

# ÄNDERUNGEN BEIM LANGZEIT-FOLLOW-UP VON PATIENT:INNEN MIT BPD?

Sophie Yammine, Isabelle Rochat

Übersetzer: weiss traductions genossenschaft



Sophie Yammine

Isabelle Rochat

[https://doi.org/10.35190/  
Paediatrica.d.2023.3.5](https://doi.org/10.35190/Paediatrica.d.2023.3.5)

Die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist eine chronische Lungenerkrankung infolge Frühgeburtlichkeit. Seit ihrer Erstbeschreibung 1967<sup>(1)</sup> haben sich die Definition, Pathophysiologie und betroffene Population laufend verändert<sup>(2,3)</sup>. Lange wurde die Krankheit als respiratorische Folge von frühgeborenen Kindern mit einem mittleren Gestationsalter von 31. Schwangerschaftswochen (SSW) und einem Durchschnittsgewicht von 1660 g nach druckunterstützter Beatmung mit hoher Sauerstoffsupplementation angesehen, so gilt sie nun vielmehr als Folge extremer Frühgeburtlichkeit von kleineren Kindern, die mit verbesserten modernen Beatmungsstrategien behandelt werden (nicht-invasive Beatmung, niedrigere O<sub>2</sub>-Zielwerte, kürzere Beatmungszeiten). Trotz Fortschritten bei der pränatalen und postnatalen Versorgung (pränatale Kortikosteroide für die Lungenreifung bzw. Surfactantgabe und Ernährungsinterventionen) bleibt die Gesamtinzidenz der BPD auf einem hohen Niveau von 15 bis 50 Prozent je nach Zentrum<sup>(3,4)</sup>. Gesichert ist, dass die Inzidenz der BPD umgekehrt proportional zum Gestationsalter und Geburtsgewicht ist. Kinder mit BPD werden jetzt im Alter zwischen 23 und 28 SSW geboren und wiegen <1000 g. Ihre Lunge wird mit einer Unterbrechung der normalen Entwicklung konfrontiert, was zu Lungenhypoplasie, Rarefizierung der Gefäße und Reduktion der Gasaustauschfläche führt. Daher, und da es bislang keine besonders erfolgreichen Präventionsmassnahmen oder Therapien gibt, werden mehr Frühgeborene mit BPD diagnostiziert als ohne. Zudem wächst das Bewusstsein dafür, dass die Krankheit nicht auf die Neonatalperiode beschränkt ist und Kinder mit BPD langfristige respiratorische Symptome und einen veränderten Verlauf ihrer Lungenfunktion im Laufe ihres Lebens erwarten müssen.

Dieser Artikel erhebt nicht den Anspruch, die historische Entwicklung der BPD im Laufe des letzten halben Jahrhunderts darzustellen. Wir werden stattdessen Änderungen der Definition der Krankheit aufzeigen und das tatsächliche klinische Bild und die jeweiligen funktionellen/radiologischen Einschränkungen zu bestimmten pädiatrisch wichtigen Zeitpunkten darstellen sowie versuchen, die zunehmende Bedeutung eines langfristigen Follow-up von Frühgeborenen zu unterstreichen. Es besteht zunehmend die Sorge, dass sie im Erwachsenenalter eine fröhle Form der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) entwickeln könnten<sup>(5)</sup>. Präventionsstrategien zur Ver-

hinderung eines «Second Hit» sind nach wie vor von entscheidender Bedeutung, solange Behandlungsalternativen fehlen.

## Die Definition der BPD entwickelt sich ständig weiter

Die derzeitige Definition der BPD basiert teilweise nach wie vor auf einem Workshop, der im Jahr 2000 eigens dafür durchgeführt wurde<sup>(2)</sup>. Sie stützt sich auf klinische Kriterien (O<sub>2</sub> für mindestens 28 Tage) und Kriterien des Schweregrads, welche anhand der fortlaufenden Atemunterstützung im Alter von 36. SSW bestimmt wird (mild: kein O<sub>2</sub>, moderat: FiO<sub>2</sub> <30%, schwer: FiO<sub>2</sub> >30% und/oder positiver Atemwegsdruck). Mittels Raumlufttest im Alter von 36 SSW wurde diese Definition verbessert und die Subjektivität aufgrund differenzierender Praktiken verringert, auch wenn niedrige Testraten und viele fehlgeschlagene Tests berichtet werden<sup>(6,7)</sup>. Vor Kurzem wurde eine neue Möglichkeit für die BPD-Definition vorgeschlagen, um die wachsende Heterogenität der betroffenen Population und die aktuellen Änderungen bei den Formen der nicht-invasiven Beatmung (nasaler Continuous Positive Airway Pressure, nCPAP, High-Flow-Nasenkanüle, HFNC) zu berücksichtigen<sup>(8,9)</sup>. Die BPD-Definition sollte eine verlässliche Vorhersage zu langfristigen Lungenerkrankungen und weiteren pädiatrischen Morbiditäten wie neurologischen Entwicklungsschäden erlauben. In einer aktuellen Studie des Neonatal Research Network wurden nach Schweregrad abgestufte BPD-Definitionen bei Säuglingen, die mit weniger als 27 SSW geboren wurden, bewertet, um Outcomes wie Tod oder schwere respiratorische Morbidität nach 18 bis 26 Monaten Follow-up am besten vorherzusagen zu können<sup>(9)</sup>. Eine schwerwiegende respiratorische Morbidität war definiert als Tracheostomie, kontinuierliche Hospitalisation mit 50 SSW, O<sub>2</sub>-Supplementation, Atemunterstützung oder -überwachung beim Follow-up oder ≥2 respiratorisch bedingte Wiederaufnahmen. Seltsamerweise gehörte die ursprüngliche Definition des National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) von 2001 zu den am wenigsten präzisen, während die Definition, welche das pulmonale Outcome am besten vorhersagte, allein auf der Form der verabreichten Atemunterstützung in der 36. SSW basierte, ohne Berücksichtigung der Dauer der O<sub>2</sub>-Therapie (siehe Tabelle 1). Obwohl die Nichtberücksichtigung der Dauer der O<sub>2</sub>-Therapie zu einer falsch-negativen Zuweisung zur Nicht-BPD-Gruppe führen könnte, sagte dieses Modell das Auftreten von schwerwiegender

Korrespondenz:  
[isabelle.rochat@chuv.ch](mailto:isabelle.rochat@chuv.ch)

## Fortbildung

respiratorischer Morbidität oder Tod bei 81 % der Säuglinge korrekt vorher, mit einer Sensitivität von 36 % und einer Spezifität von 96 %. Trotzdem muss diese datengesteuerte BPD-Definition noch in multi-nationalen Kohorten validiert und in grösserem Massstab mit anderen Outcomes korreliert werden, um zu einer optimalen BPD-Definition zu gelangen.

### Outcomes

Respiratorische Symptome wie Husten, Giemen («wheeze») und virusinduzierte Exazerbationen treten bei Frühgeborenen häufiger auf als bei Termingeborenen, insbesondere in den ersten zwei Lebensjahren<sup>(10,11)</sup>. Frühgeburtlichkeit scheint das Risiko, einer mit wheezing einhergehenden Atemwegserkrankung im Kindesalter um das 1,7-fache zu erhöhen. Beim Vergleich von Patient:innen mit und ohne BPD wurden jedoch widersprüchliche Ergebnisse erzielt. In einer monozentrischen Geburtskohortenstudie in der Schweiz wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich respiratorischer Symptome und Rehospitalisierungen festgestellt<sup>(12)</sup>. Ähnliche Hinweise gibt es aus Norwegen<sup>(13)</sup>. Dagegen zeigten sich in einer vergleichbaren Kohorte in Frankreich bei Kindern mit chronischer Lungenerkrankung oder unter O<sub>2</sub>-Heimtherapie signifikant häufigere Wiederaufnahmen wegen Atemwegserkrankungen<sup>(14)</sup>. Insgesamt scheinen Kinder mit schwerer BPD eine höhere Mortalität und schlechtere Outcomes aufzuweisen als Kinder mit milder oder moderater Erkrankung. Allerdings weisen auch manche Frühgeborene ohne BPD gehäuft respiratorische Erkrankungen in ihren ersten Lebensjahren auf, was auf den multifaktoriellen Ursprung und die noch unbekannten Ursachen der späteren respiratorischen Morbidität hinweist. Unter den häufig identifizierten Risikofaktoren befinden sich der Kontakt mit Geschwisterkindern unter 6 Jahren, eine Entlassung in den Wintermonaten aus der Neonatologie und ein niedriger sozioökonomischer Status der Mutter. Ein längeres Follow-up frühgeborener Kinder ergab wieder einen höheren Anteil von Giemen und Anwendung von Asthmamedikamenten verglichen mit Termingeborenen. Dabei zeigt sich allerdings eine Verbesserung mit dem Wachstum und abnehmende Symptome mit zunehmendem Alter<sup>(15)</sup>.

### Komplikationen

Frühgeburtlichkeit ist mit einer Reihe von Komplikationen assoziiert, darunter Frühgeborenen-Retinopathie,

Thrombozytopenie, nekrotisierende Enterokolitis, abnorme neurologische Entwicklung und ein verlängerter Spitalaufenthalt. Solche mit direktem Einfluss auf die normale Entwicklung und die respiratorische Morbidität sind hier erwähnenswert.

Eine Pulmonale Hypertonie (PH), definiert als pulmonal-arterieller Mitteldruck von  $\geq 20$  mmHg bei einem  $\geq 3$  Monate alten Säugling, betrifft zwischen 16 und 25 Prozent der Fehlgeburt  $<30$ . SSW<sup>(3,16,17)</sup>. Bei der BPD ist eine PH hauptsächlich durch die Lungenerkrankung oder Hypoxie bedingt, wobei sich das Risiko proportional zur Schwere der BPD verhält. Die Mortalität ist erhöht. Die Expertenmeinungen zum Screening gehen auseinander: Während die *European Respiratory Society* (ERS) in ihrer Leitlinie aus dem Jahr 2020 keine spezifischen Empfehlungen ausspricht, empfiehlt die *American Thoracic Society* (ATS) die Untersuchung von Säuglingen, wann immer der Sauerstoffbedarf gegenüber den anderen respiratorischen Bedürfnissen unverhältnismässig erscheint, sowie mindestens vierteljährlich für alle Säuglinge mit moderater bis schwerer BPD unter kontinuierlicher Sauerstoffsupplementation<sup>(18)</sup>. Die Behandlung einer BPD-PH basiert auf einer optimalen BPD-Behandlung (Hypoxievermeidung, optimale Energieversorgung, Diuretika bei Überwässerung); für die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie der PH liegt nur eine limitierte Evidenz vor. Glücklicherweise verbessert sich die BPD-PH mit der Zeit, im Alter von 2,5 Jahre zeigen bis zu 94 % eine Resolution.

### Bildgebung

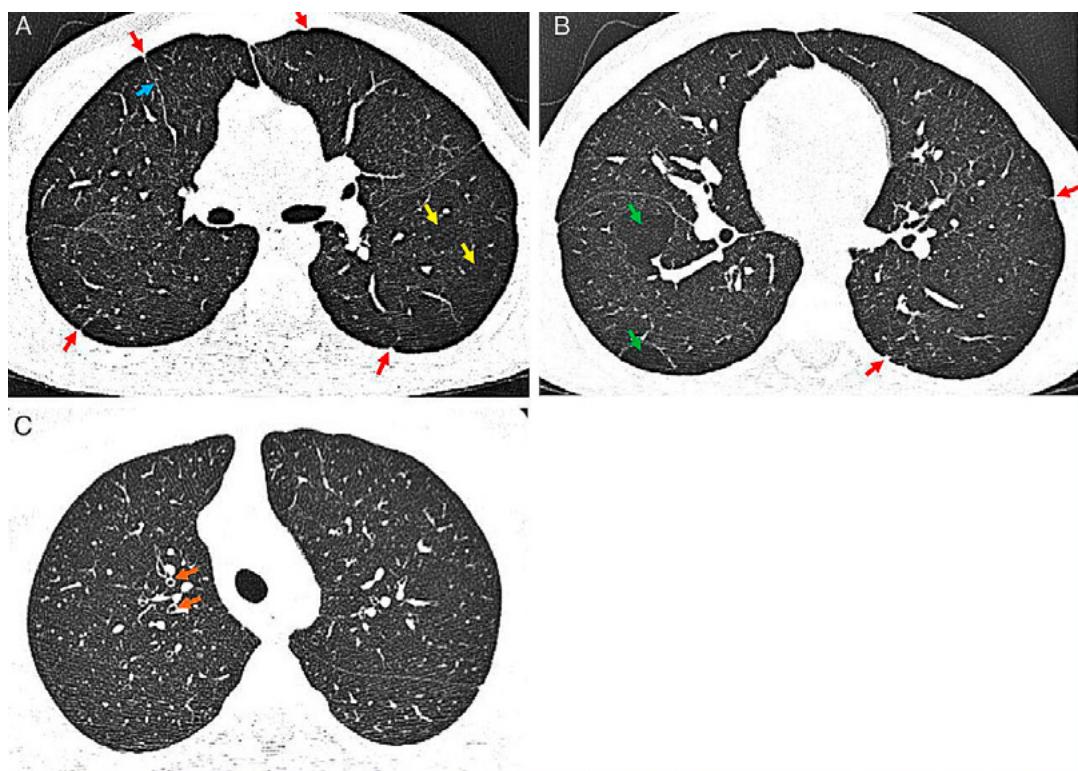
Die Leitlinien der ERS Taskforce zur Nachbehandlung von Kindern mit BPD gibt nur sehr bedingte Empfehlungen zur Anwendung von Bildgebung und Lungenfunktion aufgrund ungenügender Evidenz<sup>(19)</sup>.

Radiologische Untersuchungen in der klinischen Praxis empfiehlt die Taskforce nur zur Überwachung bestimmter Untergruppen von Kindern – darunter solche mit schwerer BPD, schweren respiratorischen Symptomen oder wiederkehrenden Hospitalisierungen –, dies aufgrund der fehlenden Evidenz und der möglichen Nebenwirkungen der Strahlenbelastung. Bisher hat die Computertomographie (CT) bei Frühgeborenen in der «Post-Surfactant-Ära» ein grosser Anteil ( $>85\%$ ) an strukturellen Anomalien bei Säug-

Behandlung mit folgenden Formen der Atemunterstützung im Alter von 36 SSW oder bei Entlassung						
Raumluft	«low» flow NC $\leq 2$ l/min		«high» flow NC $> 2$ l/min		nCPAP/nIPPV	Invasive Beatmung
	FiO <sub>2</sub> < 30%	FiO <sub>2</sub> $\geq 30\%$	FiO <sub>2</sub> < 30%	FiO <sub>2</sub> $\geq 30\%$	Jede FiO <sub>2</sub>	FiO <sub>2</sub> < 30% FiO <sub>2</sub> $\geq 30\%$
Keine BPD	Grad 1		Grad 2			Grad 3

Tabelle 1. Nach Ref. 8 + 9

SSW Schwangerschaftswoche; NC: nasal cannula; nCPAP: nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (engl. nasal continuous positive airway pressure); nIPPV: nichtinvasive Positivdruckbeatmung (engl. nasal intermittent positive pressure ventilation)



**Abbildung 1.** Abnormalitäten im Thorax-CT bei heutiger bronchopulmonaler Dysplasie.

Abbildung aus Simpson et al.<sup>(23)</sup>. Alle Aufnahmen stammen von frühgeborenen Kindern im Schulalter und wurden während der Inspiration aufgenommen. Sie zeigen typische Befunde wie dreieckige subpleurale (rot) und lineare (blau) Verschattungen, Hypodensität/Mosaikperfusion (grün) und Bronchialwandverdickung (orange).

lingen<sup>(20,21)</sup> und Schulkindern<sup>(22,23)</sup> (siehe Abbildung 1) gezeigt. Die Befunde waren ausgeprägter bei Kindern mit BPD und extrem Frühgeborenen und umfassten am häufigsten kleine subpleurale Verschattungen, gefolgt von Bronchialwandverdickung, von bislang unklarer pathophysiologischer und klinischer Bedeutung. In einer aktuellen Langzeitstudie wiesen Kinder mit einer Bronchialwandverdickung einen steileren Abfall in der Lungenfunktion auf, was auf einen zugrundeliegenden entzündlichen Prozess zurückgeführt wurde<sup>(24)</sup>. Als Ursache für die Verschattungen wurden fibrotische Veränderungen der Septen nach neonataler Schädigung der unreifen Lunge diskutiert. Erfreulicherweise ist die Anzahl der Bullae und Emphyseme, die in den Kohorten der «neuen BPD Ära» beschrieben wurde, mit weniger als 5 Prozent gering<sup>(23,25)</sup>, im Gegensatz zu älteren Daten<sup>(26)</sup>.

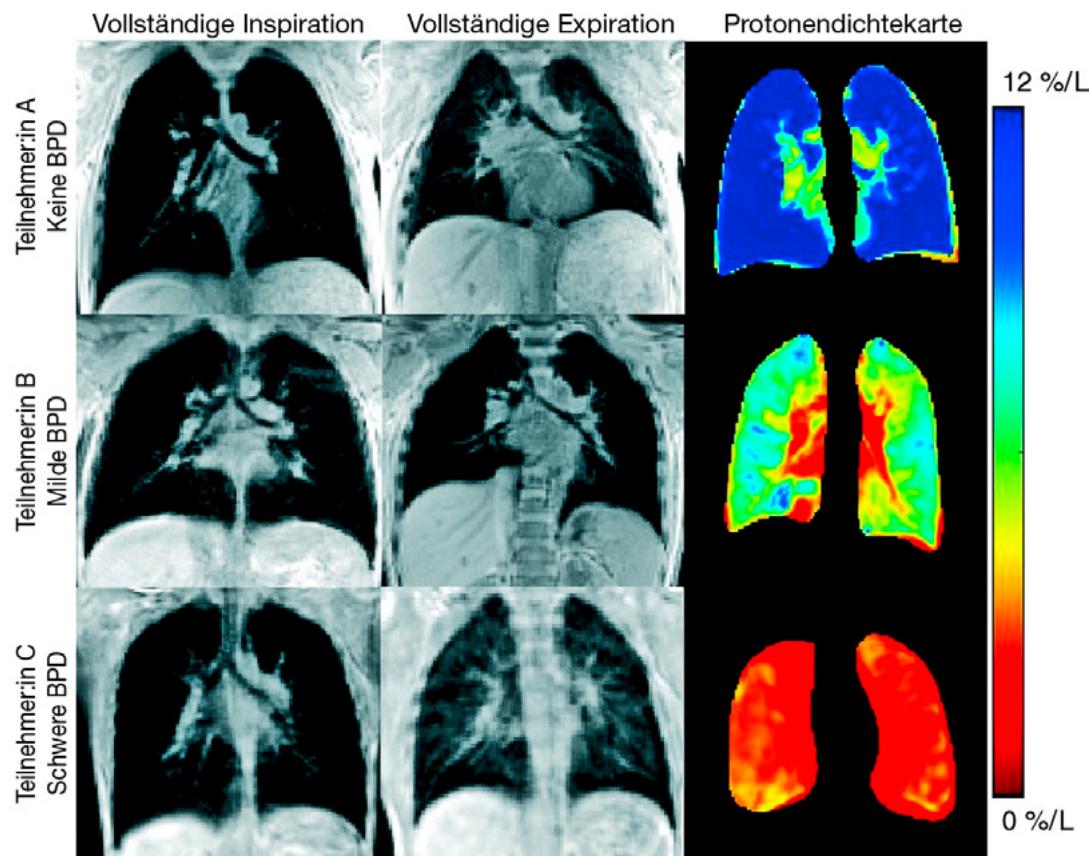
Vor kurzem wurden Protokolle für die Durchführung von Lungen-Magnetresonanztomographien (MRT) bei Frühgeborenen veröffentlicht, die aufgrund der fehlenden ionisierenden Strahlung attraktiv anzuwenden wären<sup>(27)</sup>. Erste Daten ergaben eine gute Anwendbarkeit bei Säuglingen<sup>(28)</sup> und Schulkindern<sup>(29)</sup> mit vergleichbaren Befunden wie im CT. In einer aktuellen Studie an der Universitäts-Kinderklinik Bern wurde eine Kohorte von 100 ehemals frühgeborenen Jugendlichen der Post-Surfactant-Ära verfolgt<sup>(30)</sup>. Wir setzten eine validierte Matrix-Pencil-Dekompositions-MRT-Methode zur Funktionsbeurteilung der Ventilation und Perfusion ein, gefolgt von hochauflösenden Sequenzen mit ultrakurzen Echozeiten für morphologische Scans. Vorläufige Daten zeigten normale funktionelle Sequenzen

und beruhigend wenige strukturelle Anomalien in nur etwa 25 % von der Gruppe der FG, was die ERS Empfehlung grundsätzlich unterstützt, die Bildgebung nur bei spezifischen Subgruppen durchzuführen. Eine andere MRT-Studie in extrem Frühgeborenen zeigte bei den Kindern mit BPD eine 40% geringere Protonendichte des Lungengewebes verglichen mit den Kindern ohne BPD (siehe Abbildung 2)<sup>(31)</sup>. Die geringere Dichte wurde als Folge der resultierenden strukturellen Lungenveränderungen bei neuer BPD interpretiert wie eine alveolare Simplifikation, zystische Veränderungen oder nach Rückbildung von vernarbtem Lungengewebe. Unabhängig von den zugrundeliegenden strukturellen Veränderungen, veranschaulicht dies schön die veränderte Pathophysiologie der neuen BPD der Post-Surfactant-Ära.

### Lungenfunktion

Trotz der veränderten und weniger schwer anmutenden Lungenpathologie der Frühgeborenen der Surfactant-Ära zeigen Follow-up-Studien deutlich, dass immer noch eine Lungenfunktionseinschränkung besteht. Frühgeborene zeigen früh im Leben Veränderungen der Ruheatmung wie eine Erhöhung von Atemfrequenz und Atemminutenvolumen, was auf frühe Anpassungsmechanismen der unreifen Lunge nach Frühgeburtlichkeit hindeutet. Im Säuglingsalter und in der frühen Kindheit erwies sich das Gedeihen als ein wichtiger indirekter Marker der Atemarbeit. Vom frühen Schulalter an, wenn Lungenfunktionsmessungen praktikabel durchführbar sind, zeigen viele Querschnittsstudien starke Hinweise auf Atemwegsobstruktion und eine daraus resultierende Über-

## Fortbildung

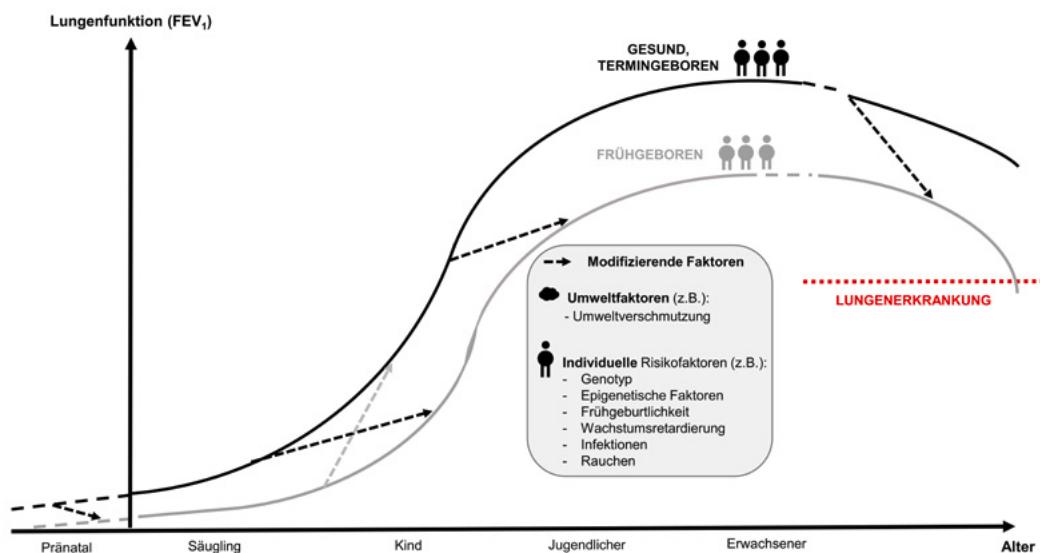


**Abbildung 2.** Verringerte Dichte des Lungengewebes mit steigendem Grad der bronchopulmonalen Dysplasie.

Abbildung aus Katz et al.(31) mit MRT-Aufnahmen der Lunge mit ultrakurzen Echozeiten (UTE-MRT) von drei frühgeborenen Kindern mit unterschiedlichen Schweregraden der BPD. Dargestellt sind die zentralen Schnittbilder einer UTE-MRT in der Koronarebene bei vollständiger Expiration und Inspiration sowie die jeweiligen dynamischen Protonendichtheckarten, die eine Verringerung der Protonendichte des Lungengewebes mit steigender Schwere der BPD anzeigen, als Indikator für alveolare Simplifikation, Rückbildung von Vernarbungen oder zystische Veränderungen.

blähung<sup>(32)</sup>. Die mittels Spirometrie gemessenen forcierter Atemflüsse waren bei Frühgeborenen in allen Altersgruppen reduziert<sup>(32)</sup> und zwar um etwa eine Standardabweichung des FEV1-Werts<sup>(33)</sup>. Die Lungenfunktionsabweichungen sind tendenziell stärker ausgeprägt mit steigender Unreife, BPD-Schwere und, wie kürzlich gezeigt, bei intrauteriner Wachstumsrestriktion. Als zusätzliche Auffälligkeiten wird über eine bronchiale Hyperreagibilität und eine beeinträchtigte Diffusionskapazität berichtet. Die ERS-Taskforce kam daher überein, dass die Überwachung der Lungenfunktion bei Kindern mit BPD gerechtfertigt ist, obwohl Belege für einen messbaren Nutzen bisher fehlen<sup>(19)</sup>, insbesondere da ein Lungenfunktions- test einfach und risikofrei durchzuführen ist. Als Hintergrund dafür dient die Überlegung, dass eine Atemwegsobstruktion den langfristigen Verlauf der Lungenfunktion negativ beeinträchtigen und damit das maximale Lungenwachstum verhindern kann. Damit stellt die Frühgeburtlichkeit und ihre Langzeitfolgen einen potentiellen Risikofaktor für einen beschleunigten Abfall der Lungenfunktion im Alter dar und damit für eine neue Form der COPD (siehe Abbildung 3). Erste Langzeitstudien haben bei Kindern mit BPD eine verstärkte Atemwegsobstruktion im Alter von 8 bis 18 Jahren<sup>(33)</sup> gezeigt, sowie vom frühen bis mittleren Kindesalter, mit einem Abfall des FEV1-Werts von mindestens 0,1 Standardabweichung pro Jahr<sup>(24)</sup>.

Die Lungenfunktionsbefunde nach Frühgeburtlichkeit mögen ähnlich wie bei einem Asthma erscheinen, es wird jedoch von einer anderen, komplexen zugrundeliegenden Pathophysiologie ausgegangen. Dabei geht man davon aus, dass die Unterbrechung der normalen Lungenentwicklung und die Einwirkung zusätzlicher Stressoren während der postnatalen Versorgung zu strukturellen Lungenverletzungen führen und eine anhaltende (inflammatorische) Atemwegserkrankung mit Bronchospasmus induzieren kann. In vielen Follow-up-Studien bei Frühgeborenen wird zwar über eine bronchiale Hyperreagibilität berichtet, jedoch ohne Hinweise für die bei einem Asthma typische eosinophile Atemwegsentzündung. Vielmehr wurde über Hinweise für eine neutrophile Atemwegsentzündung berichtet, was für andere, der COPD ähnliche Mechanismen spricht. Etwa ein Drittel der Frühgeborenen mit Atemwegsobstruktion zeigt ein positives Ansprechen auf Bronchodilatatoren<sup>(34)</sup>. Die Bronchospasmolyse kann bei Atemwegsobstruktion helfen, den reversiblen Anteil bei bronchialer Hyperreagibilität mit potenziell besserem Ansprechen auf eine Inhalationstherapie vom fixierten Anteil als Folge früher Remodellierungsprozesse abgrenzen. Eine Asthamedikation zur Behandlung der Atemwegsobstruktion von Frühgeborenen sollte daher kritisch eingesetzt und die Vorteile sorgfältig abgewogen werden, da derzeit keine klare Rationale dafür existiert.



**Abbildung 3.** Verlauf der Lungenfunktion.

Normalerweise erreicht das Lungenwachstum in der gesunden, termingeborenen Population seinen Höhepunkt im frühen Erwachsenenalter und zeigt dann einen langsamen, altersbedingten Abfall (schwarze Kurve). Verschiedene Risikofaktoren können den Verlauf des Lungenwachstums beeinflussen, wobei Frühgeburtlichkeit einen der wichtigsten frühen Unterbrechungsfaktoren der normalen Lungenentwicklung darstellt (graue Kurve). Durch die Beeinträchtigung des maximalen Lungenwachstums ist das Risiko für eine Lungenerkrankung im höheren Alter (rote Linie), wie beispielsweise chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, in dieser Population erhöht.

Mittels Plethysmographie gemessene Lungenvolumina haben recht konsistent über alle Altersgruppen hinweg das Muster einer Überblähung gezeigt. Daten aus Messtechniken, die peripherere Lungenbereiche vermessen, wie die Multiple-Breath-Washout-Technik, sind weniger konsistent. Dies liegt an der kleineren Anzahl veröffentlichter Studien mit diesen Techniken und ist Ausdruck der Komplexität der zugrundeliegenden Pathophysiologie der «neuen» BPD.

Die Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge (DLCO) ist die am häufigsten angewandte Messmethode für den Gasaustausch zwischen Alveolen und Kapillaren und ist bei frühgeborenen Kindern und Jugendlichen mit BPD in der Regel reduziert. Dies deutet auf eine verringerte Gasaustauschfläche hin.

Die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und BPD auf die Leistungskapazität sind unklar. In einem systematischen Review von Studien mit frühgeborenen Kindern und jungen Erwachsenen wurde zwar über eine verringerte Sauerstoffaufnahme bei maximaler körperlicher Belastung berichtet, aber in den meisten einzelnen Studien wurden keine oder nur sehr geringe Unterschiede gezeigt, trotz deutlich schlechterer Spirometriewerte<sup>(35)</sup>. In der Übersichtsarbeit schloss man daraus, dass dem Ergebnis wahrscheinlich keine grosse klinische Bedeutsamkeit zuzuschreiben ist. Eines der zugrundeliegenden Probleme bei Kindern ist das Fehlen eines standardisierten Protokolls für Belastungstests. Bei frühgeborenen Erwachsenen hingegen zeigte sich eine deutliche Verringerung der Sauerstoffaufnahme bei maximaler körperlicher Belastung<sup>(36)</sup>. Es wurden verschiedene beitragende Faktoren diskutiert, sowie eine respiratorische Limi-

tierung durch eine abnorme Ventilationsantwort bei körperlicher Belastung aufgrund eines beeinträchtigten Gasaustauschs und/oder einer erhöhten Sauerstoffaufnahme, belastungsinduzierte Bronchokonstriktion, verringertes inspiratorisches Reservevolumen, verringerte inspiratorische Kraft und chronische körperliche Inaktivität<sup>(37)</sup>. Für uns bedeutet das, bei frühgeborenen Kindern an die Möglichkeit einer Belastungsintoleranz zu denken, insbesondere bei älteren Patient:innen. Kardiopulmonale Tests sollten bei Patient:innen mit vorhandenen Einschränkungen erwogen werden, und generell sollte regelmässige körperliche Aktivität empfohlen werden<sup>(38)</sup>.

### Behandlung / Vorbeugung

Die ERS-Taskforce schlägt einen versuchsweisen Einsatz von Bronchodilatatoren nur für Subgruppen vor, darunter Kinder mit schwerer BPD, asthmaähnlichen Symptomen, wiederkehrenden Hospitalisierungen aufgrund respiratorischer Morbidität, Belastungsintoleranz oder bei einer reversiblen Atemwegsobstruktion in der Lungenfunktion<sup>(19)</sup>. Zur Abschätzung des therapeutischen Effekts und damit zur Rechtfertigung der Weiterbehandlung mit Bronchodilatatoren sollte eine signifikante Verbesserung eines der Outcomes dokumentiert werden. Bei Säuglingen mit schwerer BPD und Tracheomalazie ist Vorsicht beim versuchsweisen Einsatz von Bronchodilatatoren geboten, da die Anwendung von β-Sympathomimetika eine paradoxe Reaktion induzieren und den Kollaps der Atemwege verstärken kann<sup>(39)</sup>.

Bei inhalativen Kortikosteroiden (ICS) empfiehlt die ERS primär keine Verwendung, während die ATS angibt, dass bei symptomatischen Kindern oder Jugend-

## Fortbildung

lichen mit chronischem Husten oder rezidivierendem Giemen eine Versuchsphase gerechtfertigt ist. Beide stimmen überein, dass nach einer Versuchsphase mit Kortikosteroiden insbesondere bei Patient:innen, die nicht bereits kontrolliert Bronchodilatatoren anwenden, der Behandlungseffekt wie die klinische Verbesserung der Symptome vor einer chronischen Anwendung sorgfältig abgewogen werden muss. Erste Daten einer randomisierten kontrollierten Studie mit frühgeborenen Kindern zeigten eine signifikante Verbesserung nach 12 Wochen Kombinationstherapie mit einem ICS und einem langwirksamen  $\beta_2$ -Rezeptor-Antagonisten im Vergleich zum ICS allein<sup>(40)</sup>.

Vielversprechende Resultate werden aus klinischen Phase-II-Studien mit Stammzellen aus der Nabelschnur erwartet, mit denen der Verlauf der Lungenschädigung beeinflusst werden soll. Ihre vielfältigen Eigenschaften – antiinflammatorisch, antifibrotisch, antiapoptotisch und proangiogen – verleihen ihnen ein einzigartiges Potenzial zur Eindämmung des Verlaufs der Lungenschädigung<sup>(41,42)</sup>.

Generell fördert der Aufenthalt in einer Kindertagesbetreuung das Auftreten von Atemwegsinfektionen bei allen Kindern. Für Kinder mit BPD, die auch eine veränderte Immunreaktivität zeigen könnten, gibt es einige Hinweise, dass ein Aufenthalt in Kindertagesstätten ihre respiratorische Morbidität erhöht und möglicherweise das alveolare Aufholwachstum beeinträchtigt<sup>(43,44)</sup>. Andere Studien zeigen keinen Unterschied bezüglich Wiederaufnahmen bei Betreuung zuhause verglichen mit Gemeinschaftsbetreuung<sup>(44)</sup> oder dass der Einfluss der Kindertagesbetreuung im Altersbereich von 6 bis 12 Monaten deutlicher ausgeprägt ist<sup>(44)</sup>. Daneben sollte nicht vergessen werden, dass eine Gemeinschaftsbetreuung auch Vorteile für die kognitive und soziale Entwicklung des Kindes haben kann. In den aktuellen ERS-Empfehlungen wird eine Tagesbetreuung weder ausgeschlossen noch empfohlen, sondern stattdessen zu einer individuellen Beratung auf Grundlage des Alters des Kindes, der Jahreszeit und der elterlichen Wünsche und Möglichkeiten geraten<sup>(19)</sup>.

Eine RSV-Prophylaxe mit monatlichen Injektionen des monoklonalen Antikörpers Palivizumab senkt das Risiko von schweren RSV-assoziierten Atemwegserkrankungen und Hospitalisierungen. Eine Anwendungsempfehlung besteht immer noch nur für Kinder unter einem Jahr mit schwerer BPD zu Beginn der RSV-Saison<sup>(45)</sup>. Vielversprechende Daten stehen zu einem neuen monoklonalen Antikörper zur Verfügung, der den

Vorteil besitzt, nur einmal intramuskulär zu Beginn der RSV-Saison verabreicht zu werden. Zwei placebo-kontrollierte Studien haben die Wirksamkeit von Nirsevimab zur Verringerung ärztlich behandelter RSV-Infektionen der unteren Atemwege bei ab SSW 29 geborenen Kindern gezeigt. Eine andere Studie mit frühgeborenen Kindern mit chronischer Lungenerkrankung im Säuglingsalter läuft noch und zeigt bislang ein ähnliches Sicherheitsprofil wie Palivizumab<sup>(46,47)</sup>. Andere Impfungen sollten dem jährlich aktualisierten Schweizerischen Impfplan (BAG 2023) folgen, einschließlich der jährlichen Grippeimpfung.

## Zusammenfassung

Die Atemwegserkrankung nach Frühgeburtlichkeit ist eine facettenreiche chronische Atemwegserkrankung mit sehr unterschiedlichen Schweregraden. Auch wenn die meisten Kinder mit BPD im Verlauf eine Besserung zeigen, unterscheidet sich ihr respiratorischer Gesundheitszustand von denjenigen ohne BPD und von «termingeborenen Kindern». Ansonsten lässt es sich so, als hätten Termingeschorene Kinder die Möglichkeit eine BPD zu haben oder nicht. Mit weiteren Anpassungen der BPD Definition an die moderne Neonatalversorgung und der Entwicklung von Leitlinien zum Follow-up kann die Vorhersage der Wahrscheinlichkeit und Schwere der Lungenerkrankung möglicherweise präziser werden. Insbesondere könnte die Implementierung systematischer longitudinaler Lungenfunktions- test von einem frühen Alter an, kombiniert mit noch zu validierenden und dann routinemässig zu nutzenden präzisen Biomarkern, die Früherkennung derjenigen frühgeborenen Säuglinge erleichtern, die ein grösseres Risiko für die Entwicklung einer BPD haben oder deren BPD voraussichtlich zu einem stark veränderten Verlauf der Lungenfunktion führen wird. Bis zur ersten Anwendung neonatologischer Strategien zur Verhinderung der Erkrankung erscheint ein gemeinsamer multidisziplinärer Ansatz von der neonatologischen Intensivstation bis hin zur ambulanten Versorgung der Schlüssel zu sein, um ein optimales Wachstum und bestmögliche langfristige respiratorische Outcomes für frühgeborene Säuglinge zu erreichen.

Für das Literaturverzeichnis verweisen wir auf unsere Online Version des Artikels.

## Autorinnen

PD Dr. med. Sophie Yammie, Abteilung für pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Kinderklinik, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern

Dr Isabelle Rochat, Unité de pneumologie mucoviscidose, Département Femme Mère Enfant, Chuv, Lausanne

## Interessenkonflikt

Dr. Yammie wird vom Schweizerischen Nationalfond unterstützt (Grant 179905).