Studien, und Fall-Kontroll-Studien mit methodischen Mängeln
V	Konsensuskonferenzen, klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten

## Literatur:

1. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH (2006) Bronchopulmonary dysplasia. Lancet 367:1421-1431.
2. Bland R, Coalson J (2000) Chronic lung disease in early infancy, Marcel Dekker Inc., New York, Basel.
3. Northway WH, Rosan RC, Porter DY (1967) Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 276:357-368.
4. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, et al. (1995) Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. J Pediatr 126:605-610.
5. Groneck P, Götz-Speer B, Oppermann M, et al. (1994) Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. Pediatrics 93:712-718.
6. Speer CP (2006) Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. Semin Fetal Neonatal Med 11:354-362.
7. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S (1996) Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics 97:210-215.
8. Jobe AH (1999) The new BPD. An arrest of lung development. Pediatr Res 46: 641-643
9. Coalson JJ (2006) Pathology of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 30:179-184.
10. Thebaud B, Abman SH (2007) Bronchopulmonary dysplasia. Where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. Am J Respir Crit Care Med 175:978-985.
11. Baraldi E, Filipone M (2007) Chronic lung disease after premature birth. N Engl J Med 357:1946-1955.
12. Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 163: 1723-1729
13. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J (1979) Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. J Pediatr. 95:819-823
14. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, et al. (1988) Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirements in the neonatal period. Pediatrics 82:527-532.
15. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. (2004) Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. Pediatrics 114:1305-1311.
16. Ellsbury DL, Accaregui MJ, McGuinness GA, Klein JM (2002). Variability in the use of supplemental oxygen for bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 140:247-249.
17. Thomas W, Speer CP (2008) Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia - what is the evidence? Neonatology 94:150-159
18. Roberts D, Dalziel S (2006) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev: CD004454.

19. Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA (1989) Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 73:721-726
20. Bancalari E, del Moral T (2001) Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. *Biol Neonate* 80 (Suppl. 1):7-13.
21. Egberts J, Brand R, Walti H, et al. (1997) Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf. *Pediatrics* 100:E4
22. Yost CC, Soll RF (2000) Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001456.
23. Bancalari E, Claire N, Gonzales A (2005) Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 88:192-201
24. Bose CL, Laughon MM (2007) Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F498-F502
25. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, et al. (2006) Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr* 148:730-734.
26. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. (2006). Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 354:2112-2121
27. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. (2007) Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 357:1893-1902.
28. Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. (1999). Vitamin A supplementation for extremely low birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 340:1962-1968
29. Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, et al. (2005) Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18 to 22 months. *Pediatrics* 115:e249-e254
30. Darlow BA, Graham PJ (2002) Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000501
31. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, et al. (1987) Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 79:26-30
32. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. (2008) Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 358:700-708.
33. Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F (1999) Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics* 103: 961-967
34. Halliday HL (2006) Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. *Biol Neonate* 89:323-329.
35. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF (2007) Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* CD003063
36. Carlo WA, Stark AR, Wright LL, et al. (2002) Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr* 141:370-374.
37. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA (1999) Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics* 104:1082-1088
38. Thome UH, Carroll W, Wu JJ, et al. (2006) Outcome of extremely preterm infants randomized at birth to different paCO<sub>2</sub> targets during the first seven days of life. *Biol Neonate* 90:218-225
39. Bollen CW, Uitenwaal ES, van Vught AJ (2003) Cumulative metaanalysis of high-frequency versus conventional ventilation in premature neonates. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1150-1155
40. Thome UH, Carlo WA, Pohlandt F (2005) Ventilation strategies and outcome in randomised trials of high frequency ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90:F466-F473.
41. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, et al. (1999) Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 354:1061-1065.
42. Schneider MD, Gin-Mestan K, Marks JD, et al. (2003) Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 349:2099-2107.
43. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, et al. (2005) Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med* 353:13-22.
44. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, et al. (2006) Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 355:343-353.
45. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al. (2006) Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med* 355:354-364.
46. Barrington KJ, Finer NN (2007) Inhaled nitric oxide for preterm infants: A systematic review. *Pediatrics* 120:1088-1099.
47. Kinsella JP, Abman SH (2007) Inhaled nitric oxide in the premature newborn. *J Pediatr* 151:10-15.
48. Mestan KK, Marks JD, Hecox K, et al. (2005) Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med* 353:23-32.
49. Hintz SR, Van Meurs KP, Perritt R, et al. (2007) Neurodevelopmental outcomes of premature infants with severe respiratory failure enrolled in a randomized controlled trial of inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 151:16-22
50. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK, Jr. (2005) Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J*

- 24:1033-1039.
51. Lyon AJ, McColm J, Middlemist L, et al. (1998) Randomised trial of erythromycin on the development of chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 78:F10-F14.
  52. Jonsson B, Rylander M, Faxelius G (1998) Ureaplasma urealyticum, erythromycin and respiratory morbidity in high-risk preterm neonates. *Acta Paediatr* 87:1079-1084.
  53. Groneck P, Speer CP (2005) Medikamentöse Prophylaxe und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie. *Z Geburtshilfe Neonatol* 209:119-127.
  54. Thomas W, Speer CP (2005) Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. *Early Hum Dev* 81:155-163
  55. Thomas W, Speer CP (2007) Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: Current status and future prospects. *J Perinatol* 27 (Suppl 1):S26-32
  56. Pantalitschka T, Poets CF (2006) Inhaled drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 41:703-708.
  57. The STOP-ROP Multicenter Study Group (2000) Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized controlled trial. I: primary outcomes. 105:299-310.
  58. Poets CF (1998) When do infants need additional inspired oxygen? A review of the current literature. *Pediatr Pulmonol* 26:424-428
  59. Abman SH, Groothuis JR (1994) Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Current issues. *Pediatr Clin North Am* 41:277-315
  60. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Jacobs HC (1989) Pulmonary function tests and fluid balance in neonates with chronic lung disease during dexamethasone treatment. *Pediatrics* 84:1072-1076.
  61. Groneck P, Reuss D, Götze-Speer B, Speer CP (1993) Effects of dexamethasone on chemotactic activity and inflammatory mediators in tracheobronchial aspirates of preterm infants at risk for chronic lung disease. *J Pediatr* 122:938-944.
  62. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW (2009) Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *cochrane database syst rev*: cd001146.
  63. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW (2009). Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001145.
  64. Hummler HD, Groneck P, Pohlandt F, Speer CP (2002) Vor- und Nachteile einer postnatalen Glukokortikosteroidtherapie bei Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 150:710-723
  65. van der Heide-Jalving M, Kamphuis PJ, van der Laan MJ, et al. (2003) Short- and long-term effects of neonatal glucocorticoid therapy: is hydrocortisone an alternative to dexamethasone. *Acta Paediatr* 92:827-835.
  66. Rademaker KJ, de Fries LS, Uiterwaal CS, et al. (2008) Postnatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease in the preterm newborn and long-term neurodevelopmental follow up. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 93:F58-63
  67. Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS (2007) Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001969
  68. Cloutier MM (1993) Nebulized steroid therapy in BPD. *Pediatr Pulmonol* 15:111-116.
  69. Dugas MA, Nguyen D, Frenette L, et al. (2005) Fluticasone inhalation in moderate cases of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 115:e566-e572
  70. Brion LP, Primhak RA (2002) Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001453.
  71. Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I (2002) Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001817.
  72. Hazinski JA (2000) Drug treatment for established BPD. In: Bland R, Coalson J (eds.) *Chronic lung disease in early infancy*, Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 257-283
  73. Grochocinski C, LU J, Wu Y, et al. (2005) Direct targeting of hippocampal neurons for apoptosis by glucocorticoids is reversible by mineralocorticoid receptor activation. *Mol Psychiatry* 10:790-798
  74. Kao LC, Durand DJ, McCrear RC, et al. (1994) Randomized trial of long-term diuretic therapy for infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 124:772-781.
  75. Ng GY, da Silva O, Ohlsson A (2001) Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003214.
  76. Rubin BK, Albers BM (1996) Use of anticholinergic bronchodilatation in children. *Am J Med* 100:49S-53S.
  77. Sosenko I, Kinter M, Roberts R (2000) Nutritional issues in chronic lung disease of premature infants. In: Bland R, Coalson J (eds.) *Chronic lung disease in early infancy*, Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 285-296.
  78. Bell EF, Acarregui MJ (2008) Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000503.
  79. Lai NM, Rajadurai SV, Tan KH (2006) Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005093.
  80. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), Gesellschaft für Pädiatrischer Pneumologie (GPP), Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) (2008) Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei



- Risikokindern mit Palivizum. Leitlinie 048/012 <http://leitlinien.net/> Monatsschr Kinderheilkd 157:61-64
81. Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (2008) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2008. Epidemiologisches Bulletin 30/2008:235-254.
  82. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (2005) Pulmonale Hypertonie. Leitlinie 023/005. <http://leitlinien.net/>.

---

## Verfahren zur Konsensbildung:

### Erarbeitet von:

Bartmann, Groneck, Kowalewski, Poets, Speer und dem Vorstand der GNPI. 22. Juli 1997

### Überarbeitet von:

Groneck, Poets, Speer, Bartmann und konsentiert in einer Delphi-Konferenz (28 Teilnehmer), die vom Vorstand der GNPI einberufen wurde. 19. 8. 2003

### Überarbeitet von:

2. 6. 2009

Redaktion: P. Groneck federführend, W. Thomas, C. P. Speer 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. Auf Grund der Änderungsvorschläge aus der 2. Runde der Delphi-Konferenz formulierte die Redaktion eine Fassung, für die von der Delphi-Konferenz in einer 2. Runde 21, nur zustimmende Voten abgegeben wurden, die mit dem Leitlinien-Beauftragten der DGKJ abgestimmt und danach vom Vorstand verabschiedet wurde (2.6.2009).

## Erstellungsdatum:

11/1996

## Letzte Überarbeitung:

06/2009

## Nächste Überprüfung geplant:

06/2014

---

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 des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

*Stand der letzten Aktualisierung: 06/2009*

© *Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin*

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

*HTML-Code aktualisiert: 17.03.2010, 14.13.03*

Gültigkeit abgelaufen, LL wird z. Zt. überprüft