

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

**Systematische Übersichtsarbeit:
Less Invasive Surfactant Administration (LISA) im
Vergleich zur Surfactant-Therapie mit einem Tubus
zur Behandlung des Atemnotsyndroms beim
Frühgeborenen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Hanan Kesler
aus Gütersloh

promoviert am 29. Juli 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Dekanin/Dekan:

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. F. Peinemann
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. K. A. Höpker

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Prof. Dr. med. Frank Peinemann, Ph.D., M.Sc., M.Sc.

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine systematische Übersichtsarbeit, welche nach vorheriger Festlegung einer Reviewfrage sowie Ein- und Ausschlusskriterien und anschließender Literaturrecherche Studien untersucht. Die Literaturrecherche erfolgte in PubMed, Cochrane Library, in den beiden Studienregistern Clinical-Trials.gov und ISRCTN Registry sowie in bereits publizierten systematischen Reviews. Nach entsprechender Selektion und Auswertung wurden die aufgenommenen Studien anhand ihrer Verzerrungspotentials mithilfe des Risk-of-Bias-Tials bewertet und eine qualitative Zusammenfassung bzw. eine Meta-Analyse wurde mit dem ReviewManager 5.4.1 erstellt. Bei den einzelnen Schritten hat mich Prof. Peinemann aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln unterstützt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 09. April 2024

Unterschrift:



Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Peinemann, der mir diese Doktorarbeit ermöglicht und mich dabei zu jeder Zeit unterstützt hat.

Danke Markus, mein wunderbarer Ehemann, dass du während dieser als auch zu unseren gesamten gemeinsamen Lebensabschnitten immer an meiner Seite warst.

Ebenfalls bedanke ich mich bei meiner Lieblingsschwester, die mir zu jeder Zeit zur Seite stand sowie meinen Eltern und meinen Brüdern, die so stolz auf mich sind und mir immer das Gefühl der Wertschätzung geben.

*Ich widme diese Doktorarbeit meinem Ehemann Markus sowie unseren wunderbaren beiden
Kindern*

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1. Einführung	10
2.2. Exkurs Lungenentwicklung	13
2.3. Infantile Respiratory Distress Syndrom und Bronchopulmonale Dysplasie	14
2.3.1. Epidemiologie und Pathogenese	17
2.3.2. Risikofaktoren	18
2.3.3. Symptome	18
2.3.4. Diagnose	18
2.3.5. Komplikationen	20
2.4. Behandlung des Atemnotsyndroms und der BPD	20
2.4.1. Surfactant-Therapie mit einem Tubus	21
2.4.2. Surfactant-Therapie mit LISA	22
2.4.3. Surfactant-Therapie mit maschineller Beatmung	23
2.5. Hintergrund der Dissertation	23
2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	24
3. MATERIAL UND METHODEN	25
3.1. Übersicht	25
3.2. Reviewfrage	26
3.3. Ein- und Ausschlusskriterien	26
3.4. Literaturrecherche	30
3.5. Selektion der zu suchenden Literatur	30
3.6. Auswertung eingeschlossener Studien	30

3.7.	Bewertung	32
3.8.	Qualitative Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien	37
4.	ERGEBNISSE	38
4.1.	Ergebnisse der Literaturrecherche	38
4.2.	Ergebnisse der zu suchenden Literatur	38
4.3.	Ergebnisse zur Auswertung der eingeschlossenen Studien	47
4.4.	Ergebnisse zur Auswertung des Verzerrungspotentials	59
4.5.	Ergebnisse zur Auswertung der Metaanalyse	68
4.6.	Zusammenfassung der Studienqualitäten	76
4.7.	Zusammenfassung der Ergebnisse	76
5.	DISKUSSION	78
5.1.	Diskussion der Methodik	78
5.2.	Diskussion der Ergebnisse	80
5.3.	Zusammenfassung der Diskussion	81
6.	LITERATURVERZEICHNIS	83
7.	ANHANG	90
7.1.	Abbildungsverzeichnis	90
7.2.	Tabellenverzeichnis	91
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	92

Abkürzungsverzeichnis

AMV	Avoidance of mechanical ventilation
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CI	Konfidenzintervall (KI)
CPAP	continuous positive airway pressure
CT.gov	ClinicalTrials.gov
FiO ²	Fraction of inspired oxygen
I ²	engl. Index of heterogeneity, Heterogenität
INSURE	intubation and surfactant administration followed by immediate extubation
IRDS	engl. Infantile Respiratory Distress Syndrom, Atemnotsyndrom des Neugeborenen
ISRCTN	International standard randomized controlled trials number
LISA	Less invasive surfactant administration
M-H	Mantel-Haenszel statistical method
MV	Endotracheal intubation and mechanical ventilation
NINSAPP	Nonintubated surfactant application
P	Probability
PMC	PubMed Central
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
Random	Random effects analysis model
SSW	Schwangerschaftswochen
RDS	Respiratory Distress Syndrom
RR	engl. Risk ratio (effect measure based on dichotomous data type), Relatives Risiko
SpO ²	Saturation of peripheral oxygen
VILI	Ventilator induced lung injury

1. Zusammenfassung

Eine Frühgeburt vor Erreichen von 37 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen hat zur Folge, dass sich die Organe des Säuglings nicht komplett ausbilden können¹. Betrifft dies die Lunge, die nicht genügend Surfactant produzieren kann, um die Oberflächenspannung der Alveolen herabzusetzen und somit ein Kollabieren der Lunge zu verhindern, entwickeln die Frühgeborenen ein Atemnotsyndrom, das infantile Respiratory Distress Syndrom². Eine längerfristige Beatmung als Therapie des Atemnotsyndroms kann eine Bronchopulmonale Dysplasie zur Folge haben und wird als eine unreife assoziierte Multisystemerkrankung der gestoppten bzw. verzögerten Lungenentwicklung definiert³. Heutzutage wird Surfactant appliziert, um das Atemnotsyndrom zu behandeln und Mortalität sowie eventuelle pulmonale Beeinträchtigungen zu minimieren⁴. Neben der Surfactant-Gabe über einen Tubus wird in Deutschland inzwischen Surfactant bei spontan atmenden Frühgeborenen über einen dünnen und weichen Katheter appliziert. Dieses Verfahren nennt sich LISA, less invasive surfactant administration⁵ und hat den Vorteil, dass der Säugling weiter uneingeschränkt atmen kann und die Funktion des Kehlkopfes kaum eingeschränkt wird⁵.

Ziel dieser Arbeit ist die Klärung der Fragestellung, ob die Surfactant-Therapie LISA Bronchopulmonale Dysplasie und Mortalität im Vergleich zu einer Surfactant-Therapie mittels der Beatmungstypen INSURE und MV reduziert, die im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit erfolgt.

Eine systematische Übersichtsarbeit folgt einem festen Schema, um ein hohes Maß an Objektivität sicherzustellen⁶⁻⁸.

Nach Formulierung einer geeigneten Reviewfrage⁹ werden Ein- und Ausschlusskriterien nach dem PICO-Schema definiert⁹. In einem nächsten Schritt erfolgt die Literaturrecherche in PubMed und Cochrane Library, die herausgesuchten Studien werden dabei in zwei Abschnitten selektiert⁹. Bei der darauffolgenden Auswertung wird ein Risk of Bias, ein Verzerrungspotential, ermittelt. Hierbei werden die Studien anhand von sieben Bias-Domänen in ein geringes, hohes und unklares Verzerrungspotential klassifiziert¹⁰. Für die Metaanalyse im letzten Schritt werden der primäre Endpunkt und die sekundären Endpunkte in einem Forest-Plot dargestellt und ausgewertet¹⁰.

Bei der Literaturrecherche verblieben 19 Studien für die Auswertung. Fast alle Studien, abgesehen von einer, haben bei der Auswertung des Verzerrungspotentials ein unklares Risiko gezeigt bzw. einige Studien sogar überwiegend ein hohes Risiko, da diese nicht auf die verschiedenen Bias-Domänen eingegangen sind und die Informationen in der jeweiligen Studie gefehlt haben.

Die Metaanalysen des primären Endpunktes und der sekundären Endpunkte ergaben in wenigen Studien signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen nach der jeweiligen Surfactant-Gabe-Methodik.

Bei Betrachtung des Gesamtergebnisses aller Analysen konnte eine Tendenz zugunsten LISA im Vergleich zum Tubus-Verfahren betrachtet werden.

Diese Ergebnisse sollten kritisch betrachtet werden, da sie von unterschiedlichen Faktoren abhängig sind, wie die Durchführung der Studien, ihrer Qualität ebenso von Geburtsalter oder die fehlende bzw. mangelnde Entwicklung der einzelnen Organe zum Zeitpunkt der Geburt. Darauf sollte in zukünftigen Studien geachtet werden, um die Reviewfrage differenzierter beantworten zu können.

2. Einleitung

Das folgende Kapitel beinhaltet die Thematik einer Frühgeburt mit ihren Folgen, dem infantilen Atemnotsyndrom sowie der Bronchopulmonalen Dysplasie und deren Behandlungsmöglichkeiten.

Ebenso findet sich ein Exkurs zur Lungenentwicklung und es wird auf den Hintergrund und Ziele dieser Dissertation eingegangen.

2.1. Einführung

In der Neonatologie ist eine Frühgeburt keine Seltenheit. In Deutschland betrug im Jahre 2016 der Anteil von Frühgeburten ca. 9 % ¹¹. Im Vergleich zu anderen europäischen Staaten gehört es damit zu den Ländern mit der niedrigeren Frühgeburtenrate ¹¹. Eine Frühgeburt wird als eine Geburt nach einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 37 Wochen beschrieben ¹² und wird unterteilt in

- einen extremen Frühgeborenen (weniger als 28 Wochen),
- einen sehr Frühgeborenen (28 bis weniger als 32 Wochen) und
- einen mäßig bis späten Frühgeborenen (32 bis weniger als 37 Wochen) ¹².

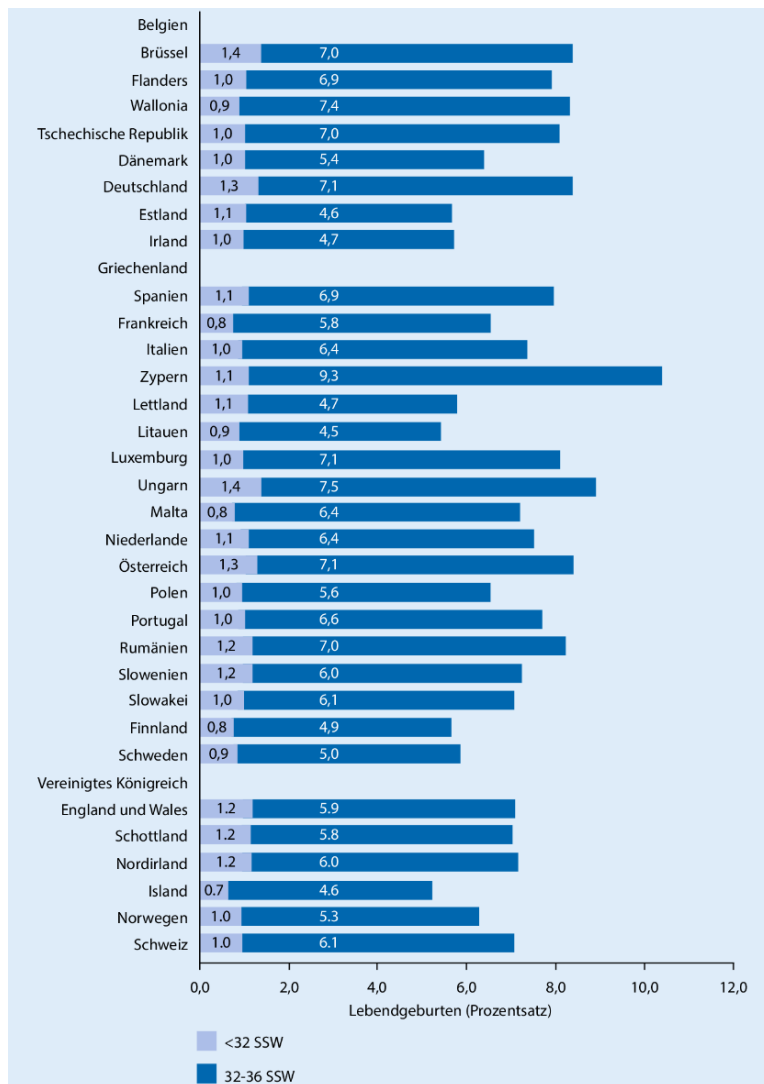


Abbildung 1: Frühgeborenenrate in Europa ¹¹

Frühgeburten haben zur Folge, dass sich die Organe, insbesondere die Lunge, des Neugeborenen nicht vollständig im Mutterleib entwickeln können. Dies gilt insbesondere für die Bildung des Surfactants. Surfactant setzt die Oberflächenspannung der bis dahin gebildeten Alveolen herab und sorgt dafür, dass die Lungen nicht kollabieren ^{13,14}.

Frühgeborene, die nicht genug Surfactant produziert haben, leiden unter dem Atemnotsyndrom des Neugeborenen (Infant Respiratory Distress Syndrom, IRDS) ¹⁵, welches definiert ist durch einen primären Surfactant-Mangel sowie einer anatomisch unreifen Lunge ¹⁶. Sie können in ihrer Atmung mit CPAP-Atemhilfe und gegebenenfalls mit Sauerstoffzufuhr und Surfactant unterstützt werden. Dabei wird das Surfactant in der Regel endotracheal appliziert. Es gibt auch Versuche, das Surfactant mit einem Aerosol-Gerät zu inhalieren ¹⁷.

Extreme Frühgeburtlichkeit ist mit einem erhöhten Risiko, beispielsweise für intrazerebrale Blutungen und Bronchopulmonale Dysplasie verbunden, da dabei das noch feine und zarte Lungengewebe aufgrund des hohen Druckes der maschinellen oder manuellen Beatmung verletzt werden könnte¹⁸. Diese Folgen können sich negativ auf ihre Weiterentwicklung und ihr Überleben auswirken. Die Gabe von Surfactant kann das Risiko für die Bronchopulmonale Dysplasie senken. Gleichzeitig kann die Surfactant-Therapie mit Komplikationen, wie z.B. Pneumothorax verbunden sein^{15,18}.

Bislang wird Surfactant beim Frühgeborenen mit RDS intratracheal über einen Tubus zugeführt und dann das Kind maschinell beatmet¹⁷, wie z.B. INSURE (intubation and surfactant administration followed by immediate extubation). Bei INSURE wird das Frühgeborene nach der Surfactant-Gabe kurzzeitig mechanisch beatmet und dann auf CPAP umgestellt¹⁷.

In Deutschland hat sich jedoch LISA (Less Invasive Surfactant Administration) etabliert. Dabei wird dem spontan atmenden Frühgeborenen mit RDS Surfactant mithilfe einer dünnen Sonde mit CPAP-Hilfe zugeführt^{17,19}.

2.2. Exkurs Lungenentwicklung

Die Lungenentwicklung wird in fünf Phasen eingeteilt, der embryonalen, pseudoglandulären, kanalikulären, sakkulären und alveolären Phase ^{13,14,20}.

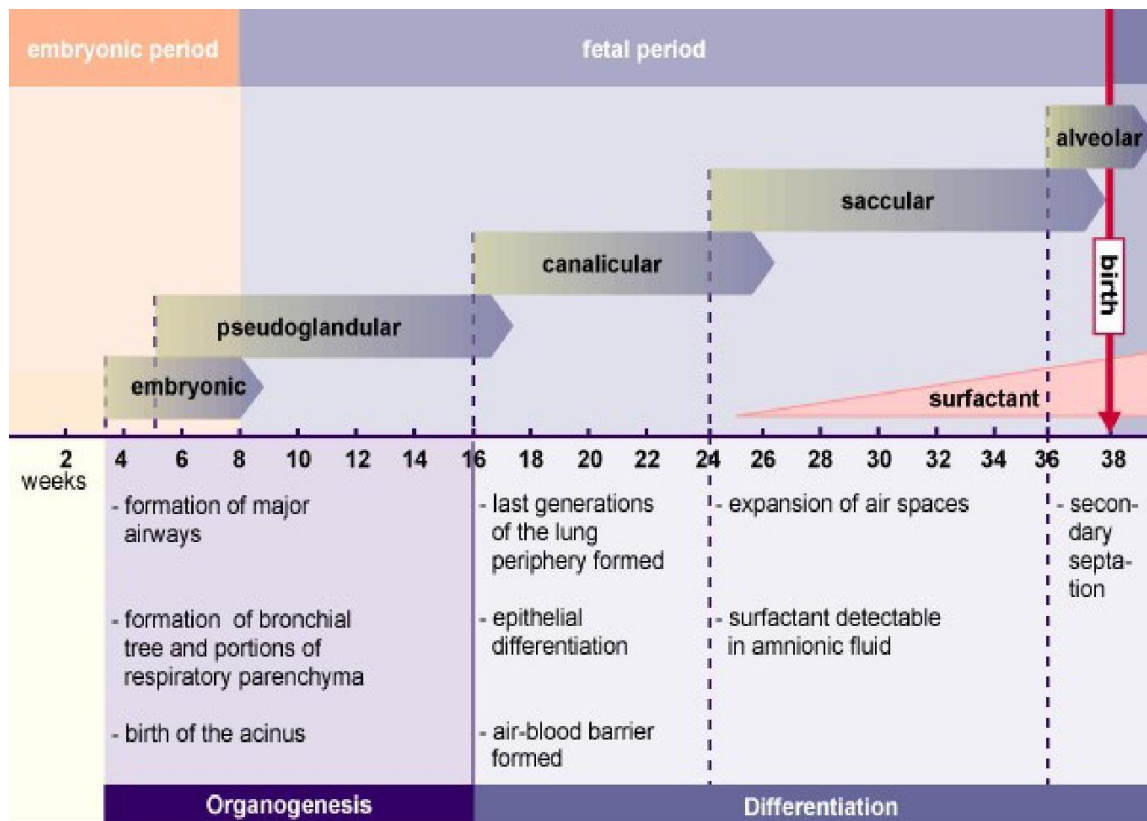


Abbildung 2: Marksteine der vorgeburtlichen Lungenentwicklung ²⁰

Erste Phase: Embryonale Lungenentwicklung (4. – 6. Woche) ²¹

Während dieser Phase entstehen die luftleitenden Hohlräume. In der vierten Woche entwickelt sich aus dem unteren Ende des Schlunddarms die Laryngotrachealrinne, eine mediane Langrinne. Aus ihrem endodermalen Epithel entspringen die Drüsen, und das Alveolarepithel der Lunge. Aus dem angrenzenden Mesenchym entwickeln sich die spätere Muskulatur, Knorpel und das Bindegewebe. Im weiteren Verlauf bildet sich daraus die Lungenknospe, die sich in zwei Knospen jeweils für die linke und rechte Lungenhälfte aufteilt. Hierbei entwickelt die rechte Lungenknospe drei Äste und die linke zwei Äste, die rechte Knospe ist größer, ebenso wie der der rechte Lungenflügel. Zudem ist die rechte Knospe und später der rechte Lungenflügel stärker nach kaudal ausgerichtet. Aus der rechten und linken Lungenhälfte entstehen durch unsymmetrische und dichotome Teilungen die Hauptbronchien, die Lappenbronchien und die Segmentbronchien, welche bis nach der Geburt andauern ²¹.

Zweite Phase: Pseudoglanduläre Lungenentwicklung (6. – 16. Woche) ²²

Während dieser Phase bilden sich die Acini und Bronchioli terminales aus, wobei hier die Blut-Luft-Schranke noch nicht ausgebildet ist ²².

Dritte Phase: Kanalikuläre Lungenentwicklung (16. – 26. Woche) ²³

Ausgehend von den Bronchioli respiratorii verzweigen sich die Canaliculi, die später der jeweilige Ductus alveolares sind. Zudem fangen die primitiven Sacculi an, sich am Ende der Canaliculi zu entwickeln ²³.

Vierte Phase: Sakkuläre Lungenentwicklung (26. – 32. Woche) ²⁴

Es entstehen immer mehr Sacculi terminales. Das kubische, differenzierte Epithel entwickelt sich zu dünnem Plattenepithel und schließlich zu den Pneumozyten Typ 1. Zudem entstehen die ersten Pneumozyten Typ 2. Pneumozyten Typ 2 produzieren Surfactant, welches die Oberflächenspannung der Alveolen vermindert und die Lunge nicht kollabieren kann. Des Weiteren entsteht durch die Bildung eines Kapillarnetzes um die Sacculi terminales herum die Blut-Luft-Schranke ²⁴.

Fünfte Phase: Alveoläre Lungenentwicklung (ab der 32. Woche) ²⁵

Das Epithel der Sacculi alveolares wird immer schmäler und die respiratorische Membran entsteht. Durch das Wachsen der Sacculi alveolares werden diese in kleinere Untereinheiten eingeteilt, die sich ab dann Alveolen nennen und durch sekundäre Septen begrenzt werden. Bei Luftkontakt reifen die Alveolen zu funktionsfähigen Alveolen aus ²⁵.

2.3. Infantile Respiratory Distress Syndrom und Bronchopulmonale Dysplasie

Das infantile Respiratory Distress Syndrom (IRDS) wird auch Atemnotsyndrom des Neugeborenen genannt und wird durch einen Surfactantmangel ausgelöst. Häufig betroffen sind deshalb frühgeborene Neugeborene ^{15,17,18,26}.

Diese zeigen das klinische Bild einer neonatalen Atemstörung, da das Frühgeborene viel Atemarbeit aufwenden muss, um die noch unreifen Alveolen bei jeder Atemtätigkeit zu öffnen ^{15,17,18,26}.

Wird die Diagnose des Atemnotsyndroms gestellt, wird eine Therapie angefangen, die den Gasaustausch sicherstellt ¹⁷.

Diese ist abhängig vom Gesundheitszustand des Neugeborenen sowie seines Gestationsalters. Dabei kann eine reine Sauerstoffgabe ausreichen, es kann aber auch eine Surfactant-Therapie nötig sein ¹⁷.

Bei solch einer Therapie wird Surfactant über einen endotracheal liegenden Tubus appliziert^{17,26,27}. Aufgrund dessen und langer Beatmungszeiten entstehen pulmonale Komplikationen, wie unter anderem die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)^{17,18}.

Die Bronchopulmonale Dysplasie ist eine unreife assoziierte Multisystemerkrankung der gestoppten bzw. verzögerten Lungenentwicklung, die insbesondere beatmete und extrem unreife Frühgeborene betrifft^{27,28}.

Northway et al. beschrieben 1967 erstmalig die Bronchopulmonale Dysplasie nach der Einführung der mechanischen Beatmung als Auswirkung von Barotrauma und bzw. oder der Sauerstofftherapie bzw. ihrer Toxizität bei reifen Frühgeborenen, die unter einem schweren Atemnotsyndrom litten²⁹.

Diese Definition wird als die alte Form der Bronchopulmonalen Dysplasie bezeichnet²⁷.

Hierbei handelte es sich pathophysiologisch um entzündliche und regenerative Vorgänge, die nach der Entzündung zu einem fibrotischen Umbau der Lunge führten²⁷.

Mit Einführen von Surfactant zur Behandlung des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen ist die alte BPD durch die neue BPD ersetzt worden.

„Die sog. neue BPD ist eine unreife assoziierte Multisystemerkrankung“²⁷.

Pathophysiologisch unterscheidet sich die neue BPD von der alten BPD dahingehend, dass es zu einem Stehenbleiben bzw. einer Verzögerung der Lungenentwicklung in Bezug auf Alveolarisierung und Kapillarisation kommt²⁷.

Abbildung drei zeigt eine Gegenüberstellung der alten und neuen Form der BPD²⁷.

	Sog. alte BPD	Sog. neue BPD
Geschichte	Vor Einführung von Surfactant	Nach Einführung von Surfactant
Patienten	Frühgeborene >1000 g mit schwerem RDS und Beatmung	Unreife Frühgeborene <1000 g
Atemnotsyndrom	Schwer	Leicht, z.T. fehlend, surfactant-behandelt
Sauerstoffbedarf	Schon initial hoch	Initial niedrig (21–25%) – im Verlauf steigend
Ursachen	O ₂ -Toxizität, Beatmung (VILI)	Stopp/Vereinfachung der Lungenentwicklung in sehr frühem Stadium
Pathophysiologie	Inflammation, Überblähung, fibrotischer Umbau	Gestörte pulmonale Gefäßentwicklung und Alveolarisierung (Rarefizierung)
Radiologie	Streifig-fleckige Verdichtungen und überblähte Bezirke	Untypisches Bild mit milchiger Trübung des Lungenparenchyms
Pathologie	Epithelläsionen, Fibroproliferation	Wenig Läsionen, kaum entwickelte Organstrukturen
Lungengefäße	Teilweise Mediahypertrophie im Verlauf	Eher wenig, dysmorphe Gefäße

Abbildung 3: Gegenüberstellung der alten und neuen Form der BPD ²⁷

Heutzutage wird die BPD nach Jobe und Bancalari unterteilt ²⁸.

Beträgt die Sauerstoffgabe über mindestens 28 Tage mehr als 21 % wird die BPD bei einem postmenstruellem Alter von 36 Wochen oder zum Zeitpunkt der Entlassung nach Jobe und Bancalari eingeteilt in eine

- milde BPD: FiO₂ 21 %,
- moderate BPD: FiO₂ weniger als 30 % und
- schwere BPD: FiO₂ mehr als 30 % und/oder CPAP/Beatmung ²⁸ .

2.3.1. Epidemiologie und Pathogenese

Die Mehrzahl, die an BPD erkranken, sind Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1.000 g sowie unter 28 Schwangerschaftswochen. Die BPD-Rate liegt hier bei 15 bis 30 % ²⁷.

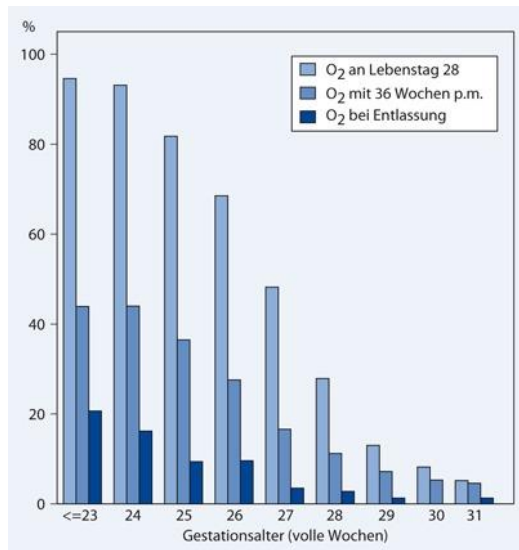


Abbildung 4: Häufigkeit der BPD in Deutschland in Abhängigkeit vom Gestationsalter, hellblau leichte (zusätzlicher O₂-Bedarf mit 28 Tagen), mittelblau mittelschwere/schwere [O₂-Bedarf noch mit 36 Wochen postmenstruell (p.m.)], dunkelblau schwerste Form (O₂-Bedarf bei Entlassung) ²⁷

Abbildung vier zeigt die BPD-Rate Frühgeborener in Deutschland ²⁷.

Diese Abbildung verdeutlicht, dass umso früher ein Neugeborenes geboren wird, es mehr Sauerstoff benötigt als ein Frühgeborenes, das später geboren wird. Dieser Bedarf sinkt jedoch in allen Gestationswochen vom Sauerstoffbedarf an Lebenstag 28 zum Sauerstoffbedarf mit 36 Wochen postmenstruell und schließlich zum Sauerstoffstoffbedarf bei der Entlassung. Bei Frühgeborenen mit weniger als 23 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen hingegen schneller als bei Frühgeborenen mit z. B. 31 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen.

Hieraus ergibt sich, dass, umso mehr ein Frühgeborenes von Sauerstoff abhängig ist, desto größer die Gefahr ist, dass dieses Frühgeborene ein Atemnotsyndrom und schließlich eine Bronchopulmonale Dysplasie entwickeln kann.

In der sakkulären Phase der Lungenentwicklung entwickeln sich die Pneumozyten-Typ 2, die für die Produktion des Surfactants notwendig sind. Diese Phase findet erst ab 26 Schwangerschaftswochen statt, weshalb Frühgeborene mit einem Gestationsalter von weniger als 26 Schwangerschaftswochen besonders betroffen sind. Aufgrund der gestörten

pulmonalen Gefäßentwicklung und Alveolarisierung finden sich bei den betroffenen Frühgeborenen histologisch eine gestörte Parenchym-Differenzierung und eine reduzierte Anzahl an Alveolen, die zudem vergrößert sind ^{27,28}.

2.3.2. Risikofaktoren

Ein niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht, die Schwere des Atemnotsyndroms, die Dauer und Intensität der Beatmung, ein persistierender Ductus arteriosus, Flüssigkeit und Flüssigkeitsmenge in den ersten Lebenstagen, Chorioamnionitis, nosokomiale Infektionen, Sepsis und natürlich eine unreife Lunge der Frühgeborenen sind Risikofaktoren für die pathophysiologische Entstehung der BPD ²⁸.

2.3.3. Symptome

Aufgrund einer überhöhten und schnellen Atmung können Frühgeborene mit Zeichen von RDS schnell in Atemnot geraten, wodurch es durch die geringe Sauerstoffsättigung des Blutes zu einer Blauverfärbung der Haut kommen kann ³⁰.

Sind die betroffenen Säuglinge nicht in der Lage zu expirieren, verbleibt die unnötige Menge an Luft in der Lunge. Die Lunge überdehnt sich ³⁰.

Zudem kann auch das Herz darunter leiden, da durch die verstärkte Atemfrequenz die rechte Herzkammer intensiver pumpen muss ³⁰.

Auch Husten und ein pfeifendes Atemgeräusch sind typisch für Frühgeborene mit Anzeichen von RDS ³⁰.

2.3.4. Diagnose

Sollte bei einem behandlungsbedürftigen und beatmenden Kind nicht die O₂-Zufuhr und bzw. oder die Beatmung reduziert werden, wird von einer BPD ausgegangen. Andere Störungen, wie zum Beispiel ein offener Ductus Botalli oder eine im Krankenhaus entstandene Pneumonie sollten dabei ausgeschlossen werden ³¹.

Für eine sichere Diagnose muss der betroffene Säugling mindestens 28 Tage mehr als 21% Sauerstoff oder zusätzlichen Sauerstoff unter oder mehr als 36 Wochen nach der Menstruation benötigen ³¹. Die radiologischen Befunde richten sich nach den Kriterien des National Institute of Child Health and Human Development für die Diagnose von Bronchopulmonale Dysplasie ³¹.

< 32 Wochen Gestationsalter [†]	≥ 32 Wochen Gestationsalter [‡]	Diagnose
Raumluft-Einatmung mit 36 Wochen PMA oder bei Entlassung, je nachdem, was früher ist	Raumluft-Einatmung bei einem postnatalen Alter von 56 Tagen oder bei der Entlassung, je nachdem was zuerst eintritt	Schwache BPD
Bedarf von < 30% O ₂ bei 36 Wochen PMA oder bei der Entlassung, je nachdem was zuerst eintritt	Bedarf von < 30% O ₂ bei einem postnatalen Alter von 56 Tagen oder bei der Entlassung, je nachdem was zuerst eintritt	Moderate BPD
Bedarf von ≥ 30% O ₂ , positivem Druck oder beidem bei 35 Wochen PMA oder bei Entlassung, je nachdem was zuerst eintritt	Bedarf von ≥ 30% O ₂ , positivem Druck oder beidem bei einem postnatalen Alter von 56 Tagen oder bei der Entlassung, je nachdem was zuerst eintritt	Schwere BPD

*Diese Kriterien ergänzen den Basisbedarf von > 21% Sauerstoff für mindestens 28 Tage oder den weiteren Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff unter ≥ 36 wk PMA.
[†] Beurteilung bei 36 Wochen PMA.
[‡] Beurteilung im Alter von 29–55 Tagen.
 BPD = bronchopulmonale Dysplasie; PMA = postmenstruelles Alter.

Abbildung 5: Kriterien des National Institute of Child Health and Human Development für die Diagnose von Bronchopulmonale Dysplasie* (*Diese Kriterien ergänzen den Basisbedarf von > 21% Sauerstoff für mindestens 28 Tage oder den weiteren Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff unter ≥ 36 wk PMA)³¹

Diffuse Trübungen oder ein „multizystisches, schwammiges Erscheinungsbild mit sich abwechselnden überblähten, emphysemartigen Stellen, Vernarbungen und Atelektasen“³¹ sind typische Anzeichen einer BPD in einer Thorax-Röntgenaufnahme. „Das alveoläre Epithel löst sich ab und Makrophagen, Neutrophile und Entzündungsmediatoren können im Trachealaspirat vorgefunden werden“³¹.

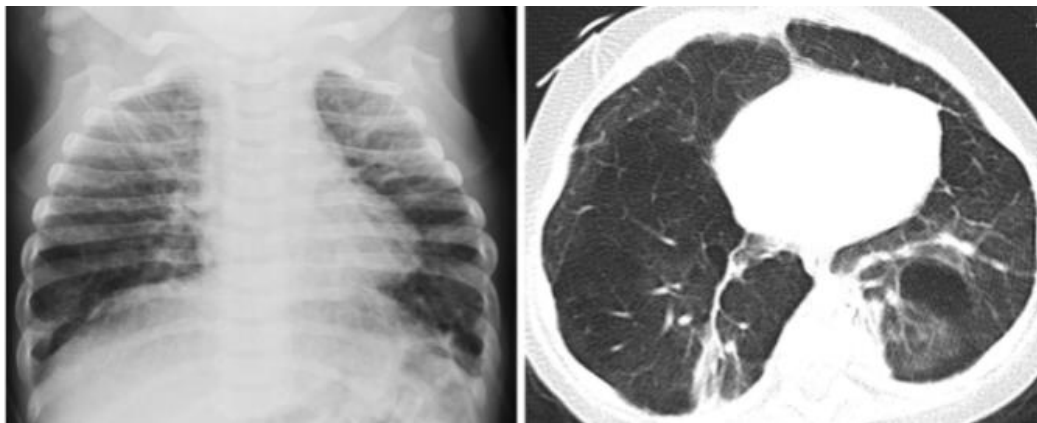


Abbildung 6: Bronchopulmonale Dysplasie (Röntgen- und CT-Befunde)³¹

Abbildung sechs zeigt links das Röntgenbild eines Frühgeborenen mit einer Bronchopulmonalen Dysplasie. Hierbei sind eine retikuläre Lunge und Hyperinfiltration beidseits zu erkennen. Das CT-Bild rechts bestätigt die retikuläre Lunge ebenso wie die gestörte Lungenbelüftung, welche durch eine alveoläre septale Fibrose und überblähtes Lungenparenchym bedingt ist³¹.

2.3.5. Komplikationen

Bei Frühgeborenen unter der 32. SSW ist die Gefahr groß, dass sich ein Atemnotsyndrom entwickelt, da nicht genügend Surfactant produziert wurde, um die Oberflächenspannung der Alveolen herabsetzen und somit ein Kollabieren der Alveolen verhindern zu können¹⁵. Die Wahrscheinlichkeit RDS zu entwickeln ist abhängig vom Gestationsalter, welches besonders niedrig mit 37 Schwangerschaftswochen und sehr hoch mit 25 Schwangerschaftswochen ist. Ein Pneumothorax oder eine Hypoxie und deren Folgen können entstehen. Als weitere Komplikation kann sich bei zu langer Beatmungszeit die Bronchopulmonale Dysplasie entwickeln, die „Beatmungslunge“¹⁵.

2.4. Behandlung des Atemnotsyndroms und der BPD

Das Respiratory Distress Syndrom, das Atemnotsyndrom und die Bronchopulmonale Dysplasie, als Folge des Atemnotsyndroms, treten erst nach der Geburt auf

Eine Therapiemöglichkeit als Prophylaxe des RDS ist die Gabe von Kortikosteroiden an die Schwangeren noch vor der Geburt bzw. vor 37 vollendeten Schwangerschaftswochen, da die Surfactantbildung bis dahin nicht ausreichend erwartet werden kann. Mit der Cortisongabe wird die Surfactantbildung in der Lunge des Säuglings gefördert ebenso soll damit eine verfrühte Geburt vermieden werden²⁷.

Das Atemnotsyndrom wird erst nach der Geburt therapiert, wenn das Neugeborene Probleme mit der Atmung hat. Je nach Schweregrad setzt man CPAP, Intubation Surfactant und eine maschinelle Beatmung ein. Kann das Neugeborene selbstständig atmen, kann die Surfactant-Gabe mittels LISA erfolgen²⁷.

Bei der Behandlung des Atemnotsyndroms und der Bronchopulmonalen Dysplasie werde ich im Rahmen dieser Arbeit näher auf die Beatmungs- und Surfactantmethoden LISA, INSURE und MV eingehen.

Die Surfactant-Therapie bei Frühgeborenen zur Behandlung des Atemnotsyndroms ist heutzutage primäres Behandlungsziel, um Mortalität und pulmonale Beeinträchtigungen zu reduzieren und ist in der Therapie der Frühgeborenen unverzichtbar. Inzwischen gibt es neben den tierischen bzw. natürlichen auch synthetische Surfactantpräparationen³². Ebenso wurde die Surfactant-Therapie dahingehend erweitert und verbessert, dass Surfactant mit einer CPAP-Behandlung (continuous positive airway pressure) gegeben wird³². Gleichmaßen gibt

es inzwischen verschiedene Methoden, um Surfactant zu applizieren. Neben der Methode, Surfactant über einen Tubus zu geben, wird inzwischen Surfactant häufig über einen weniger invasiven Eingriff appliziert ^{19,32}. Dieses Verfahren wird LISA (Less invasive surfactant administration) genannt. Bei diesem nicht-invasivem Verfahren wird Surfactant über einen dünnen und weichen Tubus über die Trachea gegeben, dabei kann das frühgeborene Kind weiterhin über eine Maske beatmet werden ¹⁹. Mit dieser Methode konnten die „Überlebensraten erhöht, chronische Lungenerkrankungen, intraventrikuläre Blutungen und ein „Air Leak“ verringert werden“ ¹⁹.

2.4.1. Surfactant-Therapie mit einem Tubus

Bis zur Einführung der Surfactant-Therapie mit einer CPAP-Behandlung Anfang der 1990er-Jahre wurden frühgeborenen Säuglingen längerfristig Surfactant nur mit einer endotrachealen Intubation zugeführt ²⁷.

Erst die Surfactant-Therapie mit der CPAP-Behandlung führte zu einer geringeren Mortalitäts- und Pneumothoraxrate, aber auch zu einem erhöhten Risiko, eine Bronchopulmonale Dysplasie zu entwickeln, da immer mehr Frühgeborene überlebten ²⁷.

Eine mögliche Surfactant-Therapie mit CPAP-Behandlung ist die INSURE-Methode. INSURE steht für INTubate-SURfactant-Extubate, also eine Intubation mit Surfactant-Gabe, die einer raschen Extubation zur CPAP-Behandlung folgt ^{27,28,33,34}.

Ablauf:

Unter Verwendung eines Endotrachealtubus in der geeigneten Größe für das Frühgeborene und unter Bestätigung mithilfe eines CO₂-Detektors sowie Auskultieren des Brustkorbs, wird Surfactant in zwei Boli über diesen Tubus verabreicht. Hierfür wird das Frühgeborene sediert. Sobald es medizinisch möglich ist, werden die Patienten zum nasalen CPAP extubiert ^{34,35}.

Bei diesem Verfahren könnte es sein, dass die Säuglinge kurzfristig mit höheren Drücken und längeren Inspirationszeiten, solange bis sie stabil sind, ausgesetzt werden ^{34,35}.

Normale Endotrachealtuben haben einen Außendurchmesser von ca. 4,1 mm bzw. einen Innendurchmesser von ca. 3,5 mm ³⁶.

Sie sind für die mechanische Beatmung ausgelegt und dichten den Ringknorpel ab ³⁷.

2.4.2. Surfactant-Therapie mit LISA

LISA steht für „less invasive surfactant administration“ und ist eine weniger invasive Therapie der Surfactant-Gabe³⁸. Es „ist nicht nur ein isoliertes technisches Verfahren zur Verabreichung von Surfactant, sondern Teil eines umfassenden nicht-invasiven Ansatzes, der das Konzept eines sanften Übergangs in die Extrauterinwelt unterstützt, damit Frühgeborene von den Vorteilen der Spontanatmung profitieren können.“³⁸.

Hierbei wird dem mithilfe CPAP-Unterstützung spontan atmenden Neugeborenen Surfactant gegeben, ohne eine Überdruckbeatmungsunterstützung auszulösen. Die Spontanatmung und LISA-Surfactant-Therapie werden mittels eines dünnen und weichen Katheters, z. B. mit einer Magensonde, unterstützt und durchgeführt^{27,28,33,38,39}.

Mit der LISA-Methode kann das Frühgeborene weiter uneingeschränkt atmen und gleichzeitig wird die Funktion des Kehlkopfes kaum eingeschränkt, wie z.B. bei einem Endotrachealtubus mit größerem Außendurchmesser, der beeinträchtigend auf den Kehlkopf wirkt³⁸.

Ablauf

Ab einem FiO₂-Wert von 0,30, also ab 30 % Sauerstoffbedarf, kann Surfactant mithilfe der LISA-Methode angewendet werden⁴⁰.

Dabei wird eine fünf French Sonde mit einer Magill-Zange und unter Zuhilfenahme eines Laryngoskops in die Luftröhre entlang der Stimmritze eingeführt. Dem Frühgeborenen wird weiterhin gleichzeitig Sauerstoff über eine CPAP-Maske zugeführt. Fünf French haben umgerechnet einen ca. 1,6 mm großen Außendurchmesser und sind kleiner als der Durchmesser der Luftröhre, weshalb es zu keinen größeren Einschränkungen in der Atmung kommt. Die Sonde wird ca. einen cm durch die Stimmritze geschoben und dort platziert, danach wird das Laryngoskop entfernt und das Surfactant-Produkt dem Frühgeborenen über einen Zeitraum von z. B. ca. einer Minute appliziert. Nach der Surfactant-Gabe wird die Sonde wieder entfernt⁴⁰.

Im Gegensatz zur Surfactant-Methode LISA mit ihrem dünnen Katheter und einem Außendurchmesser von 1,6 mm haben normale Endotrachealtuben wie bei der INSURE-Methode einen viel größeren Außendurchmesser (4,1 mm)^{36,37,40}.

2.4.3. Surfactant-Therapie mit maschineller Beatmung

Bei der Surfactant-Therapie mit maschineller Beatmung wird ein Baby mit Atemnotsyndrom neben der endotrachealen Intubation und Surfactant-Gabe vergleichsweise, wie bei der INSURE-Methode, über einen längeren Zeitraum beatmet, um das nötige Lungenvolumen und den nötigen Gasaustuch zu gewährleisten²⁶⁻²⁸.

Da eine längere maschinelle Beatmung schädlich für die Lunge sein kann, wurden inzwischen weniger invasive Behandlungen erarbeitet und sind im klinischen Alltag kaum wegzudenken²⁶⁻²⁸.

2.5. Hintergrund der Dissertation

Das Atemnotsyndrom und die daraus resultierende Bronchopulmonale Dysplasie betreffen insbesondere Frühgeborene, dessen Lungen noch nicht genügend Surfactant produziert haben und durch eine längerfristige Beatmung beschädigt werden.

Es gibt bereits viele randomisiert kontrollierte Studien, die sich mit den natürlichen und synthetischen Surfactantprodukten auseinandersetzen. Ebenso verhält es sich mit der Methode, Surfactant zu geben.

Ein standardisiertes Verfahren bzw. eine Richtlinie für Krankenhäuser, wie zum Beispiel Art der Beatmung oder Indikationsstellung, gibt es bislang noch nicht.

Im Rahmen dieser Arbeit wird nicht auf die Surfactantpräparationen eingegangen, sondern um die Methodik der Surfactantgabe.

Der Hintergrund dieser Dissertation ist, die methodische Arbeit der randomisiert kontrollierten Studien zu hinterfragen und auszuwerten sowie die Qualität der Studien zu beurteilen, unter anderem:

- Wie gut ist die Studie durchgeführt?
- Wurden internationale Regeln beachtet?
- Wurden Verzerrungen bei der Studie und bei der Auswertung beachtet?

2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit wird ein systematisches Review angefertigt. Bei diesem systematischen Review wird die Surfactant-Gabe LISA zur Therapie und Behandlung des Atemnotsyndroms des Frühgeborenen mit zwei anderen Methoden der Surfactant-Therapie mit einem Tubus und maschineller Beatmung verglichen, zum Beispiel INSURE, intubation and surfactant administration followed by immediate extubation.

Hieraus ergibt sich folgende Fragestellung:

Reduziert die Surfactant-Therapie LISA, Less Invasive Surfactant Administration, mit dem Surfactant mithilfe einer dünnen Sonde an spontan atmenden Frühgeborenen mit CPAP-Unterstützung gegeben wird, Mortalität und Bronchopulmonale Dysplasie im Vergleich zu einer Surfactant-Therapie mit einem Tubus?

Um die Fragestellung beantworten zu können, wurden folgende Fragen für die Arbeit und Auswahl geeigneter randomisiert kontrollierter Studien gestellt:

- 1) Welche Eigenschaften sollten die Patienten haben?
(zum Beispiel Schwangerschaftswoche/Gewicht/Allgemeinzustand bei Geburt? Morbidität)
- 2) Welche Eigenschaften sollte die Testintervention haben?
(zum Beispiel Art der technischen Durchführung? Art des Surfactants? Dauer der Anwendung? Wiederholung der Anwendung)
- 3) Wie sieht die Kontrollintervention aus?
- 4) An welchem primären Endpunkt sollte festgemacht werden, ob die Testintervention erwünschte / unerwünschte Wirkungen hat und dem Wohl und dem Nutzen des Kindes dient/dem Kind schadet?
- 5) Welche weiteren sekundären Endpunkte sollten beachtet werden?

3. Material und Methoden

Kapitel drei beschreibt und erläutert, wie eine systemische Übersichtsarbeit aufgebaut ist und was sie beinhaltet.

Während der Vorbereitung wurden die bevorzugten Berichtselemente für systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (PRISMA) angewandt. Dabei hält sich die systematische Übersichtsarbeit an ihre Grundsätze und entspricht ihrer Checkliste.

3.1. Übersicht

Übersichtsarbeiten betrachten und untersuchen mehrere Studien zu einer bestimmten Fragestellung gleichzeitig ^{6,7,41-43}.

Die systematische Übersichtsarbeit (engl. Systematic Review) ist von der Art eine Übersichtsarbeit, unterscheidet sich jedoch darin, dass sie anhand bestimmter Kriterien eingeschlossene Studien nach einem bestimmten Schema analysiert. Aufgrund dessen finden sich systematische Übersichtsarbeiten gerne in der evidenzbasierten Medizin wieder ^{6-8,41-44}, da sie den Vergleich von Wirksamkeitsfragen zwischen zwei unterschiedlichen Interventionen beantwortet ⁴⁵.

Sie wird auch gerne als „eine Überprüfung der Evidenz zu einer klar formulierten Frage, die systematische und explizite Methoden verwendet, um relevante Primärforschung zu identifizieren, auszuwählen und kritisch zu bewerten und Daten aus den in die Übersicht einbezogenen Studien zu extrahieren und zu analysieren“ ⁴⁵ definiert.

Somit ist die methodische Vorgehensweise fest vorgegeben und muss nicht zunächst individuell entwickelt werden ⁴⁵.

So können systematische Übersichtsarbeiten eine Hilfe für klinische Entscheidungsprozesse, wie z.B. der erworbenen schweren aplastischen Anämie oder von malignen Tumoren des Weichteilgewebes ⁴⁶ sein.

Um ein hohes Maß an Objektivität zu gewährleisten, wird bei einer systematischen Übersichtsarbeit wie folgt vorgegangen ⁶⁻⁸:

1. Eine geeignete Reviewfrage formulieren ⁹.
2. Ein- und Ausschlusskriterien anhand des PICO-Schemas definieren ⁴⁴.

3. Recherche in mindestens zwei unterschiedlichen Literaturdatenbanken nach passenden Studien mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien ⁴⁷.
4. Selektion der zu suchenden Literatur ⁴⁷.
5. Die eingeschlossenen Studien werden ausgewertet und die Grundcharakteristika in eine Tabelle zusammengetragen ⁴⁸.
6. Bewertung der randomisiert kontrollierten Studien mithilfe des Risk of Bias Tool ⁴⁹.
7. Qualitative Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien ⁵⁰.

Die einzelnen Schritte sollten ebenfalls von mindestens einer unabhängigen Person durchgeführt werden, um, zum Beispiel, Studien nicht zu übersehen ⁷.

Dabei hat mich Prof. Peinemann aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln unterstützt.

3.2. Reviewfrage

Um eine systematische Übersichtsarbeit schreiben und bearbeiten zu können, muss zunächst eine klar definierte und geeignete Reviewfrage bzw. Fragestellung gestellt werden.

Diese wurde bereits in Punkt 1.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit definiert:

Reduziert die Surfactant-Therapie LISA, Less Invasive Surfactant Administration, mit dem Surfactant mithilfe einer dünnen Sonde an spontan atmenden Frühgeborenen mit CPAP-Unterstützung gegeben wird, Mortalität und Bronchopulmonale Dysplasie im Vergleich zu einer Surfactant-Therapie mit einem Tubus?

3.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden anhand des PICO-Schemas definiert und ausgearbeitet.

Dabei steht PICO für ^{44,48}:

P	Patient	Kollektiv/Problem			
I	Intervention	Intervention/Behandlung			
C	Control	Kontrollgruppe			
O	Outcome	Klinische	Zielgröße	bzw.	Endpunkte
S	Studiendesign	eingeschlossene Studien			

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patient	Spontan atmende Frühgeborene bis Schwangerschaftswoche 36 und 6 Tage und mit Anzeichen und Symptomen von RDS.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Angeborene Fehlverhalten der Atmung. 2. Schwerwiegende angeborene Anomalien, die die Atmung beeinträchtigen. 3. Intubation vor Verabreichung des Surfactants aufgrund von zum Beispiel Atemnot oder Apnoe. 4. Primäres kardiopulmonales Versagen 5. Andere Ursachen für Atemnot und pränatale Grunderkrankungen des Neugeborenen, zum Beispiel Pneumonie. 6. Teilnahme in anderen Studien.
Intervention	<p>Zuführen des Surfactants mithilfe eines dünnen Katheters bis 1,8 mm Außendurchmesser und ohne Intubation des Frühgeborenen.</p> <p>Unterschiedliche Bezeichnungen für die Surfactant-Gabe, zum Beispiel:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LISA (Noninvasive Surfactant-Applikation). 2. InSurE oder SurE (Surfactant-Therapie mit kurzer mechanischer Beatmung). 	Zuführen des Surfactants mithilfe eines Endotrachealtubus und mechanische Beatmung.

	<p>3. MIST (Minimal invasive Surfactant-Therapie).</p> <p>4. AMV (Vermeidung mechanischer Beatmung mit Surfactant).</p> <p>5. NINSAPP (nicht-intubierte Surfactant-Applikation).</p>	
Control	<p>1. Zuführen des Surfactants mithilfe eines Endotrachealtubus und mechanische Beatmung.</p> <p>2. INSURE (Intubation-Surfactant-Extubation).</p>	Andere Methoden der Zufuhr von Surfactant, zum Beispiel Verneblung oder Aerosol-Inhalation.
Outcome	<p>Primär:</p> <p>1. Todesfälle oder BPD-Ereignisse kombiniert, einschließlich</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod in der 36. SSW, korrigiertes Gestationsalter oder Entlassung, je nachdem, was zuerst eintritt. - BPD: Mittelschwere bis schwere bronchopulmonale Dysplasie bei 36 Wochen korrigiertem Gestationsalter oder Entlassung, je nachdem, was zuerst eintritt. <p>Sekundär:</p> <p>1. BPD bei einem Gestationsalter von 36 Wochen oder 28 Tage nach der Geburt.</p> <p>2. Pneumothorax.</p> <p>3. Pulmonale Hämorrhagien.</p> <p>4. Interventrikuläre Hämorrhagien ab Grad III/IV.</p>	<p>1. Dauer der mechanischen Beatmung.</p> <p>2. Dauer der CPAP-Behandlung.</p> <p>3. Aufenthaltsdauer im Krankenhaus.</p> <p>4. Gewichtszunahme.</p> <p>5. Sauerstoffzugabe und -entsättigung.</p>

	<p>5. Frühgeborenen-Retinitis ab Stufe drei.</p> <p>6. Nekrotisierende Enterkolitis ab Stadium zwei.</p> <p>7. Operations- bzw. behandlungsbedürftiger persistierender Ductus arteriosus.</p> <p>8. Periventriculäre Leukomalazie.</p>	
Studiendesign	Randomisierte klinische Studien (RCTs).	Nicht-randomisierte Studien, quasi-randomisierte Studien.

3.4. Literaturrecherche

Bei der Suche nach passenden Studien wurden mindestens zwei verschiedene Literaturdatenbanken verwendet.

Eine Literaturrecherche wird dabei ausführlich beschrieben ⁴⁷. Diese ausführliche Beschreibung wurde für die Literaturdatenbank PubMed vorgenommen ⁴⁷.

Die Recherche erfolgte einerseits in PubMed und Cochrane Library. Zudem wurde in den beiden Studienregistern Clinical-Trials.gov und ISRCTN Registry nach passenden Studien gesucht. Des Weiteren wurde geprüft, ob in bereits publizierten systematischen Reviews mindestens der letzten fünf Jahre relevante Studien zitiert sind ⁴⁷.

PubMed ist eine englischsprachige und kostenlose Datenbank für medizinische Artikel des Bereiches Biomedizin und Biowissenschaften und enthält die Datenbank MEDLINE ⁵¹. „Die PubMed-Datenbank enthält mehr als 32 Millionen Zitate und Abstracts biomedizinischer Literatur“. Das National Center for Biotechnology Information (NCBI) in der U.S. National Library of Medicine (NLM) hat PubMed 1996 gegründet ⁵¹.

3.5. Selektion der zu suchenden Literatur

Die Selektion der durch die verschiedenen Literaturdatenbanken gefundenen Studien erfolgte in zwei Phasen ⁴⁷.

In Phase eins erfolgte der sichere Ausschluss der Literatur anhand des Titels und bzw. oder des Abstracts ⁴⁷.

Die verbliebene Literatur umfasste die potenziell relevanten Artikel.

In Phase zwei wurden die Volltexte der verbliebenen Studien durchgelesen und mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien in die systematische Übersichtsarbeit aufgenommen. Die ausgeschlossenen Studien wurden wegen ihres Ausschlusses begründet ⁴⁷.

3.6. Auswertung eingeschlossener Studien

Die Daten aus den Volltexten der Ergebnisse im Ergebnisteil eingeschlossenen Studien wurden in einer Excel-Tabelle aufgenommen ⁴⁸.

„Die für ein Review erhobenen Daten sollten die eingeschlossenen Studien angemessen beschreiben, die Konstruktion von Tabellen und Abbildungen unterstützen, die Risikobewertung von Verzerrungen erleichtern und Synthesen und Metaanalysen ermöglichen“⁴⁸.

Die Tabellen dienen dazu, einen Vergleich zwischen den einzelnen Studien herzustellen und diese besser beurteilen zu können⁴⁸.

Die Auswertung wurde in fünf Tabellen aufgeteilt.

Die erste Tabelle enthält die Charakteristika der eingeschlossenen Studien. Diese beinhalten, in welchem Land die Studie durchgeführt wurde, den Zeitraum der Studie, die Quelle der Studie und ob es eine Registrierung dafür gab.

Die zweite Tabelle enthält die Angaben zur Interventionsgruppe LISA. Diese Tabelle ist unterteilt in Gestationsalter, Anzahl der Teilnehmer, die Verteilung des Geschlechts, das durchschnittliche Geburtsgewicht in Gramm, die Bedingungen für die Surfactant-Gabe, welches Surfactant gegeben und welcher Katheter genutzt wurde.

Die dritte Tabelle umfasst die Angaben der Kontrollgruppe. Auch hier ist die Tabelle unterteilt in Gestationsalter, Anzahl der Studienteilnehmer, die Verteilung des Geschlechts, das durchschnittliche Geburtsgewicht in Gramm, der Ablauf und die Bedingungen für die Extubation sowie, welches Surfactant gewählt wurde.

Die vierte und fünfte Tabelle schließt die Daten zum primären Outcome und der sekundären Outcomes ein, die in Abschnitt 3.3 Ein- und Ausschlusskriterien definiert wurden.

Diese sind Bronchopulmonale Dysplasie und Tod kombiniert, Bronchopulmonale Dysplasie, Pneumothorax, Pulmonale Hämorrhagien, Interventrikuläre Hämorrhagien ab Grad III/IV, Frühgeborenen-Retinitis ab Stufe drei, nekrotisierende Enterkolitis ab Stadium zwei, operations- bzw. behandlungsbedürftiger persistierender Ductus arteriosus, periventrikuläre Leukomalazie.

Die vierte Tabelle enthält die Daten zum primären Outcome und der sekundären Outcomes zur Interventionsgruppe LISA und die fünfte Tabelle die Daten zum primären Outcome und der sekundären Outcomes zur Kontrollgruppe.

3.7. Bewertung

Die Auswertung des Verzerrungspotential ist eine wichtige Zielsetzung dieser Arbeit. Damit lässt sich einschätzen, ob die im Artikel dargestellten Ergebnisse glaubwürdig sind oder ob gegebenenfalls eine systematische Verzerrung vorliegen kann ⁵². Bias werden dabei so definiert, dass sie „als systematischen Fehler oder Abweichung von der Wahrheit in Ergebnissen“ ⁵² gelten. Somit sorgen Verzerrungen zu einer „Unter- oder Überschätzung des wahren Interventionseffekts“ ⁵². Mithilfe des Risk of Bias-Tools können sogenannte „Signalisierungsfragen“ Informationen über die Merkmale der Studien erhalten, die für das Risiko einer Verzerrung relevant sind. Der RoB 2-Tool umfasst einen Algorithmus, basierend auf die Antworten der Signalisierungsfragen und sorgt so für eine Beurteilung („geringes“ Verzerrungspotential, „einige Bedenken“, „hohes“ Verzerrungspotential) des Verzerrungspotentials, wobei ein „hohes Verzerrungspotential“ die schlechteste Beurteilung der Studie darstellt, da die Bedenken für die Studie zu groß sind ⁴⁹.

Tabelle zwei zeigt die einzelnen Bias-Domänen und gibt Beispiele, wie ein geringes, hohes oder unklares Risiko zu bewerten sind.

Tabelle 2: Bias-Domänen zur Beurteilung eines geringen, hohen oder unklaren Verzerrungspotentials

Bias-Domäne	Merkmale zur Beurteilung eines geringen, hohen oder unklaren Verzerrungspotentials
Random sequence generation - zufällige Sequenzgeneration (Selektionsbias) ⁵³	
„Geringes Risiko“	Beschreibung des Sequenzgenerierungsprozess, z.B.: <ul style="list-style-type: none"> - Bezug auf eine Zufallszahlentabelle, - Verwenden eines Computer-Zufallszahlengenerators, - Werfen von Münzen oder Würfeln, - Mischen von Karten oder Umschlägen, - Auslosung.
„Hohes Risiko“	Beschreibung des Sequenzgenerierungsprozess, z.B.: <ul style="list-style-type: none"> - Sequenz generiert durch ungerades oder gerades Geburtsdatum, - Sequenz, die von einer Regel basierend auf dem Datum (oder Tag) der Zulassung generiert wird, - Sequenz, die von einer Regel basierend auf der Datensatznummer des Krankenhauses oder der Klinik generiert wird.
„Unklares Risiko“	Unzureichende Informationen über den Sequenzgenerierungsprozess, um eine Beurteilung von „Geringes Risiko“ oder „Hohes Risiko“ zu ermöglichen.
Allocation concealment - Zuteilungsüberwachung (Selektionsbias) ⁵³	
„Geringes Risiko“	Zuordnung nicht vorhersehbar, z.B.: <ul style="list-style-type: none"> - Zentrale Vergabe (einschließlich telefonischer und webbasierter Randomisierung), - Durchnummerierte Medikamentenbehälter mit identischem Aussehen, - Durchnummerierte, undurchsichtige, versiegelte Umschläge.
„Hohes Risiko“	Zuordnung möglicherweise vorhersehbar, z.B.: <ul style="list-style-type: none"> - Verwenden eines offenen Zufallszuteilungsplans (z. B. einer Liste von Zufallszahlen),

	<ul style="list-style-type: none"> - Auftragsumschläge ohne geeignete Sicherheitsvorkehrungen (z. B. wenn Umschläge unversiegelt oder undurchsichtig oder nicht fortlaufend nummeriert waren), - Wechsel oder Drehung, - Geburtsdatum, - Fallaktennummer.
„Unklares Risiko“	Unzureichende Informationen, um eine Beurteilung von „niedrigem Risiko“ oder „hohem Risiko“ zu ermöglichen, z.B., wenn die Verbergungsmethode nicht oder nicht ausreichend detailliert beschrieben ist, um eine eindeutige Beurteilung zu ermöglichen.
Blinding of participants and personnel - Verblindung von Teilnehmern und Personal (Performance Bias) ⁵³	
„Geringes Risiko“	Keine Verblindung oder unvollständige Verblindung, aber das Ergebnis ist wahrscheinlich nicht durch fehlende Verblindung beeinflusst bzw. die Verblindung der Teilnehmer und des Personals war sichergestellt und unwahrscheinlich, dass die Verblindung hätte durchbrochen werden können.
„Hohes Risiko“	Keine Verblindung oder unvollständige Verblindung und das Ergebnis wird wahrscheinlich durch fehlende Verblindung beeinflusst bzw. die Verblindung der Teilnehmer und des Personals wurde versucht, aber wahrscheinlich könnte die Verblindung gebrochen worden sein und das Ergebnis wird wahrscheinlich durch die fehlende Verblindung beeinflusst.
„Unklares Risiko“	Unzureichende Informationen, um eine Beurteilung von „niedrigem Risiko“ oder „hohem Risiko“ zu ermöglichen bzw. die Studie befasste sich nicht damit.
Blinding of outcome assessment - Verblindung der Ergebnisbewertung (Erkennungsbias) ⁵³	
„Geringes Risiko“	Keine Verblindung der Ergebnisbewertung, die Ergebnismessung wird wahrscheinlich nicht durch fehlende Verblindung beeinflusst bzw. Sicherstellung der Verblindung der Ergebnisbewertung.
„Hohes Risiko“	Keine Verblindung der Ergebnisbewertung, die Ergebnismessung wird wahrscheinlich durch fehlende Verblindung beeinflusst bzw. die Verblindung wird wahrscheinlich gebrochen und das Ergebnis dadurch beeinflusst.

„Unklares Risiko“	Unzureichende Informationen, um eine Beurteilung von „niedrigem Risiko“ oder „hohem Risiko“ zu ermöglichen bzw. die Studie befasste sich nicht damit.
Incomplete outcome data - unvollständige Ergebnisdaten (Attrition-Bias) ⁵³	
„Geringes Risiko“	<p>Z.B.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Keine fehlenden Ergebnisdaten, 2. Gründe für das Fehlen von Ergebnisdaten unwahrscheinlich, 3. fehlende Ergebnisdaten in zahlenmäßiger Ausgewogenheit zwischen den Interventionsgruppen, mit ähnlichen Gründen für das Fehlen von Daten zwischen den Gruppen, 4. bei kontinuierlichen Endpunktdaten ist die plausible Effektstärke (Mittelwertdifferenz oder standardisierte Mittelwertdifferenz) bei fehlenden Endpunkten nicht ausreichend, um einen klinisch relevanten Einfluss auf die beobachtete Effektstärke zu haben 5. fehlende Daten wurden mit geeigneten Methoden imputiert.
„Hohes Risiko“	<p>Z.B.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Grund für fehlende Ergebnisdaten, die wahrscheinlich mit dem tatsächlichen Ergebnis in Zusammenhang stehen, entweder mit einem Ungleichgewicht in der Zahl oder Gründen für das Fehlen von Daten in den Interventionsgruppen. 2. Bei kontinuierlichen Endpunktdaten plausible Effektstärke (Differenz der Mittelwerte oder standardisierte Differenz der Mittelwerte) unter fehlenden Endpunkten ausreichend, um eine klinisch relevante Verzerrung der beobachteten Effektstärke zu induzieren. 3. Potenziell unangemessene Anwendung einfacher Imputation.
„Unklares Risiko“	Unzureichende Informationen, um eine Beurteilung von „niedrigem Risiko“ oder „hohem Risiko“ zu ermöglichen bzw. die Studie befasste sich nicht damit.

Selective reporting - selektive Berichterstattung (Berichterstattungs-Bias) ⁵³	
„Geringes Risiko“	Das Studienprotokoll ist verfügbar und alle vorab festgelegten (primären und sekundären) Endpunkte der Studie, die für die Überprüfung von Interesse sind, wurden in vorab festgelegter Weise berichtet bzw. das Studienprotokoll ist nicht verfügbar, aber es ist klar, dass die veröffentlichten Berichte alle erwarteten Ergebnisse enthalten, einschließlich der im Voraus festgelegten Ergebnisse.
„Hohes Risiko“	Z.B.: <ol style="list-style-type: none"> 1. Es wurden nicht alle vorab spezifizierten primären Endpunkte der Studie berichtet. 2. Ein oder mehrere primäre Endpunkte werden unter Verwendung von Messungen, Analysemethoden oder Teilmengen der Daten berichtet, die nicht im Voraus festgelegt wurden. 3. Ein oder mehrere berichtete primäre Endpunkte wurden nicht im Voraus festgelegt.
„Unklares Risiko“	Unzureichende Informationen, um eine Beurteilung von „niedrigem Risiko“ oder „hohem Risiko“ zu ermöglichen. Die Mehrheit der Studien fällt hierunter.
Other Bias - andere Bias ⁵³	
„Geringes Risiko“	Keine anderen Verzerrungsquellen ersichtlich.
„Hohes Risiko“	Mindestens ein wichtiges Verzerrungspotenzial, z.B.: <ol style="list-style-type: none"> 1. Potenzielle Quelle von Verzerrungen im Zusammenhang mit dem verwendeten spezifischen Studiendesign, 2. Behauptung des Betrugs, 3. Ein anderes Problem.
„Unklares Risiko“	Es kann ein Verzerrungspotenzial geben, aber es gibt entweder unzureichende Informationen, um zu beurteilen, ob ein erhebliches Verzerrungspotenzial besteht oder eine unzureichende Begründung dafür, dass ein identifiziertes Problem zu Verzerrungen führt.

3.8. Qualitative Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien

Die qualitative Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien wurde in drei Stufen unterteilt:

- Stufe eins: Protokollierung,
- Stufe zwei: Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien und Vorbereitung zur Auswertung,
- Stufe drei: Auswertung und Metaanalyse ⁵⁴.

Eine „Metaanalyse ist die statistische Kombination von Ergebnissen aus zwei oder mehr getrennten Studien“ ⁵⁰.

Für die Darstellung der Metaanalyse wurde der Forest-Plot verwendet. Der Effekt jeder einzelnen Studie konnte so mit dem Gesamteffekt verbildlicht werden ⁵⁰.

Die Metaanalyse für das zusammengesetzte primäre Outcome Bronchopulmonale Dysplasie und Mortalität bei jeweils einem Gestationsalter von 36 Wochen oder 28 Tage nach der Geburt wurde mithilfe des Review Managers 5.4.1 ⁵⁵ erstellt.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche, der Selektion der zu suchenden Literatur sowie der Auswertung der eingeschlossenen Studien wurden in Kapitel 4. Ergebnisse näher erläutert und ausgeführt.

4. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse zur Literaturrecherche, die Ergebnisse der zu suchenden Literatur, die Ergebnisse zur Auswertung der eingeschlossenen Studien, die Ergebnisse zur Auswertung des Verzerrungspotentials sowie die Ergebnisse zur Auswertung der Metaanalyse vorgestellt und ausgewertet.

Ebenso finden sich eine Zusammenfassung der Studienqualitäten und Ergebnisse in diesem Kapitel.

4.1. Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literatursuche erfolgte am 03.09.2020 in PubMed und wurde am 08.09.2020 aktualisiert. Am 15.02.2024 wurde die Recherche erneut aktualisiert. Dabei wurde der PubMed Advanced Search Builder verwendet, um die Begriffe für die Literatursuche einzugeben ⁵⁶.

Tabelle 3: PubMed-Suchstrategie mithilfe des PubMed Advanced Search Builder

PubMed Advanced Search Builder	Suchstrategie bzw. -eingabe
#1	surfactant
#2	respiratory distress syndrome
#3	less invasive OR thin OR catheter
#4	randomly OR random OR randomised
#5: #1 and #2 and #3 and #4	

Die Suche im PubMed Advanced Search Builder ergab 123 Treffer.

4.2. Ergebnisse der zu suchenden Literatur

Insgesamt ergab die Datenbanksuche 161 Treffer, PubMed mit 123 Studien und Cochrane Library mit 38 Studien.

Aus der systematischen Übersichtsarbeit „Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis“ von Jose C Aldana-Aguirre, Merlin Pinto, Robin M Featherstone und Manoj Kumar ⁵⁷ wurde händisch noch eine Studie hinzugefügt, die durch die vorherige Literatursuche nicht gefunden wurde.

Davon wurden nach Durchsicht durch Duplikatsuche und Ausschluss von Referenzen insgesamt 124 Studien ausgeschlossen.

Von den 162 Artikeln verblieben 38 Studien, die durch die Ein- und Ausschlusskriterien weiter aussortiert wurden.

Dabei wurden zusätzlich weitere 19 Studien ausgeschlossen, da es sich um sechs Duplikate, acht keine randomisiert kontrollierten Studien und vier Protokolle handelte sowie eine Studie nicht das primäre Outcome behandelte.

Von diesen verblieben wiederum 19 Studien, die in dieser systematischen Übersichtsarbeit als auch in der Metaanalyse aufgenommen und ausgewertet wurden.

Tabelle 4: Übersicht der ausgeschlossenen Studien in Phase zwei

Duplikate:		
Dargaville PA ⁵⁸	“OPTIMIST-A Trial: minimally-invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants 25-28 Weeks Gestation on CPAP”	Diese Studie wurde in ClinicalTrials.gov mit der Kennung: NCT02140580 veröffentlicht und wurde als potenziell relevant eingestuft. Nach genauer Durchsicht hat sich herausgestellt, dass diese ebenfalls in PubMed Central unter PMC4236682 zu finden ist. Deshalb wird sie als Duplikat gewertet.
Göpel W ⁵⁹	Avoid Mechanical Ventilation (AMV) by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants - A randomised controlled trial	Diese Studie wurde in der Cochrane Library unter CN-01005921 gefunden. Nach genauer Durchsicht hat sich herausgestellt, dass diese ebenfalls in PubMed Central unter PMID 21963186 zu finden ist. Deshalb wird sie als Duplikat gewertet.
Halim A ⁶⁰	Less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome	Diese Studie wurde in der Cochrane Library unter CN-01916438 gefunden. Nach genauer Durchsicht hat sich herausgestellt, dass diese ebenfalls in PubMed Central unter PMID 30823947 zu finden ist. Deshalb wird sie als Duplikat gewertet.
Halim A ⁶⁰	Less Invasive Surfactant Administration in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome	Diese Studie wurde in der Cochrane Library unter CN-01951706 gefunden. Nach genauer Durchsicht hat sich herausgestellt, dass diese ebenfalls in PubMed Central unter PMID 30823947 zu finden ist. Deshalb wird sie als Duplikat gewertet.
Zhu J ⁶¹	Modified Less Invasive Surfactant Administration versus Endotracheal Instillation Followed by Limited Positive Pressure Ventilation in Extremely Premature Infants: a Randomized Controlled Trial in China	Diese Studie wurde in der Cochrane Library unter CN-01949378 gefunden. Nach genauer Durchsicht hat sich herausgestellt, dass diese ebenfalls in PubMed Central unter PMID 32527290 zu finden ist. Deshalb wird sie als Duplikat gewertet.

Zhu J ⁶¹	Less invasive surfactant administration versus endotracheal surfactant instillation followed by limited peak pressure ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome in China: study protocol for a randomized controlled trial	Diese Studie wurde in der Cochrane Library unter CN-02144680 gefunden. Nach genauer Durchsicht hat sich herausgestellt, dass diese ebenfalls in PubMed Central unter PMID 32527290 zu finden ist. Deshalb wird sie als Duplikat gewertet.
Keine randomisiert kontrollierten Studien:		
Benjamin J ⁶²	Thin catheter surfactant administration during spontaneous breathing in very low birth weight infants is associated with reduced need for mechanical ventilation	Die Randomisierung wird nicht erklärt. Des Weiteren ist die Studie unklar bzw. zu kurz dargestellt.
Göpel W ⁶³	Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants	Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie, der German Neonatal Network-Studie. Nur das German Neonatal Network (GNN) wurde nach passenden Studienteilnehmern durchsucht.
Härtel C ⁶⁴	Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth	Es handelt sich um eine Kohortenstudie, der German Neonatal Network-Studie. Nur das German Neonatal Network (GNN) wurde nach passenden Studienteilnehmern durchsucht.
Herting E ⁶⁵	Less invasive surfactant administration (LISA) - ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants	Es handelt sich um keine Studie, sondern um Informationen bzw. der geschichtlichen Entwicklung von LISA.
Kaniewska U ⁶⁶	The influence of the technique of surfactant administration (LISA vs INSURE) on the outcomes of respiratory distress syndrome treatment in preterm infants	Es handelt sich um eine retrospektive Analyse, die auf die Ergebnisse der Behandlung von Atemnot und das Vorhandensein von Komplikationen bei Frühgeburten interessiert ist.
Krajewski P ⁶⁷	Surfactant administration without intubation in preterm infants with respiratory distress syndrome - Our experiences	Es wurden Patienten mit Surfactant-Behandlung mit einer retrospektiven Patientengruppe verglichen.

Langhammer K ⁶⁸	Treatment and outcome data of very low birth weight infants treated with less invasive surfactant administration in comparison to intubation and mechanical ventilation in the clinical setting of a cross-sectional observational multicenter study	Es handelt sich um eine Querschnittsstudie der durchgeführten Studie „Health Services Research in Neonatal Intensive Care Units“.
Alkan-Ozdemir S ⁶⁹	Less invasive surfactant administration in very low birth weight infants: nIPPV or NCPAP?	Es handelt sich um eine prospektive Studie.
Protokoll		
Dargaville PA ⁵⁸	The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25-28 weeks gestation	Hierbei handelt es sich um ein Studienprotokoll.
Dargaville PA ⁷⁰	Multicentre randomised controlled trial of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 29-32 weeks gestation on continuous positive airway pressure	Hierbei handelt es sich um eine offene Machbarkeitsstudie.
Su BH ⁷¹	Minimally Invasive Surfactant Therapy Followed by CPAP (MISTCPAP) in Preterm Infants With RDS (MISTCPAP)	Es handelt sich hierbei um ein Studienprotokoll auf ClinicalTrials.gov mit der Kennung NCT01723683 ohne Ergebnisse.
Zhu J ⁶¹	Less invasive surfactant administration versus endotracheal surfactant instillation followed by limited peak pressure ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome in China: study protocol for a randomized controlled trial	Es handelt sich um das Protokoll der LISA O r Low Peak P ressure-Studie, einer prospektiven Studie.

Outcome		
Aradhana 2022 ⁷²	Surfactant administration in preterm babies (28–36 weeks) with respiratory distress syndrome: LISA versus InSurE, an open-label randomized controlled trial	Ein bedeutsamer Punkt in der Studie ist, dass Neugeborene bis zu ihrer Entlassung bzw. bis zu ihrem Tod auf unerwünschte Ereignisse und Komplikationen beobachtet werden. Weder die Anzahl der verstorbenen Frühgeborenen oder ein anderer Zeitpunkt der Endpunkterhebung werden berichtet.

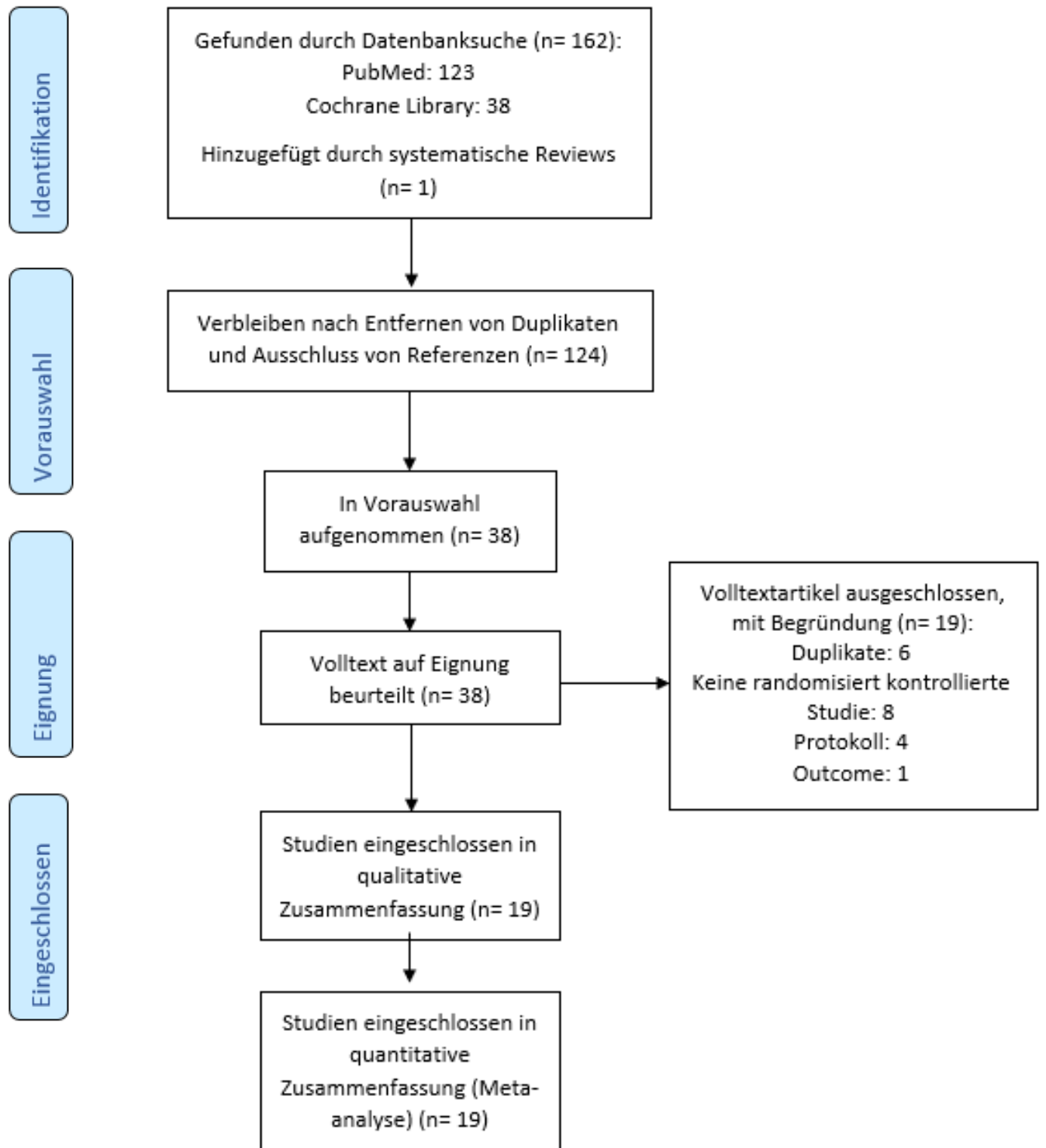


Abbildung 7: Flussdiagramm für die verschiedenen Phasen der systematischen Übersicht ⁷³

Bei den eingeschlossenen 19 Studien handelt es sich um folgende:

1. **“Less invasive surfactant administration via infant feeding tube versus InSurE method in preterm infants: a randomized control trial”**
von Rohit Anand, Sushma Nangia *, Gunjana Kumar, M. Vishnu Mohan & Ajay Dudeja⁷⁴
2. **“A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center”**
von Bao, Yingying; Zhang, Guolian; Wu, Mingyuan; Ma, Lixin; Zhu, Jiajun⁷⁵
3. **“Comparative study of the effect of the administration of surfactant through a thin endotracheal catheter into trachea during spontaneous breathing with intubation (intubation-surfactant-extubation method)”**
von Boskabadi, Hassan; Maamouri, Gholamali; Jomeh, RezaGharaei; Zakerihamidi, Maryam⁷⁶
4. **“A Comparative Study of the Efficacy of Surfactant Administration through a Thin Intratracheal Catheter and its Administration via an Endotracheal Tube in Neonatal Respiratory Distress Syndrome”**
von Choupani, Roya; Mashayekhy, Ghobad; Hmidi, Majid; Kheiri, Soleiman; Khalili Dehkordi, Marzieh⁷⁷
5. **“Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial”** von Göpel, Wolfgang; Kribs, Angela; Ziegler, Andreas; Laux, Reinhard; Hoehn, Thomas; Wieg, Christian; Siegel, Jens; Avenarius, Stefan; Wense, Axel von der; Vochem, Matthias; Groneck, Peter; Weller, Ursula; Möller, Jens; Härtel, Christoph; Haller, Sebastian; Roth, Bernhard; Herting, Egbert⁵⁹
6. **“Minimally invasive surfactant therapy versus InSurE in preterm neonates of 28 to 34 weeks with respiratory distress syndrome on non-invasive positive pressure ventilation-a randomized controlled trial”**
von Gupta, Bhupendra Kumar; Saha, Anindya Kumar; Mukherjee, Suchandra; Saha, Bijan⁷⁸
7. **“Less Invasive Surfactant Administration in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome”**
von Halim, Alia; Shirazi, Haider; Riaz, Sadia; Gul, Syeda Shireen; Ali, Wahid⁶⁰
8. **“Minimally Invasive Surfactant Administration for the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Randomized Study in China”**
von Han, Tongyan; Liu, Huiqiang; Zhang, Hui; Guo, Ming; Zhang, Xuefeng; Duan, Yang; Sun, Fuqiang; Liu, Xinjian; Zhang, Xiang; Zhang, Mingtao; Liu, Fang; Bao, Lisha;

Xiao, Min; Liu, Weili; Jiang, Rui; Zheng, Jun; Tian, Xiuying; Gao, Qi; Zhang, Wanxian; Guo, Wei; Li, Ling; Tong, Xiaomei ⁷⁹

9. **“Surfactant Administration via Thin Catheter during Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial in Alzahra hospital”**
von Heidarzadeh, Mohammad; Mirnia, Kayvan; Hoseini, Mohammad Bagher; Sadeghnia, Alireza; Akrami, Forouzan; Balila, Masomeh; Ghojzadeh, Morteza; Shafai, Fatemeh; Rezaei, Fatemeh ⁸⁰
10. **“Surfactant therapy in premature babies: SurE or InSurE”**
von Jena, Soumya R.; Bains, Harmesh S.; Pandita, Aakash; Verma, Anup; Gupta, Vishal; Kallem, Venkat R.; Abdullah, Mohammed; Kawdiya, Apurva; On, Behalf Of Sure Group ⁸¹
11. **“Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial”**
von Kanmaz, H. Gozde; Erdeve, Omer; Canpolat, F. Emre; Mutlu, Banu; Dilmen, Ugur ⁸²
12. **“Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial”**
von Kribs, Angela; Roll, Claudia; Göpel, Wolfgang; Wieg, Christian; Groneck, Peter; Laux, Reinhard; Teig, Norbert; Hoehn, Thomas; Böhm, Wolfgang; Welzing, Lars; Vochem, Matthias; Hoppenz, Marc; Bühner, Christoph; Mehler, Katrin; Stützer, Hartmut; Franklin, Jeremy; Stöhr, Andreas; Herting, Egbert; Roth, Bernhard ⁸³
13. **“Effects of different surfactant administrations on cerebral autoregulation in preterm infants with respiratory distress syndrome”**
von Li, Xu-Fang; Cheng, Ting-Ting; Guan, Rui-Lian; Liang, Hong; Lu, Wei-Neng; Zhang, Jing-Hua; Liu, Mei-Yi; Yu, Xin; Liang, Jun; Sun, Li; Zhang, Lian ⁸⁴
14. **“Comparision Outcome of Surfactant Administration via tracheal catheterization during spontaneous breathing with INSURE”**
von Mirnia, Kayvan; Heidarzadeh, Mohammad; Hoseini, Mohammad Bagher; Sadeghnia, Alireza; Akrami, Forouzan; Balila, Masomeh; Ghojzadeh, Morteza; Shafai, Fatemeh; Rezaei, Fatemeh ⁸⁵
15. **“Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: Feasibility and outcome”**
von Mohammadzadeh, Majid; Ardestani, Azam Ghehsareh; Sadeghnia, Ali Reza ⁸⁶
16. **“A Randomized Trial Comparing Surfactant Administration Using InSurE Technique and the Minimally Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants (28 to 34 Weeks of Gestation) with Respiratory Distress Syndrome”**

von Mosayebi, Ziba; Kadivar, Maliheh; Taheri-Derakhsh, Nima; Nariman, Shahin; Mahdi Marashi, Sayed; Farsi, Zohreh ⁸⁷

17. **“Less Invasive Surfactant Administration (LISA) vs. Intubation Surfactant Extubation (InSurE) in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Randomized Controlled Trial”**

von Prince Pareek MD, Sujata Deshpande DNB, Pradeep Suryawanshi MD, Love Kumar Sah MD, Chinmay Chetan MD, Rajesh Maheshwari MD, FRACP and Kiran More MD FRACP⁸⁸

18. **“Comparison of minimally invasive surfactant therapy with intubation surfactant administration and extubation for treating preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial”**

von Mohammad Kazem Sabzehei, MD, Behnaz Basiri, MD, Maryam Shokouhi, MD, Sajad Ghahremani, MD, Ali Moradi, PhD⁸⁹

19. **“Effects of less invasive surfactant administration (LISA) via a gastric tube on the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants aged 32 to 36 weeks”**

von Yang, Guang; Hei, Mingyan; Xue, Zhimin; Zhao, Yuan; Zhang, Xinhua; Wang, Chenghu ⁹⁰

Die randomisiert kontrollierte Studie “Comparative study of the effect of the administration of surfactant through a thin endotracheal catheter into trachea during spontaneous breathing with intubation (intubation-surfactant-extubation method)” von Hassan Boskabadi, Gholamali Maamouri, Reza Gharaei Jomeh, Maryam Zakerihamidi ⁷⁶ hat in ihrer Studie für die Interventions- und Kontrollgruppe keine Unterteilung der Anzahl der Studienteilnehmer vorgenommen. Die Teilnehmer betragen für beide Gruppen insgesamt 40 Teilnehmer, 23 waren davon männlich und 17 weiblich.

4.3. Ergebnisse zur Auswertung der eingeschlossenen Studien

Zunächst wurden die Daten aus den Volltexten der eingeschlossenen 19 Studien in die fünf Tabellen, wie in Kapitel 3.6 Auswertung eingeschlossener Studien erklärt, aufgenommen.

Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Land	Zeitraum	Quelle	Registrierung
Anand 2022 ⁷⁴	Indien	–	PubMed Central	CTRI/2020/05/025360
Bao 2015 ⁷⁵	China	01.2012 bis 12.2012	PubMed Central	ChiCTR-ICR-15006001
Boskabadi 2019 ⁷⁶	Iran	2013 bis 2015	ClinicalTrials.gov	–
Choupani 2018 ⁷⁷	Iran	2016 bis 2017	ClinicalTrials.gov	IR.SKUMS.REC.1395.69
Göpel 2011 ⁵⁹	Deutschland	10.2007 bis 01.2020	PubMed Central, ClinicalTrials.gov	ISRCTN05025922
Gupta 2020 ⁷⁸	Indien	03.2019 bis 12.2019	PubMed Central	CTRI/2019/03/017992
Halim 2019 ⁶⁰	Pakistan	04.2017 bis 12.2017	PubMed Central	–
Han 2020 ⁷⁹	China	07.2017 bis 12.2018	PubMed Central	NCT04077333
Heidarzadeh 2013 ⁸⁰	Iran	02.2010 bis 11 2012	ClinicalTrials.gov	–
Jena 2019 ⁸¹	Indien	2013 bis 2017	PubMed Central	–
Kanmaz 2013 ⁸²	Türkei	12.2010 bis 12.2011	PubMed Central	NCT01329432
Kribs 2015 ⁸³	Deutschland	04.2009 bis 03.2012	PubMed Central	NCT00751959
Li 2016 ⁸⁴	China	01.2015 bis 12.2015	PubMed Central	–
Mirnia 2013 ⁸⁵	Iran	02.2010 bis 10.2012	Systematisches Review	–
Mohammadizadeh 2015 ⁸⁶	Iran	12.2012 bis 05.2013	PubMed Central	-
Mosayebi 2017 ⁸⁷	Iran	05.2013 bis 02.2014	ClinicalTrials.gov	IRCT2014080716937N4
Pareek 2021 ⁸⁸	Indien	01.2019 bis 06.2020	PubMed Central	CTRI/2019/04/018701
Sabzehei 2021 ⁸⁹	Iran	20219 bis 2020	PubMed Central	IRCT20160523028008N81
Yang 2020 ⁹⁰	China	02.2017 bis 01.2018	PubMed Central	–

Tabelle 6: Angaben zur Interventionsgruppe LISA

Studie	Gestationsalter (Wochen)	Anzahl	Geschlecht	Durchschnittlich. Geburtsgewicht (g)	Bedingung für Surfactant	Surfactant	Katheter
Anand 2022 ⁷⁴	26+0 bis 34+6 (d: 30,48)	74	m:45, w: 29	1368	FiO2 \geq 0,3, paCO2 \geq 60 mmHg, Pao2 < 50 mmHg, respiratorische Azidose (pH <7.2), persistierende Apnoe	Survanta, 100 mg/kg	8 Fr feeding tube
Bao 2015 ⁷⁵	28+0 bis 32+6, (d: 29,1)	47	m: 28, w: 19	1034	FiO2 \geq 0.3 (28+0-29+6) oder \geq 0.35 (30+0–32+6), respiratorische Azidose (pH <7.2), persistierende Apnoe	Curosurf, 200 mg/kg	16 gauge, 130 mm vascular catheter (16G Angiocath) ca. 5 Fr
Boskabadi 2019 ⁷⁶	\leq 32 (d: 29,4)	40 (insgesamt)	m: 23, w: 17	1254,8	FiO2 \geq 0,4, SPO2 \geq 85 %, pCO2 \leq 50-60 mmHg, pH \geq 7,2	Curosurf, 200 mg/kg	5 Fr feeding tube
Choupani 2018 ⁷⁷	28+0 bis 37+6 (d: 32,9)	52	m: 29, w: 23	1937	FiO2 \geq 0,4, SPO2 \geq 87 %	Curosurf, 200 mg/kg	5 Fr, Hobart Methode

Göpel 2011 ⁵⁹	26+0 bis 28+6 (d: 27,6)	108	m: 53, w: 55	975	FiO2 ≥ 0,3 bis 0,6, PO2 ≥ 45 mmHg, pCO2 ≥ 60-70 mm Hg, pH ≤ 7,15 bis 7,2	Poractant alfa, Beractant, Bovactant, 100 mg/kg	2,5 bis 5 Fr, Magill Forceps
Gupta 2020 ⁷⁸	28+0 bis 34+6 (d= 30,07)	29	m: 18, w: 11	1225	FiO2 ≥ 0,3, SpO2 ≥ 90 % bis 95 %	Poractant alpha, 200 mg/kg	5Fr, Magill Forceps
Halim 2019 ⁶⁰	≤ 34	50	m: 28, w: 22	1300	FiO2 ≥ 0,4, persistierende Apnoe	Survanta, 100 mg/kg	6 Fr nasogastric tube
Han 2020 ⁷⁹	25+0 bis 31+6 (d= 30,6)	151	m: 80, w: 71	1427,6	FiO2 ≥ 0,4, SpO2 ≥ 85 %	Calf Pulmonary Surfactant, 70- 100 mg/kg	5 Fr end hole gastric-tube Katheter
Heidarzadeh 2013 ⁸⁰	≤ 32 (d= 30,8)	38	m: 15, w: 23	1489,7	FiO2 ≥ 0,3, SPO2 ≥ 85 %, pCO2 ≤ 50-60 mm Hg, pH ≤ 7,2	Curosurf, 200 mg/kg	5 Fr Katheter
Jena 2019 ⁸¹	≤ 34 (d= 31)	175	m: 91, w: 84	1630	FiO2 ≥ 0,3, SPO2 ≥ 90 % bis 95 %	Neosurf (Bovine), 135 mg/kg	6 Fr oder 16G Angiokatheter (Desilet; Vygon)

Kanmaz 2013 ⁸²	≤ 32 und 29+0 bis 32+6 (d= 28)	100	m: 60, w: 40	1093	FiO2 ≥ 0,4, SPO2 ≥ 85 % bis 92 %, pH ≤ 7,2, persistierende Apnoe	Curosurf, 100 mg/kg	5 Fr feeding tube
Kribs 2015 ⁸³	23+0 bis 26+6 (d= 25,3)	107	m: 63, w: 44	711	FiO2 ≥ 0,45, PO2 ≥ 45 mmHg, respiratorische Azidose mit pH ≤ 7,15	Poractant alfa, 100 mg/kg	4Fr Katheter, Magill Forceps
Li 2016 ⁸⁴	27+0 bis 31+6 (d= 29,5)	22	m: 13, w: 9	1089	keine eindeutige Angabe	Curosurf	-
Mirnia 2013 ⁸⁵	27+0 bis 32+6 (d= 29,6)	66	m: 33, w: 33	1339	FiO2 ≥ 0,3, SPO2 ≥ 85 %, pCO2 ≥ 50-60 mmHg, pH ≤ 7,2	Curosurf, 200 mg/kg	5 Fr feeding tube
Mohammadizadeh 2015 ⁸⁶	≤ 34 (d= 30)	19	m: 10, w: 9	1289	FiO2 ≥ 0,3, SPO2 ≥ 87 % bis 92 %, moderate bis starke RDS (Silverman-Andersen Score ≥ 4)	Curosurf, 200 mg/kg	4 Fr feeding tube, Magill Forceps

Mosayebi 2017 ⁸⁷	28+0 bis 34+6 (d= 32,6)	27	m: 16, w: 11	1791,9	FiO2 ≥ 0,4, SPO2 ≥ 85 % bis 92 %, pH ≤ 7,2 (respiratorische Azidose), persistierende Apnoe	Curosurf, 200 mg/kg	5 Fr feeding tube
Pareek 2021 ⁸⁸	28+0 bis 36+6 d: 31,36	20	m: 11, w: 9	1460	schwere Atemnot mit SAS ≥ 7, FiO2 -Bedarf ≥ 0,6 bei NIV, pH < 7,2 (respiratorische Azidose), pCO2 ≥ 60 mmHg, erhebliche Apnoe	100 mg/kg	5 Fr feeding tube
Sabzehei 2021 ⁸⁹	28+0 bis 36+6 (d: 29,65)	56	m: 37, w: 19	1.530,21	FiO2 >40 %	Curosurf 200 mg/kg	5 Fr feeding tube
Yang 2020 ⁹⁰	32+0 bis 36+6 (d= 33,7)	47	m: 27, w: 20	2106	FiO2 ≥ 0,4, SPO2 ≥ 89 % bis 95 %	Curosurf, 200 mg/kg	6 F gastric tube

Tabelle 7: Angaben zur Kontrollgruppe

Studie	Gestationsalter (Wochen)	Anzahl	Geschlecht	Durchschnittlich. Geburtsgewicht (g)	Ablauf, Bedingung für Extubation	Surfactant
Anand 2022 ⁷⁴	26+0 bis 34+6 (d: 30,06)	76	m: 42, w: 34	1294	Ablauf laut INSURE-Protokoll	Survanta, 100 mg/kg
Bao 2015 ⁷⁵	28+0 bis 32+6 (d= 29,3)	43	m: 26, w: 19	1087	Ablauf laut INSURE-Protokoll, Extubation so schnell wie möglich	Curosurf, 200 mg/kg
Boskabadi 2019 ⁷⁶	≤ 32 (29,4)	40 (insgesamt)	m: 23, w: 17	1254,8	keine eindeutige Angabe	Curosurf, 200 mg/kg
Choupani 2018 ⁷⁷	28+0 bis 37+6 (d: 33,06)	52	m: 31, w: 21	2067	Ablauf laut INSURE-Protokoll	Curosurf, 200 mg/kg
Göpel 2011 ⁵⁹	26+0 bis 28+6 (d= 27,5)	112	m: 58, w: 54	938	keine eindeutige Angabe	Poractant alfa, Beractant, Bovactant, 100 mg/kg
Gupta 2020 ⁷⁸	28+0 bis 34+6 (d= 29,9)	29	m: 18, w: 11	1222	Ablauf laut INSURE-Protokoll	Poractant alpha, 200 mg/kg
Halim 2019 ⁶⁰	≤ 34	50	m: 31, w: 19	1400	Ablauf laut INSURE-Protokoll	Survanta, 100 mg/kg
Han 2020 ⁷⁹	25+0 bis 31+6 (d= 30,8)	147	m: 85, w: 62	1418,7	FiO2 ≤ 0,3, mittlerer Atemwegsdruck ≤ 8 cm H2O	Calf Pulmonary Surfactant, 70-100 mg/kg

Heidarzadeh 2013 ⁸⁰	≤ 32 (d= 29,6)	42	m: 29, w: 13	1383,3	Ablauf laut INSURE-Protokoll	Curosurf, 200 mg/kg
Jena 2019 ⁸¹	≤ 34 (d= 31)	175	m: 77, w: 98	1683	Ablauf laut INSURE-Protokoll	Neosurf (Bovine), 135 mg/kg
Kanmaz 2013 ⁸²	≤ 32 und 29+0 bis 32+6 (d= 28,3)	100	m: 52, w: 48	1121	Ablauf laut INSURE-Protokoll	Curosurf, 100 mg/kg
Kribs 2015 ⁸³	23+0 bis 26+6 (d= 25,2)	104	m: 52, w: 52	674	FiO2 ≤ 0,3, mittlerer Atemwegsdruck ≤ 10 cm H2O	Poractant alfa, 100 mg/kg
Li 2016 ⁸⁴	27+0 bis 31+6 (d= 29,3)	22	m: 11, w:11	1145	keine eindeutige Angabe	Curosurf
Mirnia 2013 ⁸⁵	27+0 bis 32+6 (d= 29,6)	70	m: 42, w: 28	1304	Ablauf laut INSURE-Protokoll	Curosurf, 200 mg/kg
Mohammadizadeh 2015 ⁸⁶	≤ 34 (d= 31)	19	m: 11, w: 8	1428	Ablauf laut INSURE-Protokoll	Curosurf, 200 mg/kg
Mosayebi 2017 ⁸⁷	28+0 bis 34+6 (d= 31,9)	26	m: 11, w: 15	1910	Ablauf laut INSURE-Protokoll	Curosurf, 200 mg/kg
Pareek 2021 ⁸⁸	28+0 bis 36+6 d: 31,46	20	m: 13, w: 7	1500	keine eindeutige Angabe	100 mg/kg
Sabzehei 2021 ⁸⁹	28+0 bis 36+6 (d: 30,58)	56	m: 38 w: 18	1.677,91	Ablauf laut INSURE-Protokoll	Curosurf 200 mg/kg
Yang 2020 ⁹⁰	32+0 bis 36+6 (d= 34,1)	50	m: 26, w: 24	2219	Ablauf laut INSURE-Protokoll	Curosurf, 200 mg/kg

Tabelle 8: Primäres und sekundäres Outcome zur Interventionsgruppe LISA

Studie	BPD + Tod	BPD	Pneumothorax	Pulmonale Hämorrhagie	Intraventrikuläre Hämorrhagie III/IV	Retinopathie	Nekrotisierende Enterokolitis	Persistierender Ductus arteriosus	Periventrikuläre Leukomalazie
Anand 2022 ⁷⁴	14	6	1	keine Angaben	3	keine Angaben	0	12	keine Angaben
Bao 2015 ⁷⁵	7	6	4	keine Angaben	1	0	keine Angaben	29	1
Boskabadi 2019 ⁷⁶	1	1	keine Angaben	0	1	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
Choupani 2018 ⁷⁷	8	5	keine Angaben	3	1	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
Göpel 2011 ⁵⁹	15	8	4	1	8	3	3	0	5
Gupta 2020 ⁷⁸	4	4	keine Angaben	keine Angaben	0	keine Angaben	keine Angaben	6	keine Angaben
Halim 2019 ⁶⁰	19	keine Angaben	2	4	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	3	keine Angaben
Han 2020 ⁷⁹	29	29	keine Angaben	2	10	8	4	62	7
Heidarzadeh 2013 ⁸⁰	5	4	2	keine Angaben	4	1	0	1	keine Angaben
Jena 2019 ⁸¹	15	6	keine Angaben	keine Angaben	5	keine Angaben	0	10	keine Angaben

Kanmaz 2013 ⁸²	25	9	7	5	10	3	5	28	keine Angaben
Kribs 2015 ⁸³	35	25	5	4	11	2	19	2	4
Li 2016 ⁸⁴	0	0	keine Angaben	keine Angaben	2	0	1	keine Angaben	1
Mirnia 2013 ⁸⁵	7	5	3	keine Angaben	13	6	1	19	keine Angaben
Mohammadizad eh 2015 ⁸⁶	3	2	keine Angaben	keine Angaben	1	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
Mosayebi 2017 ⁸⁷	1	0	0	0	0	0	0	3	keine Angaben
Pareek 2021 ⁸⁸	8	5	keine Angaben	keine eindeutigen Angaben	4	4	2	4	keine Angaben
Sabzehei 2021 ⁸⁹	4	4	2	1	2	2	2	8	keine Angaben
Yang 2020 ⁹⁰	1	1	2	keine Angaben	0	0	0	keine Angaben	keine Angaben

Tabelle 9: Primäres und sekundäres Outcome zur Kontrollgruppe

Studie	BPD + Tod	BPD	Pneumo- thorax	Pulmonale Hämor- rhagie	Intraventriku- läre Hämorrhagie III/IV	Retino- pathie	Nekrotisie- rende Enterokolitis	Persistierender Ductus arteriosus	Periventriku- läre Leukomalazie
Anand 2022 ⁷⁴	14	6	0	keine Angaben	4	keine Angaben	1	14	keine Angaben
Bao 2015 ⁷⁵	6	6	3	keine Angaben	0	0	keine Angaben	26	1
Boskabadi 2019 ⁷⁶	1	1	keine Angaben	1	1	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
Choupani 2018 ⁷⁷	14	9	keine Angaben	5	4	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
Göpel 2011 ⁵⁹	17	14	8	3	6	1	4	2	2
Gupta 2020 ⁷⁸	9	8	keine Angaben	keine Angaben	1	keine Angaben	keine Angaben	8	keine Angaben
Halim 2019 ⁶⁰	28	keine Angaben	5	5	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	2	keine Angaben
Han 2020 ⁷⁹	38	38	keine Angaben	2	10	11	2	89	4
Heidarzadeh 2013 ⁸⁰	7	4	2	keine Angaben	2	2	5	2	keine Angaben
Jena 2019 ⁸¹	47	30	keine Angaben	keine Angaben	4	keine Angaben	7	11	keine Angaben

Kanmaz 2013 ⁸²	30	17	10	7	16	4	6	32	keine Angaben
Kribs 2015 ⁸³	43	31	13	6	23	7	17	5	11
Li 2016 ⁸⁴	2	1	keine Angaben	keine Angaben	3	1	2	keine Angaben	3
Mirnia 2013 ⁸⁵	16	5	4	keine Angaben	14	7	6	16	keine Angaben
Mohammadizad eh 2015 ⁸⁶	6	3	keine Angaben	keine Angaben	1	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
Mosayebi 2017 ⁸⁷	1	1	1	1	1	0	1	3	keine Angaben
Pareek 2021 ⁸⁸	3	2	keine Angaben	keine eindeutigen Angaben	2	1	0	2	keine Angaben
Sabzehei 2021 ⁸⁹	6	6	3	2	3	1	3	17	keine Angaben
Yang 2020 ⁹⁰	0	0	3	keine Angaben	0	0	1	keine Angaben	keine Angaben

4.4. Ergebnisse zur Auswertung des Verzerrungspotentials

Die Abbildung acht zeigt eine Zusammenfassung des Verzerrungspotentials aller 19 eingeschlossenen Studien.

Auf diese werden einzeln nachfolgend eingegangen:

In allen Studien wurde die Verblindung von Teilnehmern und Personal sowie die Verblindung der Ergebnisse mit einem hohen Risiko eingestuft.

Bei den Teilnehmern handelt es sich um Frühgeborene, die auf die Gabe von Surfactant angewiesen sind und ein Nichtwissen des Personals, welches Medikament dem Frühgeborenen gegeben wird schädliche oder tödliche Folgen hätte. Bei der Durchführung der Studien war deshalb dem Krankenhauspersonal die Information bekannt, welches Surfactant in welcher Höhe dem jeweiligen Frühgeborenen zugeführt wurde. Somit war keine Verblindung seitens des Personals und der Patienten möglich, sodass das Ergebnis durch die fehlende Verblindung beeinflusst worden ist. Daraus schlussfolgernd sind die Ergebnisse ebenfalls durch die fehlende Verblindung beeinflusst und mit einem hohen Risiko beurteilt.

Die Bias-Domäne „Other Bias“ wurde dann mit einem hohen oder niedrigen Risiko bewertet, wenn z.B. bei den vorliegenden Studien die Autoren Zwillinge gesondert beachtet und in die Studie aufgenommen haben. Waren hierzu keine Informationen aus der jeweiligen Studie zu entnehmen, wurde es als unklares Risiko gewertet.

*Anand 2022*⁷⁴

Anand et al. beschreibt in seiner Studie ausführlich, wie 100mg/kg Survanta sowohl in der LISA- als auch in der InSurE-Technik verabreicht wird.

Allerdings wird bei der Randomisierung nur auf die undurchsichtigen, versiegelten Umschläge eingegangen. Eine Erklärung hinsichtlich des Sequenzierungsprozesses wird nicht dargestellt, weshalb die Sequenzierung als unklares und die Zuteilungsüberwachung als geringes Risiko eingestuft wurde.

Der Patientenfluss wird ausführlich beschrieben und graphisch dargestellt. Die 474 ausgeschlossenen Neugeborenen werden detailliert aufgezeichnet und die 150 verbliebenen Patienten entsprechend aufgeteilt. Ebenso verhält es sich mit den primären und sekundären Outcomes, die sowohl textlich als auch tabellarisch aufgezählt und ausgewertet werden, weshalb für beide ein geringes Risiko klassifiziert wurde. Mehrlingsgeburten werden zwar tabellarisch aufgenommen, allerdings werden auf diese nicht weiter informativ eingegangen und es wurde als ein hohes Risiko bewertet.

*Bao 2016*⁷⁵

In der Studie von Bao et al. wird ausführlich auf die Durchführung der Surfactant-Gabe beider Gruppen eingegangen.

Auf die Einteilung der Gruppen und wie diese Einteilung erfolgte, wird in der Studie nicht näher drauf eingegangen. Lediglich, dass es randomisiert ist, ist der Studie zu entnehmen.

Des Weiteren erklärt Bao et al. in seiner Studie den Ausschluss seiner Teilnehmer. Dabei wird nicht drauf eingegangen, wie mit den sechs Patienten vorgegangen wurde, die in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden. Diese finden sich jedoch in den 90 Patienten wieder, die in die Studie aufgenommen wurden. Dies hat zur Folge, dass das Outcome der Inzidenz von Bronchopulmonale Dysplasie beeinflusst wird und es somit als unklar eingestuft wird. Zudem wird der primäre Endpunkt nicht angegeben.

Zwillinge oder Mehrlingsgeburten finden in dieser Studie keine besondere Aufmerksamkeit.

*Boskabadi 2019*⁷⁶

Boskabadi et al. erklärt ausführlich, wie die Surfactant-Gabe bei der Interventionsgruppe LISA durchgeführt wird. Dabei werden beiden Gruppen 200 mg/kg Curosurf gegeben. Bei der Kontrollgruppe werden allerdings keine eindeutigen Angaben zum Ablauf und der Extubation gemacht.

Auf die Gruppeneinteilung sowie das Verfahren werden in dieser Studie nicht näher eingegangen, weshalb eine Bewertung in ein hohes oder niedriges Risiko nicht möglich war. Ebenso verhält es sich mit den Ergebnisdaten und der Berichterstattung. Der Patientenfluss, also der Ausschluss und der Einschluss bis hin zur Randomisierung der Patienten, fehlt und ein Studienprotokoll mit den Outcomes ist nicht aus der Studie zu entnehmen. Auch hier finden Mehrlingsgeburten keine besondere Aufmerksamkeit.

*Choupani 2018*⁷⁷

In der Studie von Choupani et al. werden bei beiden Gruppen die Durchführung der Surfactant-Gabe und die Art des Surfactants erklärt. Die Gruppeneinteilung und dessen Verfahren werden nicht näher erläutert. Hierzu finden sich keine Angaben in der Studie.

Der Patientenfluss mit dem Ein- und Ausschluss bis zur Randomisierung der beiden Gruppen fehlt komplett, eine Bewertung mit einem hohen oder niedrigen Risiko war nicht möglich. Jedoch wurde die selektive Berichterstattung mit einem hohen Risiko bewertet, da das primäre Ergebnis im Protokoll anders ist als wie in der Studie beschrieben.

*Göpel 2011*⁵⁹

In der Studie von Göpel et al. werden neben der ausführlichen Erklärung von Durchführung und Art des Surfactants die Randomisierung detailliert erklärt. Das Programm RITA mit

variablen Blockgrößen, unabhängige Statistiker sowie nummerierte und versiegelte Umschläge haben die Teilnehmer in beide Gruppen aufgeteilt. Deswegen konnte ein geringes Risiko klassifiziert werden.

Ebenfalls gab es keine fehlenden Ergebnisdaten, weshalb es ebenfalls als ein geringes Risiko eingestuft wurde.

Die selektive Berichterstattung war mit einem hohen Risiko klassifiziert, da die Beatmung an Tag eins keine Relevanz in den Ergebnissen der Studie findet. Nur Tag zwei und drei werden angegeben. Da die Ergebnisse von Tag eins fehlen, könnte dies zu einer Verzerrung der selektiven Berichterstattung führen. Andere Bias sind ebenfalls mit einem hohen Risiko kategorisiert, da die Tabelle drei in den Ergebnissen eine unterschiedliche Anzahl von Todesfällen aufweist und Mehrlingsgeburten bewusst nicht weiter beachtet wurden.

*Gupta 2020*⁷⁸

Gupta et al. beschreibt die Randomisierung mithilfe einer computerbasierten Zufallsfolgennummer. Diese, ebenso wie die Zuordnung, die mit fortlaufend nummerierten, undurchsichtigen und versiegelten Umschlägen vollzogen wurde, erfolgten durch eine Person, die nicht an der Studie beteiligt war, weshalb es als ein geringes Risiko beurteilt wurde.

Die ausgeschlossenen Frühgeborenen, die nicht an der Studie teilnehmen konnten, wurden in Abbildung eins der Studie separat erklärt. Aufgrund der Erklärung der ausgeschlossenen Daten ist das Risiko als gering eingeschätzt. Zudem wurden die im Text primären und sekundären Outcomes in die Ergebnis-Tabelle zwei aufgenommen und ausgewertet. Die selektive Berichterstattung wurde daher mit einem geringen Risiko beurteilt.

Jedoch ist diese Studie nicht gesondert auf die Mehrlingsgeburten eingegangen und somit wurde die Kategorie „Other Bias“ mit einem unklaren Risiko klassifiziert.

*Halim 2019*⁶⁰

Die Randomisierung wird bei Halim et al. dahingehend beschrieben, dass beide Gruppen mithilfe eines webbasierten Randomisierungstools (www.randomizer.org) und die Seriennummern von eins bis 100 aufgeteilt wurden. Hierfür wurde das Risiko als gering eingeschätzt. Jedoch war die Zuordnung vorhersehbar, da beide Behandlungsgruppen in der Reihenfolge, in der sie eingeliefert wurden, zugeordnet wurden, weshalb das Risiko als hoch eingestuft wurde.

Bei den Ergebnissen und der selektiven Berichterstattung finden sich keine Ergebnisse zur Bronchopulmonalen Dysplasie bzw. wurden nicht erwähnt, weswegen ein hohes Risiko klassifiziert wurde.

Auch der Punkt „Other Bias“ ist als hohes Risiko bewertet worden, da erstens keine Zwillinge erwähnt wurden und zweitens der Aspekt der Verhinderung von Komplikationen nicht anwendbar ist, da der Vergleich von Komplikationen zwischen den beiden Testgruppen fehlt.

*Han 2020*⁷⁹

Die Randomisierung in der Studie von Han et al. wird dahingehend beschrieben, dass die Frühgeborenen im Verhältnis 1:1 randomisiert werden. Eine weitere Beschreibung oder Erklärung fehlt, weshalb ein unklares Risiko klassifiziert wurde. Dafür wird die Zuteilungsüberwachung ausführlicher beschrieben, indem beide Gruppen nach fortlaufend nummerierten, undurchsichtigen und versiegelten Umschlägen aufgeteilt werden. Hierfür wurde ein geringes Risiko eingestuft.

Bei den Ergebnisdaten wurden verstorbene Säuglinge oder Säuglinge, die in andere Krankenhäuser verlegt wurden, nicht in die Studie eingeschlossen bzw. nachträglich ausgeschlossen. Dieser Datenausschluss beeinflusst wesentlich den wichtigen Endpunkt Mortalität als auch die Bronchopulmonale Dysplasie und es wurde dafür ein hohes Risiko klassifiziert.

Die selektive Berichterstattung wurde mit einem unklaren Risiko eingestuft. Zwar wird die Bronchopulmonale Dysplasie als primärer Endpunkt definiert, jedoch werden in der Zusammenfassung andere sekundäre Ergebnisse, wie z. B. offener Ductus arteriosus oder Dauer der Surfactant-Gabe hervorgehoben.

Ein hohes Risiko wurde für „Other Bias“ eingestuft, da zunächst Mehrfachgeborene nicht erwähnt wurden sowie es sich bei der Überdruckbeatmung wahrscheinlich um eine mechanische Beatmung handelt und nicht wie beschrieben um die INSURE-Methode bzw. eine Mischung aus beiden.

*Heidarzadeh 2013*⁸⁰

Es finden sich keine Informationen zur Randomisierung und Zuteilung der beiden Gruppen in der Studie von Heidarzadeh et al., weshalb diese zwei Punkte als unklares Risiko evaluiert wurden.

Ebenfalls verhält es sich mit dem Patientenflussdiagramm und primärem Outcome. Hierzu finden sich keine Angaben in der Studie, was die Risk of Bias Ergebnisdaten und selektive Berichterstattung als unklares Risiko beurteilen lässt. Da in dieser Studie ebenfalls keine Mehrlingsgeburten beachtet wurden, ist der Punkt „Other Bias“ als unklares Risiko eingeschätzt worden.

*Jena 2019*⁸¹

Die Studie von Jena et al. enthält keine Informationen zur Randomisierung und Zuteilung beider Gruppen, weswegen ein unklares Risiko eingeschätzt wurde.

Der Punkt „Incomplete outcome data“ ist als geringes Risiko eingeschätzt worden, da ausgeschlossene Daten in Abbildung 1 im Patientenfluss der Studie erklärt wurden.

Die selektive Berichterstattung wurde als unklar beurteilt, da die primären Endpunkte nicht patientenzentriert sind. Bei dem primären Outcome handelt es sich nicht um die Bronchopulmonale Dysplasie oder Tod, sondern um die Beatmungsnotwendigkeit in den ersten 72 Stunden nach der Geburt. Die Bronchopulmonale Dysplasie oder Tod werden als sekundäres Outcome definiert.

Da keine Mehrlingsgeburten beachtet wurden, wurde der Punkt „Other Bias“ als unklar eingeschätzt.

*Kanmaz 2013*⁸²

Die Randomisierung wird in der Studie von Kanmaz et al. nicht dargestellt, bei der Zuteilung wurden nummerierte, versiegelte und undurchsichtige Umschläge verwendet. Die Randomisierung wurde deshalb als unklares und die Zuteilung als geringes Risiko eingeschätzt.

Ausgeschlossene Daten bzw. ausgeschlossene Patienten wurden in Abbildung eins im Patientenfluss der Studie detailliert erklärt. Bei der selektiven Berichterstattung wird die Bronchopulmonale Dysplasie im Text als sekundäres Outcome definiert, in Tabelle drei jedoch als primäres Outcome, weshalb davon auszugehen ist, dass die Bronchopulmonale Dysplasie als primäres Outcome vordefiniert wurde. „Incomplete outcome data“ und „Selective reporting“ wurden deshalb als ein geringes Risiko eingestuft.

Da Mehrlingsgeburten keine besondere Rücksicht in dieser Studie finden, wurde bei „Other Bias“ ein unklares Risiko geschätzt.

*Kribs 2015*⁸³

Kribs et al. beschreibt die Randomisierung in ihrer Studie, dass diese durch einen unabhängigen Statistiker im Verhältnis 1:1 mit variabler Blockgrößen entworfen wurde und die Zuteilung mithilfe nummerierter, undurchsichtiger und versiegelter Umschläge erfolgte. Ebenfalls ist der Patientenfluss in Abbildung eins in dieser Studie erklärt. Ausgeschlossene Patienten und somit ausgeschlossene Daten wurden hinreichend dargestellt.

Zudem wurde sich an das Studienprotokoll gehalten und alle primären und sekundären Outcomes, die vorher festgelegt wurden, finden sich in der Studie wieder.

Des Weiteren wurden Mehrlingsgeburten gesondert betrachtet. Mehrlingsgeborene, die für die Studie aufgenommen wurden, wurden derselben Gruppe eingeteilt.

Es wurde deshalb ein geringes Risiko für „Random sequence generation“, „Allocation concealment“, „Incomplete outcome data“, „Selective reporting“ und „Other Bias“ klassifiziert.

*Li 2016*⁸⁴

Es finden sich keine Informationen zur Randomisierung und Zuteilung der Patienten in die Gruppen in der Studie von Li et al. Ebenfalls fehlen Informationen zum Patientenfluss. Ausgeschlossene Patienten und somit ausgeschlossene Daten werden nicht in der Studie erklärt.

Zudem wurden das primäre und sekundäre Outcome nicht angegeben, einige Outcomes werden lediglich als Outcomes ohne weitere Unterteilung in Tabelle eins zusammengefasst.

Mehrlingsgeburten wurden in dieser Studie nicht gesondert beachtet.

Es wurde deshalb ein unklares Risiko für „Random sequence generation“, „Allocation concealment“, „Incomplete outcome data“, „Selective reporting“ und „Other Bias“ eingestuft.

*Mirnia 2013*⁸⁵

In der Studie von Mirnia et al. finden sich keine Informationen zur Randomisierung und Zuteilung der Patienten in die Gruppen. Ebenfalls fehlen Informationen zum Patientenfluss, ausgeschlossene Patienten und somit ausgeschlossene Daten werden nicht in der Studie erklärt.

Zudem wurden das primäre und sekundäre Outcome nicht angegeben, sie werden als neonatale Komplikationen ohne weitere Unterteilung in Tabelle drei zusammengefasst.

Mehrlingsgeburten wurden in dieser Studie nicht gesondert beachtet.

Es wurde deshalb ein unklares Risiko für „Random sequence generation“, „Allocation concealment“, „Incomplete outcome data“, „Selective reporting“ und „Other Bias“ eingestuft.

*Mohammadizadeh 2015*⁸⁶

Mohammadizadeh et al. beschreiben in ihrer Studie nicht die Randomisierung, jedoch die Aufteilung der Frühgeborenen in beide Gruppen. Dazu wurden Karten in fortlaufend, nummerierten, undurchsichtigen und versiegelten Umschlägen verwendet. Für die fehlenden Informationen der Randomisierung, wurde für „Random sequence generation“ ein unklares Risiko geschätzt und für „Allocation concealment“ ein niedriges Risiko.

Der Ein- und Ausschluss von den Teilnehmern ist im Patientenfluss in Abbildung eins der Studie ausführlich erklärt, weshalb hier ein geringes Risiko eingestuft wurde.

Primäre und sekundäre Outcomes werden in der Studie erwähnt und in Tabelle zwei zusammengefasst und ausgewertet, weswegen ein geringes Risiko geschätzt wurde.

Jedoch werden keine Mehrlingsgeburten gesondert betrachtet und es wurde nur ein unklares Risiko beurteilt.

*Mosayebi 2017*⁸⁷

Die Randomisierung in der Studie von Mosayebi et al. ist zu ungenau erklärt, ebenfalls wird nicht auf die Zuteilung der Teilnehmer eingegangen. Die Risk of Bias „Random sequence generation“ und „Allocation concealment“ wurden deshalb mit einem unklaren Risiko bewertet. Ein- und ausgeschlossene Teilnehmer und somit wichtige Daten für die Studie sind im Patientenfluss in Abbildung eins der Studie ausführlich erklärt, weshalb ein geringes Risiko geschätzt wurde.

Primäre und sekundäre Outcomes werden in der Studie erwähnt und in Tabelle zwei zusammengefasst und ausgewertet, weswegen ein geringes Risiko klassifiziert wurde.

Zudem werden Mehrlingsschwangerschaften gesondert betrachtet, hierfür wurde ein geringes Risiko eingestuft.

*Pareek 2021*⁸⁸

Die Studie von Pareek et al. gibt Auskunft über die Surfactant-Gabe sowohl in der LISA- als auch in der InSurE-Gruppe, ebenso finden sich Informationen über die Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektives sowie der Diagnosestellung RDS.

Allerdings wird sowohl weder auf die Randomisierung als auch auf die Zuteilung der Patienten in den jeweiligen Gruppen eingegangen, weshalb beide Bias-Domäne als unklar eingestuft wurden.

Zudem ist der Patientenfluss lückenhaft. Von den 759 Frühgeborenen werden nur 92 Säuglinge auf ihre Studieneignung hin untersucht und 40 in die Studie aufgenommen. Der Ausschluss der 667 Neugeborenen wird nicht erklärt oder dargestellt, weshalb dieses Bias als hohes Risiko gewertet wurde.

Primäre und sekundäre Outcomes werden im Text erwähnt und die Ergebnisse in einer Tabelle dargestellt, diese Bias-Domäne wurde als geringes Risiko eingestuft.

Mehrlingsgeburten werden nicht erwähnt und somit als unklares Risiko eingeschätzt.

*Sabzehei 2021*⁸⁹

Diese Studie beschreibt die Tensid-Gabe von 200 mg/kg Curosurf sowohl in der LISA- als auch in der Kontrollgruppe. Ebenso werden der Sequenzierungsprozess als auch die Zuteilungsüberwachung beschrieben. Die Randomisierung erfolgt computergeneriert mit einer Zufallszahlentabelle von Kendall und Smith mit „einer permutierten Block-Randomisierungsmethode (mit Blockgrößen von vier oder sechs und einem Zuteilungsverhältnis von 1:1)⁸⁹ durch einen unabhängigen Statistiker und die Zuteilung mithilfe versiegelter und undurchsichtiger Umschläge.

Der Studienfluss der ein- und ausgeschlossenen Patienten ist detailliert und lückenlos tabellarisch anhand eines Flussdiagrammes dargestellt und die primären und sekundären

Outcomes werden beschrieben und ausgewertet. Die Bias-Domänen Sequenzierungsprozess, Zuteilungsüberwachung, unvollständige Ergebnisdaten und selektive Berichterstattung wurden deshalb als geringes Risiko bewertet.

Zwillinge werden zwar für die LISA- als auch der Kontrollgruppe separat aufgelistet, aber es wird nicht weiter auf diese eingegangen, wie z.B. wie die Aufteilung der jeweiligen Zwillinge erfolgt. Hierfür wurde deshalb ein hohes Risiko gewertet.

*Yang 2020*⁹⁰

In der Studie von Yang et al. finden sich keine Informationen zur Randomisierung und Zuteilung der Patienten in die Gruppen. Hierfür wurde für „Random sequence generation“ und „Allocation concealment“ ein unklares Risiko geschätzt.

Das Risk of Bias „Incomplete outcome data“ wurde mit einem geringen Risiko eingestuft, da die ein- und ausgeschlossenen Patienten und die somit ausgeschlossenen Daten im Patientenfluss in Abbildung eins der Studie ausführlich dargestellt werden.

Zudem wurden das primäre und sekundäre Outcome nicht angegeben, sie werden lediglich als schwere Komplikationen ohne weitere Unterteilung in Tabelle zwei zusammengefasst und es wurde hier ein unklares Risiko beurteilt.

Ebenfalls als unklares Risiko ist das Risk of Bias „Other Bias“, weil nicht auf Mehrlingsgeburten eingegangen wird.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Anand 2022	?	+	-	-	+	+	-
Bao 2016	?	?	-	-	?	?	?
Boskabadi 2019	?	?	-	-	?	?	?
Choupani 2018	?	?	-	-	?	-	?
Göpel 2011	+	+	-	-	+	-	-
Gupta 2020	+	+	-	-	+	+	?
Halim 2019	+	-	-	-	-	-	-
Han 2020	?	+	-	-	-	?	-
Heidarzadeh 2013	?	?	-	-	?	?	?
Jena 2019	?	?	-	-	+	?	?
Kanmaz 2013	?	+	-	-	+	+	?
Kribs 2015	+	+	-	-	+	+	+
Li 2016	?	?	-	-	?	?	?
Mirnia 2013	?	?	-	-	?	?	?
Mohammadzadeh 2015	?	+	-	-	+	+	?
Mosayebi 2017	?	?	-	-	+	+	+
Pareek 2021	?	?	-	-	-	+	?
Sabzehei 2021	+	+	-	-	+	+	-
Yang 2020	?	?	-	-	+	?	?

Legende:  geringes Risiko  hohes Risiko  unklares Risiko

Abbildung 8: Zusammenfassung des Verzerrungspotentials (Risk of bias) bzw. des Risikos - Beurteilung zu jedem Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Studien ⁵⁵

4.5. Ergebnisse zur Auswertung der Metaanalyse

Die Metaanalyse wurde für den primären zusammengesetzten Endpunkt Bronchopulmonale Dysplasie und Mortalität durchgeführt. Die Ergebnisse hierzu finden sich in Abbildung neun. Abbildung zehn stellt die zusammengefassten Ergebnisse des sekundären Outcomes zu den unerwünschten Ereignissen dar.

Die Beatmungsmethode mit LISA wird als gewichtete mittlere Differenz im Vergleich zur Beatmungsmethode mit einem Tubus auf der horizontalen Linie dargestellt. Jede einzelne Studie wird durch ein Quadrat markiert und umso größer das Quadrat ist, desto größer ist die statistische Aussagekraft der einzelnen Studie. Die jeweils eingeschlossenen Studien weisen eine unterschiedliche Aussagekraft auf.

Die vertikale Linie stellt dabei „die Kein-Effekt-Linie“⁹¹ dar, es besteht somit hier kein Effekt auf die Interventionsgruppe LISA. Jedes Quadrat wird von der horizontalen Linie durchquert, welches den Konfidenzintervall (95 % Konfidenzintervall (KI)) bzw. die Streubreite darstellt. Schneidet nun das Konfidenzintervall die vertikale Linie, besteht, statistisch gesehen, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmethoden. Das Gesamtergebnis wird als Raute unterhalb der letzten Studie abgebildet und stellt als „random-effect Modell“ die quantitative Synthese aller eingeschlossenen Studien^{50,91} dar.

I^2 ist ein Maß für die Heterogenität. Heterogenität besteht, wenn zwischen den Studien Unterschiede herrschen, wie zum Beispiel unterschiedliche Populationen, Messmethoden oder Interventionen. Sie sind dann nicht mehr ähnlich bzw. homogen. Ein I^2 -Wert von null % bedeutet, dass Variabilität in den Studien auf Zufallsschwankungen zurückzuführen ist. 100 % hingegen bedeuten, dass die Variabilität durch die Unterschiede in den Studien zu erklären ist⁹¹.

Das Cochrane Handbuch hat die Heterogenität dabei wie folgt unterteilt, um das Ergebnis besser interpretieren zu können:

- 0 % bis 40 %: möglicherweise nicht wichtig,
- 30 % bis 60 %: kann eine mäßige Heterogenität darstellen,
- 50 % bis 90 %: kann erhebliche Heterogenität darstellen,
- 75 % bis 100 %: erhebliche Heterogenität⁵⁰.

Bei dem Risk Ratio handelt es sich um das relative Risiko. „Das relative Risiko in einer Therapiestudie bezeichnet das Verhältnis zwischen dem Risiko in der experimentellen Gruppe und dem Risiko in der Kontrollgruppe. Ein relatives Risiko von 1 bedeutet, dass zwischen den

Vergleichsgruppen kein Unterschied besteht“⁹². „Bei ungünstigen Ereignissen zeigt ein RR < 1, dass die experimentelle Intervention wirksam ist, um das Auftreten von ungünstigen Ereignissen zu senken.“⁹²

Bronchopulmonale Dysplasie und Mortalität kombiniert

Alle Studien schneiden die vertikale Linie, ausgenommen die Studie von Jena⁸¹.

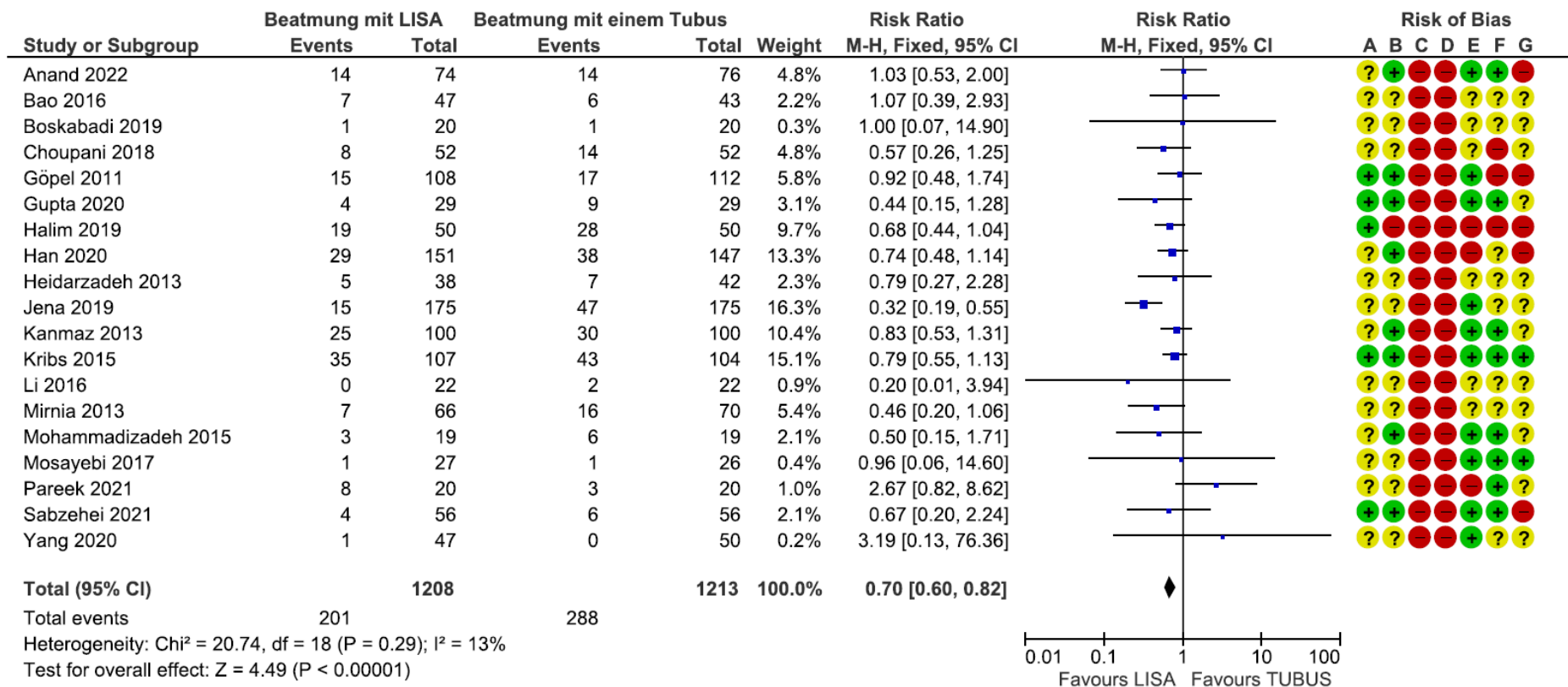
Somit herrscht, statistisch gesehen, kein signifikanter Unterschied jeder einzelnen Studie zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das Auftreten von Bronchopulmonale Dysplasie und Mortalität kombiniert nach Surfactant-Gabe mit der jeweiligen Behandlungsmethode.

Jena⁸¹ konnte laut der Metaanalyse einen signifikanten Unterschied zugunsten der Beatmungsmethode LISA verdeutlichen. Bei 175 Teilnehmern in der Interventionsgruppe gab es 15 verstorbene bzw. erkrankte Frühgeborene und bei 175 Patienten in der Kontrollgruppe gab es 47 verstorbene bzw. erkrankte Frühgeborene.

Die durchgeführte Metaanalyse zeigt ein Risk Ratio von 0,70 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,60 bis 0,82⁹².

Dies bedeutet, dass das Risiko hinsichtlich LISA ein positives Ereignis zu erzielen um den Faktor 0,70 höher ist^{93,94}.

I^2 , also die Heterogenität, liegt bei 13 % und ist somit laut dem Cochrane Handbuch „möglicherweise nicht wichtig“⁵⁰. Li 2016⁸⁴ und Yang 2020⁹⁰ zeigen gegensätzlich große Effekte. Das Risk Ratio liegt hier bei 0,20 zu 3,19. „Die Überlappung der Behandlungseffekte ist bei den meisten Studien gegeben und am“⁹³ größten bei Li 2016⁸⁴ und Yang 2020⁹⁰, was den niedrigen I^2 -Wert erklären lässt^{93,94}.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 9: Forest Plot: Beatmung mit LISA vs. Beatmung mit einem Tubus, Outcome: Mortalität und Bronchopulmonale Dysplasie kombiniert ⁵⁵

CI	confidence interval, Konfidenzintervall; "Bereich, in dem der „wahre“ Wert einer Messung mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit erwartet werden kann (üblicherweise 95%-Konfidenzintervall). Die Breite des Konfidenzintervalls hängt u. a. von der Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten ab und wird mit zunehmender Patientenzahl enger, d. h. die Effektgröße kann präziser geschätzt werden." ⁹²
Dichotomie	weisen nur zwei Alternativen auf, hier: LISA zu Tubus ⁹²
I ²	Heterogenität; wie verschieden sind die eingeschlossenen Studien; ein kleiner I ² -Wert bedeutet eine kleine Heterogenität ⁹²
M-H	Mantel-Haenszel-Methoden; statistische Methode ⁵⁰
Random effects model	"Statistisches Modell zur Berechnung zusammengefasster Ergebnisse" ⁹²
Risk Ratio	Relatives Risiko; "Verhältnis zwischen dem Risiko in der experimentellen Gruppe und dem Risiko in der Kontrollgruppe" ⁹²

Sekundärer Outcome zu den unerwünschten Ereignissen

Jede Studie hat mindestens einen Punkt der acht sekundären Outcomes Bronchopulmonale Dysplasie, Pneumothorax, pulmonale Hämorrhagie, intraventrikuläre Hämorrhagie III/IV, Retinopathie, nekrotisierende Enterokolitis, persistierender Ductus arteriosus oder periventrikuläre Leukomalazie untersucht. Die Ergebnisse hierzu wurden zusammengefasst und analysiert.

Lediglich Göpel ⁵⁹ und Kribs ⁸³ haben alle acht sekundären Endpunkte untersucht und tabellarisch aufgenommen.

Alle Studien schneiden die vertikale Linie, ausgenommen die Studien von Jena ⁸¹, Kanmaz ⁸², Pareek ⁸⁸ und Sabzehei ⁸⁹.

Somit herrscht, statistisch gesehen, kein signifikanter Unterschied jeder einzelnen Studie zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das Auftreten von den sekundären Outcomes zu den unerwünschten Ereignissen nach Surfactant-Gabe mit der jeweiligen Behandlungsmethode.

Jena ⁸¹ konnte laut der Metaanalyse einen signifikanten Unterschied zugunsten der Beatmungsmethode LISA verdeutlichen. Bei 175 Teilnehmern in der Interventionsgruppe gab es 21 betroffene Patienten und bei 175 Patienten in der Kontrollgruppe gab es 52 betroffene Frühgeborene.

Kanmaz ⁸² konnte laut der Metaanalyse einen signifikanten Unterschied zugunsten der Beatmungsmethode LISA verdeutlichen. Bei 100 Teilnehmern in der Interventionsgruppe gab es 67 Frühgeborene und bei 100 Patienten in der Kontrollgruppe gab es 92 betroffene Frühgeborene.

Pareek ⁸⁸ konnte laut der Metaanalyse einen signifikanten Unterschied zugunsten der Beatmungsmethode TUBUS verdeutlichen. Bei 20 Teilnehmern in der Interventionsgruppe gab es 19 Frühgeborene und bei 20 Patienten in der Kontrollgruppe gab es 7 betroffene Frühgeborene.

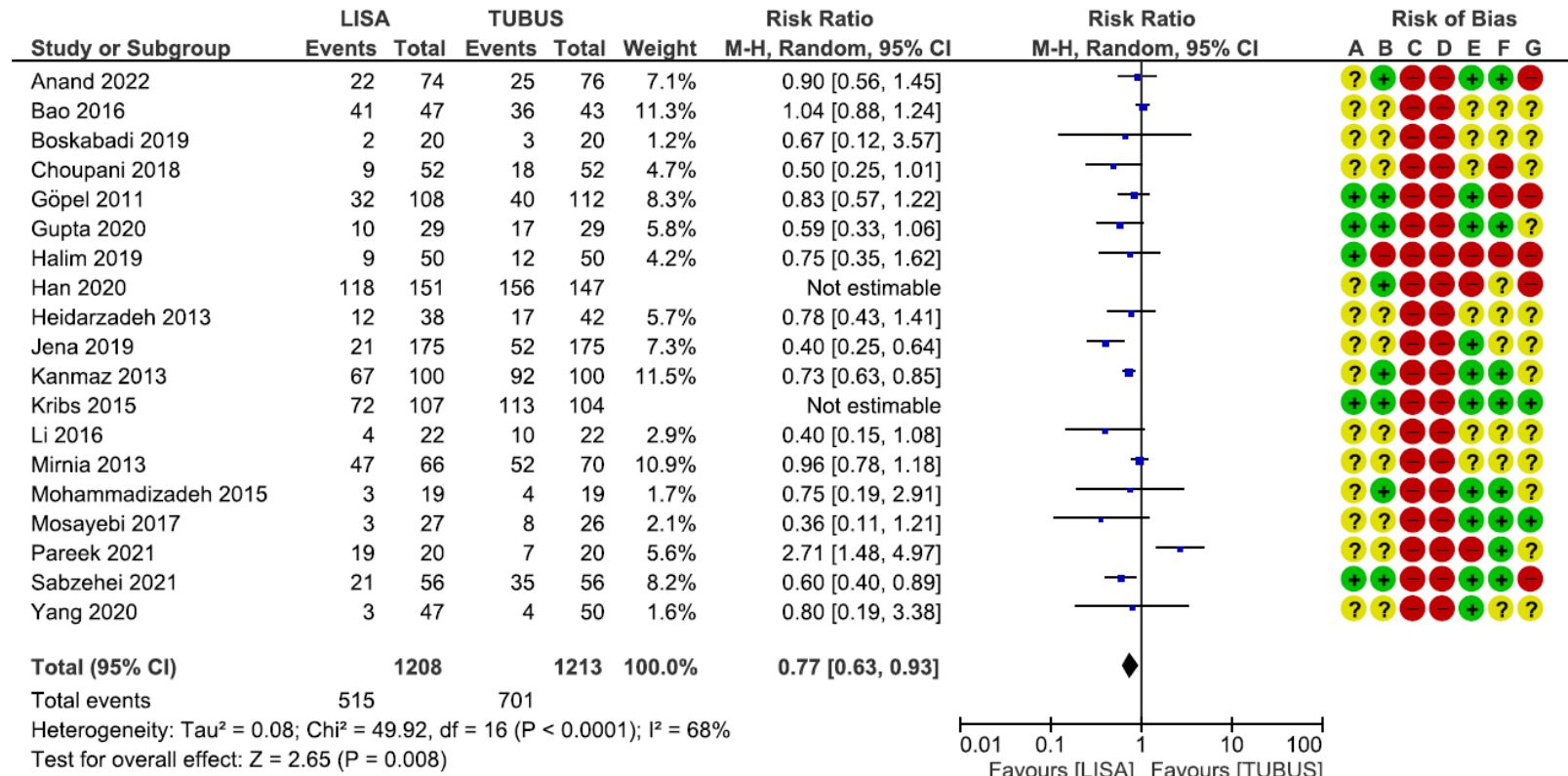
Sabzehei ⁸⁹ konnte laut der Metaanalyse einen signifikanten Unterschied zugunsten der Beatmungsmethode LISA verdeutlichen. Bei 56 Teilnehmern in der Interventionsgruppe gab es 21 Frühgeborene und bei 56 Patienten in der Kontrollgruppe gab es 35 betroffene Frühgeborene.

Die durchgeführte Metaanalyse zeigt ein Risk Ratio von 0,77 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,63 bis 0,93 ⁹².

Dies bedeutet, dass das Risiko hinsichtlich LISA ein positives Ereignis zu erzielen um den Faktor 0,77 höher ist ^{93,94}.

I^2 , also die Heterogenität, liegt bei 68 % und kann somit laut dem Cochrane Handbuch „erhebliche Heterogenität darstellen“ ⁵⁰. Mosayebi 2017 ⁸⁷ und Pareek 2021 ⁸⁸ zeigen

gegensätzlich große Effekte. Das Risk Ratio liegt hier bei 0,36 zu 2,71. „Die Überlappung der Behandlungseffekte ist bei den meisten Studien gegeben und am“⁹³ geringsten bei Mosayebi 2017⁸⁷ und Pareek 2021⁸⁸, was den relativ hohen I²-Wert erklären lässt^{93,94}.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 10: Forest Plot: Beatmung mit LISA vs. Beatmung mit einem Tubus, Outcome: sekundäre Outcomes zu den unerwünschten Ereignissen

CI	confidence interval, Konfidenzintervall; "Bereich, in dem der „wahre“ Wert einer Messung mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit erwartet werden kann (üblicherweise 95%-Konfidenzintervall). Die Breite des Konfidenzintervalls hängt u. a. von der Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten ab und wird mit zunehmender Patientenzahl enger, d. h. die Effektgröße kann präziser geschätzt werden." ⁹²
Dichotomie	weisen nur zwei Alternativen auf, hier: LISA zu Tubus ⁹²
I ²	Heterogenität; wie verschieden sind die eingeschlossenen Studien; ein kleiner I ² -Wert bedeutet eine kleine Heterogenität ⁹²
M-H	Mantel-Haenszel-Methoden; statistische Methode ⁵⁰
Random effects model	"Statistisches Modell zur Berechnung zusammengefasster Ergebnisse" ⁹²
Risk Ratio	Relatives Risiko; "Verhältnis zwischen dem Risiko in der experimentellen Gruppe und dem Risiko in der Kontrollgruppe" ⁹²

4.6. Zusammenfassung der Studienqualitäten

Abbildung elf zeigt die prozentuale Zusammenfassung der Studienqualitäten der 19 eingeschlossenen Studien.

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Studien im Gesamten überwiegend ein unklares Verzerrungspotential aufweisen. Insgesamt lassen die meisten Studien in ihrer Qualität ein unpräzises bis sogar teilweise schlechtes Bild im Ablauf der Studiendarstellung darstellen.

Bao ⁷⁵, Boskabadi ⁷⁶, Choupani ⁷⁷, Heidarzadeh ⁸⁰, Jena ⁸¹, Li ⁸⁴, Mirnia ⁸⁵ und Yang ⁹⁰ gehen in ihren Studien gar nicht auf die fünf verschiedenen Bias-Domänen ein.

Besonders hervorzuheben ist die Studie von Kribs ⁸³, die, abgesehen von der Verblindung der Teilnehmer, des Personals und der Ergebnisse, eine hohe Qualität der Studie aufweist.

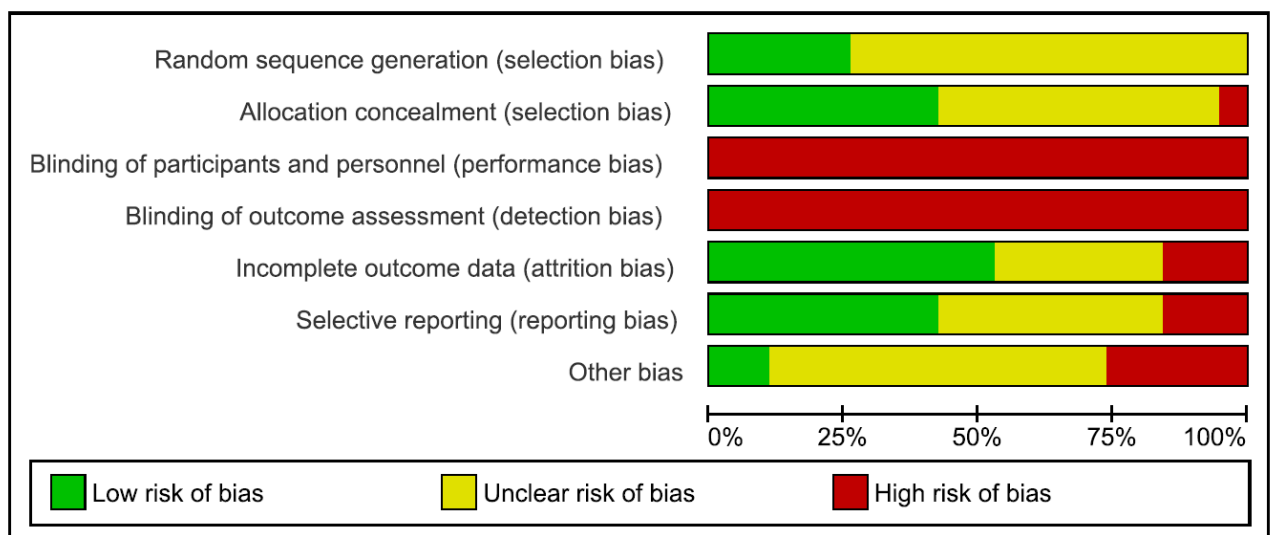


Abbildung 11: Grafik zum Verzerrungspotential (Risk of bias) - Beurteilung zu jedem Verzerrungspotenzial (angegeben als Prozentsatz aller eingeschlossenen Studien) ⁵⁵

4.7. Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Gesamten sind die Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Metaanalyse in Bezug auf die Bronchopulmonale Dysplasie und Mortalität als kombinierten Endpunkt als auch auf die Zahlen des sekundären Outcomes Bronchopulmonale Dysplasie, Pneumothorax, pulmonale Hämorrhagie, intraventrikuläre Hämorrhagie III/IV, Retinopathie, nekrotisierende Enterokolitis, persistierender Ductus arteriosus und periventrikuläre Leukomalazie kritisch zu betrachten.

Zwar konnte Jena ⁸¹ hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Bronchopulmonale Dysplasie und Mortalität einen signifikanten Unterschied zugunsten der Beatmungsmethode LISA verdeutlichen, jedoch spielt das Geburtsalter bei der Entwicklung der Bronchopulmonalen Dysplasie, Mortalität und bei der Entwicklung der verschiedenen Organe eine ebenso, wenn nicht, eine noch viele größere Wichtigkeit. Ebenso verhält es sich bei Jena ⁸¹, Kanmaz⁸², Pareek⁸⁸ und Sabzehei ⁸⁹ bezüglich des sekundären Endpunktes zu den unerwünschten Ereignissen. Denn umso früher ein Frühgeborenes geboren wird, desto unreifer sind dessen Organe und die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt im Vergleich zu einem Frühgeborenen, welches später geboren wird.

Die frühgeborenen Säuglinge beider Gruppen in den Studien von Mosayebi ⁸⁷ und Yang ⁹⁰ weisen im Durchschnitt eine Schwangerschaftsdauer von über 30 Schwangerschaftswochen auf und in beiden Gruppen gibt es fast keine Säuglinge mit Komplikationen wie z. B. Bronchopulmonale Dysplasie, Tod, Pneumothorax, intraventrikuläre Hämorrhagie III/IV, Retinopathie oder nekrotisierender Enterokolitis.

Andere Studien haben Frühgeborene mit einer Schwangerschaftsdauer von deutlich unter 30 Schwangerschaftswochen und haben höhere Zahlen bei den primären und sekundären Outcomes, wie zum Beispiel die Studie von Kribs ⁸³, die eine durchschnittliche Schwangerschaftsdauer von 26 Schwangerschaftswochen vorweist.

Zudem wurden die Ergebnisse des sekundären Outcomes zu den unerwünschten Ereignissen zusammengefasst und nur die Studien von Göpel ⁵⁹ und Kribs ⁸³ haben alle Aspekte dabei untersucht.

5. Diskussion

Die vorliegende systemische Übersichtsarbeit thematisiert die Frage, ob eine Surfactant-Therapie mit LISA gegenüber einer Surfactant-Therapie mit INSURE und MV die Bronchopulmonale Dysplasie und die Mortalität kombiniert senkt.

Hierzu wurde die Kontrollgruppe zusammengefasst als Beatmung mit einem Tubus, da die Studienanzahl sonst zu gering gewesen wäre, um einen guten Vergleich herstellen zu können.

Die Literaturrecherche hat 19 Studien zu der oben gestellten Frage ergeben. Dabei zeigt die Auswertung, dass LISA im Vergleich zu einer Beatmung mit einem Tubus deutlich bessere Ergebnisse erzielt hinsichtlich Bronchopulmonale Dysplasie und Mortalität kombiniert sowie den sekundären Endergebnissen Bronchopulmonale Dysplasie, Pneumothorax, pulmonale Hämorrhagie, intraventrikuläre Hämorrhagie III/IV, Retinopathie, nekrotisierende Enterokolitis, persistierender Ductus arteriosus und periventrikuläre Leukomalazie.

Hierfür wird diese Diskussion in zwei Abschnitte unterteilt, um die Ergebnisse besser und differenzierter betrachten zu können.

5.1. Diskussion der Methodik

Abbildung acht zeigt eine Zusammenfassung des Verzerrungspotentials aller Studien unterteilt in die sieben Bias-Domäne. Es ist deutlich zu erkennen, dass der größte Teil der Studien ein unklares Risiko vorweist. Hierzu waren keine Informationen aus den einzelnen Studien zu entnehmen oder es ist schlichtweg in der Studie nicht auf diese Bias-Domäne eingegangen worden.

Sehr auffällig ist zudem, dass die Randomisierung und die Zuteilungsüberwachung nur in vier Studien (Göpel 2011 ⁵⁹, Gupta 2020 ⁷⁸, Kribs 2015 ⁸³, Sabzehei 2021 ⁸⁹) ausführlich erklärt wurden. Eine Studie (Halim 2019 ⁶⁰) hat die Randomisierung dargestellt, jedoch bewusst die Zuteilungsüberwachung missachtet.

Bei der Zuteilungsüberwachung konnten nur aus acht Studien (Anand 2022 ⁷⁴, Göpel 2011 ⁵⁹, Gupta 2020 ⁷⁸, Han 2020 ⁷⁹, Kanmaz 2013 ⁸², Kribs 2015 ⁸³, Mohammadzadeh 2015 ⁸⁶, Sabzehei 2021 ⁸⁹) Informationen entnommen werden

Keine Studie konnte eine Verblindung der Teilnehmer, des Personals und schließlich der Ergebnisse vornehmen.

Auch, wenn eine Verblindung während der Studienaufführung nicht möglich war, sollte in zukünftigen Studien versucht werden, diese durchzuführen, damit die Ergebnisse noch aussagekräftiger werden.

Informationen zum Patientenfluss bzw. der Patienteneinteilung fanden sich nur in zehn Studien (Anand 2022⁷⁴, Göpel 2011⁵⁹, Gupta 2020⁷⁸, Jena 2019⁸¹, Kanmaz 2013⁸², Kribs 2015⁸³, Mohammadzadeh 2015⁸⁶, Mosayebi 2017⁸⁷, Sabzehei 2021⁸⁹, Yang 2020⁹⁰).

Bei der selektiven Berichterstattung haben sich nur acht Studien (Anand 2022⁷⁴, Gupta 2020⁷⁸, Kanmaz 2013⁸², Kribs 2015⁸³, Mohammadzadeh⁸⁶, Mosayebi 2017⁸⁷, Pareek 2021⁸⁸, Sabzehei 2021⁸⁹) an ihre vorher definierten Endpunkte bzw. Outcomes gehalten bzw. diese angegeben.

Die Studie von Halim 2019⁶⁰ zeigt hinsichtlich der Bias-Domänen größtenteils ein hohes Verzerrungspotentials und die Ergebnisse sollten im Besonderen betrachtet werden bzw. aufgrund des schlechten Studiendesigns und der Darstellung des Ablaufs sollte darüber nachgedacht werden, die Ergebnisse dieser Studie nicht zu verwenden, da diese die Ergebnisse im Gesamten verfälschen könnten.

Dies gilt ebenso für die Studie von Han⁷⁹, da der Patientenfluss unvollständig ist. Bei der bewussten Vorenthaltung von Daten im Patientenfluss, kommt es auch hier zu Verfälschungen in den Daten und demzufolge auch zu einer Verfälschung der Ergebnisse der Studie, die folglich keine klare Aussage treffen kann.

Besonders hervorzuheben ist im Vergleich dazu eine Studie. In der Studie vom Kribs 2015⁸³ wird auf alle Bias-Domäne eingegangen. Die Randomisierung und die Verblindung der Einteilung werden erklärt und ausführlich dargestellt. Fehlende Daten werden erklärt bzw. nicht zugelassen und es wurde an das vorher festgelegte Studienprotokoll gehalten.

Zudem wird nur in dieser Studie erklärt, dass eine Verblindung der Teilnehmer und des Personals und somit eine Verblindung der Ergebnisse nicht möglich war.

Ebenso werden auf Zwillinge geachtet. Nur in einer weiteren Studie (Mosayebi 2017⁸⁷) finden Zwillinge besondere Beachtung.

Betrachtet man alle Studien im Ganzen, fällt auf, dass die Farben rot und gelb sehr präsent sind, also die meisten Studien ein hohes und unklares Verzerrungspotentials vorweisen. Zukünftige Studien sollten auf eine bessere Durchführbarkeit und Dokumentation in den Studien achten.

Hier stellt sich die Frage, ob sich die Ergebnisse verändern würden und ob die Entscheidung für eine Surfactant-Gabe-Methode erleichtert werden könnte bzw. wie Surfactant einheitlich in Krankenhäusern verabreicht werden sollte.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

Der wichtigste primäre Endpunkt ist das Outcome, welches die Bronchopulmonale Dysplasie und die Mortalität kombiniert betrachtet. Hierbei ergibt sich eine Heterogenität von 13 % in der Auswertung, die auf die unterschiedlichen Studienqualitäten hinweist, die jedoch laut dem Cochrane Handbuch möglicherweise nicht wichtig sind ⁵⁰. Aufgrund dessen sind dieses Ergebnis sowie das Ergebnis, das die Behandlungsmethode LISA ein positiveres Ereignis um ein 0,70-faches erzielt, als nicht kritisch zu betrachten.

Allerdings haben die wenigsten Studien die Entwicklung der Bronchopulmonalen Dysplasie, des Pneumothoraxes, der pulmonalen Hämorrhagie, der intraventrikulären Hämorrhagie III/IV, der Retinopathie, der nekrotisierenden Enterokolitis, des persistierenden Ductus arteriosus oder der periventrikulären Leukomalazie untersucht. Zum Beispiel haben Mohammadizadeh ⁸⁶ nur die intraventrikulärer Hämorrhagie III/IV, Gupta ⁷⁸ die intraventrikulärer Hämorrhagie III/IV sowie den persistierender Ductus arteriosus oder Boskabadi ⁷⁶ die pulmonale Hämorrhagie sowie die intraventrikuläre Hämorrhagie III/IV untersucht. Nur Göpel ⁵⁹ und Kribs ⁸³ haben alle acht Aspekte in ihren Studien aufgezählt. Diese Variabilität spiegelt sich in der großen Heterogenität von 68 % wider.

Aufgrund dieser Variabilität hinsichtlich der unterschiedlichen Ergebnisse jeder einzelnen Studie zu den unerwünschten Ereignissen wurden die einzelnen Resultate zusammengefasst und als eine Metaanalyse dargestellt.

Die Auswertung der Metaanalyse zeigt, dass die Behandlungsmethode LISA ein positiveres Ereignis um ein 0,77-faches erzielt. Dieses Ergebnis sollte jedoch aufgrund der hohen Heterogenität als kritisch betrachtet werden.

All diese in dieser systemischen Übersichtsarbeit definierten primären und sekundären Endergebnisse sind abhängig vom Zeitpunkt der Geburt des Frühgeborenen.

Umso jünger ein Frühgeborenes ist bzw., umso früher es geboren wird, sind die Organe dieses Frühgeborenen unreifer in ihrer Entwicklung als ein Frühgeborenes, welches später geboren wird. Dies könnte auch für die Überlebenswahrscheinlichkeit gelten. Denn umso früher ein

Frühgeborenes geboren wird, desto niedriger ist die Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber eines später geborenen Frühgeborenen.

Hierzu eignen sich die Studien von Mosayebi ⁸⁷, Yang ⁹⁰ und Kribs ⁸³.

Mosayebi ⁸⁷ und Yang ⁹⁰ weisen im Durchschnitt eine Schwangerschaftsdauer von über 30 Schwangerschaftswochen auf und bei beiden finden sich wenige Säuglinge mit z. B. Bronchopulmonale Dysplasie, Tod, Pneumothorax, intraventrikuläre Hämorrhagie III/IV, Retinopathie oder nekrotisierender Enterokolitis.

Die Studie von Kribs ⁸³ hingegen arbeitet mit Säuglingen, die eine durchschnittliche Schwangerschaftsdauer von 26 Schwangerschaftswochen haben.

Um diese Aussage besser untersuchen zu können, wäre es sinnvoll die Teilnehmer in Untergruppen aufzuteilen und diese Untergruppen einzeln zu betrachten und auszuwerten.

Eine Unterteilung in die verschiedenen Untergruppen könnte z.B. nach Schwangerschaftswochen

- „Sehr früh: < 28 Wochen,
- Sehr früh: 28 bis 31 6/7 Schwangerschaftswochen,
- Mäßig bis späte Frühgeburt: 32 bis < 36 6/7 Schwangerschaftswochen“ ⁹⁵.

oder nach Geburtsgewicht

- „< 1000 g: Extrem niedriges Geburtsgewicht,
- 1000 bis 1499 g: Sehr niedriges Geburtsgewicht,
- 1500 bis 2500 g: niedriges Geburtsgewicht“ ⁹⁵.

vorgenommen werden.

5.3. Zusammenfassung der Diskussion

Zusammengefasst sollten die positiven Ergebnisse in dieser Arbeit hinsichtlich LISA mit Vorsicht genossen werden, da die einzelnen Studien z.B. in Bezug auf die Methodik, Unterteilung der Teilnehmer, der Verblindung oder der Ergebnisse noch Bearbeitungsbedarf benötigen.

Zudem weisen zu viele Studie ein hohes und unklares Verzerrungspotential auf. Zukünftige Studien sollten auf bessere Durchführbarkeit und Dokumentation in den Studien achten und insbesondere auch auf das Alter der Teilnehmer und ihre Einteilung achten. Damit könnte eine Entscheidungsfindung für eine Methode der Surfactant-Gabe erleichtert werden.

Ebenso verhält es sich mit dem primären Endpunkt und der sekundären Endpunkte. Hier sollten vollständige und nicht lückenhafte Ergebnisse erzielt werden, um alle Studien in den jeweiligen Metaanalysen aufnehmen zu können und nicht wegen fehlender Angabe entsprechend zu entfernen.

Auch, wenn eine Verblindung während der Studienaufführung nicht möglich war, sollte in zukünftigen Studien versucht werden, diese durchzuführen. Damit könnten die Ergebnisse noch aussagekräftiger werden.

Des Weiteren ist die Tubus-Methode der Kontrollgruppe in dieser systemischen Übersichtsarbeit zusammengefasst. Eine Trennung ist sehr interessant, welche eine größere Anzahl an Studien mit besserer Durchführung fordert.

Es ist jedoch auch zu sagen, dass, umso schmaler ein Tubus oder ein Katheter ist und Frühgeborene weniger beatmet oder sediert werden müssen, es immer vorteilhafter und besser für die Frühgeborenen ist, da die Organe der Frühgeborenen noch sehr unreif und zart sind, weshalb die Surfactant-Gabe mit LISA weiterverfolgt werden sollte.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Dr. Daniela Oesterle. Frühgeburt. <https://www.netdokter.de/schwangerschaft/fruehgeburt/> (accessed Sep 07, 2021).
- 2 Georg Graf von Westphalen, Mitja Kanthak, Sebastian Merz, Dr. Frank Antwerpes. Frühgeburt. <https://flexikon.doccheck.com/de/Fr%C3%BChgeburt> (accessed Sep 07, 2021).
- 3 PD Dr. Anne Hilgendorff. Frühdiagnose schwerer Lungenerkrankung bei Babys. <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/fruhdiagnose-schwerer-lungenerkrankung-bei-babys-7674.php> (accessed Sep 07, 2021).
- 4 Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *Translational Medicine Journal of 2018*; **16**: 36. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1417-7>.
- 5 Isidro, Luna, Ramos-Navarro. Long-term outcomes of preterm infants treated with less invasive surfactant technique (LISA). <https://www.tandfonline.com/doi/epub/10.1080/14767058.2019.1651276?needAccess=true> (accessed Sep 07, 2021).
- 6 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Was sind systematische Übersichten und Meta-Analysen? <https://www.gesundheitsinformation.de/was-sind-systematische-uebersichten-und-meta-analysen.html> (accessed Jun 15, 2021).
- 7 Miranda Cumpston and Jacqueline Chandler. Chapter II: Planning a Cochrane Review. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-ii> (accessed Jun 15, 2021).
- 8 Peinemann F. Impact of systematic reviews of health care interventions on medical decision making in pediatric oncology and hematology] (Thesis in German) 2015: 1–54. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.29434.95686>.
- 9 Jana Neumann. Leitfaden für die Erstellung einer Abschlussarbeit als systematische Übersichtsarbeit. https://www.uni-due.de/imperia/md/content/biwi/aopsy/systematische_uebersichtsarbeit-ao.pdf (accessed Sep 07, 2021).
- 10 Schmucker C, Nothacker M, Möhler R, Kopp I, Meerpohl JJ. Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten: ein Manual für die Leitlinienerstellung. <http://www.cochrane.de/de/review-bewertung-manual> (accessed Sep 07, 2021).
- 11 Berger R, Abele H, Garnier Y, Kuon R, Rath W, Maul H. Frühgeburt: Epidemiologie, Prädiktion und Prävention. *Gynäkologe 2020*; **53**: 331–37. <https://doi.org/10.1007/s00129-020-04584-5>.
- 12 Preterm birth. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (accessed Oct 10, 2020).
- 13 Embryonalentwicklung von Magen-Darm-Trakt und Bronchialsystem. <https://www.lecturio.de/magazin/magendarmtrakt-bronchialsystem/> (accessed Aug 31, 2020).
- 14 Lunge - Anatomie, Aufbau, Histologie, Gefäße und Funktion | Kenhub. <https://www.kenhub.com/de/library/anatomie/lunge> (accessed Aug 31, 2020).
- 15 Atemnotsyndrom des Neugeborenen - Wissen für Mediziner. https://www.amboss.com/de/wissen/Atemnotsyndrom_des_Neugeborenen (accessed Oct 10, 2020).
- 16 Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P, eds. Pädiatrie. Plus DVD mit Videofilmen. Stuttgart: Thieme, 2012, Seite 120 - 121.

- 17 GORTNER L. Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-021I_S2k_Surfactanttherapie_2017-04_01.pdf (accessed Sep 07, 2020).
- 18 Balest.arcangela. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) - Gesundheitsprobleme von Kindern - MSD Manual Ausgabe für Patienten. <https://www.msmanuals.com/de-de/heim/gesundheitsprobleme-von-kindern/lungen-und-atembeschwerden-bei-neugeborenen/bronchopulmonale-dysplasie-bpd> (accessed Sep 07, 2020).
- 19 Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Frühgeburten: Sieben Beatmungsmethoden im Vergleich. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/69976/Fruehgeburten-Sieben-Beatmungsmethoden-im-Vergleich> (accessed Sep 07, 2020).
- 20 Phasen der Lungenentwicklung, Einführung. <http://www.embryology.ch/allemand/rrespiratory/phasen01.html> (accessed Sep 06, 2021).
- 21 Phasen der Lungenentwicklung; Embryonale Phase. <http://www.embryology.ch/allemand/rrespiratory/phasen02.html> (accessed Oct 24, 2020).
- 22 Phasen der Lungenentwicklung; Pseudoglanduläre Phase. <http://www.embryology.ch/allemand/rrespiratory/phasen03.html> (accessed Oct 24, 2020).
- 23 Phasen der Lungenentwicklung; Kanalikuläre Phase. <http://www.embryology.ch/allemand/rrespiratory/phasen04.html> (accessed Oct 24, 2020).
- 24 Phasen der Lungenentwicklung; Sakkuläre Phase. <http://www.embryology.ch/allemand/rrespiratory/phasen05.html> (accessed Oct 24, 2020).
- 25 Phasen der Lungenentwicklung; Alveoläre Phase. <http://www.embryology.ch/allemand/rrespiratory/phasen06.html> (accessed Oct 24, 2020).
- 26 Balest.arcangela. Atemnotsyndrom bei Neugeborenen - Gesundheitsprobleme von Kindern - MSD Manual Ausgabe für Patienten. <https://www.msmanuals.com/de-de/heim/gesundheitsprobleme-von-kindern/lungen-und-atembeschwerden-bei-neugeborenen/atemnotsyndrom-bei-neugeborenen> (accessed Aug 06, 2021).
- 27 Herting E. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD). *Monatsschrift Kinderheilkunde* 5 2013; **161**: 417–24. <https://doi.org/10.1007/s00112-012-2800-8>.
- 28 Thomas W, Speer CP. Bronchopulmonale Dysplasie Frhgeborener. *Monatsschr Kinderheilkd* 2005; **153**: 211–19. <https://doi.org/10.1007/s00112-005-1094-5>.
- 29 McEvoy CT, Aschner JL. The Natural History of Bronchopulmonary Dysplasia: The Case for Primary Prevention. *Clin Perinatol* 2015; **42**: 911–31. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.08.014>.
- 30 Gesundheitsinformation DVf. Bronchopulmonale Dysplasie - Symptome & Behandlung. <https://www.leading-medicine-guide.de/erkrankungen/neugeborene/bronchopulmonale-dysplasie#topics> (accessed Oct 25, 2020).
- 31 Balest.arcangela. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) - Pädiatrie - MSD Manual Profi-Ausgabe. <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/p%C3%A4diatrie/atemwegsprobleme-bei-neugeborenen/bronchopulmonale-dysplasie-bpd> (accessed Oct 25, 2020).
- 32 Speer CP. Surfactantsubstitutionstherapie: Ein entscheidender Durchbruch in der Behandlung des Atemnotsyndroms Frühgeborener. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; **150**: 659–68. <https://doi.org/10.1007/s00112-002-0434-y>.
- 33 Kribs A, Wieg C, Roth B. Noninvasive Surfactant-Applikation (LISA) – Erkenntnisstand 2016. *Neonatologie Scan* 2016; **05**: 197–217. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108267>.
- 34 Mohamed Shai Deepika Wagh Sam Athikarisamy. INSURE (INTubate, SURfactant and Extubate) Method in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A

- Retrospective Study. *J Pediatr Infants* 2021 01 February, 2021; **01 February, 2021**: 32–38.
- 35 Newborn Services Clinical Practice Committee. Surfactant administration in NICU. <https://starship.org.nz/guidelines/surfactant-administration-in-nicu/> (accessed Aug 24, 2021).
 - 36 Services FI. Endotrachealtubusgrößen für Kinder (Alter 1 bis 8 Jahre). <https://www.msmanuals.com/medical-calculators/PediatricETTTubeSize-de.htm> (accessed Aug 24, 2021).
 - 37 Larsen R. Endotracheale Intubation, Larynxmaske und Larynxtubus. © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016: 103–38. https://doi.org/10.1007/978-3-662-50444-4_8.
 - 38 Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; **104**: F655-F659. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316557>.
 - 39 Prof. Dr. Ludwig Gortner (Homburg/Wien, GNPI), Prof. Dr. Egbert Herting. Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-021I_S2k_Surfactanttherapie_2017-04_01-abgelaufen.pdf (accessed Aug 18, 2021).
 - 40 Silahli M, Tekin M. The Comparison of LISA and INSURE techniques in term of neonatal morbidities and mortality among premature infants. *Acta Biomed* 2020; **91**: e2020189. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i4.8845>.
 - 41 Jacqueline Chandler, Miranda Cumpston, James Thomas, Julian PT Higgins, Jonathan J Deeks, Mike J Clarke. Chapter I: Introduction. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-i> (accessed Jun 15, 2021).
 - 42 DocCheck Medical Services GmbH. Systematische Übersichtsarbeit - DocCheck Flexikon. https://flexikon.doccheck.com/de/Systematische_%C3%9Cbersichtsarbeit (accessed Jun 15, 2021).
 - 43 The Cochrane Collaboration. Systematische Übersichtsarbeiten von Cochrane. <https://www.cochrane.de/de/systematische-uebersichtsarbeiten> (accessed Jun 15, 2021).
 - 44 Joanne E McKenzie, Sue E Brennan, Rebecca E Ryan, Hilary J Thomson, Renea V Johnston, James Thomas. Chapter 3: Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-03> (accessed Jun 18, 2021).
 - 45 University Libraries. Systematic Reviews & Other Review Types This guide will help you get started with your next systematic review, scoping review, or other review types.
 - 46 Dr. Dr. med. Frank Peinemann, M.Sc. Beitrag systematischer Übersichtsarbeiten zu klinischen Entscheidungsprozessen am Beispiel der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie Impact of systematic reviews of health care interventions on medical decision making in pediatric oncology and hematology.
 - 47 Carol Lefebvre, Julie Glanville, Simon Briscoe, Anne Littlewood, Chris Marshall, Maria-Inti Metzendorf, Anna Noel-Storr, Tamara Rader, Farhad Shokrane, James Thomas, L. Susan Wieland, on behalf of the Cochrane Information Retrieval Methods Group. Chapter 4: Searching for and selecting studies. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04> (accessed Jun 18, 2021).
 - 48 Tianjing Li, Julian PT Higgins, Jonathan J Deeks. Chapter 5: Collecting data. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-05> (accessed Jun 22, 2021).
 - 49 Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Roy G Elbers, Jonathan AC Sterne. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08> (accessed Jun 24, 2021).

- 50 Jonathan J Deeks, Julian PT Higgins, Douglas G Altman, on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10> (accessed Jul 19, 2021).
- 51 PubMed. About - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/> (accessed Jun 18, 2021).
- 52 Isabelle Boutron, Matthew J Page, Julian PT Higgins, Douglas G Altman, Andreas Lundh, Asbjørn Hróbjartsson, on behalf of the Cochrane Bias Methods Group. Chapter 7: Considering bias and conflicts of interest among the included studies. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-07> (accessed Jun 24, 2021).
- 53 Julian PT Higgins and Sally Green. Table 8.5.d: Criteria for judging risk of bias. https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/table_8_5_d_criteria_for_judging_risk_of_bias_in_the_risk_of.htm (accessed Jun 24, 2021).
- 54 Joanne E McKenzie, Sue E Brennan, Rebecca E Ryan, Hilary J Thomson, Renea V Johnston. Chapter 9: Summarizing study characteristics and preparing for synthesis. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-09> (accessed Jun 25, 2021).
- 55 Core software for Cochrane Reviews. RevMan. <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman> (accessed Jul 19, 2021).
- 56 PubMed. PubMed Advanced Search Builder. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/> (accessed Jun 18, 2021).
- 57 Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; **102**: F17-F23. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310299>.
- 58 Dargaville PA, Kamlin COF, Paoli AG de, et al. The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25-28 weeks gestation. *BMC Pediatr* 2014; **14**: 213. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-213>.
- 59 Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2011; **378**: 1627–34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60986-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60986-0).
- 60 Halim A, Shirazi H, Riaz S, Gul SS, Ali W. Less Invasive Surfactant Administration in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP* 2019; **29**: 226–330. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.03.226>.
- 61 Zhu J, Bao Y, Du L, et al. Less invasive surfactant administration versus endotracheal surfactant instillation followed by limited peak pressure ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome in China: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020; **21**: 516. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04390-3>.
- 62 Benjamin J, Wright CJ. Thin catheter surfactant administration during spontaneous breathing in very low birth weight infants is associated with reduced need for mechanical ventilation. *J Pediatr* 2013; **163**: 923–24. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.049>.
- 63 Göpel W, Kribs A, Härtel C, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr* 2015; **104**: 241–46. <https://doi.org/10.1111/apa.12883>.
- 64 Härtel C, Paul P, Hanke K, et al. Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth. *Sci Rep* 2018; **8**: 8333. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26437-x>.

- 65 Herting E. Less invasive surfactant administration (LISA) - ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. *Early Hum Dev* 2013; **89**: 875–80. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.08.023>.
- 66 Urszula Kaniewska , Ewa Gulczyńska. The influence of the technique of surfactant administration (LISA vs INSURE) on the outcomes of respiratory distress syndrome treatment in preterm infants. *Dev Period Med* 2019; **23(3)**: 163–71.
- 67 Krajewski P, Chudzik A, Strzałko-Głowska B, et al. Surfactant administration without intubation in preterm infants with respiratory distress syndrome--our experiences. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; **28**: 1161–64. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.947571>.
- 68 Langhammer K, Roth B, Kribs A, Göpel W, Kuntz L, Miedaner F. Treatment and outcome data of very low birth weight infants treated with less invasive surfactant administration in comparison to intubation and mechanical ventilation in the clinical setting of a cross-sectional observational multicenter study. *Eur J Pediatr* 2018; **177**: 1207–17. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3179-x>.
- 69 Alkan Ozdemir S. Less invasive surfactant administration in very low birth weight infants: nIPPV or NCPAP? *Eur J Pediatr* 2016; **175**: 1393–880. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2785-8>.
- 70 Dargarville. Multicentre randomised controlled trial of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 29-32 weeks gestation on continuous positive airway pressure. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01853568/full>.
- 71 Su BH. Minimally Invasive Surfactant Therapy Followed by CPAP (MISTCPAP) in Preterm Infants With RDS (MISTCPAP). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01723683> (accessed Jun 24, 2021).
- 72 Mishra A, Joshi A, Londhe A, Deshmukh L. Surfactant administration in preterm babies (28-36 weeks) with respiratory distress syndrome: LISA versus InSurE, an open-label randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2023; **58**: 738–45. <https://doi.org/10.1002/ppul.26246>.
- 73 PRISMA. PRISMA FLOW DIAGRAM. <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram> (accessed Jun 18, 2021).
- 74 Anand R, Nangia S, Kumar G, Mohan MV, Dudeja A. Less invasive surfactant administration via infant feeding tube versus InSurE method in preterm infants: a randomized control trial. *Sci Rep* 2022; **12**: 21955. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23557-3>.
- 75 Bao Y, Zhang G, Wu M, Ma L, Zhu J. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC Pediatr* 2015; **15**: 21. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0342-7>.
- 76 Boskabadi H, Maamouri G, Jomeh R, Zakerihamidi M. Comparative study of the effect of the administration of surfactant through a thin endotracheal catheter into trachea during spontaneous breathing with intubation (intubation-surfactant-extubation method). *J Clin Neonatol* 2019; **8**: 227. https://doi.org/10.4103/jcn.JCN_32_19.
- 77 Choupani R, Mashayekhy G, Hmidi M, Kheiri S, Khalili Dehkordi M. A Comparative Study of the Efficacy of Surfactant Administration through a Thin Intratracheal Catheter and its Administration via an Endotracheal Tube in Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Iranian Journal of Neonatology IJN* 2018; **9**: 33–40. <https://doi.org/10.22038/ijn.2018.30057.1408>.
- 78 Gupta BK, Saha AK, Mukherjee S, Saha B. Minimally invasive surfactant therapy versus InSurE in preterm neonates of 28 to 34 weeks with respiratory distress syndrome on non-

- invasive positive pressure ventilation-a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2020; **179**: 1287–93. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03682-9>.
- 79 Han T, Liu H, Zhang H, et al. Minimally Invasive Surfactant Administration for the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Randomized Study in China. *Front Pediatr* 2020; **8**:182: 1-12. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00182>.
- 80 Mohammad Heidarzadeh (MD)* , Kayvan Mirnia (MD) , Mohammad Bagher, Hoseini(MD) Alireza Sadeghnia, Forouzan Akrami(MSC, MPH) Masomeh Balila,Morteza, Ghojzadeh,Fatemeh Shafai. Surfactant Administration via Thin Catheter during Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial in Alzahra hospital. *Iranian Journal of Neonatology IJN* 2013; **4**: 5–9. <https://doi.org/10.22038/ijn.2013.1075>.
- 81 Jena SR, Bains HS, Pandita A, et al. Surfactant therapy in premature babies: SurE or InSurE. *Pediatr Pulmonol* 2019; **54**: 1747–52. <https://doi.org/10.1002/ppul.24479>.
- 82 Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013; **131**: 1-10. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0603>.
- 83 Kribs A, Roll C, Göpel W, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2015; **169**: 723–30. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0504>.
- 84 Li X-F, Cheng T-T, Guan R-L, et al. Effects of different surfactant administrations on cerebral autoregulation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2016; **36**: 801–05. <https://doi.org/10.1007/s11596-016-1665-9>.
- 85 KAYVAN MIRNIA, MOHAMMAD HEIDARZADEH, MOHAMMAD B. HOSSEINI, ALIREZA SADEGHNIA, MASOMEH BALILA, MORTEZA GHOJAZADEH. COMPARISON OUTCOME OF SURFACTANT ADMINISTRATION VIA TRACHEAL CATHETERIZATION DURING SPONTANEOUS BREATHING WITH INSURE. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*; **2013**: 143-148,
- 86 Mohammadzadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: Feasibility and outcome. *J Res Pharm Pract* 2015; **4**: 31–36. <https://doi.org/10.4103/2279-042X.150053>.
- 87 Mosayebi Z, Kadivar M, Taheri-Derakhsh N, Nariman S, Mahdi Marashi S, Farsi Z. A Randomized Trial Comparing Surfactant Administration Using InSurE Technique and the Minimally Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants (28 to 34 Weeks of Gestation) with Respiratory Distress Syndrome. *J Compr Ped* 2017; **In Press**. <https://doi.org/10.5812/compred.60724>.
- 88 Pareek P, Deshpande S, Suryawanshi P, et al. Less Invasive Surfactant Administration (LISA) vs. Intubation Surfactant Extubation (InSurE) in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Trop Pediatr* 2021; **67**. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmab086>.
- 89 Sabzehei MK, Basiri B, Shokouhi M, Ghahremani S, Moradi A. Comparison of minimally invasive surfactant therapy with intubation surfactant administration and extubation for treating preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *Clin Exp Pediatr* 2022; **65**: 188–93. <https://doi.org/10.3345/cep.2021.00297>.
- 90 Yang G, Hei M, Xue Z, Zhao Y, Zhang X, Wang C. Effects of less invasive surfactant administration (LISA) via a gastric tube on the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants aged 32 to 36 weeks. *Medicine (Baltimore)* 2020; **99**: 1-5. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019216>.

- 91 online-zfa. Metaanalysen lesen und interpretieren: eine praktische Anleitung. <https://www.online-zfa.de/archiv/ausgabe/artikel/zfa-11-2015/48743-103238-zfa20150469-0473-metaanalysen-lesen-und-interpretieren-eine-praktische-anleitung/> (accessed Jul 19, 2021).
- 92 Cochrane-Glossar. <https://www.cochrane.de/cochrane-glossar>.
- 93 Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. 7 Übung: Heterogenität: Subgruppenanalyse.
- 94 Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. 5&6 Musterlösung: Metaanalyse mit RevMan.
- 95 Robert L. Stavis. Frühchen. <https://www.msmanuals.com/de/profi/p%C3%A4diatrie/probleme-der-perinatalperiode/fr%C3%BChchen> (accessed Aug 13, 2021).
- 96 Kesler H, Lohmeier K, Hoehn T, Kribs A, Peinemann F. Thin-catheter Surfactant Application for Respiratory Distress Syndrome in Spontaneously Breathing Preterm Infants: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Curr Pediatr Rev* 2022; **18**: 286–300. <https://doi.org/10.2174/1573396318666220404194857>.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Frühgeborenenrate in Europa	11
Abb. 2	Marksteine der vorgeburtlichen Lungenentwicklung	13
Abb. 3	Gegenüberstellung der alten und neuen Form der BPD	16
Abb. 4	Häufigkeit der BPD in Deutschland in Abhängigkeit vom Gestationsalter, hellblau leichte (zusätzlicher O ₂ -Bedarf mit 28 Tagen), mittelblau mittelschwere/schwere [O ₂ -Bedarf noch mit 36 Wochen postmenstruell (p.m.)], dunkelblau schwerste Form (O ₂ -Bedarf bei Entlassung)	17
Abb. 5	Kriterien des National Institute of Child Health and Human Development für die Diagnose von bronchopulmonale Dysplasie	19
Abb. 6	Bronchopulmonale Dysplasie (Röntgen- und CT-Befunde)	19
Abb. 7	Flussdiagramm für die verschiedenen Phasen der systematischen Übersicht	44
Abb. 8	Zusammenfassung des Verzerrungspotentials (Risk of bias) bzw. des Risikos - Beurteilung zu jedem Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Studien	67
Abb. 9	Forest Plot: Beatmung mit LISA vs. Beatmung mit einem Tubus, Outcome: Mortalität und Bronchopulmonale Dysplasie kombiniert	70
Abb. 10	Forest Plot: Beatmung mit LISA vs. Beatmung mit einem Tubus, Outcome: sekundäre Outcomes zu den unerwünschten Ereignissen	74
Abb. 11	Grafik zum Verzerrungspotential (Risk of bias) - Beurteilung zu jedem Verzerrungspotenzial (angegeben als Prozentsatz aller eingeschlossenen Studien)	76

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Ein- und Ausschlusskriterien	27
Tabelle 2	Bias-Domänen zur Beurteilung eines geringen, hohen oder unklaren Verzerrungspotentials	33
Tabelle 3	PubMed-Suchstrategie mithilfe des PubMed Advanced Search Builder	38
Tabelle 4	Übersicht der ausgeschlossenen Studien in Phase zwei	40
Tabelle 5	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	48
Tabelle 6	Angaben zur Interventionsgruppe LISA	49
Tabelle 7	Angaben zur Kontrollgruppe	53
Tabelle 8	Primäres und sekundäres Outcome zur Interventionsgruppe LISA	55
Tabelle 9	Primäres und sekundäres Outcome zur Kontrollgruppe	57

8. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN

Teile der Ergebnisse wurden bei Current Pediatric Reviews (Volume 18, Issue 4, 2022, veröffentlicht am 20. Mai 2022) zur Publikation eingereicht:

„Thin-catheter surfactant application for respiratory distress syndrome in spontaneously breathing preterm infants. A meta-analysis of randomized clinical trials“

von Hanan Kesler, Klaus Lohmeier, Thomas Hoehn, Angela Kribs, Frank Peinemann ⁹⁶