

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde IV
(Schwerpunkt Neonatologie, neonatologische Intensivmedizin)

**Entwicklung eines Medizinproduktes
zur vereinfachten Applikation von Surfactant
bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom**
-
Von der Idee bis zur klinischen Machbarkeitsprüfung

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**Vorgelegt von:
Maiwald, Christian Achim**

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. F. Poets

2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Rosenberger

3. Berichterstatter: Professor Dr. B. Bohnhorst

Tag der Disputation: 21.02.2018

„28 Jahre meines Lebens fragte ich mich, wieso du dich bei deiner eigenen Frühgeburt mit so einem fragenden Blick im Kreißsaal umgeschaut hast, anstatt einfach zu schreien wie andere es taten. Heute weiß ich, wofür du dich damals schon interessiert hast!“

Zitat meiner Mutter Birgit Maiwald, anlässlich der Bekanntgabe des Themas zur
Doktorarbeit

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Atemnotsyndrom bei Neugeborenen (ANS)	1
1.1.1. Inzidenz	1
1.1.2. Pathophysiologie	2
1.1.3. Diagnosestellung und Einteilung der Stadien	4
1.1.4. Therapiemöglichkeiten.....	5
1.2. Beatmungsstrategien beim ANS	6
1.3. Surfactantsubstitutionstherapien	9
1.3.1. Unter Intubation und maschineller Beatmung.....	9
1.3.2. INSURE	9
1.3.3. Minimal-invasiv unter CPAP	10
1.3.4. Sonstige Applikationsmöglichkeiten.....	13
1.3.5. Applikationsmodus.....	15
1.4. Entwicklung einer neuen Methode	17
1.4.1. Weshalb eine neue Methode?	17
1.4.2. Ziele der neuen Methode und Beschreibung der Grundidee	18
2. Material & Methoden.....	20
2.1. Erstellung eines ersten Prototyps.....	20
2.1.1. Idee zur technischen Lösung.....	20
2.1.2. Verwendetes Material	21
2.1.3. Formgebung und Produktion	22
2.2. Planung der Erprobungsphase.....	24
2.2.1. Antrag zur berufsrechtlichen Beratung durch die Ethikkommission Tübingen.....	24
2.3. Erprobungsphase I.....	24
2.3.1. Experimentbeschreibung am Mannequin	24

2.3.2.	Fallzahlberechnung	26
2.3.3.	Dokumentation.....	27
2.3.4.	Erfassung der Messwerte	27
2.3.5.	Ausschluss von Daten	28
2.3.6.	Statistische Auswertung	28
2.4.	Weiterentwicklungen der Applikationshilfe	29
2.4.1.	Expertenrunde I	29
2.4.2.	Prototyp IIa/b	29
2.4.3.	Expertenrunde II	30
2.4.4.	Prototyp III	30
2.5.	Erprobungsphase II	30
2.5.1.	Experimentbeschreibung am Mannequin	30
2.5.2.	Fallzahlberechnung	31
2.5.3.	Dokumentation.....	31
2.5.4.	Erfassung der Messwerte	31
2.5.5.	Ausschluss von Daten	32
2.5.6.	Statistische Auswertung	32
2.6.	Weiterentwicklungen der Applikationshilfe II	32
2.6.1.	Spritzprobe der Silikonspitze	32
2.6.2.	Expertenrunde III	32
2.6.3.	Prototyp IV	33
2.7.	Erprobungsphase III	33
2.7.1.	Experimentbeschreibung in klinischer Phase	33
3.	Ergebnisse	34
3.1.	Beschreibung erster Prototyp	34
3.2.	Ergebnisse zur Planung der Erprobungsphase	36

3.3.	Ergebnisse aus Erprobungsphase I	36
3.3.1.	Primäres Ziel.....	36
3.3.2.	Sekundäre Ziele.....	37
3.4.	Weiterentwicklungen	44
3.4.1.	Expertenrunde I	44
3.4.2.	Prototyp IIa/b	45
3.4.3.	Expertenrunde II	47
3.4.4.	Prototyp III	49
3.5.	Ergebnisse aus Erprobungsphase II	51
3.5.1.	Primäres Ziel.....	51
3.5.2.	Sekundäre Ziele.....	52
3.6.	Ergebnisse der Weiterentwicklung II	60
3.6.1.	Spritzprobe der Silikonspitze	60
3.6.2.	Expertenrunde III	61
3.6.3.	Prototyp IV	63
3.6.4.	Anwendungsbeispiel.....	64
4.	Diskussion	65
4.1.	Diskussion der Erprobungsphase I	65
4.2.	Diskussion der Erprobungsphase II	67
4.3.	Diskussion des Gesamtergebnis.....	70
4.4.	Ausblick: geplante weitere Schritte.....	72
5.	Zusammenfassung	73
6.	Literaturverzeichnis.....	75

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	79
8. Veröffentlichungen.....	80
9. Bildquellen & Tabellenverzeichnis	81
10. Anhang.....	83
10.1. Industriepartner:.....	83
10.2. Prüfzentrum und Probanden der Erprobungsphase I:.....	83
10.3. Prüfzentrum und Probanden der Erprobungsphase II:.....	84
10.4. Auflistung der angehängten Dokumente:	86
11. Danksagung	87
12. Lebenslauf.....	88

Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	continuous positive airway pressure
FiO ₂	Anteil des Sauerstoffes in Gasgemischen
GNPI	Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
iNO	inhalative Stickstoffmonoxid-Applikation
LISA	Less invasive Surfactant administration
MIST	minimal-invasive Surfactant therapy
PUFA-PL	polyunsaturated fatty acid – phospholipids
RDS	Respiratory Distress Syndrom
SpO ₂	perkutan gemessene arterielle Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
ZVK	zentral venöser Katheter

1. Einleitung

Das Atemnotsyndrom ist eine der häufigsten Erkrankungen der frühen Frühgeborenen, dessen Therapie in den letzten Jahrzehnten Bestandteil zahlreicher Forschungen war. Diese Arbeit untersucht die tracheale Applikation von Surfactant bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom. Sie soll eine neue Technik der Substitution aufzeigen, die zukünftig Risiken bei der Behandlung vermeiden könnte und die Applikation schonend und schnell gestalten soll. Sie beschreibt die Entwicklung eines neuen Medizinproduktes von der Idee bis hin zur CE-Zertifizierung und anschließender ersten klinischen Erprobungsphase.

1.1. Atemnotsyndrom bei Neugeborenen (ANS)

Das ANS (*auch: respiratory distress syndrome (RDS)*) bei Frühgeborenen ist eine pulmonale Erkrankung, der als Ursache ein Mangel an Surfactant bei morphologisch, biochemisch und funktionell unreifer Lunge zu Grunde liegt. Surfactant wird etwa ab 22 SSW von den sogenannten Typ-II Pneumozyten in der Lunge gebildet. Er besteht zu 90% aus Phospholipiden und zu 10% aus Proteinen und erreicht seine physiologische reife Konzentration etwa mit 36 SSW (1) durch vollständige Ausreifung der Typ-II Pneumozyten. Dadurch betrifft das ANS in der Regel Frühgeborene, die vor 36 SSW geboren werden und imponiert mit dem typischen klinischen Erscheinungsbild der Tachy- und/oder Dyspnoe mit Einziehungen, Nasenflügeln und expiratorischem Stöhnen, sowie Sauerstoffbedarf, Sättigungsabfällen und Zyanose (2). In schweren Verläufen kann es zudem zur Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz oder eines Pneumothorax kommen (3).

1.1.1. Inzidenz

Die Inzidenz des Atemnotsyndroms nimmt proportional zum Ausmaß der Unreife zu. Bei Kindern im Bereich unterhalb 32-34 SSW sind hiervon 40-50% betroffen. Bei Kindern, die bereits vor 26 SSW geboren werden, entwickeln

mehr als 80% ein ANS. Damit ist das Atemnotsyndrom bei diesen Kindern die häufigste Ursache für Atemstörungen. (1)

Die Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015 – Neonatologie - des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), berichtet insgesamt von 10.741 Kindern, die in Deutschland vor 32 SSW auf einer neonatologischen Station geboren oder nachträglich dort aufgenommen wurden. Eine Aufschlüsselung erfolgt gruppenweise in <24SSW (534 Kinder), 24-25SSW (1457 Kinder), 26-28SSW (2956 Kinder), 29-31SSW (5.794 Kinder)(4). Korreliert man diese Daten mit der oben angegebenen Inzidenz des ANS dürften 2014 in Deutschland zwischen 5100 und 5950 Kinder wegen eines ANS behandelt worden sein.

1.1.2. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Atemnotsyndroms kann über zwei Wege hergeleitet werden. Zum einen haben Kinder, die wesentlich zu früh geboren werden, mehrere Unreifezeichen der Lunge:

Vor 36 SSW ist die Konzentration an Surfactant unter Umständen ungenügend und die Oberflächenspannung an der Wasser-Luftgrenze in den Alveolen wird nicht ausreichend gesenkt. Dies führt in Expiration zu einem Kollabieren der Alveolen und zur Bildung von Atelektasen, was wiederum zu Belüftungsstörungen der Lunge führt (5).

Vor 32-34 SSW sind die alveolären Verzweigungen noch nicht vorhanden und sakkuläre Strukturen, die in der späteren reifen Lunge die distalen Atemwege ausbilden, bilden die eigentliche terminale Endstruktur (5). Dies führt zu:

- einer schlechten Relation von Körper- zu Lungenoberfläche (3) und
- einer verlängerten Diffusionsstrecke durch den anatomisch anderen Gewebsaufbau der sakkulären Strukturen (3) (kubisches Epithel, mit größerer Distanz zwischen Atemweg und Kapillare) .

Zudem ist die Permeabilität der alveolokapillären Membranen erhöht, wodurch Surfactantinhibitoren wie die Plasmaproteine Albumin und Fibrinogen übertreten (3).

Zum anderen können Kindern höherer SSW, bei denen es gegen Ende der Schwangerschaft plötzlich zur Geburt kommt, die natürlichen Stressfaktoren wie Plazentainsuffizienz und leichte Hypoxie zur Geburtsvorbereitung fehlen. Dieser Vorbereitungsstress wird vom Fötus zur Einleitung der Surfactantproduktion und Vorbereitung der postnatalen Flüssigkeitsresorption aus dem Alveolarraum benötigt. Fehlt er, führt dies zum klinischen Bild der "wet lung disease". Bei steigendem Sauerstoffbedarf, trotz eingeleiteter CPAP-Therapie bei nahezu Reifgeborenen, muss ein Atemnotsyndrom mit Surfactantmangel allerdings bedacht werden (1, 6).

Ungeachtet dessen, wie der Surfactantmangel entsteht, mündet er letztendlich immer in einer Unterbelüftung der Lunge und kann dann in einen circulus vitiosus münden, der durch verschiedene Mechanismen weiter verstärkt wird (siehe Abbildung 1.1) (1, 3, 5, 7-9).

Als Folge des Atemnotsyndroms sinkt die pulmonale Compliance und die Atemarbeit wird erhöht. Durch die Ausbildung von Atelektasen entsteht eine niedrigere funktionelle Residualkapazität und ein geringeres Totalvolumen der Lunge. Um trotz erhöhter Atemarbeit ein normales Atemzeitvolumen aufrecht zu erhalten, entwickelt das Kind eine kompensatorische Tachypnoe (Atemfrequenz >60/min), mit der es sich mit zunehmendem Verlauf der unbehandelten Erkrankung erschöpft und wiederholt dyspnoisch werden wird. Juguläre, interkostale und subcostale Einziehungen, Zyanose und ein expiratorisches Stöhnen komplettieren das klinische Bild. Unbehandelt oder durch inadäquate Therapiemaßnahmen kann dies innerhalb 24-48 Stunden zur Progression der Erkrankung bis hin zum Tode des Patienten führen (3).

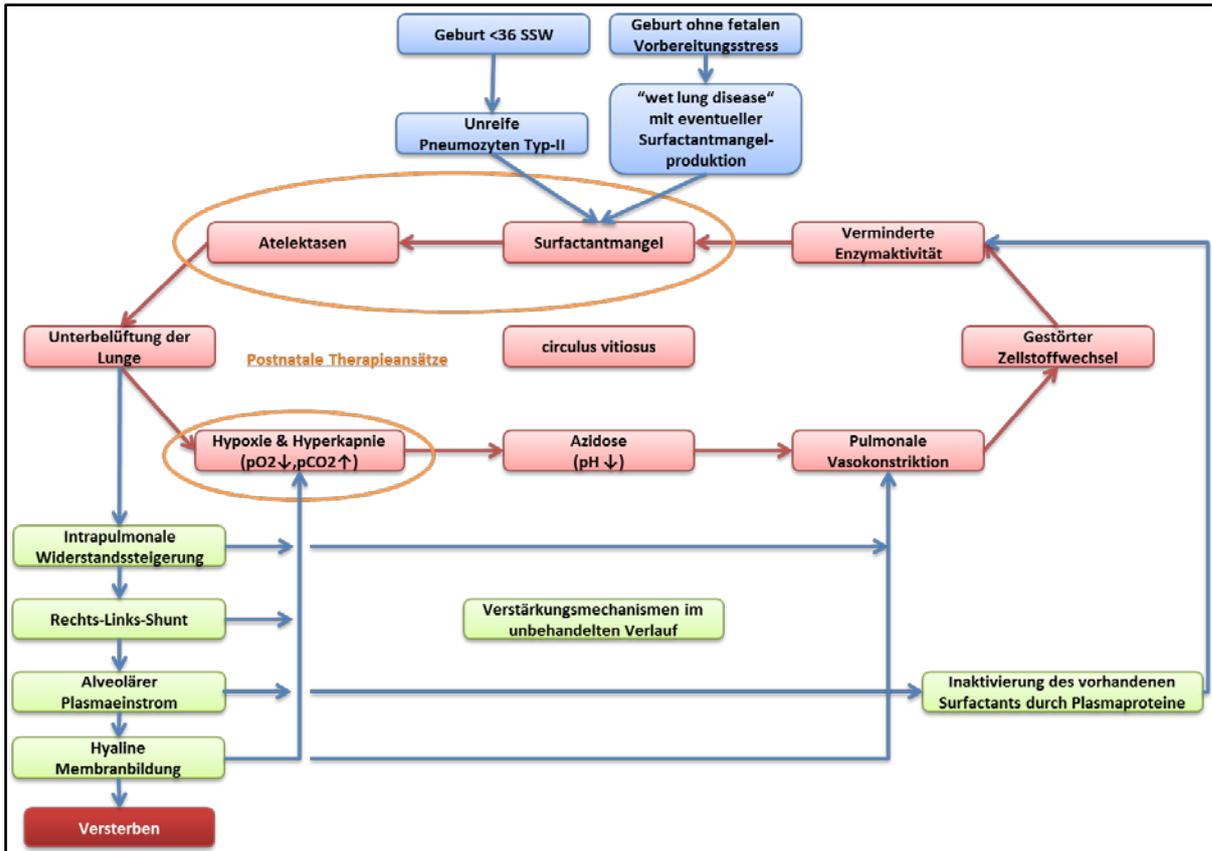


Abb. 1.1 Pathophysiologie des Atemnotsyndroms
 Inhalte teilweise entnommen aus: Jorch G, Hübler A. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen: Georg Thieme Verlag; 2010 & Obladen M, Maier RF. Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung: Springer; 2006

1.1.3. Diagnosestellung und Einteilung der Stadien

Die Diagnose des ANS wird überwiegend klinisch gestellt. Dabei sollte man die oben aufgezeigten Symptome immer in Zusammenhang mit der Unreife des Kindes beurteilen. Eine Sicherung der Verdachtsdiagnose erfolgt mittels Röntgen-Thoraxaufnahme; der Befund wird dann in die folgenden Stadien nach Couchard (10) eingeteilt:

- Stadium I: Feingranuläres Lungenmuster
- Stadium II: Stadium I + über die Herzkonturen hinausreichendes Aerobronchogramm
- Stadium III: Stadium II + Unschärfe oder partielle Auslöschung der Herz- und Zwerchfellkonturen
- Stadium IV: „weiße Lunge“

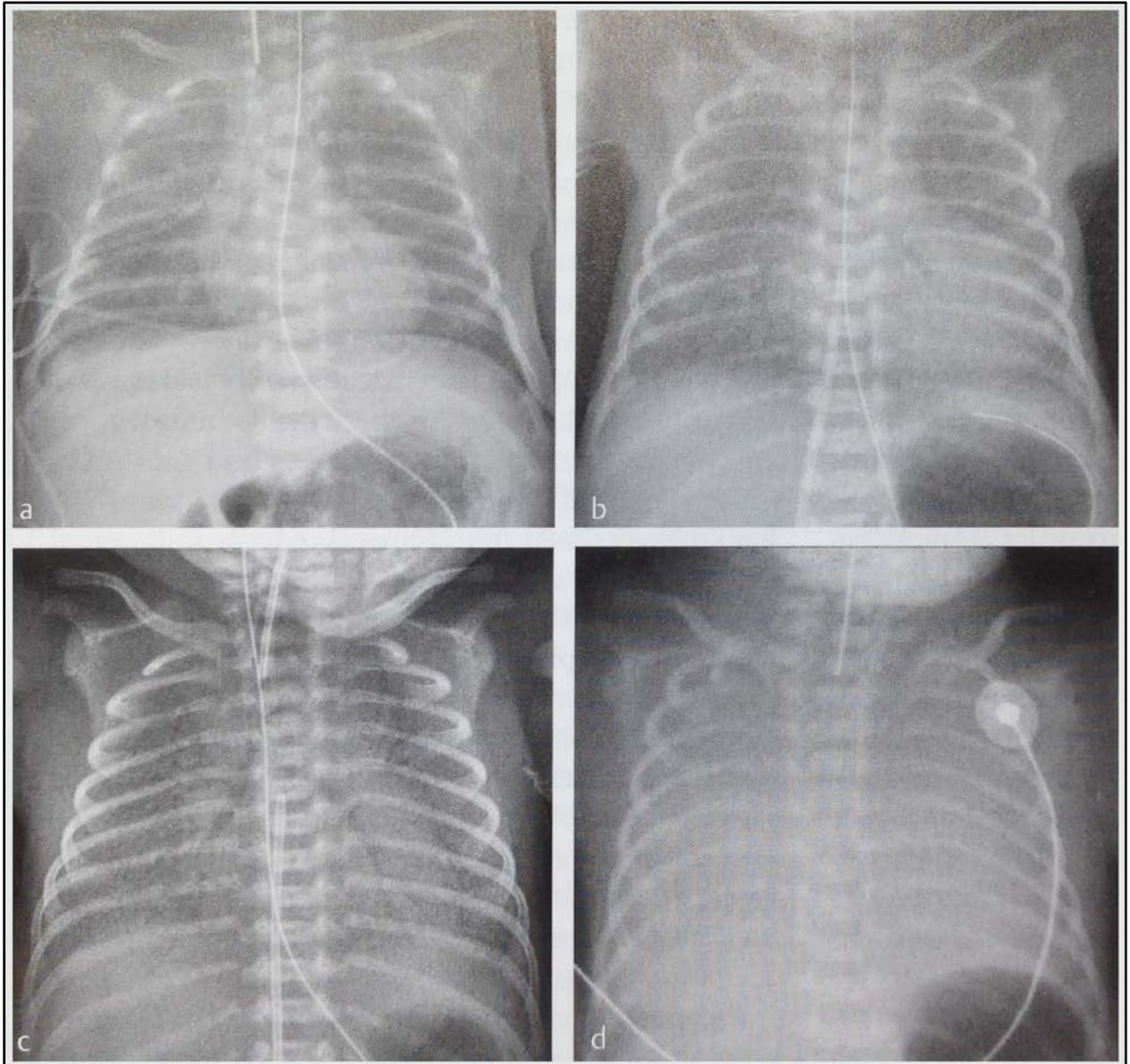


Abb. 1.2 Stadieneinteilung des ANS nach Couchard, aus: Jorch G, Hübler A. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen: Georg Thieme Verlag; 2010

1.1.4. Therapiemöglichkeiten

1.1.4.1. Prävention

Das Atemnotsyndrom stellt eine der wenigen Erkrankungen der postnatalen Phase dar, bei der durch Prävention mit Kortikosteroiden in der pränatalen Phase eine deutliche Inzidenzsenkung von 44% erreicht werden kann (11). Die Leitlinie der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) empfahl (*bis 2012 - derzeit weder in DGGG noch in AWMF verfügbar, da in Überarbeitung!*) deshalb in der

Leitlinie: „Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreife (ACS)“, dass bei Schwangeren mit drohender frühzeitiger Geburt im Zeitraum von 23+5 SSW (bzw. Erreichen der Lebensfähigkeit) bis 33+6 SSW, eine Lungenreifeinduktion mit Betamethason durchgeführt werden soll (12). Da die Prävention allerdings keinen Einfluss auf die Surfactant-Applikation bei bestehendem ANS hat, wird hier nicht weiter darauf eingegangen.

1.1.4.2. Postnatale Therapie

Die postnatale Therapie des Atemnotsyndroms beruht auf zwei Säulen, wobei oberstes Ziel das Durchbrechen des o.g. circulus vitiosus darstellt. Hierfür wird dem Kind zum einen das Atmen durch maschinelle Hilfe und Sauerstoffzufuhr erleichtert und so die Ausbildung von Atelektasen und das Auftreten einer Hypoxie verhindert. Zum anderen wird versucht durch Instillation von tierischem oder synthetischem Surfactant dessen Fehlen auszugleichen.

1.2. Beatmungsstrategien beim ANS

Die Intubation von sehr kleinen Frühgeborenen war lange Zeit der Goldstandard in der Versorgung von postnatalen Atemstörungen und wird überwiegend nasotracheal durchgeführt (3). Kinder mit ANS entwickeln aus der Pathophysiologie heraus einen oft sehr rasch ansteigenden, hohen Sauerstoffbedarf (FiO_2) und Dyspnoe und konnten letztendlich nur durch Intubation und Beatmung eine ausreichende arterielle Sauerstoffsättigung erreichen (3). Zusätzliche Beatmungsmuster wie die synchronisierte intermittierende mandatorische Ventilation (SIMV), in druck- (PC-SIMV) oder volumenkontrollierter (VC-SIMV) Variante, die Hochfrequenzoszillation (HFO), Proportional Assist Ventilation (PAV) oder Pressure Support Ventilation (PSV) ergänzten das Behandlungsspektrum unter Intubation in den letzten Jahren (3, 13).

Durch den bei der Beatmung vorliegenden mechanischen Überdruck (+PEEP) wird versucht Atelektasen der Lunge zu verhindern oder diese wieder zu

eröffnen. Dieser inspiratorische Überdruck senkt allerdings durch die thorakale Druckerhöhung die Lungenperfusion und beschädigt teilweise auch die bis dahin noch gesunden Areale der Lunge durch Überblähung, bis hin zum Pneumothorax (3). Zudem gilt die mechanische Beatmung als eine Ursache für die Entwicklung einer BPD bei sehr unreifen Frühgeborenen (3).

Mit Einführung der frühen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (CPAP)-Versorgung von Frühgeborenen verlor die invasive mechanische Beatmung an Bedeutung. Durch die Anwendung eines PEEP von 3-8 cmH₂O wird versucht, die Komplikation der Atelektasenbildung in den terminalen Atemwegen zu verhindern. Dabei soll der ständige positive Druck ein Kollabieren dieser unreifen Strukturen am Ende der Expirationsphase vermeiden und so die funktionelle Residualkapazität aufrecht erhalten (3). Zudem hat die Methode den Vorteil, dass Frühgeborene in ihrer Spontanatmung unterstützt werden. Eine mechanische Beatmung mit Kurznarkose und Intubation wird dadurch verhindert.

Auch in der aktuellen Literatur findet sich zunehmend ein Trend, dass CPAP in der Erstversorgung von allen spontanatmenden Frühgeborenen eine bevorzugte Stellung gegenüber der Intubation einnimmt (14-16). Genaue Grenzwerte, ab wann eine Intubation durchgeführt werden sollte, gibt es nicht. Dennoch sollte bei Frühgeborenen mit extrem frühem Gestationsalter bei Geburt, hämodynamisch instabilen Kindern, starker Azidose, hohem Sauerstoffbedarf zum Erreichen einer tolerablen Sauerstoffsättigung oder einer starken Hyperkapnie eine Intubation mit anschließender mechanischer Beatmung in Betracht gezogen werden. (3, 7)

Eine retrospektive Studie aus den USA untersuchte 234 VLBW hinsichtlich Risikofaktoren und Anwendbarkeit von CPAP im Kreißsaal. Dabei wurde herausgefunden, dass nur 10% der extrem Frühgeborenen (<24 SSW) die initial mit CPAP versorgt wurden, die ersten 48 Lebensstunden ohne nachfolgende

Intubation überstanden. Bei Frühgeborenen aus 25 SSW waren dies schon 45% (17).

Dabei sollte beachtet werden, dass das initiale Scheitern der CPAP-Therapie auch Risiken mit sich bringt. Kinder, die nachträglich intubiert werden mussten, zeigten eine signifikant höhere Rate an nekrotisierenden Enterokolitiden (NEC) als initial intubierte Kinder. Dem entgegen zeigten Frühgeborene, die die ersten 48h mit CPAP überstanden, allerdings signifikant weniger intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH) Grad III. und IV., weniger Retinopathien, sowie einen geringeren Sauerstoffbedarf im weiteren Verlauf (17).

Lange Zeit wurde vermutet, dass durch die Anwendung einer weniger invasiven CPAP-Therapie das Risiko zur Entstehung einer BPD deutlich gesenkt wird. Zwei große Studien an insgesamt 1926 Kindern konnten allerdings keinen signifikanten Vorteil bezüglich Mortalität und Entstehung einer BPD bei 36 Wochen nachweisen (18, 19). Lediglich eine signifikante Senkung ($P=0.006$) der Rate an milder BPD, definiert als Sauerstoffbedarf mit 28 Tagen, konnte gezeigt werden (18).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die CPAP-unterstützte Spontanatmung als gute Alternative zur Intubation zu betrachten ist. Der mögliche Erhalt einer Spontanatmung, die fehlenden Risiken der Intubation und damit verknüpften Sedierung sind nur einige Vorteile. Zudem konnten zwei Studien bei Kindern mit milden Formen des RDS zeigen, dass durch eine alleinige CPAP-Therapie der Bedarf an mechanischer Beatmung und Surfactantapplikation durch ausreichende Besserung des RDS gesenkt wurde (19, 20). In einem Update der "European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome" von 2016 wird, mit höchstem Qualitätslevel an Evidenz und daher starkem Empfehlungsgrad, die Stabilisierung von spontanatmenden Säuglingen mit CPAP empfohlen. Eine Intubation sollte lediglich den Säuglingen vorbehalten werden, die auf CPAP mittels Gesichtsmaske nicht adäquat ansprechen (21).

1.3. Surfactantsubstitutionstherapien

1.3.1. Unter Intubation und maschineller Beatmung

Fujiwara et al. veröffentlichte 1980 erstmals eine klinische Studie, bei der ein modifizierter boviner Surfactant bei intubierten Kindern endotracheal appliziert wurde (22). Nachfolgend wurde eine Vielzahl von randomisiert-kontrollierten Studien durchgeführt, die verschiedene Surfactantpräparate zur klinischen Anwendung testeten (23). Hierbei wurde zunächst nur die Behandlungsmethode mit Surfactantapplikation bei intubierten Kindern untersucht. Die Surfactantinstillation erfolgt hierbei überwiegend als Bolusgabe direkt über den Tubus oder über eine Sonde, die im Endotrachealtubus des Patienten bis auf Höhe der Bifurcatio tracheae vorgeschoben wurde. Nach Bolusapplikation des Surfactants übernahm das Beatmungsgerät die Atmung des Kindes und verteilte den Surfactant in der Lunge.

Im späteren Verlauf wurden Medizinprodukte entwickelt, die die Applikation des Surfactants unter Intubation vereinfachen sollten. Als Beispiel seien hier doppelumige Endotrachealtuben (24) oder side-port Adapter (25) genannt, die keine Diskonnektion des Tubus zur Surfactantapplikation benötigten und somit Hypoxie und stressbedingte Tachykardie vermeiden sollten. Ebenso ermöglichten sie eine zeitlich längere Infusion des Surfactants und sollten so die zusätzliche Bolusbelastung bei der bisherigen Methode vermeiden. Näheres hierzu siehe Punkt 1.3.5.1.

Zu Beginn der Surfactanttherapie wurde die Theorie entwickelt, Kinder nach Applikation mehrfach in unterschiedlichen Positionen zu lagern um eine möglichst homogene Verteilung des Surfactants zu erreichen. Studien hierzu zeigten aber keinen Vorteil für diese Methode, sie wird deshalb nicht mehr durchgeführt (7, 26).

1.3.2. INSURE

1992 führte Verder et al. eine Pilotstudie zur Surfactanttherapie bei Neugeborenen durch, die unter CPAP-Therapie Symptome eines Atemnotsyndroms entwickelt hatten. Sie intubierten die Kinder kurzzeitig zur

Surfactantgabe und zeigten damit, dass sich die beiden Methoden (CPAP-Versorgung und Surfactantgabe unter Intubation) miteinander kombinieren ließen (27). 2 Jahre später veröffentlichte die dänisch-schwedische Arbeitsgruppe die erste multizentrische Studie hierzu und zeigte erneut, dass Frühgeborene, kurz nach Bolusapplikation von Surfactant, eine Extubation und anschließende Versorgung mit CPAP gut tolerierten (28). Die sich daraus entwickelnde Strategie, Frühgeborene mit Atemnotsyndrom generell mit CPAP zu versorgen und lediglich zur Medikamentenapplikation zu intubieren wurde INSURE genannt, als Akronym aus dem zeitlichen Ablauf der Methode, "IN"tubation, "SUR"factant, "E"xtubation.

Zahlreiche Studien haben bis heute die Vorteile dieser Methode herausgearbeitet und in der "European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Update" wurde sie noch als Goldstandard hervorgehoben (29).

1.3.3. Minimal-invasiv unter CPAP

1992 wurde in der o.g. Pilotstudie von Verder et al. die Applikation von Surfactant mittels eines intratrachealen Katheter (Ch. 6) unter CPAP erwähnt, wurde im Verlauf aber nicht weiter verfolgt (27).

2003 griffen Kribs et al. diese Idee erneut auf und berichteten auf der 29. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) 2003 über die Methode zur Surfactantapplikation bei nicht intubierten Kindern mittels intratrachealer Magensonde (LISA, less invasive Surfactant administration) (30). Eine Machbarkeitsstudie im Verlauf der nächsten Jahre zeigte, dass sich die Vorteile einer nasalen CPAP-unterstützten Spontanatmung und einer Bolusgabe des Surfactants ohne vorübergehende Intubation kombinieren ließ (31).

Für die Applikation des Surfactants benutzten Kribs et al. eine Magensonde, die mit Hilfe einer Magillzange unter direkter Sichtkontrolle in die Trachea eingeführt wurde. Die dafür notwendige Einstellung der Stimmritze erfolgte per

Laryngoskop und die Kinder wurden während des gesamten Vorganges mit nasalem CPAP (nCPAP) unterstützt. Die Surfactantapplikation erfolgte nach Einlage der Magensonde in einem Zeitraum von 1-3 Min (32).

Die oben erwähnte erste Machbarkeits-Studie zu dieser Methode wurde 2007 veröffentlicht. In ihr zeigten sich bereits erste Vorteile. 29 von 42 Frühgeborenen ≤ 27 SSW wurden über 13 Monaten rekrutiert und mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Dabei zeigte sich eine Senkung der Mortalität von 35.3% auf 11.9% ($p=0.025$) sowie eine Senkung von intrazerebralen Blutungen ($>II^\circ$) bei den Überlebenden von 31.8% auf 5.1% ($p=0.01$) (31).

2008 folgte die erste retrospektive Studie, die die Erfahrungen mit dieser Methode über die letzten vier Jahre enthielt. Dabei stieg das Überleben der untersuchten Kinder im ersten Jahr nach Einführung der Methode von 76% signifikant auf 90% an. Auch das Überleben ohne Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie stieg von 60% in der Kontrollgruppe auf 80% in der Studienpopulation (33).

Eine 2011 veröffentlichte erste prospektive und multizentrische Studie (AMV-Studie) konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich Mortalität und Morbidität mehr nachweisen. Allerdings zeigte sie eine signifikante Senkung des Bedarfs an mechanischer Beatmung über den gesamten Krankenhausaufhalt, sowie der Notwendigkeit einer O_2 -Therapie am 28. Lebenstag (34).

Weitere Studien mit ähnlichen Methoden unter CPAP folgten. Dargaville et al. beschrieben 2011 in einer Machbarkeits-Studie eine Variante ohne die Benutzung der Magillzange. Sie verwendeten hierfür einen starren 16G Gefäßkatheter von 130 mm Länge, der ebenfalls unter Zuhilfenahme eines Laryngoskops in die Trachea eingebracht wurde. Es zeigte sich, dass die Methode (MIST, minimally invasive surfactant therapy) ebenfalls praktikabel war

und auch die Rate an benötigten Zweitversuchen zur Kathetereinlage unterschied sich kaum zwischen den Methoden (Kribs et al. 17%, Dargaville et al. 20%) (35).

2013 veröffentlichten Kanmaz et al. eine weitere Methode die sie „TakeCare“ nannten. Sie kam ebenfalls ohne eine Magillzange aus und verwendete eine auf 33 cm gekürzte flexible 5F Magensonde. Die Technik der Applikation unterschied sich zudem zu der von Kribs et al. beschriebenen durch eine sehr rasche Applikation (innerhalb 30-60 Sek.). In einer prospektiv-randomisierten Studie untersuchten Kanmaz et al. welche Vorteile ihre Methode gegenüber der INSURE-Methode bot. Dabei wurden 200 Kinder <32 SSW hinsichtlich des Bedarfs einer mechanischen Beatmung innerhalb der ersten 72h und des Auftretens einer BPD untersucht. Die Ergebnisse zeigten einen deutlichen Rückgang in der Dauer der Therapie mit nCPAP (78 vs. 116 Stunden, $p=0.002$) und maschineller Beatmung (35.6 vs. 64.1 Stunden, $p=0.006$) in der TakeCare-Gruppe und eine signifikant gesenkte Inzidenz einer BPD bei den überlebenden Kindern (INSURE 20.2%, nCPAP 10.3%, $p=0.009$) (36).

Im Rahmen einer Auswertung des German Neonatal Network (GNN) publizierten Göpel et al. 2015 Daten zu insgesamt 1103 Kinder <32 SSW, die von 2009 bis 2012 in 37 deutschen Zentren nach einem Standardprotokoll zur „less invasive surfactant administration (LISA)“ behandelt worden waren. Als Ergebnis zeigte sich eine signifikante Senkung des Bedarfs an mechanischer Beatmung (41% vs. 62%, $p<0,001$), des Bedarfs an postnataler Dexamethason-Therapie (2,5% vs. 7%, $p<0,001$), des Auftretens einer BPD (12% vs. 18%, $p=0,001$) und des kombinierten Outcomes aus Auftretens einer BPD oder Tod (14% vs. 21%, $p<0,001$) (37). Diese Ergebnisse bestätigten sich, mit Ausnahme der Dexamethason-Therapie, die nicht Teil der Analyse war, auch in der 2016 publizierten Metaanalyse von Aldana-Aguirre et al. (38).

Weitere Studien wie z.B. die NINSAPP-Studie von Kribs et al. (2015) folgten (39). Die Ergebnisse der über die letzten Jahre durchgeführten Studien führten

dazu, dass in der “European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update“ die weniger invasiven Applikationsmethoden (LISA & MIST), mit einer moderaten Evidenz, als mögliche Alternative für die INSURE Methode bei spontanatmenden Säuglingen empfohlen wird (21).

1.3.4. Sonstige Applikationsmöglichkeiten

1.3.4.1. Verneblung

Eine inhalative Applikation des Surfactants hätte den Vorteil, dass durch die kleine Partikelgröße des Nebels eine bessere Verteilung in der gesamten Lunge und somit eine bessere Platzierung des Surfactants an den alveolären Grenzflächen möglich wäre. Zudem würde das Risiko einer raschen Änderung der Lungenfunktion und Lungendurchblutung durch Bolusapplikation eventuell vermieden werden (26). Die Verneblungstechnik ist hier unter sonstige Applikationsmöglichkeiten genannt, da sie theoretisch bei allen aufgeführten Beatmungsformen eine additive Verwendung finden könnte.

Rey-Santano et al. konnten in einer Tierversuchstudie an Lämmern nachweisen, dass der Effekt von intratracheal verabreichtem, vernebeltem Surfactant bezüglich einer Verbesserung der Lungenfunktion mit der Bolusinstillation von 200mg/kg porcinem Surfactant gleichwertig ist. Die histologischen Untersuchungen des Lungengewebes zeigten eine signifikant niedrigere Rate an Einblutungen und Entzündungszeichen. Die Versuchsreihe wurde allerdings an tracheotomierten Lämmern durchgeführt, ein eventueller Vorteil der CPAP-Methode bezüglich einer Lungenschädigung konnte hierbei nicht beachtet werden. (40)

Ein großes Problem der Therapie mit vernebeltem Surfactant besteht darin, dass ein Großteil des eingesetzten Surfactants den Zielort erst gar nicht erreicht. Bei den ersten Vernebelungsanwendungen erreichte gerade einmal 1% der Ausgangsmenge ihren Zielort (41) und ein suffizienter Benefit war nicht denkbar (42).

Auch bei der klinischen Studie von Jorch et al., in der versucht wurde die Verneblung unter CPAP-unterstützter Spontanatmung anzubieten, fanden sich lediglich 10% des vernebelten Surfactants im Pharynx. Es konnte somit nachgewiesen werden, dass die Methode funktionieren würde, der schlechte Kosten-Nutzenaufwand spricht allerdings gegen eine breite Anwendung im klinischen Alltag (43).

Neuere Techniken wie die der perforierten Schwingmembran erreichen Raten von >14% in Tierversuchen und in in-vitro Modellen (44). Rey-Santano et al. schätzten in Ihrer Versuchsreihe sogar eine Rate von 70-80% (40).

Ein weiteres Problem stellt die Technik der Vernebelung selbst dar. Eventuell kann es zu strukturellen Veränderung des Surfactants kommen. Minocchieri et al untersuchten vor kurzem die Auswirkung der perforierten Schwingmembran auf einen porcinen Surfactant mittels kryofixierter Elektronenmikroskopie (45). Dabei wurde festgestellt, dass die Vernebelung durch die Membran Auswirkung auf die Struktur des Surfactants hat. Direkt auf die Untersuchungsoberfläche vernebelter Surfactant wies ein anderes Strukturnetz auf als der im Bolus aufgetragene Surfactant. Die Arbeitsgruppe untersuchte zudem Surfactant, der zunächst durch einen Endotrachealtubus vernebelt wurde und sich dann per Schwerkraft auf der dahinter befindlichen Oberfläche sammelte. Dies sollte einem „reassembly“ des Surfactants in der kindlichen Lunge entsprechen. In diesen Präparaten waren die strukturellen Unterschiede im Vergleich zur Bolusauftragung nicht signifikant. Es bleibt allerdings offen, ob die vorher erfassten, kleineren Strukturen aus der ersten Versuchsreihe eventuell als flüchtigere Elemente der untersuchten Oberfläche entzogen blieben.

Eine Aussage zur Auswirkung eventueller Strukturunterschiede bezüglich der Wirkung des Surfactants in der kindlichen Lunge kann ebenfalls nicht getroffen werden. Es sollte aber bedacht werden, dass die Struktureigenschaften des Surfactants durchaus Auswirkung auf dessen Funktion im Rahmen einer atemzyklusabhängigen Reservoirbildung haben kann (46).

Zusammengefasst kann man sagen, dass die Technik der Verneblung des Surfactants einen für die Zukunft interessanten Ansatz darstellt. Es bedarf aber vorerst noch technischer Lösungen und weiterer klinischer Studien bis eine Umsetzung in der klinischen Praxis bedeutsam wird.

1.3.5. Applikationsmodus

1.3.5.1. Bolus vs. Infusion

Eine Bolusapplikation des Surfactants in das Bronchialsystem der Frühgeborenen wirft bereits theoretisch die Frage auf, inwieweit Komplikationen wie kurzzeitige Hypoxämien durch die dadurch ausgelöste Verlegung der Atemwege, Hustenstöße und stressbedingte Tachykardien/Bradykardien oder hypertone Blutdruckspitzen auftreten können. Um diese Komplikationen weitestgehend zu vermeiden bestanden Überlegungen, Surfactant in kontinuierlichen kleinen Mengen über einen längeren Zeitraum zu infundieren. Technisch wurden hierzu schnell Lösungen wie doppelumige Endotrachealtuben oder Y-Adapter in Verbindung mit zusätzlichen Sonden gefunden.

In Tierversuchen von Segerer et al. zeigte sich, dass die Infusion über einen längeren Zeitraum (5 Minuten) zu einem inhomogenen Verteilungsmuster führt und die Wirksamkeit des Surfactants dadurch eingeschränkt wird. Eine Instillation durch langsame Infusion wurde also nicht empfohlen (47).

Valls-i-Soler et al. untersuchten 1998 ob es möglich ist, durch eine 1-minütige Instillation derselben Dosis die Nebenwirkungen der Bolusapplikation zu minimieren. Sie zeigten dabei eine signifikante Senkung der Hypoxämierate ($\text{SaO}_2 < 80\%$ oder $\text{PtCO}_2 < 50\text{mmHg}$) von 40% auf 18%, sowie ein stabileres Verhalten von SaO_2 und Herzfrequenz im Zeitraum von 5 Minuten nach Applikation. Das Verteilungsmuster des Surfactants wurde hierbei nicht untersucht, allerdings unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant bezüglich des Überlebens oder des Auftretens von Komplikationen im Verlauf der Behandlung (Auftretens eines Pneumothorax, intraventrikulären

Hämorrhagien, persistierendem Ductus arteriosus oder bronchopulmonaler Dysplasie) (24).

Ein 1-minütiges Verfahren zeigte also durchaus Vorteile und es sollte bei der Entwicklung von neueren Methoden darauf geachtet werden, dass dies nicht durch die Methodik begrenzt wird.

1.3.5.2. Dosierung

Die AWMF empfahl in der Leitlinie zur Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen von 2009 eine initiale Dosierung von 100mg/kg eines natürlichen Surfactants beim unkomplizierten ANS (48). Laut van Kaam et al. ist dies auch die Dosierung, die bei den meisten bis dato erschienenen klinischen Studien mit bovinen Surfactantpräparaten Verwendung fand. Lediglich porcine Präparate wurden gelegentlich höher dosiert verabreicht (49).

Studien von Gortner et al und Halliday et al aus den Jahren 1993 und 1994 untersuchten höhere Dosierungen von 200mg/kg und niedrigere von 50 mg/kg. Als Ergebnis kann festgehalten werden, dass mit 100mg/kg eines bovinen Surfactantpräparates eine ausreichend Oxygenierung erreicht werden konnte und zeitgleich weniger Barotrauma auftrat als mit 50mg/kg. Eine weitere Steigerung des porcinen Surfactantpräparates bei Halliday et al. auf 200mg/kg brachte allerdings keine zusätzlichen Vorteile mehr (50, 51).

Die europäische Guideline zur Behandlung des Atemnotsyndroms von 2013 empfahl auf Grund der klinischen Studien von Cogo et al. (52) und Singh et al. (53) die Dosierung von 200 mg/kg, da hieraus eine verlängerte Halbwertszeit und eine Verbesserung des akuten Ansprechens der Substitutionstherapie erfolgte (29).

Aktuell empfiehlt das Update der Guideline von 2016 Poractant alfa ebenfalls in einer initialen Dosierung von 200mg/kg (21) und beruft sich hierbei auf die Cochrane-Analyse von Singh et al. 2015, die zeigte, dass 200mg/kg Poractant

alfa gegenüber 100mg/kg Poractant alfa oder 100mg/kg Beractant einen Vorteil hinsichtlich der Mortalität bis zur Entlassung bot. Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass unklar ist ob es sich hierbei um einen Dosisseffekt oder eine Auswirkung des verwendeten Surfactantpräparates handelt (54)

1.3.5.3. Sonstiges

In Bezug auf den Applikationsmodus werden noch viele weitere Punkte diskutiert. Da sich bei Einzel- oder Mehrfachgaben, prophylaktischen oder selektiven Gaben und auch bei der Präparateauswahl technisch nichts am Applikationsverfahren ändert, wird darauf verzichtet, hier weiter ins Detail zu gehen.

1.4. Entwicklung einer neuen Methode

Die kursiv geschriebenen Textteile dieses Kapitels wurde bereits in „Maiwald et al.; QuickSF: A New Technique in Surfactant Administration. Neonatology. 2016;111(3):211-3.“ veröffentlicht.

1.4.1. Weshalb eine neue Methode?

Klinische Studien zur Surfactanttherapie zeigten sowohl deutliche Vorteile einer Anwendung dieser Substanz, als auch einen sich entwickelnden Trend zur Behandlung des ANS mit minimal invasiven Methoden unter CPAP-unterstützter Spontanatmung (31, 33-36, 39).

Die bisherigen minimal invasiven Methoden der Surfactantinstillation zeigten in der klinischen Praxis jedoch ihre eigenen Pros und Contras. So konnte zum Beispiel das Verwenden der Magillzange zu Blutungen und Irritationen der empfindlichen Schleimhaut führen. Ein nicht-geführter weicher Katheter dagegen, wird schwierig zu handhaben und könnte zu einer prolongierten Manipulation am Kind und einer potentiellen Dislokation des Katheters beim Verschießen des Mundes führen. Starre, gerade Katheter, wie bei der Methode

von Dargaville et al., können eventuell schneller eingeführt werden, benötigen aber immer eine direkte Sicht auf die Stimmbänder und fordern somit einen verstärkten Einsatz des Laryngoskops.

Welche Technik letztlich zum Einsatz kommt, obliegt deshalb hauptsächlich der Präferenz des behandelnden Neonatologen. Weshalb wir uns dazu entschieden haben, im Rahmen dieser Dissertation, ein Medizinprodukt zu entwickeln, welches die Vorteile der bisherigen Methoden kombinieren sollte.

1.4.2. Ziele der neuen Methode und Beschreibung der Grundidee

Die neue Methode sollte hierfür folgende Ziele ermöglichen:

- 1. Die Benutzung eines weichen Katheters zur Einbringung in die Luftröhre ermöglichen.*
- 2. Ohne die Verwendung einer Magillzange auskommen.*
- 3. Eine Möglichkeit bieten, die Sonde nah an den Kehlkopf heran zu führen und sie anschließend dort zu stabilisieren, um den Mund zur Reduktion des CPAP-Verlustes schließen zu können.*
- 4. Eine Möglichkeit bieten, die Prozedur auch unter Verwendung eines Videolaryngoskops und somit unter indirekter Sicht der Stimmbänder durchführen zu können.*

Sekundär wurden folgende Punkte zur Umsetzung überlegt:

- Das Ersetzen der stählernen Magillzange durch eine weiche Kunststoffführung, da dies die Rate an Blutungen senken könnte
- Es sollte eine einfache Möglichkeit der Vorwärts- und Rückwärtsbewegung der Sonde gefunden werden
- Im Anwendungsbereich des Gaumens sollte bei der neuen Methode also ein vorzugsweise in einer Richtung biegsamer Kunststoff zum Einsatz kommen, der problemlos einen vollständigen Mundschluss zulässt. Dies würde zeitgleich auch eine Möglichkeit der Stabilisierung des Katheters nach Einlage in die Trachea während der SF-Applikation bieten.

- Die Handhabung und Formgebung der Magillzange hatte sich bis dahin in der Praxis bewährt und so wurde ebenfalls klar, dass das Griffstück der neuen Applikationshilfe weiterhin aus festem Material sein musste und die Formgebung der Magillzange nachempfunden werden sollte.

2. Material & Methoden

2.1. Erstellung eines ersten Prototyps

2.1.1. Idee zur technischen Lösung

Als Lösung für die Vorwärtsbewegung wurde die Einführhilfe des Führungsdrahtes bei Anlage eines ZVK in Seldingertechnik gefunden. Der Führungsdraht befindet sich hierbei in einer sterilen Kunststoffführung mit angepasstem Griffstück zur Bewegung des Drahtes (siehe Abb. 2.1). Dies ermöglicht dem Bediener eine schnelle und komfortable Vorwärts- und Rückwärtsbewegung mittels einfacher Daumenbewegung. Um einen weichen Kunststoffanteil für den Mund-/Rachenraum des Kindes zu erhalten, wurde die an das Griffstück angrenzende "Schnecke" zunächst auf 20 mm gekürzt. Im Anschluss wurde das Griffstück dann mit einem 2.5 mm Endotrachealtubus der Firma Mallinckrodt versehen. Der bereits erprobte Kunststoff und die glatte, abgerundete und somit atraumatische Spitze des Tubus boten Schutz für Schleimhaut und Kehlkopf. Die Tuben wurden hierzu vom Hersteller als Sonderbeschaffung ohne Murphy-Auge zur Verfügung gestellt.

Der Nabelarterienkatheter der Firma CovidienTM wird bereits jetzt auf neonatologischen Intensivstationen zur Applikation des Surfactants nach der Methode von Kribs et al. unter CPAP verwendet und war damit Mittel der Wahl um auch hier Verwendung zu finden.

2.1.2. Verwendetes Material

2.1.2.1. Knickstabiler Seldingerdraht zur Anlage zentralvenöser Certofix® Katheter L=30cm der Firma B.Braun Melsungen AG (REF:4163505)

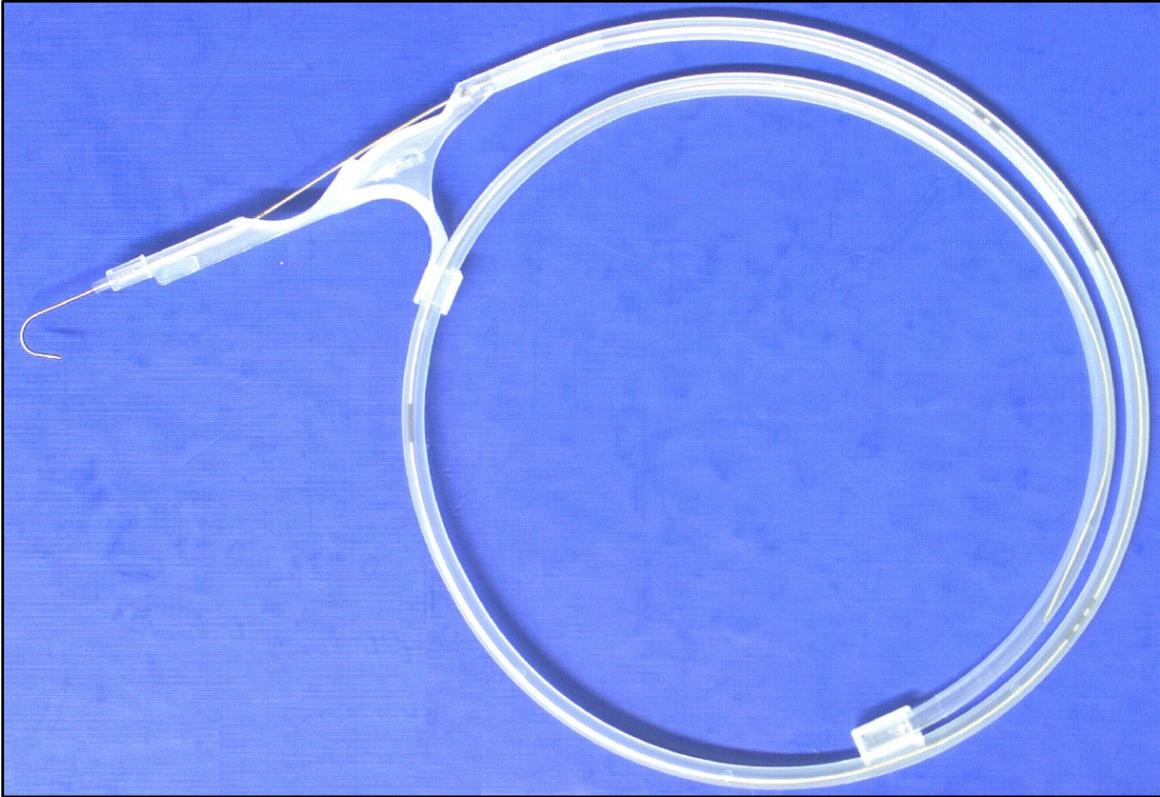


Abb.2.1: Dispenser mit einem Führungsdraht der Firma B. Braun Melsung AG

2.1.2.2. Contour™ Endotrachealtubus mit Innendurchmesser 2,5 mm der Firma Mallinckrodt™/Covidien™ (REF: 111-25)

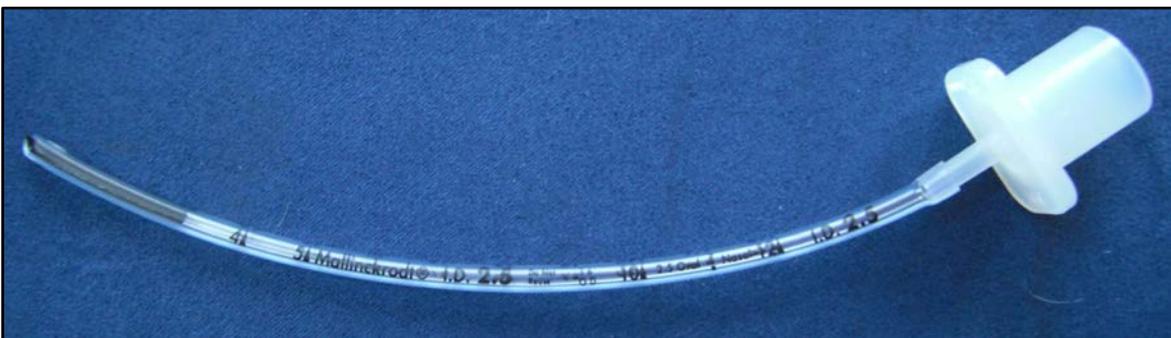


Abb. 2.2: Tubus mit atraumatischer Spitze der Firma COVIDIEN

**2.1.2.3. Argyle™ Polyurethane Umbilical Vessel Catheter
der Firma Covidien™ (REF:8888160341) - 5 Fr, 38
cm**

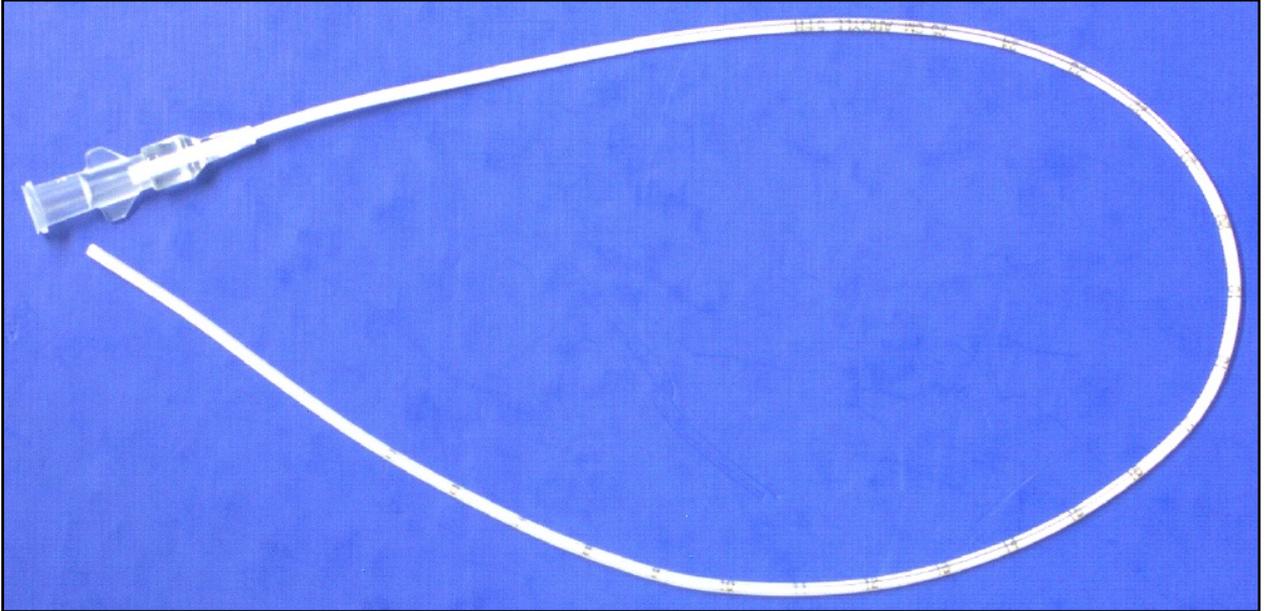


Abb. 2.3: Nabelarterienkatheter der Firma COVIDIEN

2.1.3. Formgebung und Produktion

2.1.3.1. Vorbild Magillzange

Da sich die Einführung via Magillzange bewährt hatte und als durchführbar galt, wurde die Grundstruktur der neuen Applikationshilfe einer Magillzange der Größe 20 cm nachempfunden. Dies beinhaltete einen am Griffstück befindlichen, horizontalen und vertikalen Winkel von je 45°, um Griffstück und Sichtfeld voneinander zu trennen und die Einfühlänge von 70 mm.

2.1.3.2. Anatomische Kenntnisse

Da anatomisch bekannt war, dass der Kehlkopf bei Säuglingen höher steht (auf Höhe C3-C4) als bei Erwachsenen, musste zur trachealen Einführung des Katheters ein erneuter Winkel an der Spitze der Applikationshilfe angebracht werden. Hierzu wurde im ersten Prototyp ein Winkel von 45° gewählt um die Katheterspitze erst einmal in die neutrale Horizontalebene zurück zu führen. Da die orale Einführung der Applikationshilfe leicht gebeugt vorgenommen wird,

entsteht so eine Führung mit Tendenz nach oben und erleichtert das Eintreten des Katheters in die Trachea (siehe Abb.2.4).

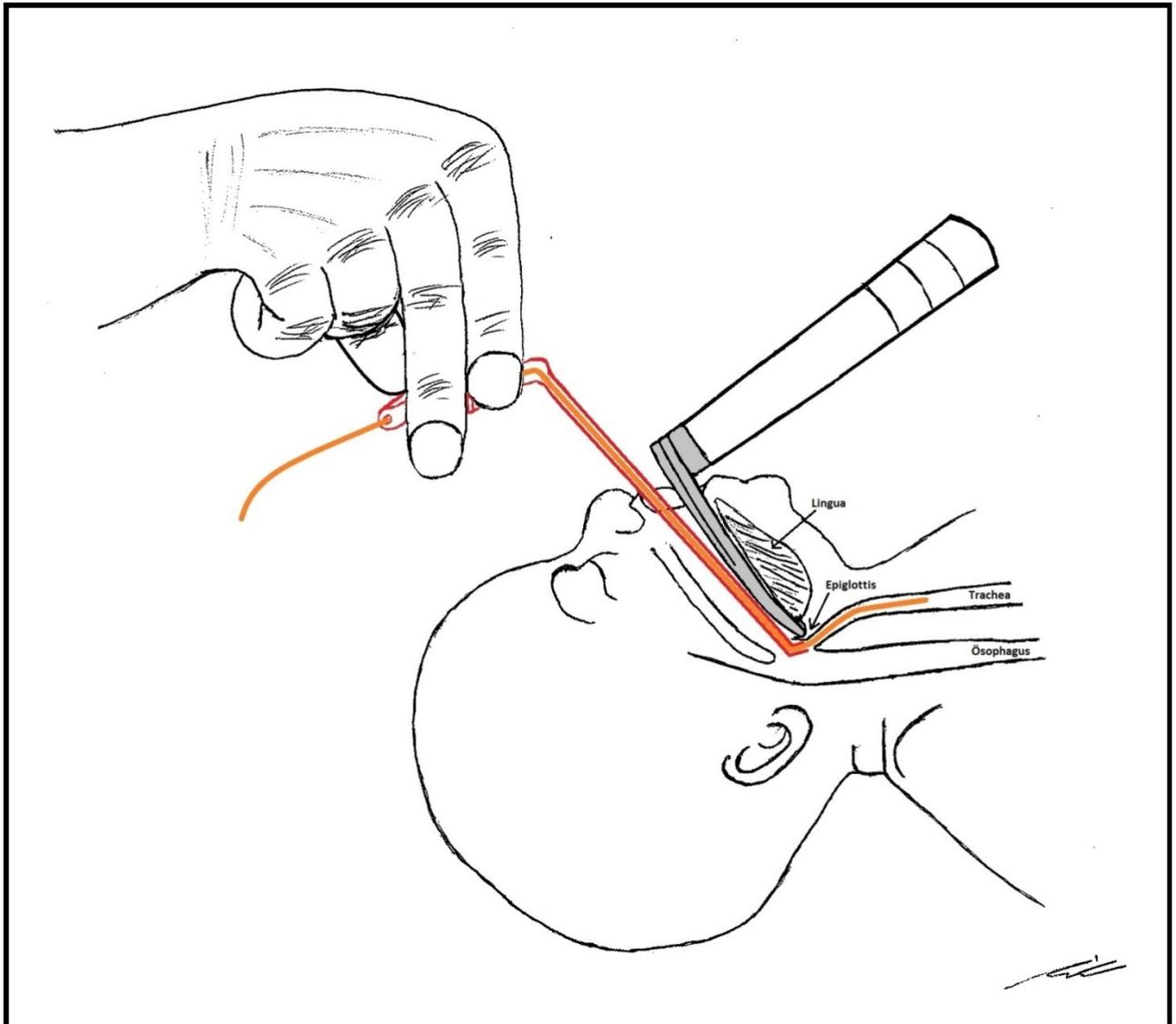


Abb.2.4: Verwendungsbeispiel des ersten Prototypens
Aus: Maiwald et al.; QuickSF: A New Technique in Surfactant Administration. Neonatology.
2016;111(3):211-3.

2.1.3.3. Produktion

Die sterile und medizinproduktgerechte Produktion der Prototypen wurde an die externe Firma Murrplastik abgegeben.

2.2. Planung der Erprobungsphase

2.2.1. Antrag zur berufsrechtlichen Beratung durch die Ethikkommission Tübingen

Am 03.06.2013 wurde mit dem im Anhang befindlichen Prüfplan V1.1 (siehe Anhang) ein Antrag auf berufsrechtliche Beratung eines medizinischen Forschungsvorhabens am Menschen, bei der Ethikkommission Tübingen gestellt und in der darauffolgenden Sitzung am 17.06.2013 mit Herrn P. Neuberger und C. Maiwald auf Einladung diskutiert.

2.3. Erprobungsphase I

2.3.1. Experimentbeschreibung am Mannequin

In der ersten Erprobungsphase wurde die Applikationshilfe in einer monozentrischen Machbarkeitsstudie am Mannequin getestet. Prüfzentrum hierzu war das Perinatalzentrum Stuttgart unter der Leitung von Dr. med. Matthias Vochem (Anhang: Prüfzentrum und Probanden I).

Primärer Endpunkt war die "Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF am Mannequin" dar. Er wurde definiert als erfolgreiche Intubation des Mannequins innerhalb einer Zeit von 30 Sekunden, was bei der klinischen Intubationen von Säuglingen als maximal zu benötigender Referenzwert gilt (55).

Sekundär wurden die Endpunkte "Zeitdauer der Gesamtmanipulation am Mannequin" und "Manipulationsdauer unter Verwendung des Laryngoskops" gewählt. Des Weiteren folgte eine anonymisierte Befragungsrunde zu Vor- und Nachteilen der neuen Applikationsmöglichkeit.

Als Mannequin diente die Atemwegs-Trainingseinheit der Firma Laerdal, die einen etwa 2000 g schweren Säugling imitiert und als Intubationstrainer dient. Da die Trachea des Mannequins unterhalb des Kehlkopfes für Sonden unpassierbar wird und ein Nachweis der richtigen Sondenlage somit nicht möglich gewesen wäre, wurde dem Mannequin ein Trachealtubus von 4,2mm

OD / 3,0mm ID der Firma Portex eingelegt. Der Tubus endete stumpf auf Höhe der Stimmbänder und diente lediglich der sicheren Führung bis zum sichtbaren Ende der Trachea.

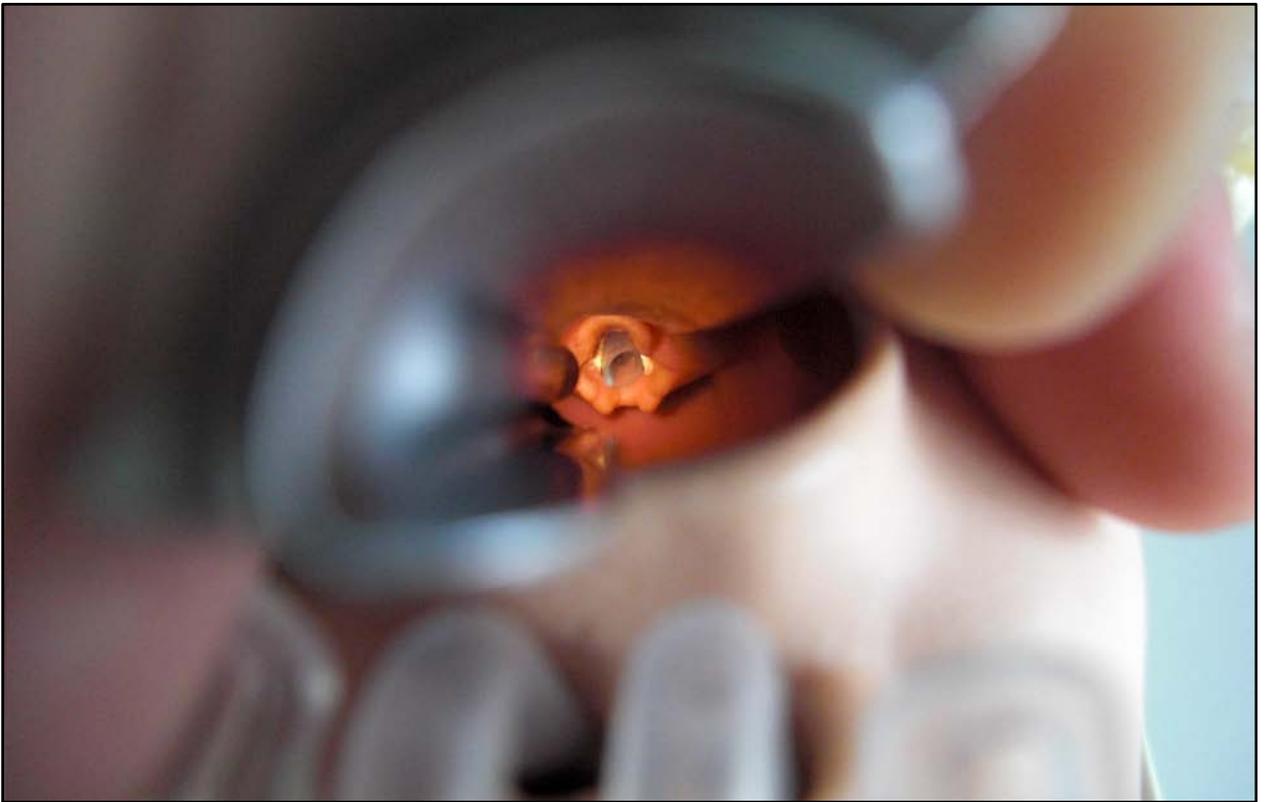


Abb. 2.5: Rachenraum des präparierten Mannequin, mit sichtbarem Ende des Tubus auf Höhe der Stimmritzen. Im unteren Bildrand sind zusätzlich die belassenen nasalen Prongs zur CPAP-Beatmung erkennbar.

Insgesamt wurden 11 Ärzte als Probanden ausgewählt; 10 Fachärzte für Pädiatrie (davon 5 mit der Weiterbildung "Neonatalogie") und 1 Assistenzarzt im 5. Jahr der Facharztausbildung. Bis auf eine Ärztin hatten alle Probanden bis dahin Erfahrung mit der gängigen Praxis der minimal-invasiven Surfactantapplikation im klinischen Alltag gesammelt. Die genaue Liste der Probanden findet sich im Anhang: Prüfzentrum und Probanden I.

Vergleichstherapien:

1. Neue Methode: Oral geführte Sonde unter Zuhilfenahme eines Laryngoskops und der Applikationshilfe QuickSF.

2. Gängige Praxis des Prüfzentrums: Nasal geführte Sonde unter Zuhilfenahme eines Laryngoskops und Magillzange, als abgewandelte Form der Methode nach Frau Dr. Kribs.

Alle Probanden wurden gebeten, die Situation so realistisch wie möglich darzustellen und ihre Intubationszeiten wurden, nach kurzer Einlernphase, jeweils 3-malig mit beiden Methoden gemessen. Der Versuch wurde hierbei mittels Videokamera dokumentiert und die benötigten Zeiträume im Nachhinein am PC analysiert. Um die korrekte Lage in der Trachea dokumentieren zu können, musste die Sonde bis zum Ende der Mannequin-„Trachea“ eingeführt werden. Dies entsprach einer Tiefe von oral ~14cm und nasal ~15cm.

Am Ende der praktischen Erprobungsphase wurde dem Probanden ein Fragebogen zur Handhabung der Applikationshilfe ausgehändigt. Dieser sollte anonym innerhalb von 3 Tagen ausgefüllt und dann in ein dafür ausgewähltes Postfach zurückgelegt werden.

2.3.2. Fallzahlberechnung

Zur Berechnung der Fallzahl wurden folgende Parameter aus der bisherigen Praxiserfahrung am Mannequin angenommen und mit Hilfe der Formel für einen einseitig unverbundenen t-test nach Student die Fallzahl n (pro Gruppe) berechnet:

	Gesamtmanipulation	Laryngoskopiezeit	
Mittelwert QuickSF (μQ)	15	15	Sekunden
Mittelwert Standardtherapie (μS)	35	25	Sekunden
Standardabweichung QuickSF (δQ)	7,5	7,5	Sekunden
Standardabweichung Standardtherapie (δS)	7,5	7,5	Sekunden
alpha-Fehler (α)	0,05	0,05	
beta-Fehler ($1-\beta$)	0,8	0,8	
$z;1-\alpha/2$ (aus Tab. für Normalverteilung)	1,95996	1,95996	
$z;1-\beta$ (aus Tab. für Normalverteilung)	0,84162	0,84162	
Dadurch ergibt sich N (pro Gruppe):	<u>2,207</u>	<u>8,83</u>	

Tab. 2.1 Berechnung der Fallzahl

Berechnung Gesamtmanipulation:

$$n = (\delta Q^2 + \delta S^2) / (\mu Q - \mu S)^2 \cdot ((z; 1 - \alpha/2) + (z; 1 - \beta))^2$$

$$n = (7,5^2 + 7,5^2) / (15 - 35)^2 \cdot (1,95996 + 0,84162)^2$$

$$n = 112,5 / 400 \cdot (2,80158)^2$$

$$n = 112,5 / 400 \cdot 7,84885$$

$$n = 2,207$$

$$n = \sim 2$$

Berechnung Laryngoskopiezeit:

$$n = (\delta Q^2 + \delta S^2) / (\mu Q - \mu S)^2 \cdot ((z; 1 - \alpha/2) + (z; 1 - \beta))^2$$

$$n = (7,5^2 + 7,5^2) / (15 - 25)^2 \cdot (1,95996 + 0,84162)^2$$

$$n = 112,5 / 100 \cdot (2,80158)^2$$

$$n = 112,5 / 100 \cdot 7,84885$$

$$n = 8,83$$

$$n = \sim 9$$

Um möglichst stabile Werte zu erhalten, wurde zusätzlich jeder Proband 3-malig gemessen und daraus der statistische Mittelwert berechnet.

2.3.3. Dokumentation

Die Dokumentation wurde anhand des Prüfprotokolls: „Erprobung der Applikationshilfe am Mannequin“ (siehe Anhang: Erprobungsphase_Mannequin) durchgeführt. Zudem wurden alle Versuchsreihen mit einer Digitalkamera der Marke Casio EX-Z100 gefilmt.

2.3.4. Erfassung der Messwerte

Die bei der Erprobungsphase entstanden Videos wurden mit der Freeware-Software Avidemux 2.6.8 v2 ausgewertet. Dabei lässt die Software ein Sequenzscrolling mit 0,033s zu. Start- und Endzeitpunkt wurden so erfasst und die benötigte Zeit, auf eine Nachkommastelle gerundet, in Sekunden angegeben.

Für das primäre Ziel und das sekundäre Ziel "Gesamtmanipulation" galt als Startzeitpunkt die initiale Manipulation am Mannequin und als Endzeitpunkt das Erscheinen der Sondenspitze in korrekter Lage am Ende der Trachea des Mannequins. Für die Dauer der Manipulation mit dem Laryngoskop wurde der Startzeitpunkt auf die Einführung des Laryngoskops in den Mundraum verschoben.

2.3.5. Ausschluss von Daten

In der Erprobungsphase I mussten 2 Einzelversuche aus der Versuchsreihe ausgeschlossen werden.

Bei Proband 6 konnte kein genauer zeitlicher Endzeitpunkt ermittelt werden, da der erste Versuch mit der Standardmethode seitens des Probanden als abgeschlossen galt und er den Versuch beendete, ohne dass die Sonde den sichtbaren Endpunkt erreicht hatte. Eine zeitliche Erfassung der Studienziele war somit nicht möglich. Die Sonde wurde allerdings im Anschluss weiter vorgeschoben um die korrekte intratracheale Lage zu erheben.

Bei Proband 1 wurde im Erstversuch mit der Methode QuickSF bereits mit der Manipulation begonnen, bevor die Kamera dies erfassen konnte.

Beide Einzelversuche wurden deshalb von der Auswertung ausgeschlossen. Die jeweiligen Zweit- und Drittversuche waren davon nicht betroffen, sodass im weiteren Verlauf bei beiden Probanden der Mittelwert aus diesen beiden Messungen benutzt wurde.

2.3.6. Statistische Auswertung

Zur Statistischen Auswertung wurden die Messdaten mit SigmaPlot Version 12.0 (Systat Software, Inc, Chicago, IL, USA) ausgewertet. Zur Berechnung der Signifikanz wurde ein einseitig-gepaarter T-Test herangezogen. Die Überprüfung der Normalverteilung fand anhand des Shapiro-Wilk-Tests statt.

2.4. Weiterentwicklungen der Applikationshilfe

2.4.1. Expertenrunde I

Bei allen Expertenrunden waren die Hauptvertreter aus Anwender¹, Erfinder² und Hersteller³ anwesend und wurden zeitweise durch Einzelpersonen aus bestimmten Fachgebieten der Produktion oder Forschung ergänzt. Da die Erprobungsphase I wie erwartet Verbesserungsvorschläge hervorbrachte und Komplikationen mit dem ersten Prototyp aufzeigte, wurden die Ergebnisse in mehreren Sitzungen diskutiert. Besonderes Augenmerk wurde dabei zunächst auf eine bessere Formstabilität der Applikationshilfe gelegt. Die beschlossenen Veränderungen finden sich unter 3.3.1. Ergebnisse der Expertenrunde I.

2.4.2. Prototyp IIa/b

Für die Prototypen IIa und b wurden dieselben Materialien wie für den Prototyp I benutzt. Lediglich im Komponentenübergang wurde eine zusätzliche Kunststoffummantelung aus eigener Herstellerproduktion verwendet (näheres zum Komponentenübergang siehe 3.3.1. Ergebnisse der Expertenrunde I). Die beiden Prototypen wurden zusätzlich in dieser Phase verpackt und extern sterilisiert, um den korrekten Ablauf hierfür zu testen.

- 1) Herr Dr. med. P. Neuberger,
Oberarzt der Neonatologie des Olgahospitals Stuttgart

- 2) Herr C. Maiwald (Doktorand),
Medizinstudent der Eberhard Karls Universität zu Tübingen und Erfinder der
Applikationshilfe

- 3) Herrn I. Grahl & Herr P. Seidel
Vertreter der Firma Murrplastik

2.4.3. Expertenrunde II

Nach Auslieferung der zweiten Prototypen fanden wiederum mehrere Treffen der Expertenrunde statt, in denen die restlichen Verbesserungsvorschläge abgearbeitet wurden. Details finden sich unter 3.3.3. Ergebnisse der Expertenrunde II.

2.4.4. Prototyp III

Der Prototyp III der Applikationshilfe wurde erstmals komplett in Eigenproduktion des Herstellers erstellt. Hierfür wurden eigene vorläufige Spritzformen mit einer günstigeren Kunststoffkomponente als Vorversuche entwickelt und die Einzelteile im Reinraum miteinander verbunden um den Produktionsablauf zu testen. Auf eine externe Sterilisation wurde in diesem Schritt verzichtet, da der Prototyp III vorerst unsteril in der Erprobungsphase II erprobt werden sollte.

2.5. Erprobungsphase II

2.5.1. Experimentbeschreibung am Mannequin

Da sich aus der ersten Erprobungsphase Änderung an der Applikationshilfe ergeben hatten (siehe: 2.3. Weiterentwicklungen der Applikationshilfe & 3.3. Ergebnisse der Weiterentwicklungen), wurde die Applikationshilfe einer 2. Erprobungsphase unterzogen. Dabei wurden 9 der 11 Probanden aus der Erprobungsphase I gebeten die Applikationshilfe erneut am Mannequin zu testen. Die Durchführung der Versuche entsprach der der Erprobungsphase I, mit der Ausnahme, dass hier nur die Applikationshilfe getestet wurde und zum Vergleich die Daten aus der Erprobungsphase I herangezogen werden.

Des Weiteren sollten in der Erprobungsphase II Daten zur Einstellung des Winkels zwischen Sondenlängsachse und einer im 90° Winkel Senkrechten zur Horizontalebene der Applikationshilfe erhoben werden. Hierzu wurde die Griffkomponente eines zusätzlichen Prototyps III mit einem Bezugspunkt versehen. Die Probanden konnten die Weichteilkomponente frei drehen und in Versuchen am Mannequin solange testen, bis Sie Ihre bevorzugte Handposition

gefunden hatten. Im Anschluss wurde die Applikationshilfe mit dem Bezugspunkt vertikal zum Untergrund ausgerichtet und die Sondenlängsachse hierzu vermessen (siehe Abb. 2.6)

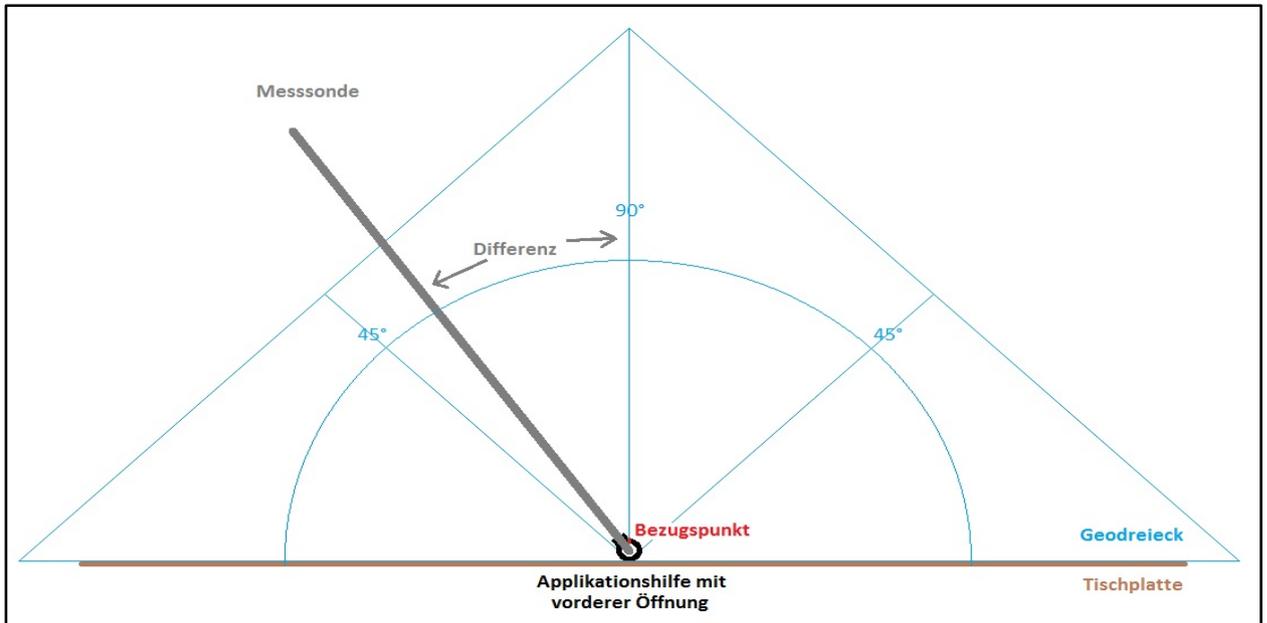


Abb. 2.6 Messung des Einstellwinkels

2.5.2. Fallzahlberechnung

Da sich das Studiendesign nicht grundlegend von Phase I unterscheidet, wurde hier dieselbe Berechnung angenommen (siehe: 2.2.2. Fallzahlberechnung).

2.5.3. Dokumentation

Die Dokumentation wurde anhand des Prüfprotokolls: „Erprobung der Applikationshilfe am Mannequin – Phase II“ (siehe Anhang: Erprobungsphase II_Mannequin) durchgeführt. Zudem wurden wie in Erprobungsphase I sämtliche Versuchsreihen mit einer Digitalkamera der Marke Casio EX-Z100 gefilmt.

2.5.4. Erfassung der Messwerte

Die Erfassung der Messwerte fand analog zur Erprobungsphase I statt (siehe: 2.2.4. Erfassung der Messwerte).

2.5.5. **Ausschluss von Daten**

In Erprobungsphase II wurden keine Daten ausgeschlossen.

2.5.6. **Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte hier mit SigmaPlot Version 12.0 (Systat Software, Inc, Chicago, IL, USA). Zur Berechnung der Signifikanzen wurden die Daten einer Varianzanalyse (one way repeated measures analysis of variance, ANOVA) unterzogen, wobei die Überprüfung der Normalverteilung anhand des Shapiro-Wilk-Tests stattfand.

Zudem erfolgte eine Kontrollanalyse der ANOVA mit SAS Version 9.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). Auch hier wurde ein Shapiro-Wilk-Test zur Prüfung auf Normalverteilung durchgeführt. Eine zusätzliche Testung der Daten, mittels Kruskal-Wallis-Test, fand aufgrund der Möglichkeit eines falsch-positiven Shapiro-Wilk-Tests bei sehr kleinen Stichprobenmengen statt. Zuletzt wurde die Signifikanz anhand eines nachgeschobenen Tukey-Test mit Bonferroniadjustierung für vier statistische Tests an derselben Stichprobe durchgeführt.

2.6. Weiterentwicklungen der Applikationshilfe II

2.6.1. **Spritzprobe der Silikonspitze**

Parallel zur Erprobungsphase II entwickelte die Firma Murrplastik das erste endgültige Spritzwerkzeug, um die Silikonspitze mit dem später angewandten Kunststoff in zwei Härtegraden zu erproben. Die Spitzen mit 70 und 85 Shore Härte wurden in der Expertenrunde III im Anschluss diskutiert. Zudem wurde der Komponentenübergang einer Belastungsprobe von 30 Newton unterzogen.

2.6.2. **Expertenrunde III**

Im Anschluss an die Erprobungsphase II wurden die Ergebnisse und Verbesserungsvorschläge erneut in mehreren Treffen der Expertenrunde besprochen. Es wurden zudem die Härtegrade und weitere Formgebung der Silikonspitze diskutiert.

2.6.3. Prototyp IV

Der Prototyp IV entstand wiederum in Eigenproduktion der Firma Murrplastik. Die Einzelteile wurden hierbei nun in den endgültigen Formen gespritzt. Nach Bestücken der Applikationshilfe mit der Sonde (2.1.2.3. Argyle™ Polyurethane Umbilical Vessel Catheter der Firma Covidien™ (REF:8888160341) - 5 Fr, 38 cm) wurde die Applikationshilfe verpackt und extern sterilisiert. Im Anschluss wurde ein entsprechender Alterungstest der Verpackungseinheit zur Zulassung der Applikationshilfe als Medizinprodukt durchgeführt. Der Prototyp IV war somit endgültiger Prototyp dieser Arbeit und wird im Anschluss in der Erprobungsphase III getestet.

2.7. Erprobungsphase III

2.7.1. Experimentbeschreibung in klinischer Phase

In der dritten Erprobungsphase des neuen Medizinproduktes wird die erste klinische Prüfung anstehen. Hierfür wurde ein Prüfplan erstellt, der zur Genehmigung der zuständigen Ethikkommission vorgelegt wird. Es handelt sich dabei um eine bizenrische Machbarkeitsstudie. Genauere Angaben finden sich im Prüfplan II (siehe Anhang).

Die Durchführung dieser Studie ist nicht mehr Teil dieser Dissertationsschrift.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung erster Prototyp

Um die beiden Einzelkomponenten zusammenzufügen wurde der erste Prototyp mit einer einfachen Steckverbindung versehen und die Biegungen - wie bereits unter 2.1.3. beschrieben - angebracht. Hierzu wurde durch leichtes Anspitzen des Griffstückes ein Aufschieben des Endotrachealtubus ermöglicht. Zur besseren Verdeutlichung folgen 3 Bilder in den unterschiedlichen räumlichen Darstellungen.

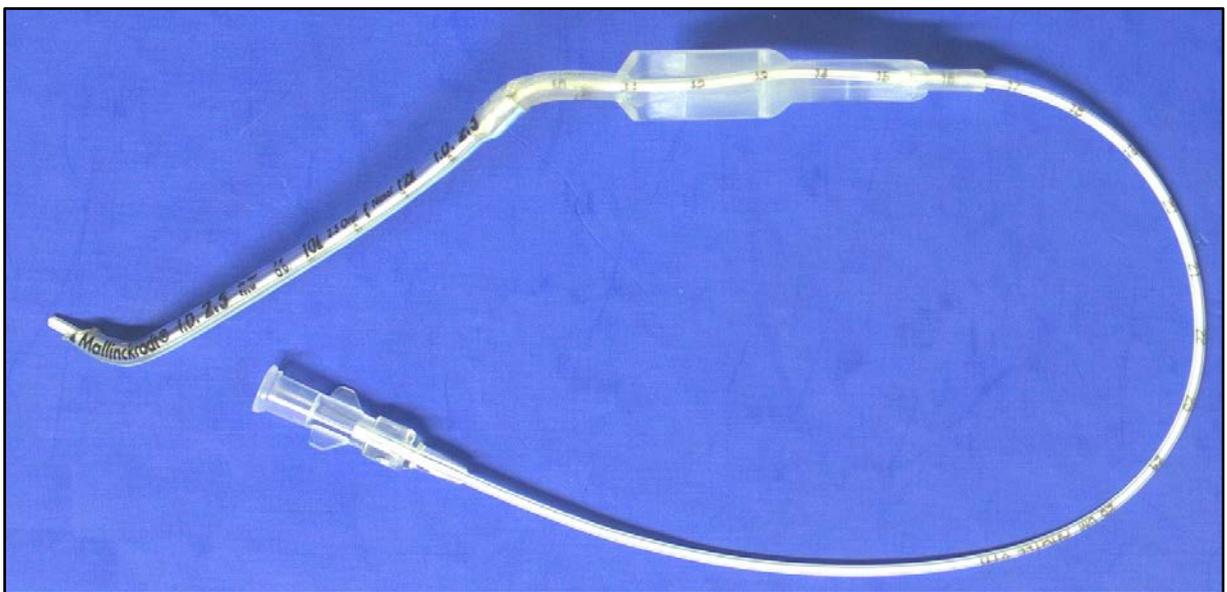


Abb. 3.1: erster Prototyp in horizontaler Ansicht

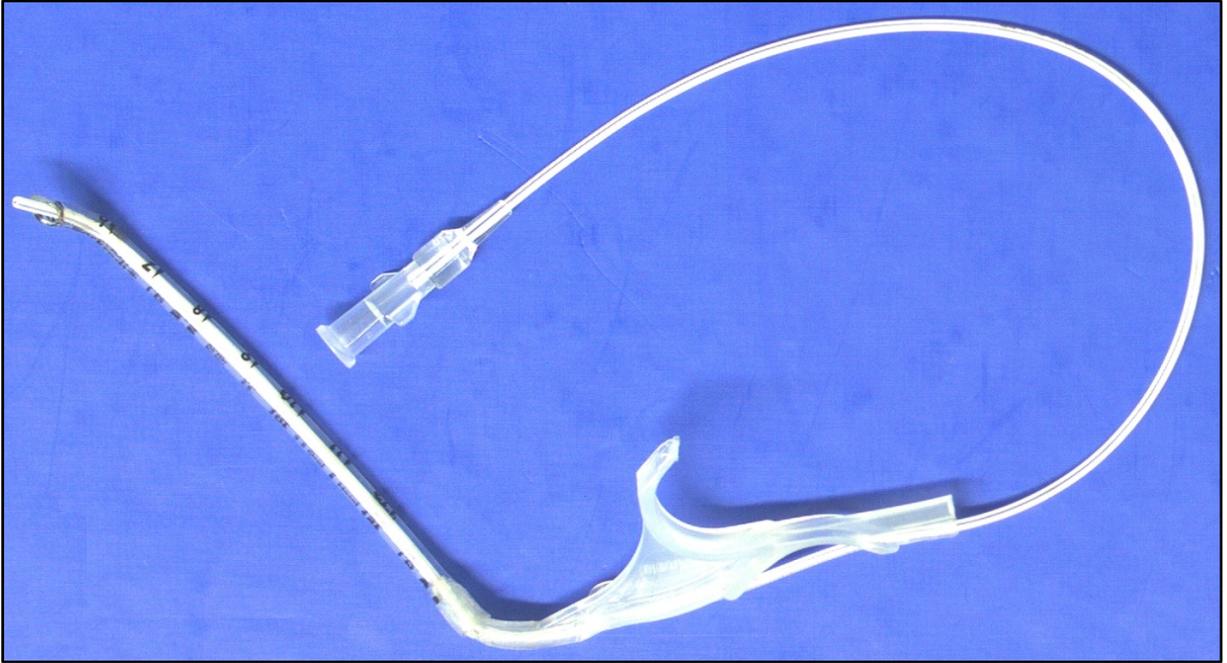


Abb. 3.2: erster Prototyp in Ansicht von oben

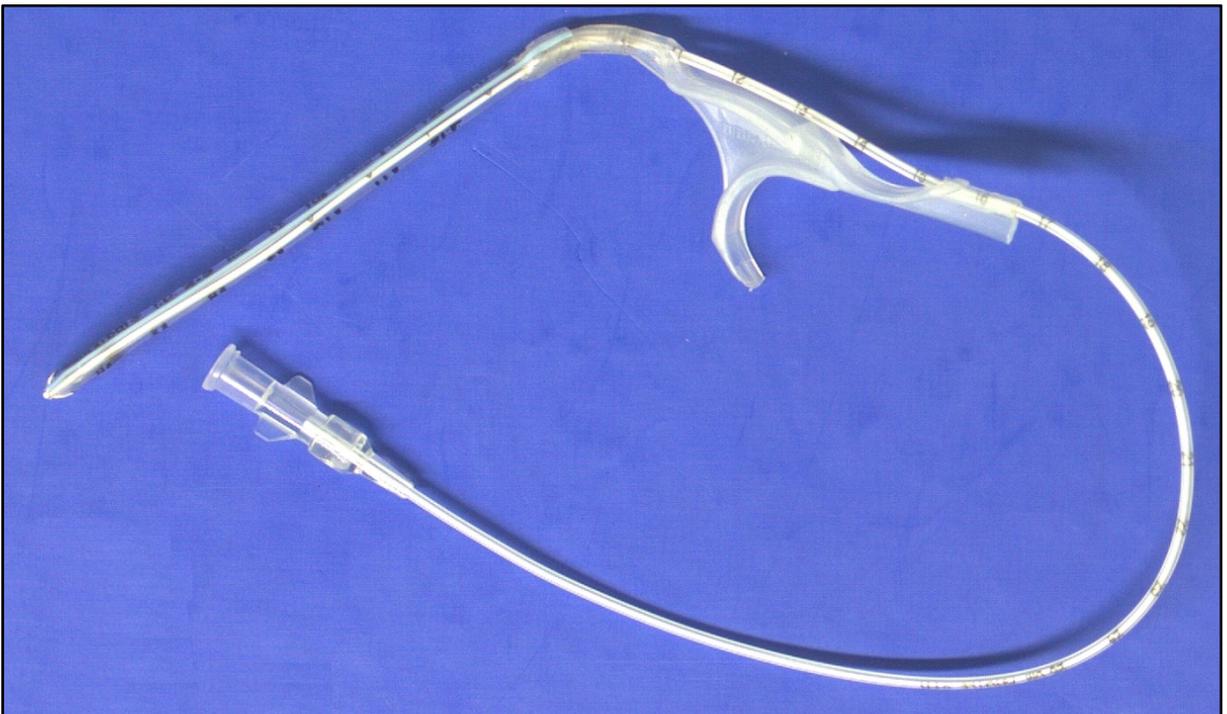


Abb. 3.3: erster Prototyp in Ansicht von unten

3.2. Ergebnisse zur Planung der Erprobungsphase

Die Ethikkommission kam zu dem Schluss, dass es sich bei der vorgelegten Studie um eine Untersuchung handelt, die nach den Regelungen des MPG bzw. MPKPV durchgeführt werden muss.

Da sich die Applikationshilfe QuickSF zum Zeitpunkt der Beratung noch in ihrer anfänglichen Entwicklungsphase befand, riet die Ethikkommission Tübingen zudem, den vorgelegten Prüfplan dahingehend zu verändern, dass ein mehrstufiger Prozess der Weiterentwicklung des Medizinproduktes möglich ist. Auf Grund der Beratung der Ethikkommission wurde in der darauffolgenden Sitzung der Expertenrunde beschlossen, zunächst auf Erprobungsphasen am Mannequin umzusteigen und eine klinische Erprobungsphase erst nach Finalisierung des Prototypen zu beantragen.

3.3. Ergebnisse aus Erprobungsphase I

Die kursiv geschriebenen Textteile dieses Kapitels wurde bereits in „Maiwald et al.; QuickSF: A New Technique in Surfactant Administration. Neonatology. 2016;111(3):211-3.“ veröffentlicht.

3.3.1. Primäres Ziel

Die Erprobungsphase I hatte als primäres Ziel das Feststellen der Machbarkeit der neuen Methode. Insgesamt wurden mit 11 Probanden jeweils 3 Messungen mit der Applikationshilfe QuickSF durchgeführt. Bei drei der 33 Messungen gaben die Probanden Schwierigkeiten bei der Einführung der Sonde an. Dabei kam es bei einer Messung zu einer zeitlichen Verzögerung durch Herausnehmen der Applikationshilfe und erneutem Einstellen der Grundposition (Proband 10: QuickSF-Messung 3). Die beiden anderen Komplikationen wurden mit weniger zeitlichem Aufwand im Rachen des Mannequins gelöst (Proband 6: QuickSF-Messung 2, Proband 7: QuickSF-Messung 3).

Bei allen Messungen lag die Sonde am Ende der Erprobung korrekt in der Trachea des Mannequins. Dabei lagen 2 der Messungen bei denen Probleme geäußert wurden, über der zeitlich geforderten Grenze von 30 Sekunden und 1 Messung musste wie unter 2.3.5. beschrieben als gescheitert bewertet werden. Die Erfolgsquote lag somit bei 30 von 33 Messungen (90,9%).

3.3.2. Sekundäre Ziele

3.3.2.1. Dauer der Gesamtmanipulation am Mannequin

Für die Dauer der Gesamtmanipulation wurde die Applikationshilfe QuickSF mit der momentan gängigen Praxis des Einbringens einer nasal geführten Magensonde verglichen. Hierzu wurden je 11x3 Messungen durchgeführt. Zwei Einzelmessungen mussten wie unter 2.3.5. beschrieben ausgeschlossen werden (XXXXX).

Proband Nr	Standard 1	Standard 2	Standard 3	QuickSF 1	QuickSF 2	QuickSF 3
1	16,8	25,3	27,8	XXXXX	7,0	6,7
2	43,9	26,7	29,3	11,0	10,7	14,1
3	39,6	23,1	24,3	7,2	6,2	6,0
4	32,1	29,9	23,0	12,6	16,1	9,1
5	33,0	48,6	44,5	13,8	16,2	12,2
6	XXXXX	18,9	19,6	6,1	17,7	5,9
7	36,8	22,6	26,8	17,5	10,4	33,5
8	32,5	24,0	26,5	12,1	8,5	10,8
9	40,1	39,4	28,2	21,7	10,0	7,4
10	29,6	33,2	30,1	19,2	10,3	46,9
11	36,9	60,6	22,6	14,8	17,6	17,8

Tab. 3.1 Messergebnisse Erprobungsphase I Gesamtmanipulation in Sekunden

Die Analyse der Mittelwerte der jeweiligen Probanden zeigte eine Normalverteilung nach Shapiro-Wilk ($P=0,522$). Ebenso die Analyse der Bestzeiten ($P=0,801$).

Für die Standardtherapie unter Berücksichtigung aller Messergebnisse ergab sich ein Mittelwert von $\mu = 30,77$ Sekunden mit einer Standardabweichung von $\delta = \pm 6,76$. Bei alleiniger Betrachtung der Bestzeiten errechnete sich ein

Mittelwert von $\mu = 24,41$ Sekunden mit einer Standardabweichung von $\delta = \pm 4,68$.

Für die Manipulationsdauer mit der Applikationshilfe QuickSF ergab sich unter Berücksichtigung aller Messergebnisse ein Mittelwert von $\mu = 13,45$ Sekunden mit einer Standardabweichung von $\delta = \pm 5,67$ und bei Auswertung der Bestzeiten ein Mittelwert von $\mu = 9,27$ Sekunden mit einer Standardabweichung von $\delta = \pm 2,76$

Bei Betrachtung der Gesamtergebnisse ergibt sich somit eine Reduzierung der Gesamtmanipulation von 17,32 Sekunden für den Gesamtschnitt ($P < 0,001$; Power: 1,000 bei $\alpha = 0,05$) und eine Reduktion von 15,14 Sekunden bei den Bestzeiten ($P < 0,001$; Power: 1,000 bei $\alpha = 0,05$).

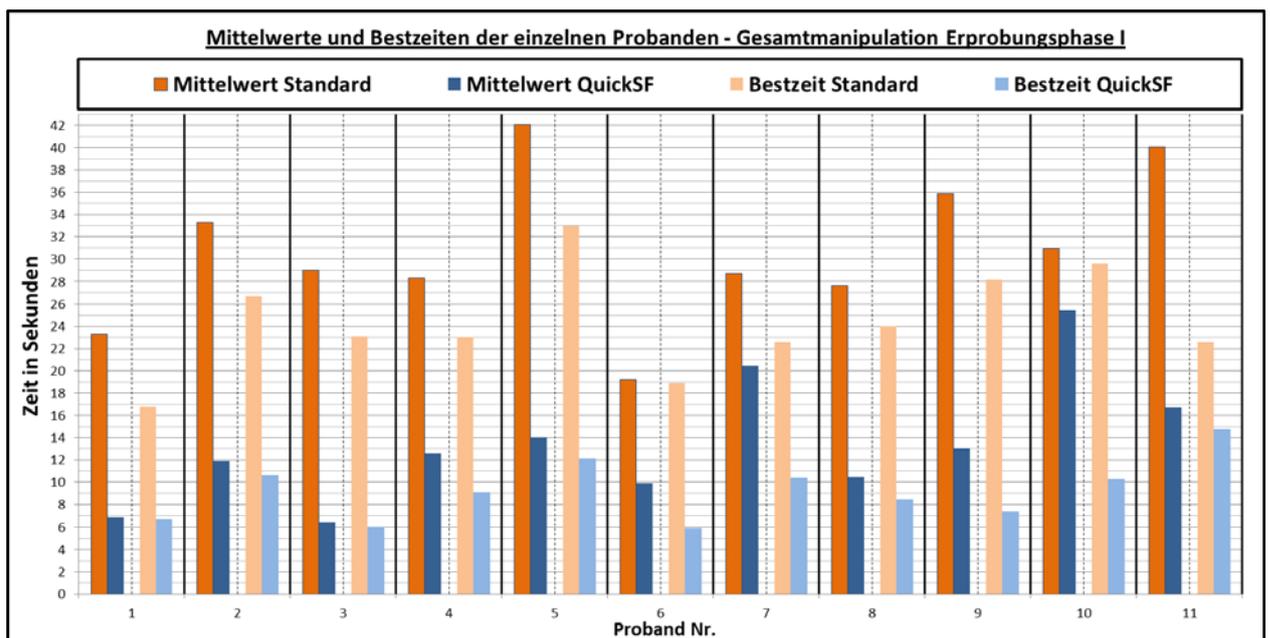


Abb. 3.4.1: grafische Darstellung der Messergebnisse zur Gesamtmanipulation (Einzelpersonen): Die Graphik zeigt die jeweiligen Mittelwerte der 3 Einzelmessungen der Probanden 1-11, sowie deren jeweilige Bestzeit. Die orangen Balken zeigen die Gesamtmanipulation in der Standardmethode, die dunkelblauen Balken die Gesamtmanipulation bei Anwendung der Applikationshilfe. Die helleren Balken zeigen im Vergleich die jeweilige Bestzeit des Probanden.

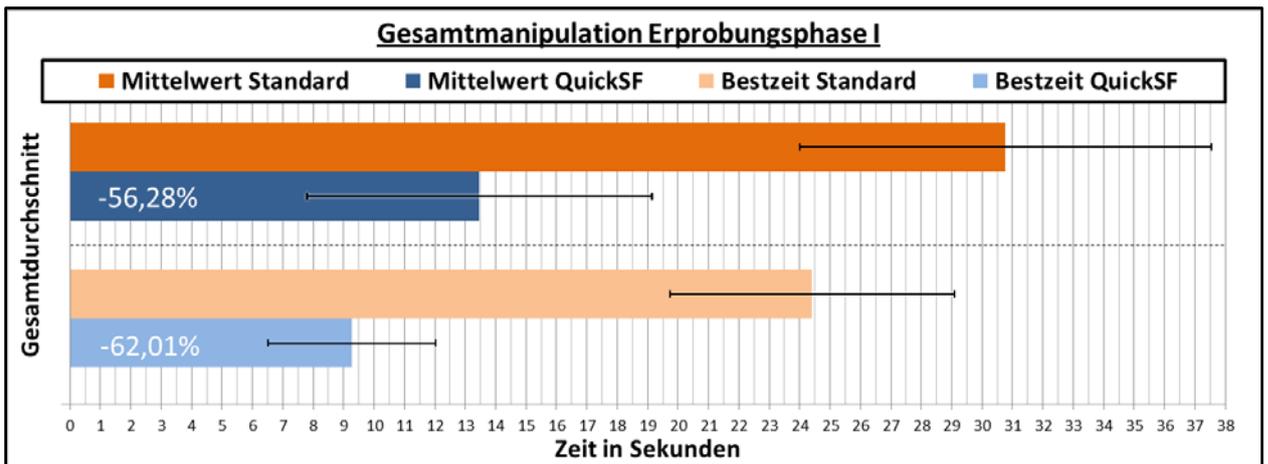


Abb. 3.4.2: grafische Darstellung der Messergebnisse zur Gesamtmanipulation (Gesamt): Die Graphik zeigt den Mittelwert der Gesamtmanipulation in der Standardmethode (orangener Balken) im Vergleich zum Mittelwert der Gesamtmanipulation bei Anwendung der Applikationshilfe (dunkelblauer Balken), jeweils mit Standardabweichung. Die helleren Balken zeigen im Vergleich den Mittelwert der Bestzeiten der Probanden.

3.3.2.2. Manipulation unter Verwendung eines Laryngoskops

Für die Manipulationsdauer durch das Laryngoskop wurde aus den Messreihen der Start- und Endzeitpunkt wie unter 2.3.4. beschrieben verändert.

Proband-Nr	Standard 1	Standard 2	Standard 3	QuickSF 1	QuickSF 2	QuickSF 3
1	12,2	10,6	16,5	XXXXX	7,0	6,7
2	27,8	18,3	16,3	11,0	10,7	13,4
3	21,8	11,3	13,4	7,2	6,2	6,0
4	20,0	20,0	13,3	12,6	16,1	9,1
5	24,6	41,0	33,9	11,2	15,3	11,5
6	XXXXX	12,7	14,7	6,1	17,7	5,9
7	36,8	22,5	19,1	17,5	10,1	33,5
8	24,9	16,8	21,2	12,1	8,5	10,8
9	29,4	21,0	18,3	21,7	10,0	7,4
10	22,3	21,9	22,7	19,2	10,3	46,9
11	27,2	54,7	16,4	14,8	17,6	17,0

Tab. 3.2 Messergebnisse Erprobungsphase I: Anwendungsdauer des Laryngoskops in Sekunden

Die Analyse der Mittelwerte der jeweiligen Probanden zeigte eine Normalverteilung nach Shapiro-Wilk ($P=0,723$). Ebenso die Analyse der Bestzeiten ($P=0,920$).

Die Standardtherapie ergab hier einen Mittelwert von $\mu = 21,74$ Sekunden mit einer Standardabweichung von $\delta = \pm 6,85$ für den Gesamtdurchschnitt und einen Mittelwert von $\mu = 16,48$ Sekunden mit einer Standardabweichung von $\delta = \pm 4,38$ für die Bestzeiten.

Für die Manipulationsdauer mit der Applikationshilfe QuickSF ergab sich für den Gesamtschnitt ein Mittelwert von $\mu = 13,27$ Sekunden mit einer Standardabweichung von $\delta = \pm 5,65$ und bei den Bestzeiten ein Mittelwert von $\mu = 9,16$ Sekunden mit einer Standardabweichung von $\delta = \pm 2,66$.

Somit ergibt sich eine Reduzierung der Laryngoskopiezeit im Mittel um 8,47 Sekunden ($P < 0,001$; Power: 0,994 bei $\alpha = 0,05$) und bei den Bestzeiten um 7,33 Sekunden ($P < 0,001$; Power: 1,000 bei $\alpha = 0,05$).

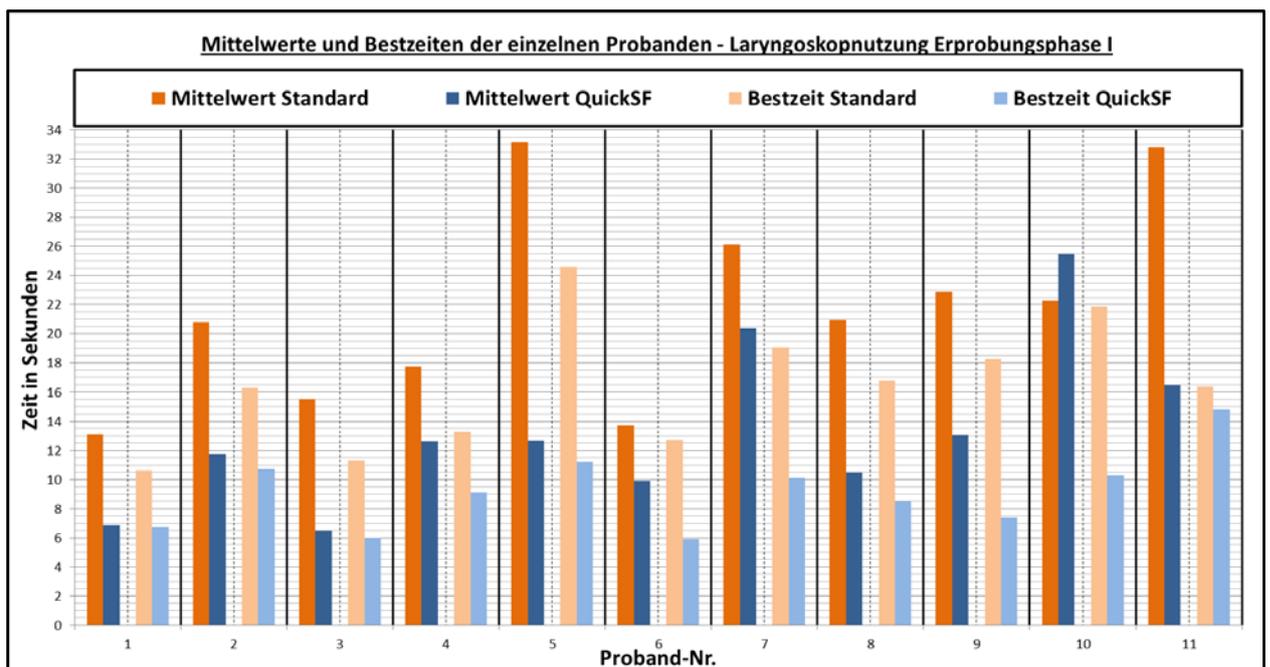


Abb. 3.5.1: grafische Darstellung der Messergebnisse zur Anwendungsdauer des Laryngoskops (Einzelpersonen): Die Graphik zeigt die jeweiligen Mittelwerte der 3 Einzelmessungen der Probanden 1-11, sowie deren jeweilige Bestzeit. Die orangen Balken zeigen die Anwendungsdauer des Laryngoskops in der Standardmethode, die dunkelblauen Balken die Anwendungsdauer des Laryngoskops bei Anwendung der Applikationshilfe. Die helleren Balken zeigen im Vergleich die jeweilige Bestzeit des Probanden.

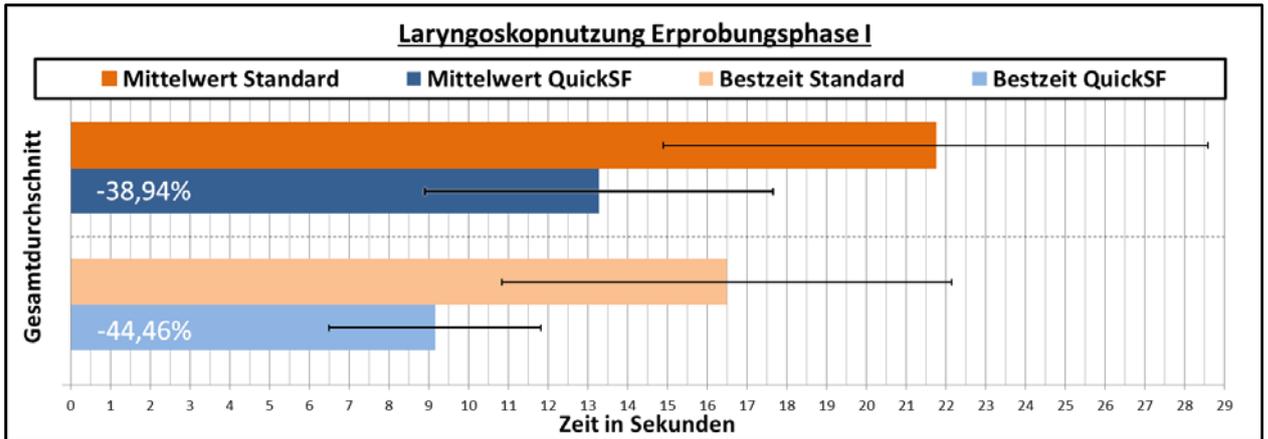


Abb. 3.5.2: grafische Darstellung der Messergebnisse zur Anwendungsdauer des Laryngoskops (Gesamt): Die Graphik zeigt den Mittelwert der Anwendungsdauer des Laryngoskops in der Standardmethode (orangener Balken) im Vergleich zum Mittelwert der Anwendungsdauer des Laryngoskops bei Anwendung der Applikationshilfe (dunkelblauer Balken), jeweils mit Standardabweichung. Die helleren Balken zeigen im Vergleich den Mittelwert der Bestzeiten der Probanden.

3.3.2.3. Befragungsrunde zu Vor- und Nachteilen

Im anonymen Befragungsteil wurden folgende Antworten gegeben:

Frage 1: Ich finde die Anwendung der Applikationshilfe im Vergleich zur modifizierten Methode nach Kribs:

Die Angaben der Probanden zu dieser Frage waren vollständig. Auf einer Skala von 1 (leichter) bis 5 (schwerer) wurde 7 mal der Punktwert 1 vergeben und 4x der Punktwert 2. Die Punktwerte 3, 4 und 5 wurden nicht vergeben. Somit ergibt sich ein Mittelwert von 1,36.

Frage 2: Ich glaube die Applikationshilfe ist für das Kind die bessere Methode:

Die Antwortmöglichkeiten wurden in 3 Kategorien gegliedert und ergaben folgende Stichpunkte:

1. Ja, weil:
 - 1.1. Eventuell weniger Manipulation, leichtere Handhabung
 - 1.2. CPAP verbleibt in der Nase, keine Manipulation und Zeitverlust durch Einführen der Sonde.
 - 1.3. Kein Schieben einer Sonde über die Nase, kein Hantieren mit der Magill-Zange und der Gefahr einer Verletzung der kindlichen Schleimhaut.
 - 1.4. Binasaler CPAP bleibt bestehen, Nachgreifen mit Magillzange entfällt, geht schneller
 - 1.5. 1. CPAP-Prong verhindert das Schieben nicht
2. Weiche der Sonde ist nicht mehr problematisch
 - 1.6. Mehr Sicht, mehr "Raum" zur Orientierung, leichte Führung durch vorgegebene Richtung
 - 1.7. Richtung der Trachea besser vorgegeben, weniger Erfahrung nötig
 - 1.8. Durch leichtere Handhabung bei größeren FG (>~800g) kürzere Manipulationsdauer, weniger Stress/Trauma
 - 1.9. Weniger Traumatisch, bessere Beatmungssituation, schneller
 - 1.10. Zeitgewinn, keine nasale Manipulation (Blutung)

2. Nein, weil:

2.1. Bei sehr kleinen FG (<~800g) eventuell zu groß → schlechte Sicht, schwieriger Einzuführen (muss man praktisch ausprobieren)

3. ohne Angabe zu ja / nein:

3.1. Ich halte die Applikationshilfe für eine gute, die Applikation von SF über Sonde verkürzende Methode. Gebe aber zu bedenken, dass fairerweise auch die orale Applikation mit Magillzange als Vergleich getestet werden müsste.

Frage 3: Ich würde die Applikationshilfe auch im klinischen Alltag verwenden:

Alle Probanden beantworteten diese Frage mit "Ja", die Begründungen werden einzeln aufgelistet.

Ja, weil:

1. Nach Erprobung als Alternative
2. Weitere Optimierung der SF-Gabe für FG/NG
3. Schonender und schneller fürs Kind
4. Schonender für das Kind, da schneller und keine Verletzungsgefahr, Sonde kann kaum rausgehustet werden
5. Am Model sicher Applikationshilfe einfacher im klinischen Alltag müsste man es ausprobieren
6. S.o. (Frage 2, 1.5.)
7. – keine Begründung –
8. Schnelle Applikation, einfach und einfacher zu lehren
9. Insgesamt kürzere Manipulation → weniger Stress/Trauma für Kind
- 10.– keine Begründung –
- 11.– keine Begründung –

Frage 4: Ich würde an der Applikationshilfe folgendes verbessern:

Insgesamt zwei der elf Probanden hatten keine weiteren Verbesserungsvorschläge, die anderen werden gelistet.

1. – Griff weiter nach hinten verlagern (bessere Sicht)

- für extrem kleine FG kleinere Variante
- 2. Durch Einführhilfe ist das Lumen der Trachea verlegt → Spontanatmung noch möglich?
- 3. An der Puppe funktioniert es optimal
- 4. Applikationshilfe an der Spitze farblos/durchsichtig (wie Rest) für bessere Sicht
- 5. Mit rutschigem Daumen / Handschuhe kann man die Sonde mit einem Finger nicht schieben.
- 6. Gut lesbare Markierung, damit Sonde nicht zu tief geschoben wird
- 7. Grifffläche für Zeigefinger/Mittelfinger Zeigefingergriff medial des NAK und Haltung des Device in stärkerer Supination
- 8. Spitze (Tubus-Anteil) relativ weich → eventuell bei größeren NG/FG tiefere Sedierung notwendig bei Gegenwehr, Zunge nicht wegdrückbar
- 9. Eventuell schmalerer / kleinerer Applikator (kleine FG), Steifigkeit

Zu den frei formulierten Verbesserungsvorschlägen wird unter 3.3.3. Ergebnisse der Expertenrunde II Stellung bezogen.

3.4. Weiterentwicklungen

3.4.1. Expertenrunde I

Um der Applikationshilfe zunächst mehr Formstabilität zu geben und ein leichteres zielgenaues Setzen der Spitze zu ermöglichen, wurde beschlossen die Hartplastikkomponente im geraden Bereich der Führung zu verlängern. Der Hersteller bot an hierfür zwei neue Prototypen zu produzieren um weiter entscheiden zu können.

Zudem wurde die Steckverbindung zwischen Weich- und Hartplastikkomponente diskutiert und beschlossen, anstatt der ~0,5cm aufgeschobenen Steckverbindung, die Komponenten zu stoßen und mit einer 1,5cm langen dünneren Ummantelung zu sichern. Durch den dadurch minimierten Materialüberstand sollte ein eventuelles Verletzungsrisiko reduziert werden.

3.4.2. Prototyp IIa/b

Aus den Weiterentwicklungen ergaben sich folgende Prototypen:

Variante IIa = 2,5cm feste Kunststoffführung (ab 45°Winkel des Griffes)

Variante IIb = 4,5cm feste Kunststoffführung (ab 45°Winkel des Griffes)

Die Komponentenverbindung ist bei beiden Prototypen gleich (näheres siehe 3.4.1.).

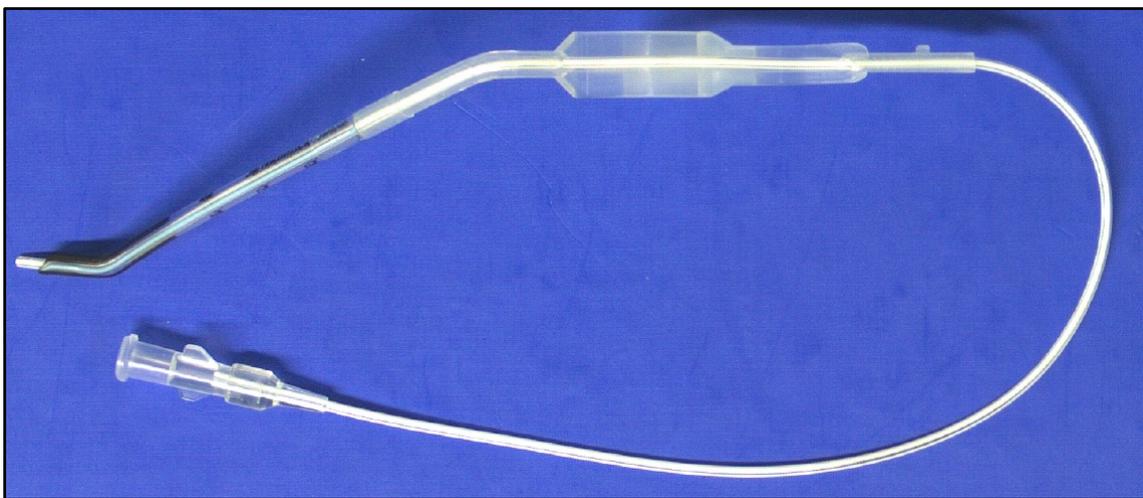


Abb 3.6: Prototyp IIa in horizontaler Ansicht



Abb 3.7: Prototyp IIa in der Ansicht von oben

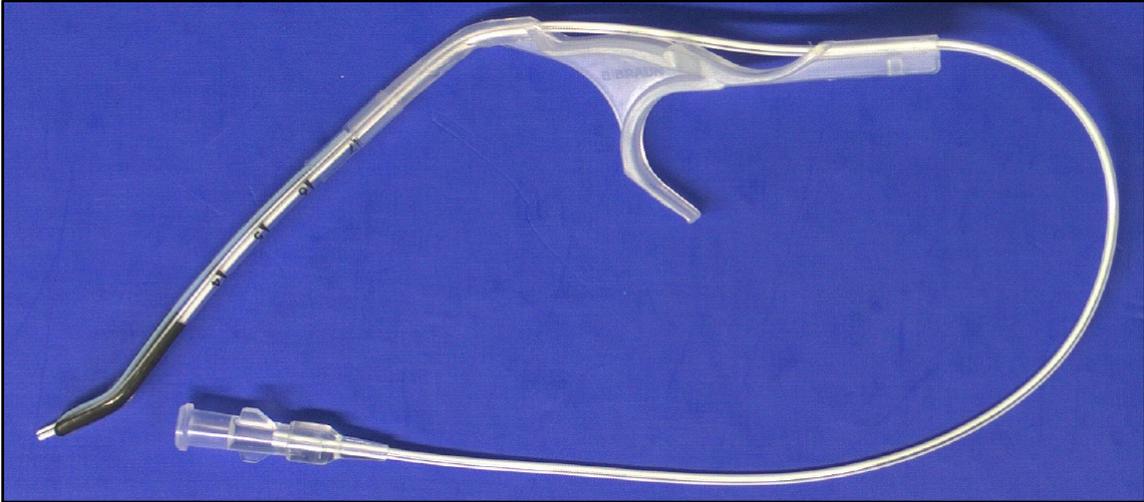


Abb 3.8: Prototyp IIa in der Ansicht von unten

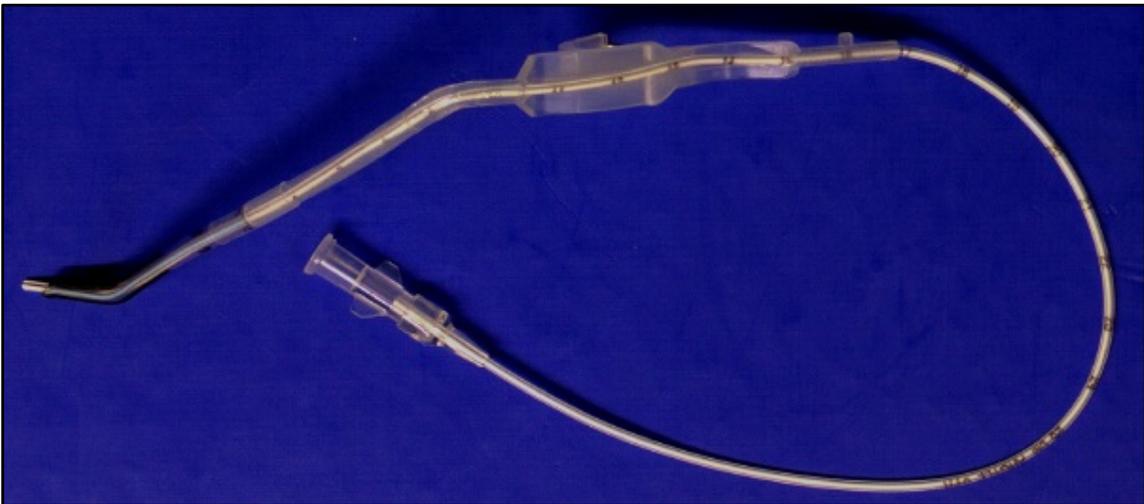


Abb 3.9: Prototyp IIb in horizontaler Ansicht

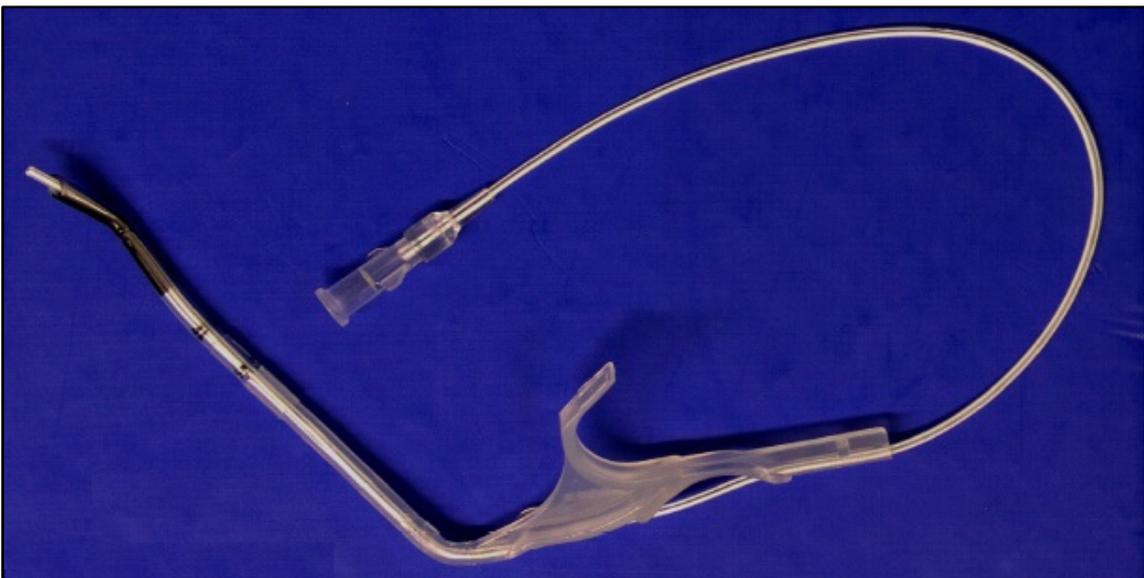


Abb 3.10: Prototyp IIb in der Ansicht von oben

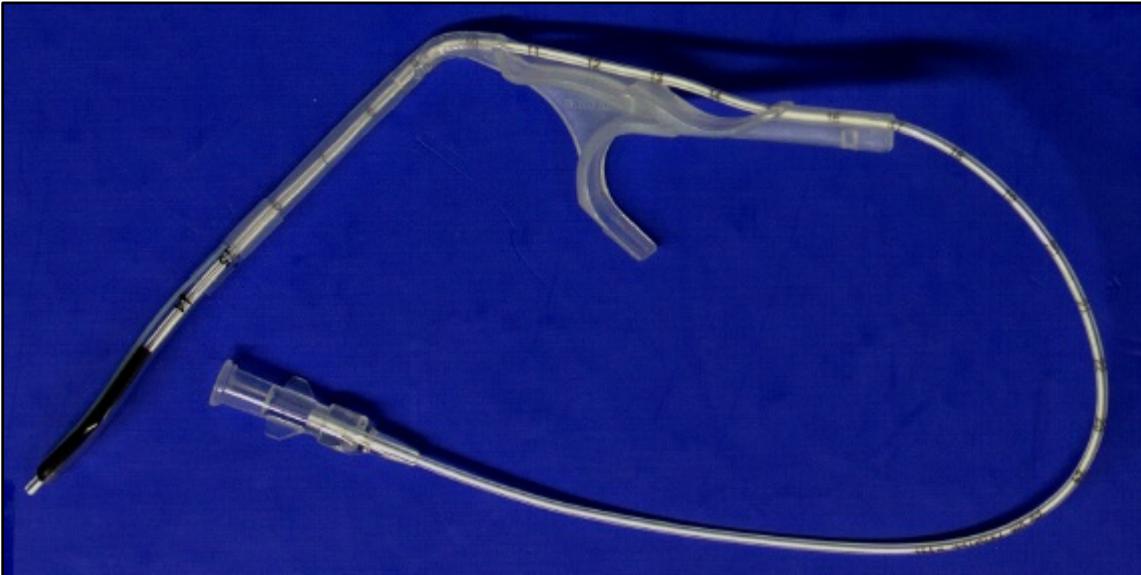


Abb 3.11: Prototyp IIb in der Ansicht von unten

3.4.3. Expertenrunde II

Durch die bessere Formstabilität des Prototypen IIb, insbesondere bei eventuellem Bedarf der Manipulation an einem sichtverlegenden hypertrophen Zungengrund, wurde beschlossen die Variante IIa zu verwerfen und die Variante IIb als zukünftige Grundlage anzunehmen (Siehe Befragungsrunde I – Frage 4 – Punkt 8).

Des Weiteren wurden durch die Verbesserungsvorschläge aus der Befragungsrunde folgende Änderungen beschlossen.

- Griffbereich:
 - o Dem Griff wurde ein vertikaler Wulst auf der Schiebefläche des Daumens angebracht um mehr Druck auf die Sonde ausüben zu können. Dies soll ein eventuelles Abrutschen bei Feuchtigkeit (z.B. am Handschuh) verhindern (Siehe Befragungsrunde I – Frage 4 – Punkt 5).
 - o Um ein unbeabsichtigtes Verunreinigen des Spritzenanschlusses durch Umherpendeln zu verhindern, wurde der Griff zusätzlich mit einer Halterung hierfür versehen.

- Insgesamt wurde die Griffposition etwas nach hinten verlagert um ein größeres Sichtfeld vor der Mundöffnung zu bekommen (Siehe Befragungsrunde I – Frage 4 – Punkt 1).
- Die Grifffläche zwischen Zeige- und Mittelfinger wurde leicht geneigt um durch die Supinationsbewegung der Hand die Metacarpophalangealgelenke II und III aus dem Sichtfeld zu kippen (Siehe Befragungsrunde I – Frage 4 – Punkt 7).
- Da durch die Verlagerung der Daumenposition die Gefahr bestand, dass die Sonde vor Eintritt in den Führungskanal eine Schlaufe bildet, wurde im vorderen Bereich des Griffs ein Clip zur zusätzlichen Stabilisierung angebracht.
- Komponentenübergang:
 - Als Übergang wurde wieder eine Steckverbindung angebracht. Da das Griffstück nun vom Industriepartner gespritzt wurde, konnte die Griffkomponente auf den letzten 0,5cm im Außendurchmesser so reduziert werden, dass ein nahtloser Übergang auf der Oberfläche möglich wurde. Zudem soll diese Überlappungsfläche später als Verklebefläche dienen.
- Weichteilkomponente
 - Anstatt des bis dahin verwendeten Tubus wurde ein Aufsatz aus PVC der Härte 90 Shore verwendet. Dies verlieh der Applikationshilfe zusätzlich mehr Formstabilität und bot trotzdem ausreichenden Weichteilschutz (Siehe Befragungsrunde I – Frage 4 – Punkt 8).
 - Die Spitze wurde im vorderen Bereich in ihrer Länge reduziert und in ihrem Winkel von 45° auf 60° angehoben. Was bei der Anwendung mehr Platz im Bereich des Kehlkopfes bieten soll (Siehe Befragungsrunde I – Frage 4 – Punkt 2).

Zu den Punkten 3,4,6,7 und 9 der Frage 4 wurden folgende Stellungnahmen bezogen:

- Punkt 3: Da die Entwicklung des neuen Medizinproduktes mit Bezug auf ein grundlegendes Modell entwickelt werden muss, wurde die Applikationshilfe der Trainingspuppe optimal angepasst. Der Nachweis der Funktionalität der Applikationshilfe ist selbstverständlich im Nachhinein in der klinischen Studie zu erbringen.
- Punkt 4: Die Expertenrunde hat bei der Entwicklung der Applikationshilfe Wert darauf gelegt die Spitze möglichst in einer zum Rachenraum hin stark kontrastierten Farbe zu produzieren. Dies soll ermöglichen die Spitze auch bei schlechten Licht- und Raumverhältnissen gut erkennbar zu machen. Eine durchsichtige Spitze wäre eventuell zu unscharf und würde ein zielgenaues Setzen behindern.
- Punkt 6: Da die einzuführende Sonde bereits eine Markierung der Lagetiefe beinhaltet, wurde beschlossen, den endgültigen Prototypen im Griffbereich so durchsichtig wie möglich zu gestalten. Dies soll ein besseres Erkennen der Lagetiefe am Mundwinkel des Patienten ermöglichen. Zudem sollen in der ersten klinischen Phase Daten gesammelt werden, die eine Abschätzung der Lagetiefe am Eintrittspunkt der Sonde in den oberen Führungskanal ermöglichen soll.
- Punkt 7: Die Idee die Zeigefingerposition medial des NAK anzubringen wurde für unpraktisch empfunden und verworfen.
- Punkt 9: Ziel ist es die Applikationshilfe nach Entwicklung in drei unterschiedlichen Größen zu vertreiben. So soll ein optimales Handling bei allen Säuglingsgrößen erreicht werden.

3.4.4. Prototyp III

Der Prototyp III war der erste Prototyp der vollständig vom Industriepartner hergestellt worden war. Änderungen zum Prototypen IIb wurden in 3.3.3. Ergebnisse der Expertenrunde II beschrieben.

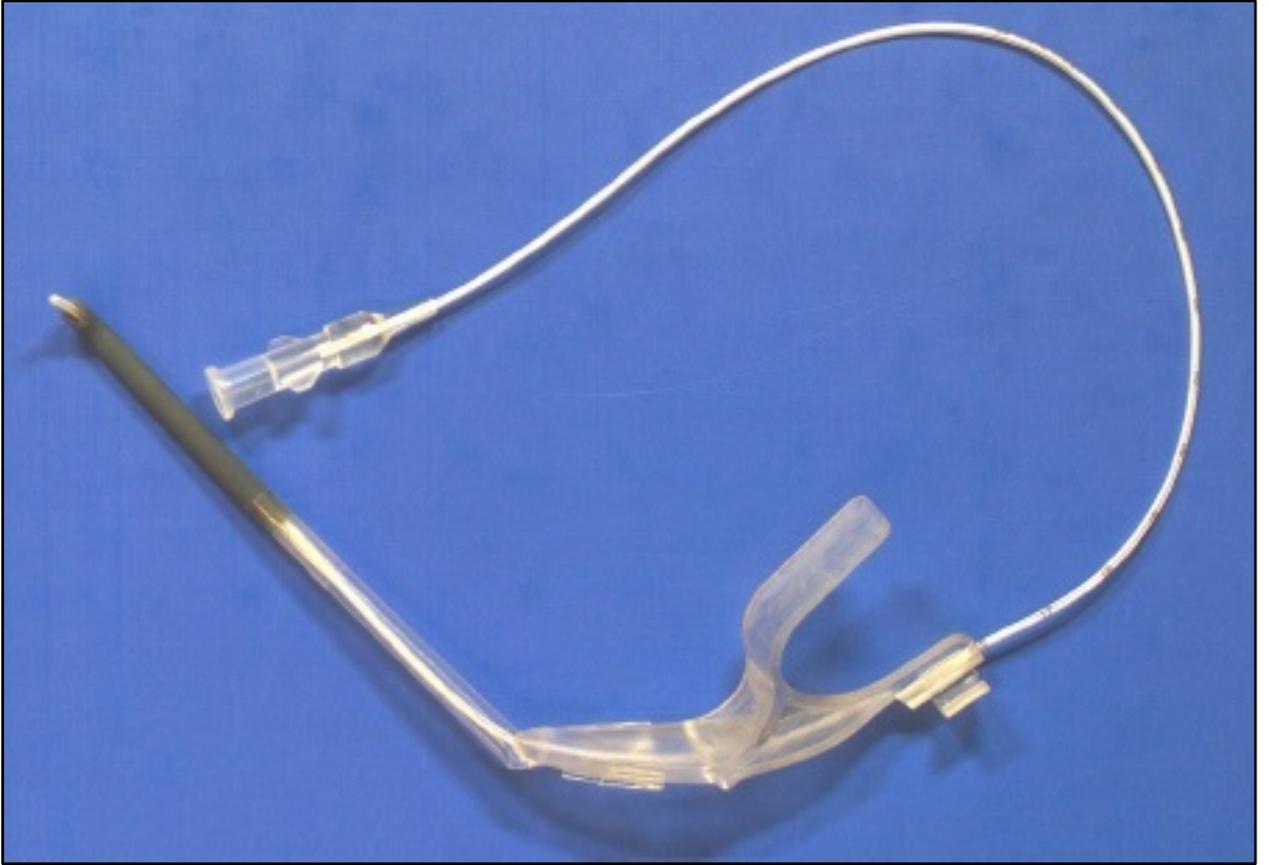


Abb 3.12: Prototyp III in der Ansicht von oben

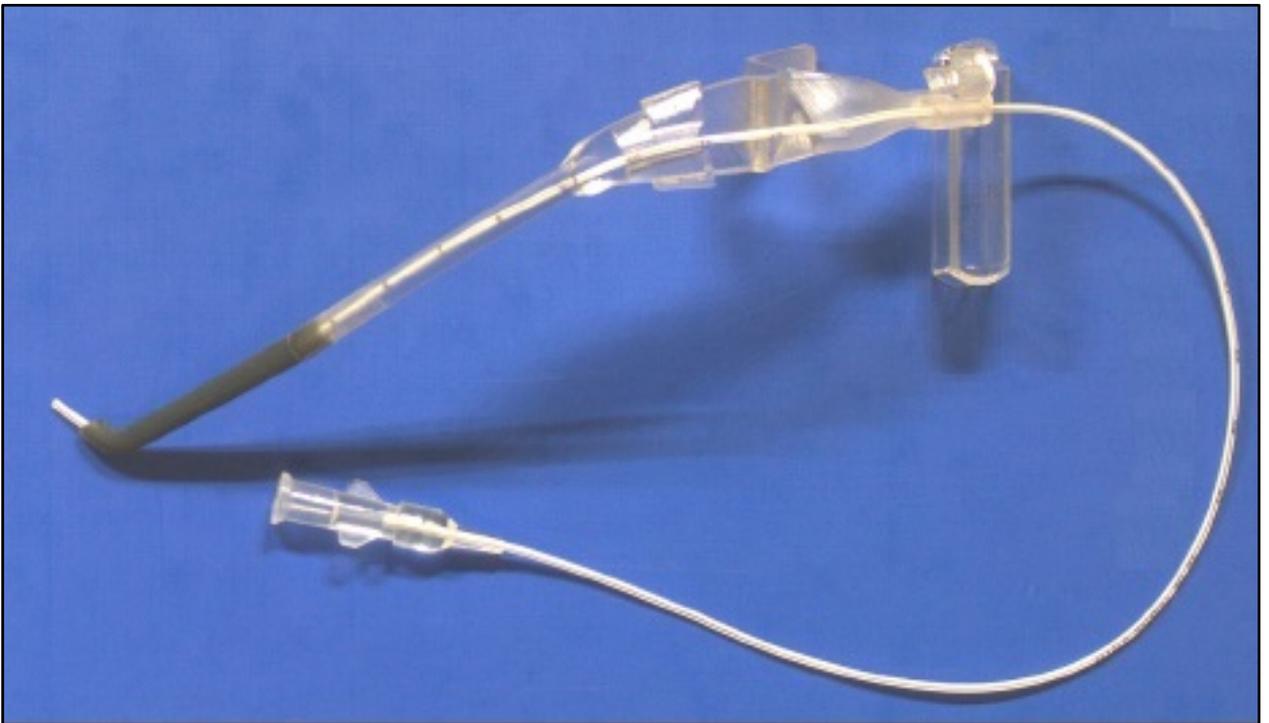


Abb 3.13: Prototyp III in horizontaler Ansicht auf Sockel

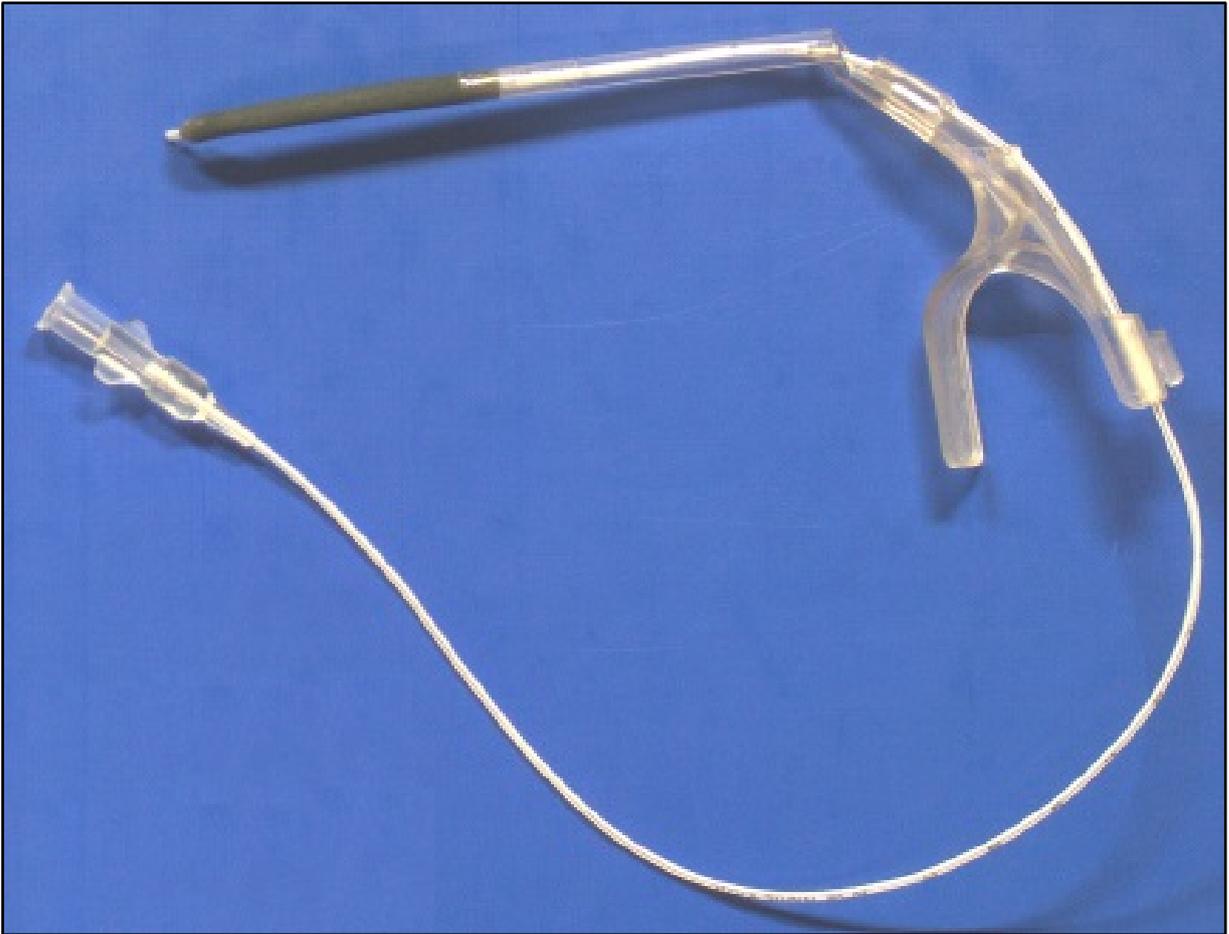


Abb 3.14: Prototyp III in der Ansicht von unten

3.5. Ergebnisse aus Erprobungsphase II

Die kursiv geschriebenen Textteile dieses Kapitels wurde bereits in „Maiwald et al.; QuickSF: A New Technique in Surfactant Administration. Neonatology. 2016;111(3):211-3.“ veröffentlicht.

3.5.1. Primäres Ziel

In Erprobungsphase II wurden 9 Probanden aus Erprobungsphase I gebeten den Prototypen III wiederum 3-malig am Mannequin zu testen. *Bei keiner der insgesamt 27 Einzelmessungen wurden Komplikationen oder Fehlversuche bei der Einführung der Sonde beobachtet. Alle Messungen blieben unterhalb der geforderten 30 Sekunden.*

3.5.2. Sekundäre Ziele

3.5.2.1. Dauer der Gesamtmanipulation am Mannequin

Für die Dauer der Gesamtmanipulation wurde der Prototyp III mit den Ergebnissen aus der Erprobungsphase I verglichen. Hierzu wurden die entsprechenden Messungen des jeweiligen Probanden herangezogen. Die in der Erprobungsphase I ausgeschlossenen Messungen wurden hier ebenfalls nicht berücksichtigt (XXXXX, näheres siehe 2.3.5. Ausschluss von Daten).

Proband Nr	Standard 1	Standard 2	Standard 3	QuickSF 1	QuickSF 2	QuickSF 3	QuickSF 1 - P3	QuickSF 2 - P3	QuickSF 3 - P3
1	16,8	25,3	27,8	XXXXX	7,0	6,7	8,1	5,3	6,2
2	43,9	26,7	29,3	11,0	10,7	14,1	16,7	11,2	9,1
3	39,6	23,1	24,3	7,2	6,2	6,0	6,6	7,8	5,4
4	32,1	29,9	23,0	12,6	16,1	9,1	12,4	21,6	15,2
5	33,0	48,6	44,5	13,8	16,2	12,2	24,4	17,8	13,9
6	XXXXX	18,9	19,6	6,1	17,7	5,9	9,2	9,7	6,4
7	36,8	22,6	26,8	17,5	10,4	33,5	7,8	15,8	11,9
8	32,5	24,0	26,5	12,1	8,5	10,8	9,1	8,2	8,0
9	40,1	39,4	28,2	21,7	10,0	7,4	11,2	6,8	10,6

Tab. 3.3 Messergebnisse Erprobungsphase I & II Gesamtmanipulation in Sekunden:
 Erprobungsphase I: Standardmethode cremefarbig hinterlegt, Prototyp I blau hinterlegt
 Erprobungsphase II: Prototyp III grün hinterlegt

Die Analyse der Mittelwerte der jeweiligen Probanden zeigte eine Normalverteilung nach Shapiro-Wilk ($P=0,903$). Ebenso die Analyse der Bestzeiten ($P=0,893$). Zur besseren Übersicht erfolgt die Angabe der Ergebnisse in tabellarischer Form:

Behandlungsmethode	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Standardmethode (Mittelwerte)	9	29,72	6,72
QuickSF - Prototyp I (Mittelwerte)	9	11,75	4,19
QuickSF - Prototyp III (Mittelwerte)	9	10,98	4,27
Standardmethode (Bestzeiten)	9	24,03	4,84
QuickSF - Prototyp I (Bestzeiten)	9	8,54	2,23
QuickSF - Prototyp III (Bestzeiten)	9	8,34	3,01

Tab. 3.4 Mittelwerte und Standardabweichung der Gesamtmanipulation in Sekunden

Vergleich			Diff. Mittelwerte	P
Standardmethode (Mittelwerte)	vs.	QuickSF - Prototyp III (Mittelwerte)	18,75	<0,001
Standardmethode (Mittelwerte)	vs.	QuickSF - Prototyp I (Mittelwerte)	17,97	<0,001
QuickSF - Prototyp I (Mittelwerte)	vs.	QuickSF - Prototyp III (Mittelwerte)	0,78	0,666
Standardmethode (Bestzeiten)	vs.	QuickSF - Prototyp III (Bestzeiten)	15,69	<0,001
Standardmethode (Bestzeiten)	vs.	QuickSF - Prototyp I (Bestzeiten)	15,49	<0,001
QuickSF - Prototyp I (Bestzeiten)	vs.	QuickSF - Prototyp III (Bestzeiten)	0,20	0,852

Tab. 3.5 Ergebnisse des PostHoc-Test (Holm-Sidak Methode) - Gesamtmanipulation

Die Powerberechnung ergab in allen Tests eine Power von 1,000 bei alpha =0,05.

Die zeitliche Einsparung von mehr als 60% bei der Verwendung des Prototypen III gegenüber der Standardmethode, gemessen am Durchschnitt der Gesamtmanipulation am Mannequin, sowie die Zeitersparnis von über 65% bei den Bestzeiten ist somit hoch signifikant. Auch der Prototyp I lieferte im Gesamtschnitt und in den Bestzeiten gegenüber der Standardmethode hoch signifikant bessere Ergebnisse. Der Vergleich der beiden Prototypen I und III fällt weder in den Mittelwerten aller Messungen, noch in den Bestzeiten signifikant aus.

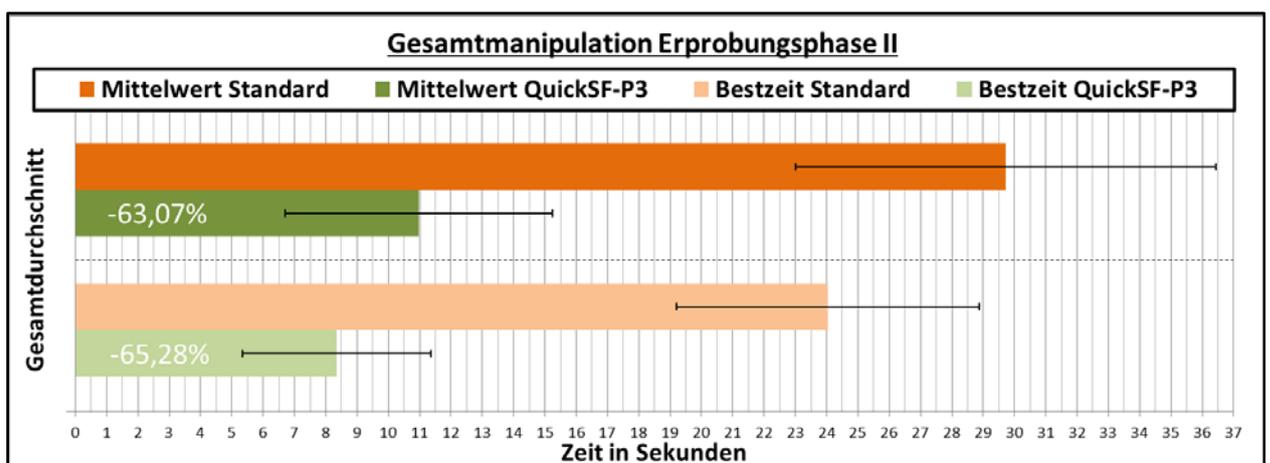


Abb. 3.15: grafische Darstellung der Messergebnisse zur Gesamtmanipulation (Erprobungsphase II): Die Graphik zeigt den Mittelwert der Gesamtmanipulation in der Standardmethode (orangener Balken) im Vergleich zum Mittelwert der Gesamtmanipulation bei

Anwendung des 3. Prototyps der Applikationshilfe (dunkelgrüner Balken), jeweils mit Standardabweichung. Die helleren Balken zeigen im Vergleich den Mittelwert der Bestzeiten der Probanden.

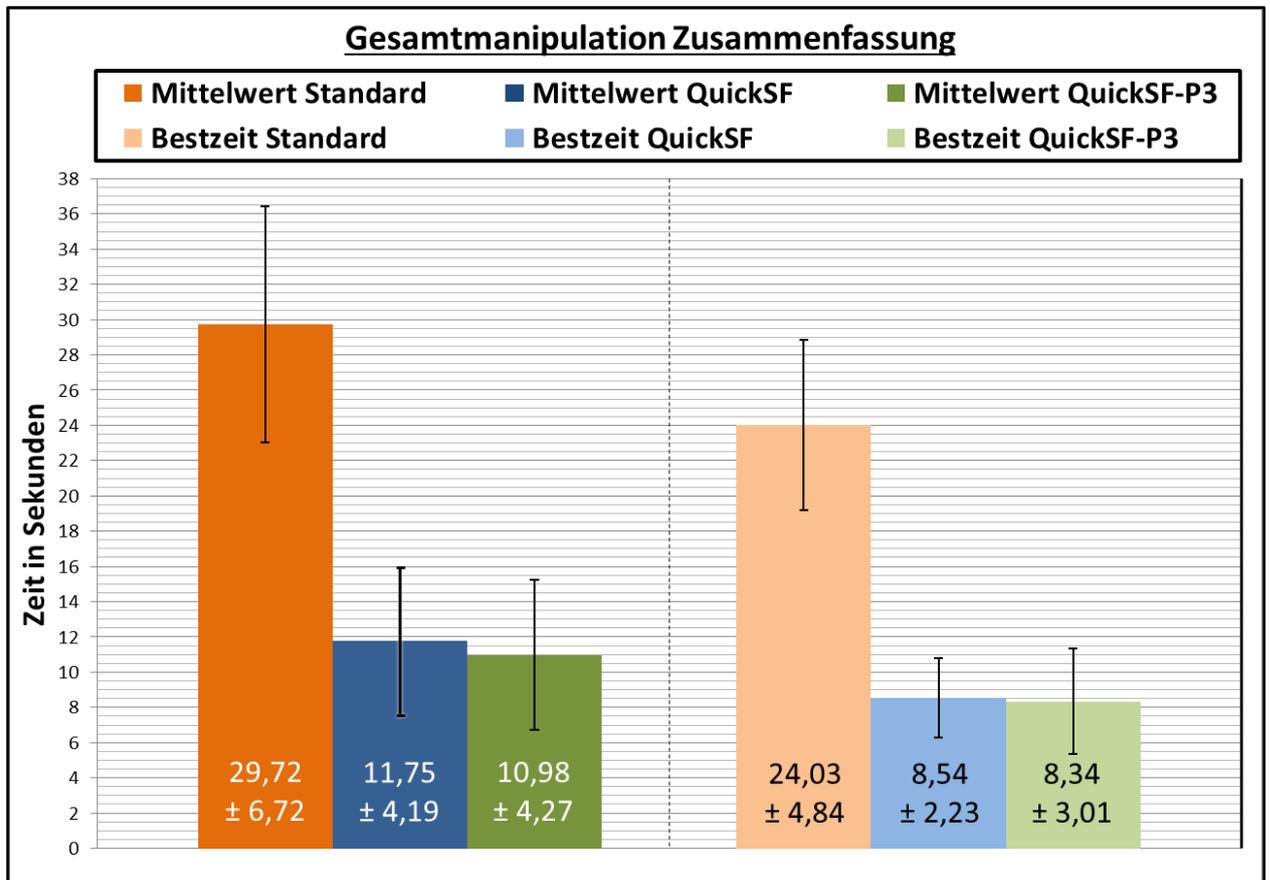


Abb. 3.16: grafische Darstellung der Messergebnisse zur Gesamtmanipulation: Die Graphik zeigt die Mittelwerte der Gesamtmanipulation in der Standardmethode (orangener Balken), der Gesamtmanipulation bei Anwendung der Applikationshilfe (dunkelblauer Balken) und Gesamtmanipulation bei Anwendung des 3. Prototyps der Applikationshilfe (dunkelgrüner Balken), jeweils mit Standardabweichung. Die helleren Balken zeigen im Vergleich die Mittelwerte der Bestzeiten der Probanden.

3.5.2.2. Manipulation unter Verwendung eines Laryngoskops

Für die Dauer der Manipulation unter Verwendung eines Laryngoskops wurde wie in Erprobungsphase I der Start- und Endzeitpunkt entsprechend verändert (siehe 2.3.4.). Die in der Erprobungsphase I ausgeschlossenen Messungen wurden hier ebenfalls nicht berücksichtigt (XXXXX, näheres siehe 2.3.5. Ausschluss von Daten).

Proband-Nr	Standard 1	Standard 2	Standard 3	QuickSF 1	QuickSF 2	QuickSF 3	QuickSF 1 - P3	QuickSF 2 - P3	QuickSF 3 - P3
1	12,2	10,6	16,5	XXXXX	7,0	6,7	8,1	5,3	6,2
2	27,8	18,3	16,3	11,0	10,7	13,4	16,4	11,2	8,8
3	21,8	11,3	13,4	7,2	6,2	6,0	6,6	7,8	5,4
4	20,0	20,0	13,3	12,6	16,1	9,1	12,4	21,6	15,2
5	24,6	41,0	33,9	11,2	15,3	11,5	24,4	15,3	13,0
6	XXXXX	12,7	14,7	6,1	17,7	5,9	9,2	9,7	5,9
7	36,8	22,5	19,1	17,5	10,1	33,5	7,8	15,8	11,9
8	24,9	16,8	21,2	12,1	8,5	10,8	9,1	8,2	8,0
9	29,4	21,0	18,3	21,7	10,0	7,4	11,2	6,8	10,6

Tab. 3.6 Messergebnisse Erprobungsphase I & II Anwendungsdauer des Laryngoskops in Sekunden:

Erprobungsphase I: Standardmethode cremefarbig hinterlegt, Prototyp I blau hinterlegt;

Erprobungsphase II: Prototyp III grün hinterlegt

Die Analyse der Mittelwerte der jeweiligen Probanden zeigte eine Normalverteilung nach Shapiro-Wilk ($P=0,903$). Ebenso die Analyse der Bestzeiten ($P=0,893$). Zur besseren Übersicht erfolgt die Angabe der Ergebnisse in tabellarischer Form:

Behandlungsmethode	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Standardmethode (Mittelwerte)	9	20,45	6,44
QuickSF - Prototyp I (Mittelwerte)	9	11,56	4,10
QuickSF - Prototyp III (Mittelwerte)	9	10,81	4,02
Standardmethode (Bestzeiten)	9	15,89	4,46
QuickSF - Prototyp I (Bestzeiten)	9	8,40	2,01
QuickSF - Prototyp III (Bestzeiten)	9	8,16	2,84

Tab. 3.7 Mittelwerte und Standardabweichung der Anwendungsdauer des Laryngoskops in Sekunden

Vergleich			Diff. Mittelwerte	P
Standardmethode (Mittelwerte)	vs.	QuickSF - Prototyp III (Mittelwerte)	9,64	<0,001
Standardmethode (Mittelwerte)	vs.	QuickSF - Prototyp I (Mittelwerte)	8,89	<0,001
QuickSF - Prototyp I (Mittelwerte)	vs.	QuickSF - Prototyp III (Mittelwerte)	0,75	0,628
Standardmethode (Bestzeiten)	vs.	QuickSF - Prototyp III (Bestzeiten)	7,73	<0,001
Standardmethode (Bestzeiten)	vs.	QuickSF - Prototyp I (Bestzeiten)	7,49	<0,001
QuickSF - Prototyp I (Bestzeiten)	vs.	QuickSF - Prototyp III (Bestzeiten)	0,24	0,806

Tab. 3.8 Ergebnisse des PostHoc-Test (Holm-Sidak Methode) - Anwendungsdauer des Laryngoskops

Die Powerberechnung ergab in allen Tests eine Power von 1,000 bei $\alpha = 0,05$.

Die Zeitersparnis bei der Verwendung des Laryngoskops war bei beiden Prototypen und bei der jeweiligen Betrachtung von Mittelwerten und Bestzeiten, jeweils hoch signifikant. Dabei fand in allen Testreihen, die mit der Standardmethode verglichen wurden, mindestens eine Reduktion um 38% (Prototyp I vs. Standard - Mittelwerte) statt. Mit dem Prototyp III konnte die Laryngoskopiezeit im Mittel um etwa 47% verbessert werden (siehe Abb.3.20). Der Vergleich der beiden Prototypen I und III ergab keinen signifikanten Unterschied.

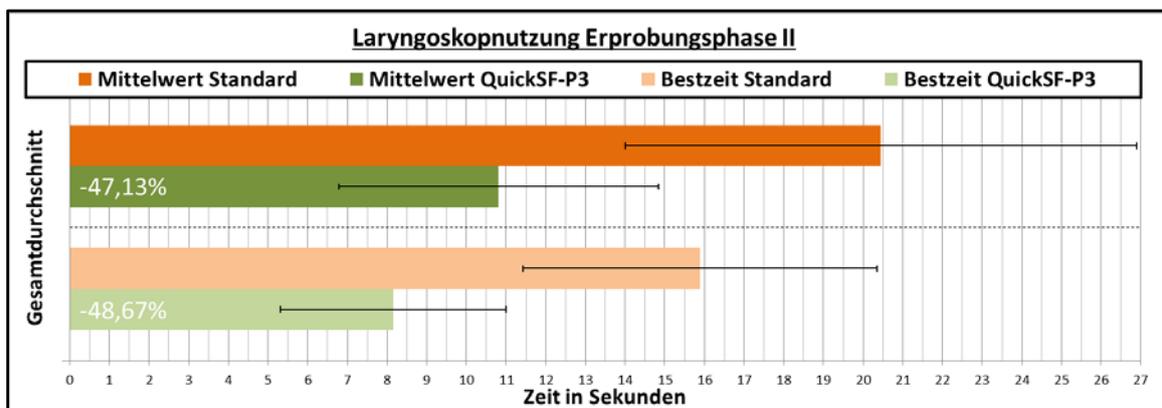


Abb. 3.17: grafische Darstellung der Messergebnisse zur Anwendungsdauer des Laryngoskops (Gesamt): Die Graphik zeigt den Mittelwert der Anwendungsdauer des Laryngoskops in der Standardmethode (orangener Balken) im Vergleich zum Mittelwert der Anwendungsdauer des Laryngoskops bei Anwendung des 3. Prototyps der Applikationshilfe (dunkelgrüner Balken), jeweils mit Standardabweichung. Die helleren Balken zeigen im Vergleich den Mittelwert der Bestzeiten der Probanden.

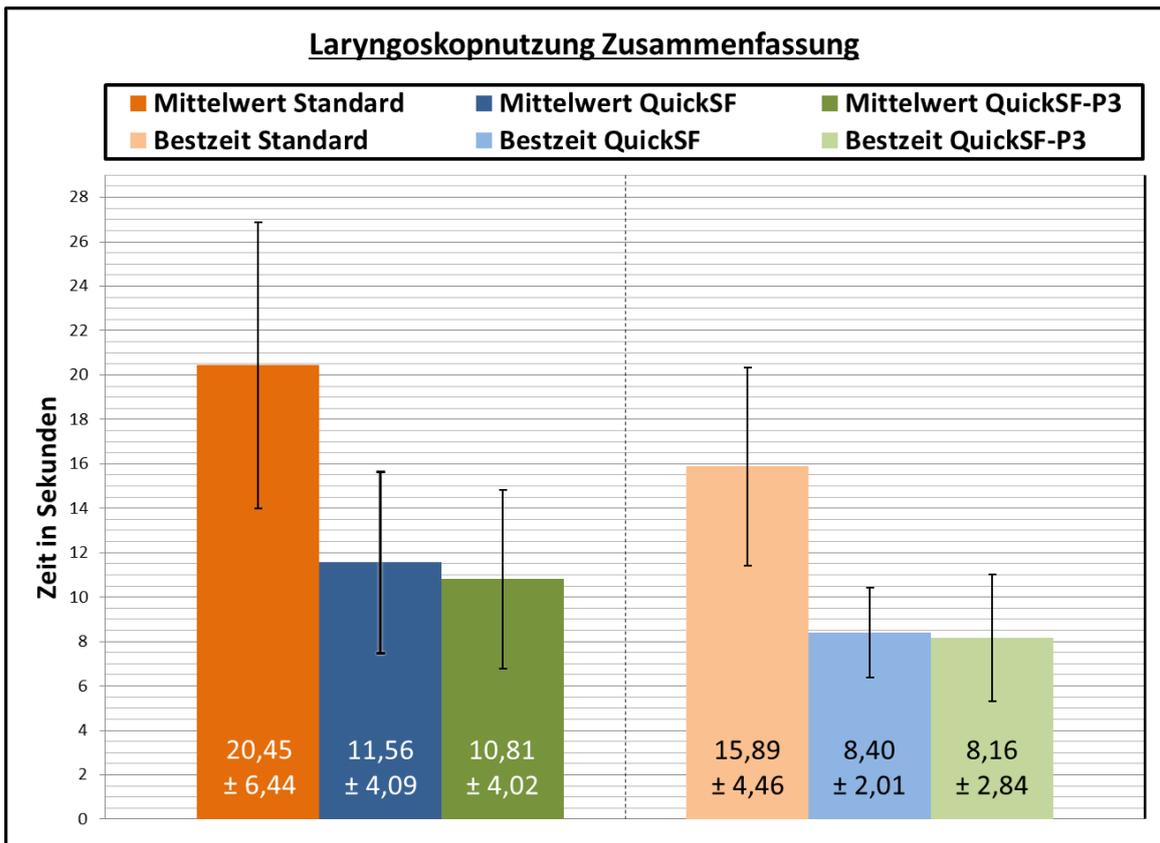


Abb. 3.18: grafische Darstellung der Messergebnisse zur Anwendungsdauer des Laryngoskops: Die Graphik zeigt die Mittelwerte der Anwendungsdauer des Laryngoskops in der Standardmethode (orangener Balken), der Anwendungsdauer des Laryngoskops bei Anwendung der Applikationshilfe (dunkelblauer Balken) und der Anwendungsdauer des Laryngoskops bei Anwendung des 3. Prototyps der Applikationshilfe (dunkelgrüner Balken), jeweils mit Standardabweichung. Die helleren Balken zeigen im Vergleich die Mittelwerte der Bestzeiten der Probanden.

3.5.2.3. Winkelbestimmung

Die Angaben zur Gradeinstellung der Weichteilkomponente sind in Abb. 3.22 dargestellt. Die statistische Auswertung ergab einen Mittelwert von $54,44^\circ$ und einen Median von 50° .

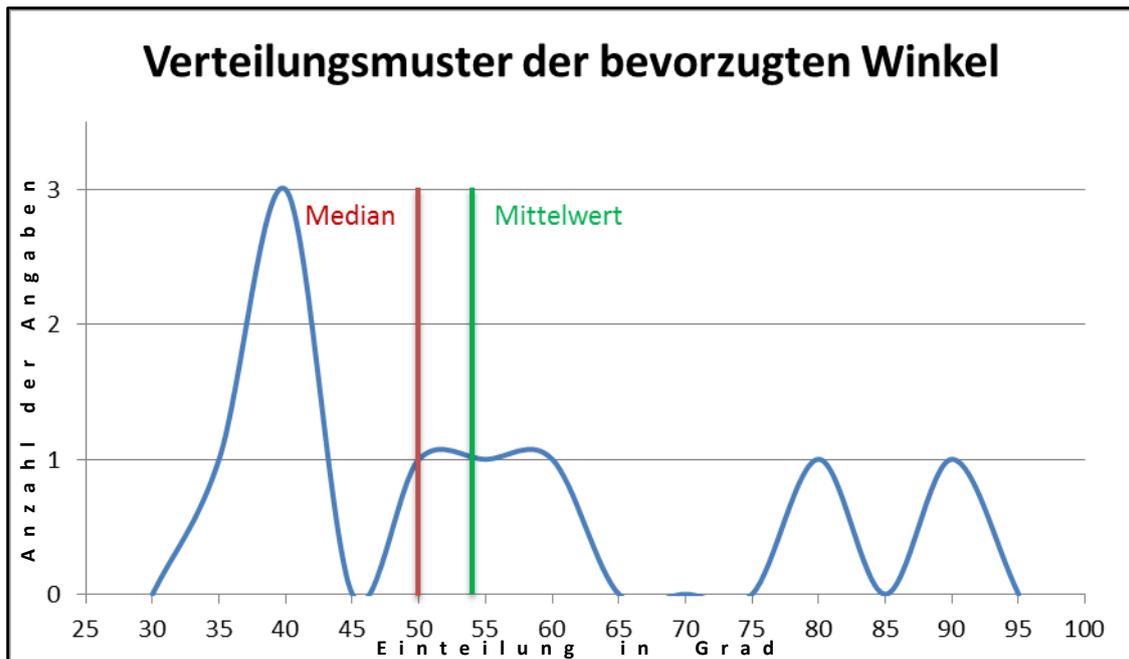


Abb. 3.19: grafische Darstellung der Messergebnisse zur Winkeleinstellung

3.5.2.4. Befragung zu Vor- und Nachteilen

Frage 1: Ich finde die jetzige Applikationshilfe im Vergleich zu vorher:

Die Angaben der Probanden waren auch hier vollständig. Auf einer Skala von 1 (besser) bis 5 (schlechter) wurde vier Mal der Punktwert 1, vier Mal der Punktwert 2, sowie einmal der Punktwert 3 (gleich gut) vergeben. Die Punktwerte 4 und 5 wurden nicht vergeben. Somit ergibt sich ein statistischer Mittelwert von 1,67.

Frage 2: Was mir an der Weiterentwicklung gut gefällt:

Insgesamt betrachtet waren sich sechs der neun Probanden einig, dass die starrere Spitze einen positiven Effekt auf die Stabilität der Applikationshilfe besitzt. Drei erwähnten einen guten Einstellwinkel im Bereich des Kehlkopfes und zwei fanden, dass der neue Prototyp eine bessere Bewegung der Sonde bietet. Die genauen Angaben werden nachfolgend aufgelistet.

1. – der Winkel passt besser, ist „physiologischer“ → einfacher in der Handhabung
 - liegt mit dem zweiten Bogen besser in der Hand

2. Ich konnte keinen Unterschied feststellen in der Handhabung am Phantom, aber die neue Hilfe ist stabiler, könnte also z.B. bei großer Zunge die SF-Applikation erleichtern → klinische Tests notwendig
3. NAK lässt sich leichter vorschieben
4. Stabilität des Applikators, „Schieberille“ für Sonde
5. Stabiler
6. Spitze stabiler, Griff und Führung besser
7. Stabiler, wirkt an der Spitze schmaler, Winkel besser
8. Bessere Steuerbarkeit da starrer
9. – Guter Einstellungswinkel des Führungsstabes
– leichtes Schieben des Katheters, „flüssiger Ablauf“ möglich

Frage 3: Ich würde an der Applikationshilfe weiterhin folgendes verbessern:

Vier Probanden hatten hierzu keine Angaben gemacht, die anderen fünf werden gelistet.

1. Clip unbedingt nötig?
2. Fällt mir akut nichts ein, wahrscheinlich erst bei Benutzung am Patienten
3. Ohne Kante auf Schiebefläche besseres vorschieben
4. Möglichst minimaler Außendurchmesser verbessert die Sicht
5. – Klickverbindung meines Erachtens ungünstig, da dadurch Rotation/Verschiebung des Endes im Larynx → würde ich nicht machen
– Markierung für die Einführtiefe des dünnen Katheters (z.B. dicke Linien auf NAK nach 1cm Verschieben mit dem Daumen)
– grundsätzlich zu bedenken, Instrument verbleibt nach Entfernung des Laryngoskops am Kehlkopf → mögliche Probleme:
 - a. Katheter wird bei Verschiebung aus dem Larynx gezogen
 - b. Mundschluss mit Instrument nicht vollständig, Peep-Verlust bei SF-Anwendung ungünstig

- c. Großes Instrument wird direkt an Larynx geführt → Gefahr Laryngospasmus
- Gibt es verschieden Größen → Für unterschiedliche Gewichtsklassen mit unterschiedlichen Längen des Instrumentes?

3.6. Ergebnisse der Weiterentwicklung II

3.6.1. Spritzprobe der Silikonspitze



Abb. 3.20: Spritzprobe der Silikonspitze in seitlicher Ansicht



Abb. 3.21: Spritzprobe der Silikonspitze in Draufsicht

Der Komponentenübergang hielt der Belastungsprobe ohne Schädigung stand.

3.6.2. Expertenrunde III

Der Prototyp IV unterschied sich technisch vom Prototyp III durch den in der Erprobungsphase II erhobenen und nun festgelegten Winkel zwischen Sondenlängsrichtung und Griffstück. Die Expertenrunde einigte sich hierbei auf einen Medianwert von 50°.

Zudem wurde die Formgebung der Silikonspitze diskutiert. Die Expertenrunde entschied sich hierbei die bis dahin kreisrunde Spitze seitlich zu verstärken, so dass im Querschnitt ein oval mit dickerer Wandschicht seitlich entstehen sollte. Dadurch bietet die Spitze bei seitlicher Manipulation am Zungengrund mehr Stabilität, bleibt aber bei Anpassung an den Zungengrund in horizontaler Richtung flexibel. Der Härtegrad des Silikons wurde auf 75 Shore festgelegt.

Zu den Verbesserungsvorschlägen (Frage 3 aus der Erprobungsphase II) wurde wie folgt Stellung genommen:

- Punkt 1: Der Clip wurde wie unter 3.3.3. Expertenrunde II beschrieben angebracht um sicherzustellen, dass die einzuführende Sonde vor dem Kanaleingang keine Schlaufe bildet. Sollte diese jedoch stören kann der Anwender sie mit leichtem Druck vor Anwendung entfernen.
- Punkt 2: - keine Stellungnahme -
- Punkt 3: Die Wulst auf der Schiebefläche wurde nach der Befragungsrunde I angebracht um mehr Druck auf die Sonde ausüben zu können. Es wurde dort kritisiert das mit nassen Handschuhe ein vorwärtsbewegen der Sonde sonst nicht möglich sei (siehe Befragungsrunde I – Frage 4 – Punkt 5)
- Punkt 4: Am Außendurchmesser der Applikationshilfe wurde von Anfang an lange gefeilt und darüber nachgedacht. Die letzte Biegung der vorderen Spitze erfordert allerdings einen gewissen Durchmesser, damit sie für die Sonde

ohne enorme Kraftanstrengung passierbar wird. Für die vorgesehenen Größenvarianten ist eventuell zu überlegen, die von Covidien angebotene Sonde mit 3,5Fr Außendurchmesser zu verwenden um hier weiter reduzieren zu können. Eine weitere Reduktion des Außendurchmessers des Prototyp IV ist dadurch nicht möglich.

- Punkt 5:
- Die Klickverbindung für den Spritzenadapter der Sonde wurde unter anderem angebracht, um die Sonde vor umherpendeln und ein eventuelles Herausrutschen durch Zug zu sichern. Dies bezieht sich hauptsächlich auf den Schutz beim Herausnehmen aus der Verpackung und eventuelles Vorbereiten auf steriler Unterlage. Es wird empfohlen den Spritzenadapter vor Anwendung der Applikationshilfe im Rachenraum zu lösen, um eine nachträgliche Manipulation an der Applikationshilfe zu vermeiden.
 - Zur Markierung der Eindringtiefe siehe 3.3.3. Expertenrunde II – Stellungnahme zu Punkt 6.
 - a/b/c: Die Möglichkeit des Auftretens der genannten Probleme ist durchaus relevant und wird auch bei der Risikobewertung zur Zulassung des Medizinproduktes beachtet werden. Allerdings muss hierbei bedacht werden, dass die momentane Alternative darin besteht die verwendete Magillzange im Rachenraum zu belassen bis die Applikation erfolgte. Dabei würden die genannten Punkte ebenfalls zutreffen. Zu Punkt c bleibt zu erwähnen dass die Applikationshilfe die Stimmlippen nicht passieren oder berühren sollte, um eben dieses Risiko so gering wie möglich zu halten.
 - Zu den gewünschten Größenvarianten siehe 3.3.3. Expertenrunde II – Stellungnahme zu Punkt 9.

3.6.3. Prototyp IV



Abb. 3.22: Abschließender Prototyp (ohne Clip) in der seitlichen Ansicht mit einliegender Magensonde

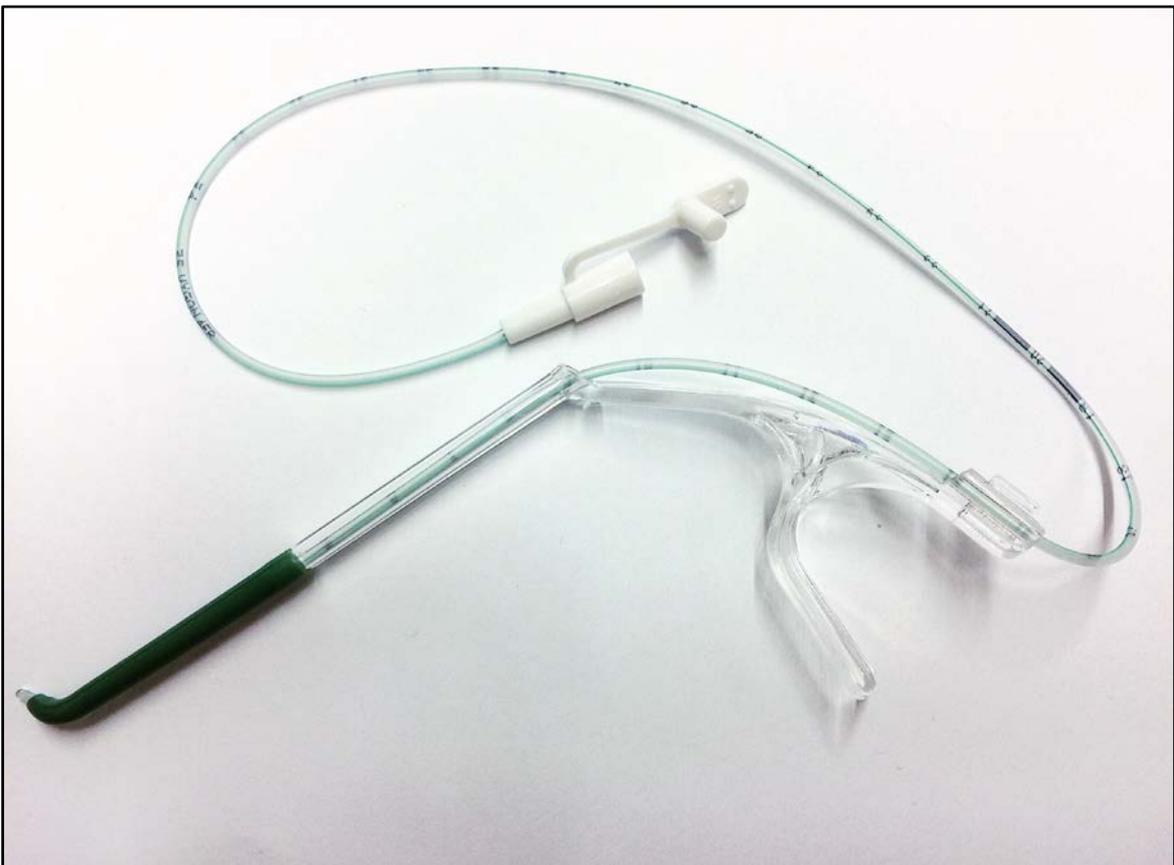


Abb. 3.23: Abschließender Prototyp (ohne Clip) in der Ansicht von unten mit einliegender Magensonde

3.6.4. Anwendungsbeispiel

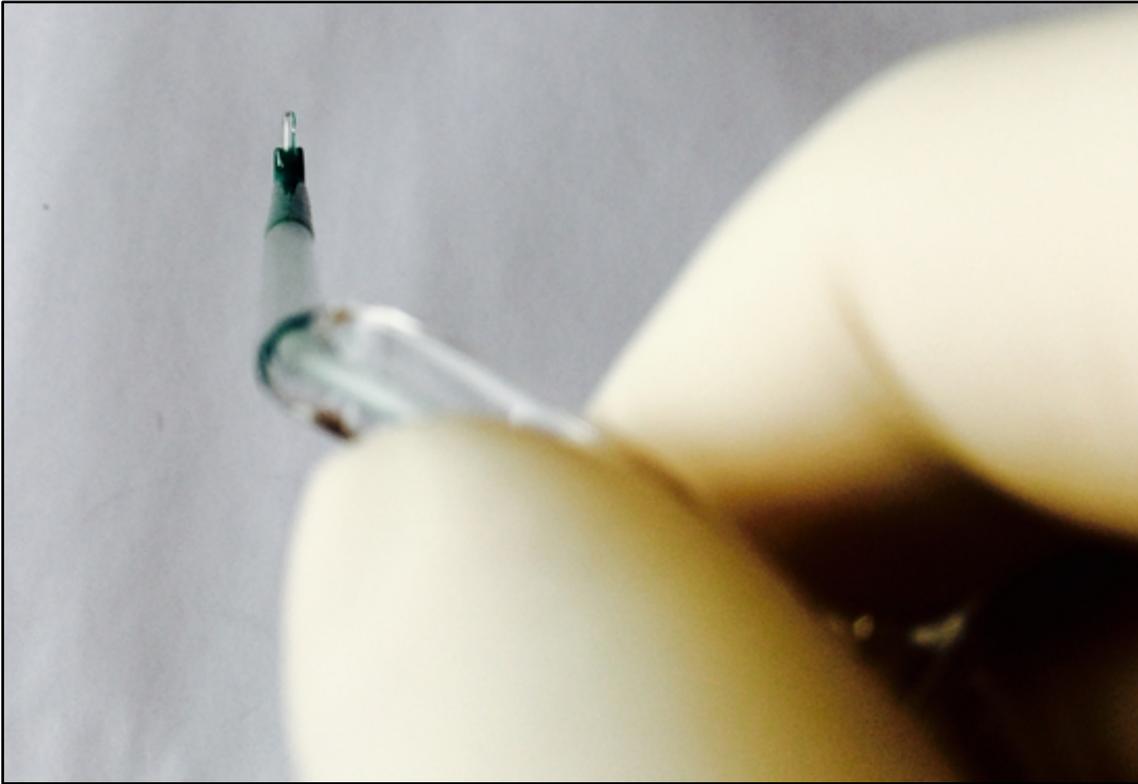


Abb. 3.24: Draufsicht bei Anwendung

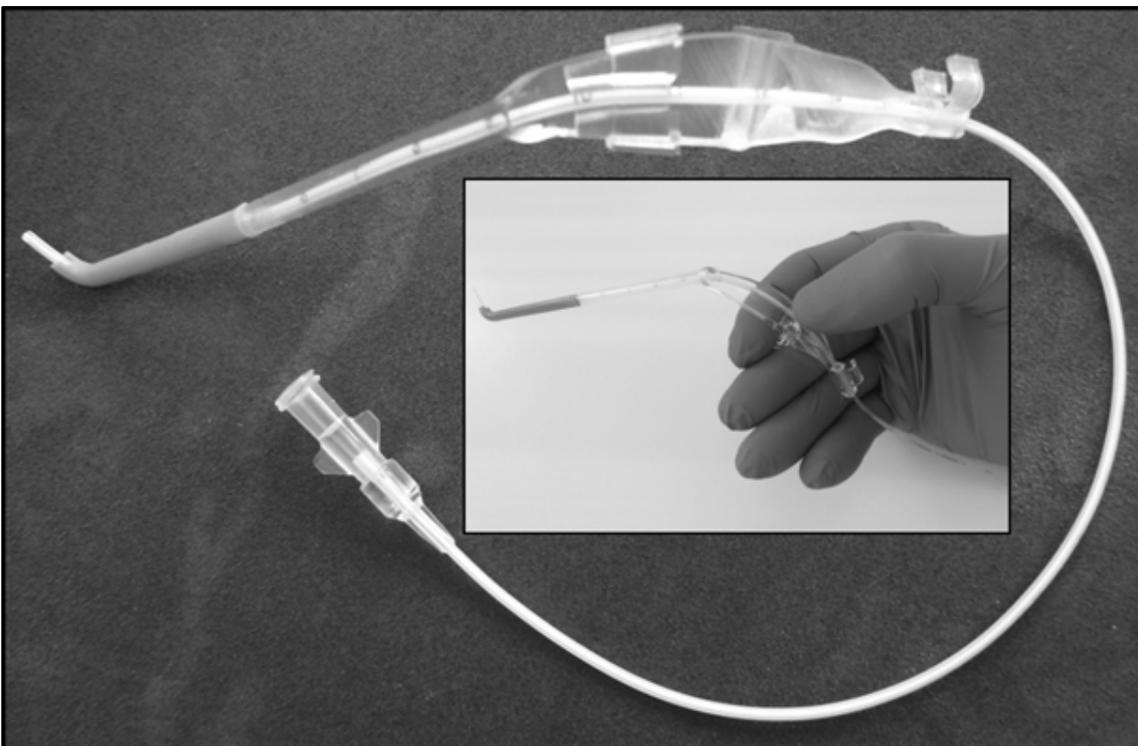


Abb. 3.25: endgültiger Prototyp (IV) mit Anwendungsbeispiel
Aus: Maiwald et al.; QuickSF: A New Technique in Surfactant Administration. Neonatology. 2016;111(3):211-3.

4. Diskussion

Das Atemnotsyndrom ist eines der häufigsten Erkrankungsbilder des Frühgeborenen. Seine Behandlung durch die unterschiedlichen Beatmungsstrategien und die Substitution von Surfactant ist unumstritten. Diese Arbeit befasste sich mit der technischen Seite der Surfactantapplikation und hatte das Ziel ein neues Medizinprodukt bis zur Zulassung und klinischen Erprobungsphase zu entwickeln.

In den insgesamt circa fünf Jahren von der Idee bis zum jetzigen Stand der Umsetzung wurden fünf Prototypen in mehreren Treffen einer Expertenrunde aus Erfinder, Anwender und Hersteller entwickelt und in zwei Erprobungsphasen am Mannequin getestet. Eine klinische Machbarkeitsprüfung wurde anhand eines Prüfplanes entworfen und wird dieser Arbeit nach eingeholter CE-Zertifizierung folgen.

4.1. Diskussion der Erprobungsphase I

Die Erprobungsphase I zeigte, dass bereits der 1. Prototyp der Applikationshilfe funktionierte und darüber hinaus Vorteile gegenüber der bisherigen Standardtherapie bieten könnte. Die Reduzierung der Gesamtmanipulationszeit um mehr als die Hälfte und die Reduktion der Manipulationszeit unter der Zuhilfenahme des Laryngoskops um mehr als ein Drittel waren statistisch signifikant und würden, bei direkter Übertragbarkeit in die klinische Praxis, dem heute in der Neonatologie so wichtigen Prinzip des „minimal handlings“ entsprechen (7).

Betrachtet man die Mittelwerte der Probanden, so fällt auf, dass alle Probanden bezüglich der Gesamtmanipulation mit der Applikationshilfe schneller als mit der Standardmethode waren. Lediglich bei der Manipulationsdauer mit dem Laryngoskop zeigte ein Teilnehmer, einen höheren Mittelwert bei 3 Versuchen mit QuickSF als bei der Standardmethode. Dies ist allerdings darauf zurück zu führen, dass es durch die sehr weiche Spitze des ersten Prototyps, es in der dritten Einzelmessung zu Schwierigkeiten bei der Einführung kam und die Applikationshilfe erneut in Grundposition gebracht werden musste. Die zeitliche

Verzögerung bei dieser Messung lies den Mittelwert entsprechend ansteigen. Bei Betrachtung der Bestzeiten beziehungsweise der beiden anderen Messungen zeigte sich allerdings auch bei Proband 10 eine Verbesserung der Ergebnisse.

Die Befragungsrunde der Probanden zeigte ebenso deutlich, durch den Mittelwert von 1,36 auf der Bewertungsskala und die Einstimmigkeit darüber, dass die Probanden die Applikationshilfe im klinischen Alltag anwenden würden und dass die Idee der neuen Applikationshilfe positiv aufgenommen wurde. So fanden sich auch sämtliche vorher aufgestellte Ziele der Modellentwicklung als positiv bewertete Faktoren unter den Angaben der Probanden wieder und alle Probanden fanden zumindest einen Aspekt, weshalb die Applikationshilfe die Surfactantgabe vereinfachen würde.

Insgesamt zeigten sich in der ersten Erprobungsphase jedoch bei drei von 33 Messversuchen (9%) Schwierigkeiten beim Einführen der Sonde und auch die angebrachten Verbesserungsvorschläge zeigten, dass eine Überarbeitung der Applikationshilfe nötig war. Aus diesem Grunde wurden die Angaben zu Frage 4 der Befragungsrunde I in mehreren Expertenrunden diskutiert und die Applikationshilfe bis zum Prototyp III weiterentwickelt.

Bezüglich der Versuchsplanung kann kritisch hinterfragt werden, warum nicht zusätzlich ein Vergleich mit der oralen Einführ-Methode nach Kribs et al. oder anderen minimalinvasiven Surfactanttherapien durchgeführt wurde. Da im Prüfzentrum jedoch fast ausschließlich die nasale Methode angewandt wird und die Probanden nicht in der oralen Einführung oder den anderen Methoden ausgebildet waren, wurde in dieser Phase der Entwicklung darauf verzichtet weitere Vergleichsmessungen mit am Zentrum nicht üblichen Methoden durchzuführen.

Zusätzlich lässt sich die durchgeführte Erprobung am Mannequin weiter diskutieren. Der eingelegte Trachealtubus als sichere Führung durch die

Trachea wurde benötigt, da die künstliche Trachea des Mannequins hier eine für Sonden unpassierbare Engstelle aufwies. Die Passierbarkeit durch die Sonde wurde jedoch benötigt, um am Ende der „Trachea“ der Puppe eine Lage- und Tiefenkontrolle durchführen zu können. Dies entspricht natürlich nicht der anatomischen Realität, wobei man hier allerdings zusätzlich bedenken muss, dass die Öffnung der Stimmritze dabei um die zirkulär vorliegende Wanddicke des Tubus verkleinert und die Einführung der Sonde dadurch eher erschwert wurde. Es wurde ebenso diskutiert die Lagekontrolle via Videolaryngoskop durchzuführen, jedoch wäre hierbei lediglich eine Kontrolle der trachealen Lage, jedoch nicht der korrekten Lagetiefe möglich gewesen. Zudem zeigten Studien, dass die videoassistierte Laryngoskopie bei der Intubation von unkomplizierten Atemwegen eher zu zeitlichen Verzögerungen führen kann und die bessere Sicht hier keine weiteren Vorteile erbracht hätte (56, 57).

Die Lagetiefe am Mannequin wurde mit 14-15cm von theoretischer Bifurkation bis Mundwinkel ebenso als tiefer diskutiert, als bei den meisten Kindern bei klinischer Anwendung zu erwarten. Dargaville et al. gaben in Ihrer Studie bei Kindern von 29-34SSW eine Einführtiefe ab Stimmlippen von 2cm an (35), was am Mannequin etwa einer Tiefe von 8cm ab Mundwinkel entsprechen würde. Eine verbesserte Bewegungssituation der Sonde wirkt sich bei nahezu doppelter Strecke natürlich stärker auf die benötigte Zeit aus, als bei kürzerer Vergleichsstrecke. Sie war aber, wie im Abschnitt zuvor bereits erwähnt, zur dokumentierbaren einheitlichen Tiefenkontrolle unabdingbar.

4.2. Diskussion der Erprobungsphase II

Auch die Erprobungsphase II zeigte, dass die Idee der Applikationshilfe am Mannequin funktionierte. Die deutliche Reduktion um mehr als 60% in der Gesamtmanipulationszeit und die Tatsache, dass sich das Laryngoskop nur knapp die Hälfte der bisher benötigten Zeit im Rachenraum befinden könnte, wären (bei direkter Übertragbarkeit) ein deutlicher Vorteil bei der Verabreichung des Surfactant im klinischen Alltag.

Die Verbesserungen zwischen den Prototypen I und III erbrachte keinen signifikanten zeitlichen Unterschied mehr. Allerdings war sich die Mehrzahl der Probanden einig darüber, dass der Prototyp III weitere Vorteile bot. Dies zeigte sich zum einen in der Befragungsrunde durch die Bewertung auf der Punkteskala mit einem Mittelwert von 1,67 und der Tatsache, dass alle Probanden positive Rückmeldungen zur Entwicklung gaben. Zum anderen, dass in der Erprobungsphase II keine Fehlversuche oder Schwierigkeiten mit der Applikationshilfe angegeben oder beobachtet wurden. Würde sich dies in einer klinischen Studie ebenfalls bestätigen, hätte die Applikationshilfe einen weiteren Vorteil gegenüber anderen ähnlichen Methoden. In der vor kurzem durchgeführten klinischen Studie von Kanmaz et al. wurden Versuche, die länger als 20-30 Sek. zum Einführen des Katheters benötigten, als Fehlversuche gewertet. Die Fehlversuchsrate lag somit bei 18% für die neue TakeCare-Methode und 10% bei der zum Vergleich herangezogenen INSURE-Methode (36). Zieht man nun den Zeitraum von >20 Sek für die Gesamtmanipulation mit der Applikationshilfe QuickSF heran und überträgt zudem die erhobenen Werte direkt auf die klinische Anwendung, so würde sich mit zwei aus 29 Messungen eine theoretische Fehlerquote von 6,9 % ergeben. Die Ergebnisse der Applikationshilfe wären somit vergleichbar mit den, in den klinischen Studien angegebenen, Fehlerquoten der anderen Methoden (Kribs 17%, Dargaville 20% (35)).

In der Erprobungsphase II wurde die statistisch ermittelte Fallzahl von 9 benötigten Probanden erhoben. Die beiden fehlenden Probanden aus der Erprobungsphase I wurden nicht absichtlich aus der Prüfung ausgeschlossen. Sie standen während der Prüfphase II zeitlich nicht zur Verfügung.

Kritisch zu betrachten bleibt in der Prüfungsphase II die Erhebung des Einstellwinkels. Technisch gesehen stellt die Messmethode mit einem Geodreieck, einer Verlängerung der Austrittsöffnung zur Ablesung und die Tatsache, dass der gemeinsame Schnittpunkt der erhobenen Winkel nicht auf Höhe des Mittelpunktes der runden Querschnittsfläche der Applikationshilfe

aufsaß, eine recht ungenaue Messmethode dar. Allerdings ging es bei der Erhebung nur um eine grobe Abschätzung, welcher Winkel als Grundeinstellung bevorzugt wird. Sollte sich in der klinischen Prüfungsphase ergeben, dass dies zu ungenau war, müsste der Einstellwinkel im Nachhinein nochmals überarbeitet werden.

Statistisch wurde in der Prüfphase II eine Varianzanalyse durchgeführt. Eine Überprüfung der Signifikanz hätte im vorliegenden Fall mit drei Gruppen zwar ebenso über drei T-Tests erreicht werden können, hätte allerdings zur Kumulierung des alpha-Fehlers geführt und dadurch die Gesamtwahrscheinlichkeit des alpha-Fehlers auf 14% ansteigen lassen. Die Teststärke hätte sich bei einzelnen T-Tests zudem verringert, weshalb die Varianzanalyse bevorzugt wurde.

Für die Überprüfung der Daten hinsichtlich einer Normalverteilung, die für die Anwendung einer Varianzanalyse benötigt wurde, wurde der Shapiro-Wilk-Test eingesetzt, da er insbesondere bei kleinen Fallzahlen ($3 \leq n \leq 5000$) eine hohe Teststärke aufweist. Dieser zeigte keine Abweichung von der Normalverteilung. Da jedoch Mittelwerte und Mediane voneinander abwichen und zudem nicht ganz sichergestellt war, dass bei einer derart kleinen Fallzahl die Power für den Nachweis einer möglicherweise vorliegenden Abweichung von der Normalverteilung überhaupt ausreichte, wurde zudem ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Da die p-Werte dieser Analysen qualitativ nicht von denen der Varianzanalysen abwichen, kann davon ausgegangen werden, dass die Varianzanalysen robust gegenüber den möglicherweise vorliegenden Abweichungen von der Normalverteilung sind. Da vier Tests an derselben Stichprobe durchgeführt wurden, wurde das Signifikanzniveau - auch für den nachgeschobenen Tukey-Test - gemäß Bonferroni auf 0.0125 festgesetzt. Er bestätigte abschließend die Signifikanz der Ergebnisse zwischen der Standardtherapie nach Kribs et al. und unserer neuen Methode.

4.3. Diskussion des Gesamtergebnis

In der Gesamtschau dieser Arbeit kann gesagt werden, dass die vorher gesetzten Ziele in größtmöglichen Umfang erreicht wurden. Die Applikationshilfe zeigt nicht nur im zeitlichen Test am Mannequin positive Ergebnisse, sondern bietet laut Experten- und Anwendermeinung sehr viele weitere Vorteile, die den anderen bisherigen Methoden teilweise fehlen.

Betrachtet man den zeitlichen Entwicklungsverlauf der unterschiedlichen minimal-invasiven Methoden zur Surfactantgabe unter CPAP, so beginnt die Methode von Kribs et al. (31-33, 58, 59) mit dem entscheidenden Vorteil, den Bedarf der mechanischen Beatmung und somit das Risiko für das Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie zu senken. Die Methode verwendet eine weiche Kunststoffsonde die unter Benutzung der Magillzange zielgenau gesetzt werden kann. Die Magillzange hat den Nachteil, dass es bei der Anwendung im Rachenraum zu Schleimhautverletzungen kommen kann. Ein Schutz vor Herausrutschen der Sonde bei Hustenstößen kann bei dieser Methode nur durch die Narkosetiefe oder durch das Belassen der Magillzange zur Stabilisierung der Sonde im Rachenraum erreicht werden. Ein Mundschluss zur vollständigen CPAP-Unterstützung ist dann allerdings schwer möglich. Ein weiterer Vorteil der Methode ist, dass die Anwendung eines Videolaryngoskops bei komplizierten Atemwegen ebenfalls möglich ist.

Die im Anschluss durch Dargaville et al. (35) entwickelte minimal-invasive Surfactant Therapie (MIST) sollte die Nachteile die durch die Magillzange entstehen beseitigen. Die starre Kunststoffführung verhindert das Herausrutschen der Sonde bei Hustenstößen. Allerdings zeigt die starre Sonde auch Nachteile. So ist ein Mundschluss bei einliegender Sonde schwierig. Die starre, gerade Sonde erfordert zudem die direkte Sicht auf die Stimmritze und ein Einsatz bei kompliziert einstellbaren Atemwegen ist schwierig.

Die zuletzt eingeführte TakeCare Methode von Kanmaz et al. (36) kombiniert die beiden Methoden und verwendete wieder eine weichere 5-F Magensonde, ohne Verwendung einer Magillzange. Wie die weiche Sondenspitze hierbei

zielgenau gesetzt wird beschreiben die Autoren in Ihrer Publikation nicht. Ein Schutz vor Herausrutschen bei Hustenstößen wird ebenso nicht erwähnt. Es ist jedoch vorstellbar, dass die beschriebene Methode die direkte Laryngoskopie benötigt, da keinerlei andere Hilfsmittel beschrieben werden, die eine Richtungsänderung der Sonde in der Tiefe ermöglichen würden.

Die Applikationshilfe QuickSF könnte das Potential haben, die Vorteile der vorgenannten Methoden zu kombinieren. Zudem ist denkbar, dass sie es ermöglicht, die Applikation des Surfactants bei vollständiger CPAP-Unterstützung ohne Druckverlust durch den geöffneten Mund durchzuführen. Die theoretischen Vorteile müssen allerdings erst in einer klinischen Machbarkeitsstudie überprüft werden.

Ein weiterer Vergleich kann herangezogen werden, wenn man Intubationszeiten aus Mannequin-Studien mit unkomplizierten Atemwegen betrachtet. Da die Applikationshilfe eine Technik darstellt, die für jeden Probanden neu war, kann hier zum einen eine Studie mit Medizinstudenten und Krankenschwestern in Ausbildung betrachtet werden. Die Studie diente dem Vergleich der Intubation mit Videolaryngoskopie und der direkten Laryngoskopie. Bei der Intubation mit direkter Laryngoskopie benötigten die 45 Probanden durchschnittlich $18,0 \pm 7,0$ Sek und lagen somit im Schnitt deutlich über den Ergebnissen von QuickSF ($10,98 \pm 4,27$ Sek) (60). Zum Anderen kann als Vergleich die Mannequinstudie von Lenclen et al. herangezogen werden, die die Intubationszeit bei orotrachealer und nasotrachealer Intubation untersuchte. Als Probanden wurden hier unter anderen auch Kinderärzte ausgewählt. Die orotracheale Intubationszeit betrug im Schnitt 13,0 Sek und lässt sich somit mit der von QuickSF vergleichen (61). Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass die Applikationshilfe QuickSF im Vergleich zu anderen Mannequinstudien durchaus vergleichbare Ergebnisse liefert und dies obwohl sie zum Zeitpunkt der Erprobung den Probanden völlig neu war. Jeder Proband hatte zwar die Möglichkeit die Applikationshilfe unmittelbar vor Beginn der Messungen nach Belieben zu testen, jedoch wird sich im Verlauf der mehrfachen Anwendung

sicherlich eine Lernkurve mit weiterer Minimierung der Manipulationsdauer zeigen können. Durch die Tatsache, dass alle, erfahrene wie unerfahrene Probanden, mit der Applikationshilfe besser abschlossen als mit der Standardmethode, kann zudem spekuliert werden, dass die Applikationshilfe die Anwendung und Erlernbarkeit der Surfactantapplikation deutlich vereinfacht.

4.4. Ausblick: geplante weitere Schritte

Mit Fertigstellung dieser Arbeit wird die Applikationshilfe beim zuständigen Amt zur Zulassung als CE-zertifiziertes Medizinprodukt vorgelegt. Im Anschluss hat die Firma Murrplastik als Drittmittelförderer zugesagt, sterile Prototypen IV zur Durchführung der klinischen Erprobungsphase III bereitzustellen. So dass eine rasche Erprobung und anschließende Etablierung des Medizinproduktes in den klinischen Alltag der neonatologischen Zentren ermöglicht werden soll.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Das Atemnotsyndrom stellt eines der häufigsten Krankheitsbilder in der Behandlung von Frühgeborenen dar. In den letzten Jahren werden betroffene Frühgeborene zunehmend nur noch mittels CPAP-Atemunterstützung versorgt. Bei erhöhtem Sauerstoff-Bedarf erhalten diese Kinder Surfactant, der minimal-invasiv intratracheal verabreicht wird. In dieser Arbeit wurde ein Medizinprodukt entwickelt, welches die minimal-invasive Gabe von Surfactant unter CPAP-Atemunterstützung erleichtern soll. Ausgehend von einem Katalog an Zielen, die das neue Medizinprodukt erreichen sollte (u.a. Verzicht auf die Verwendung einer Magillzange, einfache Möglichkeit zur Bewegung der Sonde, Verwendung von weichteilschonendem Material), wurden erste Schritte der Entwicklung und Prüfung dieses Medizinproduktes durchgeführt, die die Grundlage dieser Arbeit sind.

Methoden: Die entwickelte Applikationshilfe (QuickSF) wurde während dieser Arbeit in zwei Erprobungsphasen am Mannequin von neonatologisch tätigen Ärzten erprobt und im Anschluss anonym in einem Fragebogen beurteilt. Primäre Zielvariable der Erprobungsphasen war der erfolgreiche Einsatz der Applikationshilfe am Mannequin. Dieser wurde definiert als erfolgreiche Intubation der Trachea des Mannequins mit der in die Applikationshilfe eingelegten Magensonde, innerhalb von 30 Sekunden. Als sekundäre Zielvariablen wurde die Dauer der Manipulation am Mannequin, die Einsatzdauer des Laryngoskops im Rachenraum des Mannequins und die Zufriedenheit der Probanden im Umgang mit der Applikationshilfe erhoben. Als Vergleich für die sekundären Endpunkte wurde die am Zentrum übliche und nasal modifizierte Methode zur Surfactantgabe nach Kribs et al. herangezogen. Die Arbeit endet mit dem Entwurf eines Prüfplans für die klinische Machbarkeitsprüfung an Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom.

Ergebnis: Als Ergebnis zeigte der erste Prototyp in der Erprobungsphase I eine Erfolgsquote von 90.9% (30 von 33 Messungen). Die durchschnittliche Intubationszeit betrug $13,5 \pm 5,7$ Sek. (Median 12,6 Sek.). Nach Weiterentwicklung der Applikationshilfe, zeigte diese in der Erprobungsphase II

eine Erfolgsquote von 100% (27 Messungen). Es wurden keine Probleme beim Umgang mit dem Produkt beobachtet. Die durchschnittliche Intubationszeit des Endproduktes lag bei $11,0 \pm 4,3$ Sek. (Median 9,5 Sek.). Diese Ergebnisse wurden bereits in der Fachzeitschrift „Neonatology“ veröffentlicht ([61](#)).

Schlussfolgerung: Das entwickelte Medizinprodukt stellt eine potentielle neue Behandlungsmöglichkeit für Neonatologen bei der Applikation von Surfactant in die kindliche Lunge dar. Eine Machbarkeitsstudie zur Anwendung ist geplant und soll dieser Arbeit folgen. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Machbarkeitsstudie soll eine Studie die Überlegenheit der Surfactant-Applikation mit dem neuen Medizinprodukt gegenüber dem klinischen Standard prüfen.

6. Literaturverzeichnis

1. Gortner L, Sitzmann FC. Pädiatrie: Thieme; 2012.
2. Gortner L. Surfactanttherapie des neonatalen Atemnotsyndroms–RDS des Frühgeborenen. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin AWMF-Leitlinie Register. 2005(024/021).
3. Hübler A, Jorch G. Neonatologie: Die Medizin des Früh-und Reifgeborenen: Georg Thieme Verlag; 2010.
4. Gesundheitswesen IflQuTi. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015 - Neonatologie. <https://www.iqtig.org/ergebnisse/qualitaetsreport/> 28.09.2016.
5. Paulsen F, Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie: Georg Thieme Verlag; 2012.
6. (RCOG) RCoOaG. Green-top Guideline No 7 - Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality 2010 Oct. 2010.
7. Obladen M, Maier RF. Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung: Springer; 2006.
8. Ph.D DhcRFS, Lang DF, Heckmann DM. Physiologie des Menschen: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
9. Koletzko B. Kinderheilkunde und Jugendmedizin: Springer Berlin; 2004.
10. Couchard M, Polge J, Bomsel F. [Hyaline membrane disease: diagnosis, radiologic surveillance, treatment and complications]. *Annales de radiologie*. 1974;17(7):669-83.
11. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(3):CD004454.
12. (AWMF) AdWMF. Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreifeung (ACS). 2009.
13. Thome UH. Mechanische Beatmung in der Neonatologie. *Neonatology Scan*. 2015;4(04):335-50.
14. Association AH. Web-based Integrated Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care-Part 13: Neonatal Resuscitation. *ECCguidelines heart org*. 2015.
15. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. 2015.
16. Perez LA, Gonzalez DM, Alvarez KM, Diaz-Martinez LA. [Nasal CPAP versus mechanical ventilation in 28 to 32-week preterm infants with early surfactant administration]. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2014;34(4):612-23.
17. Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AA. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics*. 2005;115(6):1660-5.
18. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *The New England journal of medicine*. 2008;358(7):700-8.
19. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *The New England journal of medicine*. 2010;362(21):1970-9.
20. Sandri F, Ancora G, Lanzoni A, Tagliabue P, Colnaghi M, Ventura ML, et al. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure in newborns of 28-31 weeks gestation: multicentre randomised controlled clinical trial. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2004;89(5):F394-8.

21. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology*. 2016;111(2):107-25.
22. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet*. 1980;1(8159):55-9.
23. Speer CP, Sweet DG, Halliday HL. Surfactant therapy: past, present and future. *Early Hum Dev*. 2013;89 Suppl 1:S22-4.
24. Valls-i-Soler A, Fernandez-Ruanova B, Lopez-Heredia y Goya J, Roman Etxebarria L, Rodriguez-Soriano J, Carretero V. A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. The Spanish Surfactant Collaborative Group. *Pediatrics*. 1998;101(4):E4.
25. Robinson TW, Roberts AM. Effects of exogenous surfactant on gas exchange and compliance in rabbits after meconium aspiration. *Pediatric pulmonology*. 2002;33(2):117-23.
26. Wauer RR. *Surfactanttherapie: Grundlagen, Diagnostik, Therapie; 44 Tabellen*: Georg Thieme Verlag; 2004.
27. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskrift for laeger*. 1992;154(31):2136-9.
28. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrom K, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *The New England journal of medicine*. 1994;331(16):1051-5.
29. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68.
30. [29th Annual Meeting of the Society of Neonatology and Pediatric Intensive Medicine. Cologne, Germany, 3-5 July 2003. Abstracts]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2003;207 Suppl 1:S1-87.
31. Kribs A, Pillekamp F, Hunseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Paediatric anaesthesia*. 2007;17(4):364-9.
32. Kribs A. How best to administer surfactant to VLBW infants? *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2011;96(4):F238-40.
33. Kribs A, Vierzig A, Hunseler C, Eifinger F, Welzing L, Stutzer H, et al. Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants--a single centre four year experience. *Acta Paediatr*. 2008;97(3):293-8.
34. Gopel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9803):1627-34.
35. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2011;96(4):F243-8.
36. Kanmaz HG, Erdevi O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013;131(2):e502-9.
37. Gopel W, Kribs A, Hartel C, Avenarius S, Teig N, Groneck P, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta paediatrica*. 2015;104(3):241-6.

38. 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. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2017;102(1):F17-f23.
39. Kribs A, Roll C, Gopel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics*. 2015;169(8):723-30.
40. Rey-Santano C, Mielgo VE, Andres L, Ruiz-del-Yerro E, Valls-i-Soler A, Murgia X. Acute and sustained effects of aerosolized vs. bolus surfactant therapy in premature lambs with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 2013;73(5):639-46.
41. Fok TF, Monkman S, Dolovich M, Gray S, Coates G, Paes B, et al. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(5):301-9.
42. Mazela J, Merritt TA, Gadzinowski J, Sinha S. Evolution of pulmonary surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome and paediatric lung diseases. *Acta Paediatr*. 2006;95(9):1036-48.
43. Jorch G, Hartl H, Roth B, Kribs A, Gortner L, Schaible T, et al. Surfactant aerosol treatment of respiratory distress syndrome in spontaneously breathing premature infants. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24(3):222-4.
44. Dubus JC, Vecellio L, De Monte M, Fink JB, Grimbert D, Montharu J, et al. Aerosol deposition in neonatal ventilation. *Pediatr Res*. 2005;58(1):10-4.
45. Minocchieri S, Knoch S, Schoel WM, Ochs M, Nelle M. Nebulizing poractant alfa versus conventional instillation: Ultrastructural appearance and preservation of surface activity. *Pediatr Pulmonol*. 2013.
46. Rüdiger M TA, Meier W, and Rüstow B. Effect of minor components of alveolar surfactant lipids on surface properties 2003. 14 p.
47. Segerer H, Scheid A, Wagner MH, Lekka M, Obladen M. Rapid tracheal infusion of surfactant versus bolus instillation in rabbits: effects on oxygenation, blood pressure and surfactant distribution. *Biology of the neonate*. 1996;69(2):119-27.
48. (AWMF) AdWMF. Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). 2009.
49. van Kaam AH, De Jaegere AP, Borensztajn D, Rimensberger PC, Neovent Study G. Surfactant replacement therapy in preterm infants: a European survey. *Neonatology*. 2011;100(1):71-7.
50. Gortner L, Pohlandt F, Bartmann P, Bernsau U, Porz F, Hellwege HH, et al. High-dose versus low-dose bovine surfactant treatment in very premature infants. *Acta paediatrica*. 1994;83(2):135-41.
51. Halliday HL, Tarnow-Mordi WO, Corcoran JD, Patterson CC. Multicentre randomised trial comparing high and low dose surfactant regimens for the treatment of respiratory distress syndrome (the Curosurf 4 trial). *Arch Dis Child*. 1993;69(3 Spec No):276-80.
52. Cogo PE, Facco M, Simonato M, Verlato G, Rondina C, Baritussio A, et al. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(5):e950-7.
53. Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1588-95.
54. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(12):Cd010249.

55. Kattwinkel J. Textbook of neonatal resuscitation, ed 6.: American Academy of Pediatrics; 2011.
56. Sun Y, Lu Y, Huang Y, Jiang H. Pediatric video laryngoscope versus direct laryngoscope: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatric anaesthesia*. 2014;24(10):1056-65.
57. Sylvia MJ, Maranda L, Harris KL, Thompson J, Walsh BM. Comparison of success rates using video laryngoscopy versus direct laryngoscopy by residents during a simulated pediatric emergency. *Simulation in healthcare : journal of the Society for Simulation in Healthcare*. 2013;8(3):155-61.
58. Kribs A. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP through a thin endotracheal catheter--an option in the treatment of RDS in ELBW infants? *J Perinatol*. 2009;29(3):256.
59. Kribs A, Hartel C, Kattner E, Vochem M, Kuster H, Moller J, et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin Padiatr*. 2010;222(1):13-7.
60. Iacovidou N, Bassiakou E, Stroumpoulis K, Koudouna E, Aroni F, Papalois A, et al. Conventional direct laryngoscopy versus videolaryngoscopy with the GlideScope(R): a neonatal manikin study with inexperienced intubators. *American journal of perinatology*. 2011;28(3):201-6.
61. Lenclen R, Narcy P, Castela F, Huard F. [Evaluation of an educational intervention on the standard of neonatal resuscitation: orotracheal versus nasotracheal intubation]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2009;16(4):337-42.
62. Maiwald CA, Neuberger P, Vochem M, Poets C. QuickSF: A New Technique in Surfactant Administration. *Neonatology*. 2016;111(3):211-3.

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik Tübingen und dem Olgahospital Stuttgart unter Betreuung von Prof. Dr. med. C. F. Poets und Dr. med. Patrick Neuberger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit:

- Prof. Dr. med. C. F. Poets (Ärztl. Direktor der Abteilung Neonatologie, Universitätsklinikum Tübingen)
- Dr. med. M. Vochem (Chefarzt der Abteilung Neonatologie, Olgahospital)
- Dr. med. P. Neuberger (Leitender Oberarzt der Abteilung Neonatologie, Olgahospital)

Sämtliche Versuche wurden von mir eigenständig entwickelt und von den Probanden durchgeführt. Die nachträgliche Erhebung der Daten sowie die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 09.04.2018

Christian Achim Maiwald

8. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits wie folgt veröffentlicht:

1) Publizierter Artikel:

Maiwald CA, Neuberger P, Vochem M, Poets C. QuickSF: A New Technique in Surfactant Administration. Neonatology. 2016;111(3):211-3.

2) Wissenschaftsvortrag:

Maiwald CA, Neuberger P, Vochem M, Poets C. Surfactantgabe unter CPAP - eine neue Applikationsmethode. Wissenschaftsvortrag GNPI 2015 – Stuttgart; FV09

Die freundliche Genehmigung des KARGER-Verlags für die Wiederverwendung der bereits in der obigen Publikation abgedruckten Abbildungen liegt vor. Die betroffenen Abbildungen (Abbildung 2.4 & 3.25) in dieser Arbeit sind entsprechend gekennzeichnet.

9. Bildquellen & Tabellenverzeichnis

- Abb. 1.1: Eigene Schemazeichnung, Inhalte teilweise entnommen aus:
- Jorch G, Hübler A. Neonatologie: Die Medizin des Früh-und Reifgeborenen: Georg Thieme Verlag; 2010
 - Obladen M, Maier RF. Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung: Springer; 2006
- Abb. 1.2: aus: Jorch G, Hübler A. Neonatologie: Die Medizin des Früh-und Reifgeborenen: Georg Thieme Verlag; 2010.
- Abb. 2.1: eigenes Foto des benannten Produktes
- Abb. 2.2: eigenes Foto des benannten Produktes
- Abb. 2.3: eigenes Foto des benannten Produktes
- Abb. 2.4: eigene Zeichnung, bereits veröffentlicht in: Maiwald et al.; QuickSF: A New Technique in Surfactant Administration. Neonatology. 2016;111(3):211-3.
- Abb. 2.5: eigenes Foto, Rachenraum des präparierten Mannequin (Versuchsaufbau)
- Tab. 2.1 Berechnung der Fallzahl
- Abb. 2.6 eigene Schema-Zeichnung, Messung des Einstellwinkels (Versuchsaufbau)
- Abb. 3.1 - 3.3: eigene Fotos, Prototyp I in 3 räumlichen Lagen
- Tab. 3.1 Messergebnisse Erprobungsphase I: Gesamtmanipulation in Sekunden
- Abb. 3.4.1 eigene grafische Darstellung der Messergebnisse zur Gesamtmanipulation der Erprobungsphase I (Einzelpersonen)
- Abb. 3.4.2 eigene grafische Darstellung der Messergebnisse zur Gesamtmanipulation der Erprobungsphase I (Gesamt)
- Tab. 3.2 Messergebnisse Erprobungsphase I: Anwendungsdauer des Laryngoskops in Sekunden
- Abb. 3.5.1: eigene grafische Darstellung der Messergebnisse zur Anwendungsdauer des Laryngoskops in der Erprobungsphase I (Einzelpersonen)
- Abb. 3.5.2: eigene grafische Darstellung der Messergebnisse zur Anwendungsdauer des Laryngoskops in der Erprobungsphase I (Gesamt)
- Abb. 3.6 - 3.8: eigene Fotos, Prototyp IIa in 3 räumlichen Lagen

- Abb. 3.9 - 3.11: eigene Fotos, Prototyp IIb in 3 räumlichen Lagen
- Abb. 3.12 - 3.14: eigene Fotos, Prototyp III in 3 räumlichen Lagen
- Tab. 3.3 Messergebnisse Erprobungsphase I & II: Gesamtmanipulation in Sekunden
- Tab. 3.4 Mittelwerte und Standardabweichung der Gesamtmanipulation in Sekunden
- Tab. 3.5 Ergebnisse des PostHoc-Test (Holm-Sidak Methode) - Gesamtmanipulation
- Abb. 3.15: eigene Grafik, Erprobungsphase II Gesamtmanipulation
- Abb. 3.16: eigene Grafik, Erprobungsphase Gesamtmanipulation Übersicht aller Erprobungsphasen
- Tab. 3.6 Messergebnisse Erprobungsphase I & II Anwendungsdauer des Laryngoskops in Sekunden:
- Tab. 3.7 Mittelwerte und Standardabweichung der Anwendungsdauer des Laryngoskops in Sekunden der Erprobungsphase II
- Tab. 3.8 Ergebnisse des PostHoc-Test (Holm-Sidak Methode) - Anwendungsdauer des Laryngoskops
- Abb. 3.17 & 3.18: eigene Grafiken, Erprobungsphase II Manipulation mit Laryngoskop
- Abb. 3.19: eigene Grafik, Darstellung der Messergebnisse zur Winkeleinstellung
- Abb. 3.20 & 3.21: eigene Fotos, Spritzprobe der Silikonspitze
- Abb. 3.22 - 3.23: eigene Fotos, Prototyp IV in 2 räumlichen Lagen
- Abb. 3.24: eigenes Foto, Prototyp IV, Sicht bei Anwendung
- Abb. 3.25: endgültiger Prototyp (IV) mit Anwendungsbeispiel, entnommen aus: Maiwald et al.; QuickSF: A New Technique in Surfactant Administration. Neonatology. 2016;111(3):211-3.

10. Anhang

10.1. Industriepartner:

Murrplastik – Medizintechnik GmbH
Gewerbering 11
08223 Falkenstein, Germany

Vertreten durch: Herr Ingolf Grahl
Key Account Manager

Tel.: +49 (0) 71 91 / 482 – 718
Fax: +49 (0) 71 91 / 482 – 180
Email: ingolf.grahl@murrplastik.de

10.2. Prüfzentrum und Probanden der Erprobungsphase I:

Prüfzentrum:

Perinatalzentrum Stuttgart
Klinikum Stuttgart
Bismarckstraße 8, 70176 Stuttgart

Leiter des Prüfzentrums:

Dr. med. Matthias Vochem
Pädiatrie 4 – Neonatologie und neonatologische
Intensivmedizin Olgahospital

E-Mail: m.vochem@klinikum-stuttgart.de

Probanden:

1. Frau Dr. med. J. Altstädt
Fachärztin für Pädiatrie, Assistenzärztin
2. Frau B. Cegla
Fachärztin für Neonatologie, Assistenzärztin
3. Frau Dr. med. Z. el Hafid
Fachärztin für Neonatologie, Funktionsoberärztin
4. Frau Dr. med. A. Hohnecker
Fachärztin für Neonatologie, Assistenzärztin

5. Herr Dr. med. P. Ostendorf
Facharzt für Pädiatrie, Assistenzarzt
6. Herr Dr. med. G. Sarközy
Facharzt für Pädiatrie, Assistenzarzt
7. Frau Dr. med. C. Schlunk
Fachärztin für Pädiatrie, Assistenzärztin
8. Frau Dr. med. K. Simon
Fachärztin für Pädiatrie, Assistenzärztin
9. Herr Dr. med. T. Strahleck
Facharzt für Neonatologie, Oberarzt
10. Frau Dr. med. M. Westmeier
Fachärztin für Neonatologie, Oberärztin
11. Frau Dr. med. M. Wilhelm
Fachärztin für Pädiatrie, Assistenzärztin

Angabe in alphabetischer Reihenfolge, nach Nachnamen sortiert. Die Anordnung hat keinerlei Zusammenhang mit der in der Ergebnisliste dokumentierten Prüfreihenfolge.

10.3. Prüfzentrum und Probanden der Erprobungsphase II:

Prüfzentrum:

Perinatalzentrum Stuttgart
Klinikum Stuttgart
Bismarckstraße 8, 70176 Stuttgart

Leiter des Prüfzentrums:

Dr. med. Matthias Vochem
Pädiatrie 4 – Neonatologie und neonatologische
Intensivmedizin Olgahospital

E-Mail: m.vochem@klinikum-stuttgart.de

Probanden:

1. Frau Dr. med. J. Altstädt
Fachärztin für Pädiatrie, Assistenzärztin
2. Frau B. Cegla
Fachärztin für Neonatologie, Assistenzärztin
3. Frau Dr. med. Z. el Hafid
Fachärztin für Neonatologie, Funktionsoberärztin
4. Frau Dr. med. A. Hohnecker
Fachärztin für Neonatologie, Assistenzärztin
5. Herr Dr. med. P. Ostendorf
Facharzt für Pädiatrie, Assistenzarzt
6. Frau Dr. med. C. Schlunk
Fachärztin für Pädiatrie, Assistenzärztin
7. Frau Dr. med. K. Simon
Fachärztin für Pädiatrie, Assistenzärztin
8. Herr Dr. med. T. Strahleck
Facharzt für Neonatologie, Oberarzt
9. Frau Dr. med. M. Wilhelm
Fachärztin für Pädiatrie, Assistenzärztin

Angabe in alphabetischer Reihenfolge, nach Nachnamen sortiert. Die Anordnung hat keinerlei Zusammenhang mit der in der Ergebnisliste dokumentierten Prüfreihenfolge.

10.4. Auflistung der angehängten Dokumente:

- 48 Seiten Prüfplan V1.1 (+Anhang, z.B. Einwilligungserklärung, Protokolle, etc.)
- 3 Seiten Antrag auf berufsrechtliche Beratung der Ethikkommission mit Antwortschreiben
- 3 Seiten Prüfprotokoll der Erprobungsphase I
- 3 Seiten Prüfprotokoll der Erprobungsphase II
- 10 Seiten statistische Auswertung
- 58 Seiten Prüfplan V2.0 (+Anhang, z.B. Einwilligungserklärung, Protokolle, etc.)
- 3 Seiten Publizierter Artikel: Maiwald CA, Neuberger P, Vochem M, Poets C. QuickSF: A New Technique in Surfactant Administration. Neonatology. 2016;111(3):211-3.

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Dissertation niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst meiner gesamten Familie, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichte und denen ich diese Arbeit widme.

Besonderer Dank gilt dabei meinen Eltern, Birgit und Achim Maiwald, und meinem Bruder, Stefan Maiwald, die immer als stützende Kraft für mich da waren.

Meinen Großeltern, Irmgard und Kurt Ott, denen ich immer tief verbunden bleiben werde und meinem Onkel Dietmar Ott mit Familie, in deren Weingut ich viele meiner handwerklichen und kreativen Tätigkeiten erlernen konnte und die meine Jugendzeit außerordentlich prägten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Poets, der mich als Doktorvater begleitete, jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und mir die wundervolle Chance ermöglichte in Tübingen meinem beruflichen Traum weiter nachzugehen.

In diesem Rahmen gilt mein ganz persönlicher Dank auch Prof. Dr. Axel Franz, der mich herzlichst in seine Forschungsabteilung aufnahm und mir sehr viel Vertrauen entgegen brachte. Ich habe das nie als selbstverständlich angesehen.

Besonderer Dank gilt zudem Herrn Dr. Patrick Neuberger, der von Beginn an an den Erfolg meiner Idee glaubte, mich tatkräftig bei der Weiterentwicklung der Applikationshilfe unterstützte und als großes berufliches Vorbild meinen Weg entsprechend bahnte.

Zudem möchte ich mich für die freundliche Unterstützung bei den Kollegen der neonatologischen Abteilung des Olgahospitals Stuttgart und dessen Chefarzt Herrn Dr. Matthias Vochem bedanken, die die Durchführung der Studie und Entwicklung der Applikationshilfe erst ermöglichten.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Ingolf Grahl bedanken, der als Industriepartner an meine Idee glaubte und dessen Zusammenarbeit ich stets schätzte.

12. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Christian Achim Maiwald
 Geburtsdatum: 18.03.1984
 Geburtsort: Bietigheim-Bissingen

Beruflicher Werdegang:

07/2004 - 12/2015 Zivildienst, Ausbildung & Studienbegleitendes Arbeiten als Rettungsassistent beim Deutschen Roten Kreuz, Kreisverband Ludwigsburg

10/2009 - 11/2015 Studium der Humanmedizin
1.-10.Semester: medizinische Fakultät Mannheim der Eberhard Karls Universität Heidelberg
11.-12.Semester: Eberhard Karls Universität Tübingen

12.11.2015 Approbation

01/2016 - heute Arzt in Weiterbildung an der Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Neonatologie

Wissenschaftlicher Werdegang:

Studien:

01/2016 - heute FiOC-Studie (FiO2-Controller) – Studienkoordination & Stellv. Hauptprüfer

01/2016 - heute ALBINO-Studie (AMG) – Studienkoordination & Stellv. Hauptprüfer

04/2016 - heute NeoVitA-Studie (AMG) - Mitglied der Prüfgruppe

Publikationen:

15.11.2016

Maiwald CA, Neuberger P, Vochem M, Poets C.
QuickSF: A New Technique in Surfactant
Administration. Neonatology. 2016;111(3):211-3.

Patentanmeldungen:

18.03.2012

DE102012005170 A1 - Applikationshilfe nach
Maiwald - Vorrichtung zur vereinfachten Einführung
von Kathetern oder Sonden in die menschliche
Lunge von Kindern

Stand: 11.05.2017



Unterschrift

Angehängte Dokumente

Prüfplan V1.1



Klinikum Stuttgart

feasibility study - QuickSF

Machbarkeitsprüfung
zur Testung der Anwendbarkeit der
Applikationshilfe QuickSF
in der nicht invasiven und CPAP unterstützten
Applikation von Surfactant
bei kleinen Frühgeborenen.

Eigenbetrieb der Landeshauptstadt
Stuttgart

Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universität Tübingen

**Klinik für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Pädiatrie 4**
Neonatologie

Dr.med. Matthias Vochem
Ärztlicher Direktor
Pädiatisches Zentrum
Olgahospital Stuttgart

Bismarckstr. 8
D – 70176 Stuttgart

Telefon 0711. 278-72451

Telefax 0711. 278-72459

m.vochem@klinikum-stuttgart.de

www.klinikum-stuttgart.de

– PRÜFPLAN –

– VORABZUG, ÄNDERUNGEN VORENTHALTEN –

Gesamtleiter der klinischen Studie:
(GLS) Prof. Dr. med. C. Poets
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendmedizin Tübingen

Neonatologie
Universitätsklinikum Tübingen
Calwerstr. 7, 72076 Tübingen

Sponsor: Murrplastik – Medizintechnik GmbH
Gewerbering 11
08223 Falkenstein, Germany

Protokoll-Nummer: |

EudraCT number: |

ISRCTN: |

Fassung vom 28.05.2013, Version V1.1

Die Informationen dieses Prüfplanes sind streng vertraulich zu behandeln. Sie dienen nur zur Information des Prüfers, der Studienmitarbeiter, der Ethikkommission, der Behörden und der Patienten bzw. deren rechtlichen Vertreter. Dieser Prüfplan darf ohne Zustimmung des Sponsors, des Gesamtleiters der klinischen Studie oder dessen Stellvertreters, oder des Leiters der klinischen Prüfung nicht an Dritte weitergegeben werden.

I. Titelseite

Titel: Machbarkeitsprüfung zur Testung der Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF in der nicht invasiven und CPAP unterstützten Applikation von Surfactant bei kleinen Frühgeborenen.
(feasibility study – QuickSF)

Studienintervention: Anwendungstestung der Applikationshilfe QuickSF in der nicht invasiven und CPAP unterstützten Applikation von Surfactant

Indikation: Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (Surfactantmangelsyndrom, RDS)

Sponsor: Murrplastik – Medizintechnik GmbH
Gewerbering 11
08223 Falkenstein, Germany

Vertreten durch:
Herrn Ingolf Grahl
Key Account Manager
Tel.: +49 (0) 71 91 / 482 – 718
Fax: +49 (0) 71 91 / 482 – 180
Email: ingolf.grahl@murrplastik.de

Hersteller der Prüfobjekte: Murrplastik – Medizintechnik GmbH
Gewerbering 11
08223 Falkenstein, Germany

Gesamtleiter der Studie (GLS): Prof. Dr. med. Christian Poets
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen

Neonatologie
Universitätsklinikum Tübingen
Calwerstr. 7, 72076 Tübingen

Tel.: +49 (0) 70 71 / 29 – 8 47 42

Fax: +49 (0) 70 71 / 29 – 39 69

Email: christian-f.poets@med.uni-tuebingen.de

Leiter der Forschungs-
Einrichtung (LFE):

Dr. med. Matthias Vochem
Perinatalzentrum Stuttgart

Pädiatrie 4 – Neonatologie und neonatologische
Intensivmedizin (OH)
Klinikum Stuttgart
Bismarckstraße 8, 70176 Stuttgart

Tel.: +49 (0) 7 11 / 2 78 – 7 24 51

Fax: +49 (0) 7 11 / 2 78 – 7 24 59

E-Mail: m.vochem@klinikum-stuttgart.de

Durchführende
Studienärzte:

Dr. med. Patrick Neuberger
Perinatalzentrum Stuttgart

Klinikum Stuttgart
Bismarckstr. 8,70196 Stuttgart

Tel.: +49 (0) 711 / 278 – 7 24 51

Fax: +49 (0) 711 / 278 – 7 24 59

Email: p.neuberger@klinikum-stuttgart.de

Sponsorenvertreter:

Herr Ingolf Grahl
Key Account Manager
Murrplastik – Medizintechnik GmbH
Gewerbering 11
08223 Falkenstein, Germany

Tel.: +49 (0) 71 91 / 482 – 718

Fax: +49 (0) 71 91 / 482 – 180

Email: ingolf.grahl@murrplastik.de

Hersteller der Prüfobjekte: Murrplastik – Medizintechnik GmbH
Gewerbering 11
08223 Falkenstein, Germany

Statistik: Center for Pediatric Clinical Studies (CPCS) Tübingen

Fronsb ergstraße 23
72070 Tübingen

Tel.: +49 (0) 70 71 – 2 98 14 69

Fax: +49 (0) 70 71 – 29 48 57

E-Mail: CPCS@med.uni-tuebingen.de

Auditor: Cand. med. Christian Achim Maiwald
Doktorand und Erfinder der Applikationshilfe

Medizinische Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-
Universität Heidelberg

Tel.: +49 (0) 176 / 63 83 53 79

Email: c.maiwald@stud.uni-heidelberg.de

Zeitplan:	Einschluss erster Patient	01.09.2013
	Einschluss letzter Patient	31.12.2013
	Abschluss letzter Patient	31.12.2013
	Schließung der Datenbank	31.01.2014
	Ende der statistischen Auswertung	28.02.2014
	Abschlussbericht	28.02.2014

Finanzielle Förderung: Studie wird durch den Sponsor finanziert

GCP-Konformität: Die vorliegende Prüfung wird gemäß der international anerkannten Good Clinical Practice-Leitlinie (ICH-GCP) durchgeführt.

Studienbetreuung: Center for Pediatric Clinical Studies (CPCS) Tübingen

Fronsb ergstraße 23
72070 Tübingen

Tel.: +49 (0) 70 71 – 2 98 14 69

Fax: +49 (0) 70 71 – 29 48 57

E-Mail: CPCS@med.uni-tuebingen.de

Unterschriften:

Prof. Dr. med. Christian Poets

Gesamtleiter der Studie (GLS)

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Tübingen

Unterschrift

Datum

Dr. med. Mathias Vochem

Leiter der Forschungseinrichtung (LFE)

Perinatalzentrum Stuttgart, Klinikum Stuttgart

Unterschrift

Datum

Dr. med. Patrick Neuberger

Durchführender Studienarzt

Perinatalzentrum Stuttgart, Klinikum Stuttgart

Unterschrift

Datum

Herr Ingolf Grahl

In Vertretung des Sponsors: Murrplastik

Murrplastik – Medizintechnik GmbH

Unterschrift

Datum

Prof. Dr. Dirk Bassler, MSc

Leiter des Centers for Pediatric Clinical Studies

(CPCS) Tübingen, zur Studienbetreuung und Statistik

Unterschrift

Datum

Cand. med. Christian Achim Maiwald

Auditor, Doktorand, Erfinder des Prüfproduktes

Medizinische Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Unterschrift

Datum

II. Synopsis

Gesamtleiter der
Studie (GLS):

Prof. Dr. med. Christian Poets
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen

Neonatologie
Universitätsklinikum Tübingen
Calwerstr. 7, 72076 Tübingen

Tel.: +49 (0) 70 71 / 29 – 8 47 42

Fax: +49 (0) 70 71 / 29 – 39 69

Email: christian-f.poets@med.uni-tuebingen.de

Leiter der Forschungs-
Einrichtung:

Dr. med. Matthias Vochem
Ärztlicher Direktor der Abteilung Neonatologie und
neonatologische Intensivmedizin (OH)

Pädiatrisches Zentrum
Olgahospital Stuttgart

Bismarckstraße 8, 70176 Stuttgart

Tel.: +49 (0) 7 11 / 2 78 – 7 24 51

Fax: +49 (0) 7 11 / 2 78 – 7 24 59

E-Mail: m.vochem@klinikum-stuttgart.de

Durchführende
Studienärzte:

Dr. med. Patrick Neuberger
Perinatalzentrum Stuttgart

Klinikum Stuttgart
Bismarckstr. 8,70196 Stuttgart

Tel.: +49 (0) 711 / 278 – 7 24 51

Fax: +49 (0) 711 / 278 – 7 24 59

Email: p.neuberger@klinikum-stuttgart.de

Sponsoren-
vertreter:

Herr Ingolf Grahl
Key Account Manager

Murrplastik – Medizintechnik GmbH
Gewerbering 11
08223 Falkenstein, Germany

Tel.: +49 (0) 71 91 / 482 – 718

Fax: +49 (0) 71 91 / 482 – 180

Email: ingolf.grahl@murrplastik.de

Hersteller der Prüfobjekte: Murrplastik – Medizintechnik GmbH
Gewerbering 11
08223 Falkenstein, Germany

Titel der Studie:

Machbarkeitsprüfung zur Testung der Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF in der nicht invasiven und CPAP unterstützten Applikation von Surfactant bei kleinen Frühgeborenen.

(feasibility study – QuickSF)

Studienintervention:

Anwendungstestung der Applikationshilfe QuickSF in der nicht invasiven und CPAP unterstützten Applikation von Surfactant.

Prüfzentren:

Leiter der Forschungseinrichtung (LFE):

Dr. med. Matthias Vochem

Ärztlicher Direktor der Abteilung Neonatologie und
neonatologische Intensivmedizin (OH)

Pädiatrisches Zentrum
Olgahospital Stuttgart

Bismarckstraße 8, 70176 Stuttgart

Tel.: +49 (0) 7 11 / 2 78 – 7 24 51

Fax: +49 (0) 7 11 / 2 78 – 7 24 59

E-Mail: m.vochem@klinikum-stuttgart.de

Hauptprüfer: Dr. med. Patrick Neuberger
Perinatalzentrum Stuttgart

Klinikum Stuttgart
Bismarckstr. 8, 70196 Stuttgart

Tel.: +49 (0) 711 / 278 – 7 24 51

Fax: +49 (0) 711 / 278 – 7 24 59

Email: p.neuberger@klinikum-stuttgart.de

Zeitplan:	Einschluss erster Patient	01.09.2013
	Einschluss letzter Patient	31.12.2013
	Abschluss letzter Patient	31.12.2013
	Schließung der Datenbank	31.01.2014
	Ende der statistischen Auswertung	28.02.2014
	Abschlussbericht	28.02.2014

Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF

Sekundäre Endpunkte:

- Zeitdauer der Surfactantapplikation

- Auftreten von Komplikationen (Sauerstoffsättigungsabfälle (< 80% SpO₂), Bradykardie (< 80/Min.), Tachykardie (> 200/Min.), Husten, Würgen, Air Leak Syndrom, Laryngospasmus)

- Lagekontrolle durch Videolaryngoskop

Methodik:

Prospektive, randomisierte, monozentrische Studie

Patientenanzahl:

5 Patienten pro Gruppe, insgesamt 10 Patienten

Diagnose und Teilnahmekriterien:

Diagnose: Atemnotsyndrom des Frühgeborenen mit Surfactantbedarf (Surfactantmangelsyndrom)

Haupteinschlusskriterien:

- Frühgeborene mit Surfactantmangelsyndrom
- Atemhilfe mit binasalem CPAP
- Gestationsalter $\geq 26+0$ und $< 34+0$
- Medizinische Indikation zur Surfactantapplikation (Silverman-Score (Abb.2) ≥ 5 und/oder $FiO_2 \geq 0,3$)
- Elterliche Einverständniserklärung vorliegend

Ausschlusskriterien:

- Intubationspflichtige Beatmungsformen
- Gestationsalter $< 26+0$ und $\geq 34+0$
- Frühgeborene mit Fehlbildungssyndromen

Vergleichstherapien:

1. neue Methode: Oral geführte Magensonde (Ch5) unter Zuhilfenahme eines Laryngoskops und der Applikationshilfe QuickSF (Stuttgarter Methode nach Neuberger/Maiwald)
2. gängige Praxis: Nasal geführte Magensonde (Ch5) unter Zuhilfenahme von Laryngoskop und Magill-Zange (Kölner Methode nach Kribs)

Evaluationskriterien:

- Zeitdauer der Surfactantapplikation
- Verträglichkeit der Therapiemethode (Sättigungsabfälle, Bradykardie, Tachykardie, Apnoen, Husten, Würgen)
- Lagedokumentation durch Videolaryngoskop

Statistische Methoden:

Randomisierung: Die Randomisierung erfolgt per Los. Zu Beginn der Studie werden 10 Lose (je Gruppe 5) in äußerlich nicht zu unterscheidende Briefumschläge verpackt und die Umschläge vermischt. Bei Indikation zur Behandlung zieht der behandelnde Arzt einen der Umschläge und erfährt somit die Behandlungsmethode.

Auswertung: Deskriptive Statistik
Gruppenvergleiche, explorative Datenanalyse bzgl. der Zielvariablen

Prüfmedikation: Auf Station üblicherweise verwendetes Surfactantpräparat

Prüfprodukt: QuickSF – Applikationshilfe zur Surfactantgabe nach Neuberger/Maiwald

Daten-/SAE-Management: Center for Pediatric Clinical Studies (CPCS) Tübingen

Fronsbbergstraße 23
72070 Tübingen

Tel.: +49 (0) 70 71 – 2 98 14 69

Fax: +49 (0) 70 71 – 29 48 57

E-Mail: CPCS@med.uni-tuebingen.de

Monitoring: internes Monitoring durch Auditor in Zusammenarbeit mit dem Center for Pediatric Clinical Studies (CPCS) Tübingen

III. Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Titelseite	2
II. Synopsis	6
III. Inhaltsverzeichnis	11
IV. Abbildungsverzeichnis	14
V. Abkürzungsverzeichnis	15
1. <u>Einleitung</u>	<u>16</u>
2. <u>Ziele der klinischen Prüfung</u>	<u>17</u>
2.1. Primäres Ziel	17
2.2. Sekundäre Ziele	17
3. <u>Prüfärzte und Organisationstruktur</u>	<u>18</u>
3.1. Prüfärzte und Prüfzentren	18
3.2. Finanzierung	19
4. <u>Studienplan</u>	<u>19</u>
4.1. Allgemeines Studiendesign	19
4.1.1. Zeitplan	20
4.2. Diskussion des Studiendesigns	20
4.3. Auswahl der Studienpopulation	21
4.3.1. Einschlusskriterien	21
4.3.2. Ausschlusskriterien	21
4.4. Nachträglicher Ausschluss von Studienpatienten	21
4.5. Schließen von Studienzentren / vorzeitige Beendigung der Studie	22
4.5.1. Schließung von Studienzentren	22
4.5.2. Abbruch der Studie	22
4.6. Behandlungen	22
4.6.1. Angewendete Behandlung	22
4.6.2. Beschreibung des Prüfproduktes	23
4.6.3. Methode der Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen und Behandlungsmethoden	24
4.6.4. Verblindung	24
4.6.5. Vorangegangene Therapie und Begleittherapie	24
4.6.6. Einhaltung der Therapie	24
4.7. Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter	25
4.7.1. Messung der Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter	25
4.7.1.1. Primärer Endpunkt	25
4.7.1.2. Sekundäre und weitere Endpunkte	25

4.7.1.3.	Sicherheitsanalyse	25
4.7.2.	Angemessenheit der Messverfahren	25
4.8.	Sicherstellung der Datenqualität	25
4.8.1.	Monitoring	25
4.8.2.	Audits / Inspektionen	26
4.9.	Dokumentation	26
4.9.1.	Datenmanagement	26
4.9.2.	Archivierung	26
5.	<u>Ethische und regulatorische Aspekte</u>	<u>27</u>
5.1.	Unabhängige Ethikkommissionen	27
5.2.	Ethische Durchführung der Studie	27
5.2.1.	Berücksichtigung gesetzlicher Bestimmungen, Leitlinien und Normen	27
5.3.	Behördenmeldungen, Genehmigungen und Registrierung	27
5.4.	Aufklärung und Einverständnis der Studienteilnehmer	27
5.5.	Probandenversicherung	28
5.6.	Datenschutz	28
6.	<u>Statistische Methoden und Ermittlung der Fallzahl</u>	<u>28</u>
6.1.	Statistischer und analytischer Plan	28
6.1.1.	Studienpopulation	28
6.1.2.	Beschreibung des Patientenkollektives	28
6.1.3.	Primäre Zielvariable	29
6.1.4.	Sekundäre Zielvariablen	29
6.1.5.	Subgruppenanalysen	29
6.1.6.	Zwischenauswertung	29
6.2.	Ermittlung der Fallzahl	29
7.	<u>Unerwünschte Ereignisse</u>	<u>29</u>
7.1.	Mögliche Komplikationen und Risiken	29
7.1.1.	Mögliche Nebenwirkungen durch das Prüfprodukt	29
7.1.2.	Nutzen-Risiko-Abwägung	30
7.2.	Kontrolle unerwünschter Ereignisse	30
7.3.	Definition für unerwünschte Ereignisse	30
7.3.1.	Unerwünschtes Ereignis	30
7.3.2.	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	31
7.3.3.	Zusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit der Studienteilnahme	32
7.3.4.	Dokumentation von unerwünschten Ereignissen	32
7.4.	Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	32
7.4.1.	Meldung an die Ethikkommission und zuständige Behörde	33
7.4.2.	Information des Data Monitoring Committee	33
7.4.3.	Information des Prüfer	33
7.4.4.	Information des Zulassungsinhabers	33
8.	<u>Verwendung der Daten und Publikation</u>	<u>33</u>

8.1. Berichte	33
8.1.1. Zwischenberichte	33
8.1.2. Abschlussberichte	33
8.2. Publikationen	34
9. <u>Änderungen des Prüfplanes</u>	<u>34</u>
10. <u>Literatur</u>	<u>35</u>
11. <u>Abbildungen</u>	<u>36</u>
12. <u>Anhänge</u>	<u>37</u>

Vorabzug

IV. Verzeichnis der Abbildungen

Abb.1	Applikationshilfe QuickSF	Seite 35
Abb.2	Silverman-Scoring for respiratory distress	Seite 36

Vorabzug

V. Abkürzungsverzeichnis

CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
GLS	Gesamtleiter der Studie
LFE	Leiter der Forschungseinrichtung
RDS	Respiratory Distress Syndrome
SAE	Serious Adverse Event - im Folgenden auch als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bezeichnet.

1. Einleitung

Zur Therapie des Surfactantmangelsyndroms bei Frühgeborenen gibt es momentan mehrere gängige Optionen. Ein wesentlicher Therapieaspekt bildet hierbei das Einbringen von exogenem Surfactant in die kindliche Luftröhre.

In den letzten Jahren wurden hierzu einige Methoden entwickelt, die sich hauptsächlich in zwei Punkten unterscheiden, in der Beatmungstechnik (Intubation mit maschineller Beatmung vs. CPAP-unterstützter Spontanatmung) und der Applikationsmethode des Surfactant (Endotrachealtubus, endotracheale Sonde, Verneblung).

Bei der Auswahl der Beatmungstechnik ist mittlerweile ein starker Trend zur weniger invasiven Atemunterstützung durch CPAP zu erkennen [1,2]. Zwar stieg hierbei in 1 Studie die Rate an Komplikationen, d.h. eines Pneumothorax, allerdings ist der im Verlauf wesentlich geringere Sauerstoffbedarf und die kürzere Notwendigkeit der maschinell unterstützten Atmung ein deutlicher Vorteil [2,3].

Im Laufe dieser Entwicklung wurden deshalb immer wieder Methoden hervorgebracht um die Surfactantgabe an die CPAP-Therapie anzupassen.

In den Skandinavischen Ländern wurde zuerst damit begonnen, die Kinder für die Applikation kurzzeitig zu intubieren und nach erfolgter Applikation so rasch wie möglich wieder zu extubieren (INSURE-Methode) [4]. Dies unterbricht allerdings die Spontanatmung des Kindes für die Dauer der Applikation bzw. bis zur Extubation und beinhaltet immer auch die Risiken der Intubation. Zudem zeigte sich, dass die maschinelle Beatmung während der Applikation zu einer relativ hohen Therapieversagerrate von über 30% führte (Ausbleiben eines positiven Effektes nach Surfactantgabe). [5,6].

Die Applikation über eine in die Luftröhre gelegte Sonde reduziert das Risiko für eine maschinelle Beatmung über die dabei anhaltende Atemunterstützung durch das CPAP [6, 7, 8, 9]. Allerdings hat die Methode nach Frau PD Dr. med. Kribs aus Köln den Nachteil, dass zur Einführung der Sonde in die Luftröhre eine Manipulation im Mund-Rachenraum des Kindes mit einer Magill-Zange erforderlich ist [6]. Diese Manipulation kann zu Irritationen/Verletzungen und Blutungen im Mund-Rachenraum des Kindes führen. Zudem ist die Einbringung der Sonde, die oftmals erst über die Nase in den Rachen vorgeschoben wird, nicht steril und die Gefahr einer eventuellen Keimverschleppung in die Luftröhre steigt. Eine Keimbesiedlung der Lunge bewirkt unter CPAP-Therapie oftmals eine Verlängerung der Therapiedauer [10].

Die Technik der Surfactantverneblung ist momentan noch nicht ausgereift [6,11].

Die Applikationshilfe (Abb. 1), die nun im Rahmen dieser Machbarkeitsprüfung untersucht werden soll, wurde in der Neonatologischen Abteilung des Olgahospitals, Klinikum Stuttgart entwickelt und verspricht gegenüber der bisherigen Methode folgende Vorteile:

Es wird erwartet, dass durch die neuentwickelte Applikationshilfe die Einführung der Sonde in die Luftröhre schneller und schonender möglich sein wird als mit den bisherigen Methoden. Dies entspricht dem in der Neonatologie angewandten Prinzip des „Minimal-Handlings“ [12] und stellt eine weitere Verbesserung für die sehr kleinen Patienten dar.

Die Applikationshilfe ist im Prinzip ein verlängerter Trachealtubus mit einem Führungsgriff aus Kunststoff, über den eine dünne Sonde in die obere Luftröhre eingeführt wird. Durch Verzicht auf die Magill-Zange wird die Sicht auf den Kehlkopfeingang und die Stimmritze verbessert und dadurch die Einführung des Katheters zwischen den Stimmbändern übersichtlicher und schonender.

Die Kunststoffführung durch den Mund-/Rachenraum des Kindes ermöglicht es zudem, dass die Sonde steril bis zum Kehlkopf geführt werden kann und die Gefahr der Keimverschleppung damit sinkt.

Ferner wird durch die äußere Führung der Sonde ein Herausrutschen aus der Luftröhre durch eventuelle Hustenstöße vermieden und dadurch leichter erreicht, dass Surfactant in die Luftröhre appliziert wird.

2. Ziele der klinischen Prüfung

Die vorgestellte Studie soll die Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF in der Surfactantbehandlung bei Atemnotsyndrom (Surfactantmangelsyndrom) von Frühgeborenen klären.

2.1. Primäres Ziel

Primäres Zielkriterium ist die Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF. Sie wird durch die Lagedokumentation der einzuführenden Sonde mittels Videolaryngoskop kontrolliert.

2.2. Sekundäre Ziele

Sekundäre Zielkriterien sind der für die Applikation benötigte Zeitrahmen, sowie die Häufigkeit von auftretenden Komplikationen (Sättigungsabfälle, Bradykardien, Tachykardien, Apnoen, Husten, Würgen) während der Anwendung.

3. Prüfärzte und Organisationstruktur

Leiter der Forschungseinrichtung (LFE):

Dr. med. Matthias Vochem
Ärztlicher Direktor der Abteilung Neonatologie und neonatologische
Intensivmedizin (OH)

Pädiatrisches Zentrum
Olgahospital Stuttgart

Bismarckstraße 8, 70176 Stuttgart
Tel.: +49 (0) 7 11 / 2 78 – 7 24 51
Fax: +49 (0) 7 11 / 2 78 – 7 24 59
E-Mail: m.vochem@klinikum-stuttgart.de

Hauptprüfer:

Dr. med. Patrick Neuberger
Perinatalzentrum Stuttgart

Klinikum Stuttgart
Bismarckstr. 8,70196 Stuttgart

Tel.: +49 (0) 711 / 278 – 7 24 51
Fax: +49 (0) 711 / 278 – 7 24 59
Email: p.neuberger@klinikum-stuttgart.de

Labor: keine studienspezifische Laboranalytik

Data Monitoring und Safety Committee:

Center for Pediatric Clinical Studies (CPCS) Tübingen

Fronsbbergstraße 23
72070 Tübingen

Tel.: +49 (0) 70 71 – 2 98 14 69
Fax: +49 (0) 70 71 – 29 48 57
E-Mail: CPCS@med.uni-tuebingen.de

3.1. Prüfärzte und Prüfzentren

Die Studie wird monozentrisch im Klinikum Stuttgart auf der neonatologischen Intensivstation des Perinatalzentrums Stuttgart unter der Leitung des LFE vom Hauptprüfer durchgeführt.

3.2. Finanzierung

Studie wird vom Sponsor finanziert.

4. Studienplan

4.1. Allgemeines Studiendesign

Die klinische Prüfung findet unter der Leitung des LFE im Klinikum Bad Cannstatt statt und wird dort nur vom Hauptprüfer durchgeführt.

Dabei werden alle Frühgeborenen mit Surfactantbedarf bei Atemnotsyndrom (Surfactantmangelsyndrom) und einem Gestationsalter zwischen $\geq 26+0$ und $< 34+0$ in die Studie mit aufgenommen.

Alle Schwangeren, die mit drohender Frühgeburt in die Klinik eingeliefert werden, erhalten vor Geburt im Rahmen des üblichen Aufklärungsgespräches eine zusätzliche Aufklärung zur Teilnahme an der Studie. Die Aufklärung findet anhand des Aufklärungsbogens-Sorgeberechtigte (Anhang – Formular: QuickSF_1.1) statt. Nach ausreichend Gelegenheit zur Klärung von noch offenen Fragen zur Studie wird das Einverständnis zur Studienteilnahme ebenfalls noch vor Geburt eingeholt (Anhang – Formular: QuickSF_1.2).

Alle Kinder erhalten die standardisierte Primärversorgung, die im Bedarfsfall eine CPAP-Unterstützung beinhaltet. Entwickelt das Kind im Verlauf die Notwendigkeit zur Surfactanttherapie (Silverman-Score (Abb.2) ≥ 5 und/oder $FiO_2 \geq 0,3$) wird es randomisiert und in die Studie aufgenommen (Anhang – Formular: QuickSF_2.1).

Vor der Applikation wird das Applikationsprotokoll (Anhang – Formular: QuickSF_3.1) mit folgenden Punkten ausgefüllt.

- Patientendaten (Alter bei Applikation, Gewicht, Silverman-Score)
- Beatmungsform (CPAP-Applikator, CPAP-Generator)
- Vitalparameter unmittelbar vor Applikation
- Vorbereitung (Prämedikation)

Die Applikation findet unter Verwendung eines Videolaryngoskops zur Beurteilung der korrekten Sondenlage statt. Während der Applikation werden die Vitalparameter des Kindes über das Standardmonitoring erfasst. Der behandelnde Arzt liest die Vitalparameter im Nachhinein zu folgenden Zeitpunkten aus dem Softwareprotokoll aus und trägt sie ins Applikationsprotokoll (Anhang – Formular: QuickSF_3.1) ein:

- Initiale Manipulation
- Einführung der Applikationshilfe / Magill-Zange
- Entfernung des Videolaryngoskops nach erfolgreicher Sondenlage
- (Erholungspausen)*
- (Erneute Manipulation)*
- Kind nach Manipulation aufgesättigt ($SpO_2 > 90\%$ erreicht)*

- Surfactant-Gabe
- Ende der Prozedur / Entfernung der Sonde
- Erneute Aufsättigung Kind ($SpO_2 > 90\%$)

* optional, wenn klinisch indiziert

Als Nebenwirkung der Prozedur werden dokumentiert und ausgewertet:

- Sättigungsabfälle ($SpO_2 < 80\%$ erreicht)
- Bradykardien (HF < 80/min)
- Tachykardien (HF > 200/min)
- Husten (Beurteilung von 0-3; 0= nicht; 1= leicht; 2= mittel; 3= schwer)
- Würgen (Beurteilung von 0-3; 0= nicht; 1= leicht; 2= mittel; 3= schwer)
- Apnoe (Beurteilung von 0-3; 0= nicht; 1= < 10 Sek.; 2= 10-20 Sek.; 3= > 20 Sek.)
- Sekret (Beurteilung von 0-3; 0= nicht; 1= leicht; 2= mittel; 3= schwer)
- Manöverabbruch
- Manuelle Beatmung
- Laryngospasmus*

* Notiz unter sonstige Ereignisse

Ebenfalls aus dem Monitor- bzw. Pflegeprotokoll ausgelesen und vom behandelnden Arzt notiert werden:

- Tiefster SpO_2 -Wert während der gesamten Prozedur
- Zahl der Einstellversuche des Kehlkopfes mittels Videolaryngoskop
- Zusätzlich benötigte Erholungspausen während der Prozedur

4.1.1. Zeitplan

Einschluss erster Patient	01.09.2013
Einschluss letzter Patient	31.12.2013
Abschluss letzter Patient	31.12.2013
Schließung der Datenbank	31.01.2014
Ende der statistischen Auswertung	28.02.2014
Abschlussbericht	28.02.2014

4.2. Diskussion des Studiendesigns

Die Surfactanttherapie unter CPAP wird sich in den nächsten Jahren immer mehr zu einem gängigen Standard in der Behandlung des Surfactantmangelsyndroms von Frühgeborenen entwickeln [6-9]. Reduktion der Beatmungshäufigkeit und von Behandlungskomplikationen treiben diesen Prozess weiter voran. Die technische Umsetzung der Applikation wird allerdings von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich gelöst und die Applikationshilfe QuickSF soll im Rahmen der Prozessoptimierung diesem Problem entgegen wirken.

Um die Benutzung der Applikationshilfe QuickSF für die Neonatologie zu ermöglichen, soll diese prospektive, randomisierte und kontrollierte Machbarkeitsprüfung dessen Anwendbarkeit testen.

Eine Verblindung ist nicht möglich, da durch die technische Applikationsart der Behandlungsarm für alle Studienbeteiligten ersichtlich ist.

4.3. Auswahl der Studienpopulation

Das Patientenkollektiv wurde nach den Gestationswochen von $\geq 26+0$ und $< 34+0$ ausgewählt. Da bei diesem Kollektiv mit einer hohen Wahrscheinlichkeit (circa 50-60%) mit einem Atemnotsyndrom zu rechnen ist [12], die Kinder aber durch ihre höhere Reife die niedrigste Mortalitätsrate dieser Erkrankung haben.

Die Studienteilnehmer werden dabei geschlechtsunspezifisch ausgewählt, da keine spezifischen Unterschiede in Bezug auf die Technik der Applikationsart des Surfactant bekannt sind oder erwartet werden. Da ein relativ kleines Patientenkollektiv ausgewählt wurde und geschlechtsspezifische Unterschiede hierbei eventuell nicht in vollem Umfang erfasst werden können, ist auch keine Subgruppenanalyse vorhergesehen.

4.3.1. Einschlusskriterien

- Frühgeborene mit Surfactantmangelsyndrom
- Beatmung unter CPAP
- Gestationsalter $\geq 28+0$ und $< 34+0$
- Medizinische Indikation zur Surfactantapplikation (Silverman-Score (Abb.2) ≥ 5 und/oder $FiO_2 \geq 0,3$)
- Elterliche Einverständniserklärung vorliegend

4.3.2. Ausschlusskriterien

- Intubationspflichtige Beatmungsformen
- Gestationsalter $< 28+0$ und $\geq 34+0$
- Keine Indikationsstellung zur Surfactantapplikation

4.4. Nachträglicher Ausschluss von Studienpatienten

Da sich in beiden Gruppen die Gesamttherapie lediglich in der Art der Sondenapplikation unterscheidet, ist ein nachträglicher Ausschluss von der Studie unrealistisch.

Der Ausschluss von der Studie kann jederzeit durch die Rücknahme des elterlichen Einverständnisses erfolgen.

4.5. Schließen von Studienzentren / vorzeitige Beendigung der Studie

4.5.1. Schließung von Studienzentren

Da die Studie monozentrisch durchgeführt werden soll, bedeutet eine Schließung des Zentrums gleichzeitig immer auch ein Studienabbruch.

4.5.2. Abbruch der Studie

Die Studie wird abgebrochen, wenn:

- die Studie nicht mehr ordnungsgemäß und entsprechend der GCP-Kriterien durchgeführt werden kann.
- begründeter Verdacht auf Betrug in der Datenerhebung besteht.
- sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Patienten deutlich auf die Risikoseite verschiebt.
- der Gesamtleiter der Studie oder der Leiter der Forschungseinrichtung aus Sicherheitsgründen einen Abbruch der Studie für notwendig erachten.
- Die Studie sich als nicht durchführbar erweist.

Die Entscheidung zum Abbruch sollte einvernehmlich zwischen GLS, LFE, Hauptprüfer und Sponsor gefällt werden.

4.6. Behandlungen

4.6.1. Angewendete Behandlung

Sobald ein Kind die Notwendigkeit zur Surfactantbehandlung anzeigt und somit die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, wird es randomisiert. Die Applikation erfolgt dann je nach randomisierter Therapie. Werden mehrere Applikationen bei einem Kind notwendig wird bei jedem Mal neu randomisiert.

Gruppe 1 – Studienintervention (experimentelle Gruppe):

Fortführung der CPAP-Therapie mit binasalem Prong und Surfactantgabe in der Standarddosierung über die Applikationshilfe QuickSF. Für die CPAP-Therapie gelten die üblich angewandten Standards und sie soll vor der Surfactantgabe so optimiert sein, dass das Kind minimale Dyspnoezeichen aufweist.

Komplikationsregelungen:

- Kommt es während des Applikationsversuches zu unerwartet schweren Komplikationen obliegt es dem Hauptprüfer den Applikationsversuch jederzeit abubrechen und mit der ihm vertrauten Methode fortzufahren.
- Sind zudem mehr als 3 Einstellversuche und/oder mehr als 2 Erholungspausen des Kindes nötig um die Sonde in die Luftröhre zu applizieren, wird der Applikationsversuch ebenfalls abgebrochen und das Kind erhält die konventionelle Therapie.

- Bei Notwendigkeit einer Intubation innerhalb der ersten 8h nach Applikation wird davon ausgegangen, dass der Surfactant fehlappliziert wurde.

Alle diese Komplikationen werden auf den jeweiligen Formularen (Applikationsprotokoll Anhang – Formular: QuickSF_2.1 und Aufnahmeprotokoll Anhang – Formular: QuickSF_3.1) dokumentiert.

Gruppe 2 – konventionelle Therapie (Kontrollgruppe)

Fortführung der CPAP-Therapie mit binasalem Prong und Surfactantgabe in der Standarddosierung über eine Magensonde (Kölner Methode). Für die CPAP-Therapie gelten die üblich angewandten Standards und sollte vor der Surfactantgabe so optimiert sein, dass das Kind minimale Dyspnoezeichen aufweist.

Komplikationsregelungen:

- Werden mehr als 3 Einstellversuche und/oder mehr als 2 Erholungspausen für das Kind benötigt gilt die Applikation als Fehlversuch. Zum weiteren Vorgehen gelten die zentrumspezifischen Standards zur Surfactanttherapie.
- Bei der Notwendigkeit der Intubation innerhalb der ersten 48h nach Applikation wird davon ausgegangen, dass der Surfactant fehlappliziert wurde.

Alle diese Komplikationen werden auf den jeweiligen Formularen (Applikationsprotokoll Anhang – Formular: QuickSF_2.1 und Aufnahmeprotokoll Anhang – Formular: QuickSF_3.1) dokumentiert.

4.6.2. Beschreibung des Prüfproduktes

Die Applikationshilfe QuickSF wurde im Perinatalzentrum des Klinikums Stuttgart entwickelt und dient dem Ziel die Applikation von Surfactant in die kindliche Lunge technisch zu vereinfachen.

Bei der Entwicklung wurde darauf geachtet, sämtliche mit dem Kind in Berührung kommenden Teile aus weichteilschonendem Kunststoff zu fertigen. Dies soll die Verträglichkeit des Produktes erhöhen. Zudem wurden alle benötigten Bauteile aus bereits CE-Zertifizierten Medizinprodukten erstellt.

Die Applikationshilfe ersetzt in der momentan angewandten Methode nach Kribs die Magill-Zange und dient hierbei als orales Führungssystem für eine dünnlumige Sonde. Dadurch sollen Irritationen im Mund- Rachenraum und Einführschwierigkeiten vermindert werden.

Die Applikationshilfe QuickSF wurde unter Beachtung des MPG und der Richtlinie 90/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte hergestellt.

Laut §6 Abs.1 MPG stellt sie als "Medizinprodukt zur klinischen Prüfung" einen Ausnahmefall in den Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme von Medizinprodukten dar und benötigt somit keine CE-

Kennzeichnung zur klinischen Prüfung. Den grundlegenden Anforderungen nach §7 MPG und den darin enthaltenen Anforderungen des Anhangs I der Richtlinie 93/42/EWG, sowie den Anforderungen nach §12 Abs.2 MPG und den darin enthaltenen Anforderungen der Nummer 3.2 des Anhangs VIII der Richtlinie 93/42/EWG wird entsprochen.

Die Applikationshilfe QuickSF entspricht gemäß der Regel 11 ANHANG IX der oben genannten Richtlinie, dem Klassifizierungskriterium IIa (aktives Produkt, das dazu bestimmt ist, Arzneimittel an den Körper abzugeben).

Die Applikationshilfe QuickSF wird nach erfolgreicher klinischen Prüfung bei einer staatlich benannten Stelle zur CE-Zertifizierung vorgelegt.

Hersteller der Applikationshilfe QuickSF ist die Firma:

Murrplastik – Medizintechnik GmbH
Gewerbering 11
08223 Falkenstein, Germany

4.6.3. Methode der Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen und Behandlungsmethoden.

Die Randomisierung erfolgt per Los. Zu Beginn der Studie werden 10 Lose (je Gruppe 5) in äußerlich nicht zu unterscheidende Briefumschläge verpackt und die Umschläge gemischt. Bei Indikation zur Behandlung zieht der behandelnde Arzt einen der Umschläge und erfährt somit die Behandlungsmethode.

Werden mehrere Applikationen bei einem Kind notwendig, wird jede Applikation neu randomisiert.

4.6.4. Verblindung

Eine Verblindung ist nicht möglich, da durch die technische Applikationsart der Behandlungsarm für alle Studienbeteiligten ersichtlich ist.

4.6.5. Vorangegangene Therapie und Begleittherapie

Die vorangegangene Therapie und Begleittherapien werden nach den gültigen Standards des Zentrums durchgeführt. Für die Teilnahme an der Studie wird lediglich die CPAP-Beatmung als Einschlusskriterium gefordert.

4.6.6. Einhaltung der Therapie

Die Einhaltung der Therapie wird anhand der Dokumentation in den Studienprotokollen überprüft.

4.7. Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter

4.7.1. Messung der Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter

4.7.1.1. Primärer Endpunkt

Die korrekte Applikation der Sonde in die Luftröhre des Kindes wird unter Nutzung eines Videolaryngoskops beobachtet und dokumentiert.

4.7.1.2. Sekundäre und weitere Endpunkte

Die Erfassung der sekundären Endpunkte erfolgt wie unter 4.1 beschrieben.

4.7.1.3. Sicherheitsanalyse

Beinhaltet die Erfassung der sekundären Endpunkte.

4.7.2. Angemessenheit der Messverfahren

Die Daten werden hauptsächlich durch das Standardmonitoring und Routineuntersuchungsverfahren erfasst. Die Erfassung des Zeitrahmens erfolgt über die im Standardmonitor erfasste Uhrzeit. Da es bei der Beurteilung des Zeitrahmens nicht um Sekundenbereiche geht und beide Gruppen demselben Messverfahren unterliegen, wird dieses Verfahren als angemessen betrachtet.

4.8. Sicherstellung der Datenqualität

Die Datenqualität wird durch ein internes Monitoring durch den oben genannten Auditor sichergestellt.

4.8.1. Monitoring

Zur Sicherstellung einer hohen Qualität der Studiendurchführung und der erhobenen Daten wird das Prüfzentrum regelmäßig vom Auditor als Monitor besucht.

Dabei findet bei zufällig ausgewählten Stichproben ein Datenabgleich von Erhebungsbögen und Quelldaten in der Patientenakte statt. Hierzu erhält der Monitor das Recht, unter Berücksichtigung des Datenschutzgesetzes (Monitor unterliegt der Schweigepflicht) die Quelldaten in den Patientenakten einzusehen.

Zudem werden bei jedem Studienteilnehmer das Vorhandensein der schriftlichen Einverständniserklärung und die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Zwischen den Besuchen hält der Monitor telefonischen bzw. E-Mail Kontakt mit dem Prüfzentrum.

LFE und Hauptprüfer erklären sich damit einverstanden, dass der Monitor in regelmäßigen Abständen das Prüfzentrum besucht.

Die Monitoraktivitäten dienen dem Zweck den Studienfortgang zu evaluieren, die Compliance mit dem Studienprotokoll zu kontrollieren, Probleme zu diskutieren, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Studienprotokolle zu überprüfen und die Studienprotokolle gegenüber den Originaldaten zu validieren.

Die durchgeführten Monitoringaktivitäten werden in einer gesonderten Akte dokumentiert und vom Monitor an den GLS, LFE und das CPCS Tübingen zur Überprüfung weitergeleitet.

4.8.2. Audits / Inspektionen

Ziel der Audits ist die Sicherstellung der Validität der Daten und der Glaubwürdigkeit der Studie. Der Sponsor und der GLS kann hierzu Personen beauftragen, die ansonsten nicht in die Studie eingebunden sind (Auditoren). Diesen wird gestattet in sämtliche studienbezogene Unterlagen Einsicht zu nehmen.

Alle beteiligten Leiter, der Sponsor und das Prüfzentrum verpflichten sich, Inspektionen von zuständigen Behörden und Ortstermine von Ethikkommissionen zu unterstützen und in diesem Zusammenhang den beauftragten Personen Zugang zu den Originaldokumenten zu gewähren.

Alle Audits oder Inspektionen durchführende Personen sind dazu verpflichtet Patientendaten vertraulich zu behandeln.

4.9. Dokumentation

Alle studienrelevanten Daten werden vom Hauptprüfer und ggf. Studienassistenten zeitnah in die bereit gestellten Studienprotokolle erfasst. Als Quelldaten gelten im Wesentlichen die Daten aus der Patientenakte und die elektronisch erfassten Verlaufsprotokolle des Standardmonitorings. Inhalte des Dokumentationsbogens „Applikationsprotokoll“ gelten selbst als Quelldaten.

4.9.1. Datenmanagement

Die erfassten Daten werden vom Auditor im Rahmen des Monitorings regelmäßig und vor Ort auf Vollständigkeit, Plausibilität und Korrektheit überprüft. Ausstehende Informationen werden dabei angemahnt.

Die vorgeprüften Dokumentationsbögen werden von unabhängigen Dateneingabekräften doppelt in eine validierte Studiendatenbank eingegeben und abgeglichen. Zusätzlich werden Plausibilitäts-Checks in der Datenbank durchgeführt. Alle Unstimmigkeiten und Unplausibilitäten werden schriftlich mit dem Zentrum abgeklärt. Diese Rückfragen sind vom Zentrum zeitnah zu beantworten.

Die Studiendatenbank wird vor dem Einsatz vom Datenbankprogrammierer auf Fehler überprüft und zum Einsatz freigegeben. Es erfolgt eine regelmäßige Komplettsicherung der Daten.

4.9.2. Archivierung

Alle Dokumentationsbögen, Einverständniserklärungen, sowie weitere wichtige Studienunterlagen werden mindestens 10 Jahre aufbewahrt. Die Patientenidentifikationsliste wird getrennt von den Dokumentationsunterlagen aufbewahrt.

5. Ethische und regulatorische Aspekte

5.1. Unabhängige Ethikkommissionen

Der vorliegende Prüfplan sowie ggf. Änderungen des Prüfplans wurden und werden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in der Fassung vom Oktober 1996 (48th General Assembly of the World Medical Association, Somerset West, Republic of South-Africa) verfasst.

Die Studie wird erst nach einer zustimmenden Bewertung durch die federführende Ethikkommission begonnen. Die Ethikkommission stellt hierbei die Eignung der Prüfstelle und die Qualifikation der Prüfer fest.

5.2. Ethische Durchführung der Studie

Die Studie wird gemäß den ethischen Grundsätzen durchgeführt, die in der Deklaration von Helsinki (Fassung 1996, 48th General Assembly of the World Medical Association, Somerset West, Republic of South-Africa) niedergelegt sind.

5.2.1. Berücksichtigung gesetzlicher Bestimmungen, Leitlinien und Normen

Die klinische Prüfung wird in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Good Clinical Practice-Leitlinien (ICH-GCP) und den zutreffenden gesetzlichen Bestimmungen (Medizinproduktegesetz, GCP-Verordnung) durchgeführt. Die Grundsätze betreffen unter anderem Ethikkommissionsvorgänge, Patientenaufklärung und Einverständniserklärung, Befolgen des Protokolls, administrative Dokumente, Datenerhebung, Patientenakte (Quelldokumente), Erfassung und Meldung unerwünschter Ereignisse, Vorbereitung von Inspektionen und Audits, sowie Aufbewahrung der Unterlagen.

Alle Prüfer und unmittelbar an der Prüfung beteiligtes Personal wurde darüber informiert, dass inländische Überwachungsbehörden, die zuständigen Bundesbehörden sowie vom Sponsor und/oder GLS autorisierte Personen jederzeit dazu berechtigt sind, die Studiendokumente und Patientenakten einzusehen.

5.3. Behördenmeldungen, Genehmigungen und Registrierung

Die Studie muss von der zuständigen Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)) genehmigt werden und den zuständigen Behörden des Landes Baden-Württemberg nach MPG gemeldet werden.

5.4. Aufklärung und Einverständnis der Studienteilnehmer

Es werden nur Patienten in die Studie aufgenommen, deren Sorgeberechtigte die Einwilligung hierzu erteilt haben. Hierzu werden die Sorgeberechtigten durch den Prüfarzt mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung und die Tragweite der klinischen Prüfung in angemessener und verständlicher Weise und mit ausreichend Raum für Rückfragen aufgeklärt. Mit der Einwilligung erklären die Sorgeberechtigten zugleich, dass sie mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Datenerhebung und der Datenüberprüfung durch autorisiertes Personal

(Monitore, Auditoren), die zuständige Überwachungs- oder Bundesbehörde einverstanden sind.

Die Sorgeberechtigten werden über potentielle Nutzen und eventuelle Nebenwirkungen die bei einer Studienintervention und Vergleichsintervention entstehen können und die Notwendigkeit und Bedeutung einer kontrollierten Studie, unterrichtet.

Ebenso wird ihnen verständlich gemacht, dass sie ihr Einverständnis jederzeit und ohne Angaben von Gründen zurückziehen können und dass dadurch keinerlei Nachteile für sie oder ihr Kind entsteht.

Das Original der Einverständniserklärung (Anhang – Formular: QuickSF_1.2) wird im Studienordner verwahrt, die Sorgeberechtigten erhalten den schriftlichen Aufklärungsbogen-Sorgeberechtigte (Anhang – Formular: QuickSF_1.1) und eine Kopie der Einverständniserklärung. Zudem werden beide Dokumente als Kopie in der Patientenakte abgelegt.

5.5. Probandenversicherung

-Dieser Punkt muss bis zur vollständigen Einreichung noch geklärt werden.-

5.6. Datenschutz

Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden beachtet und es wird sichergestellt, dass alle Untersuchungsmaterialien und –daten vor der wissenschaftlichen Verwertung pseudonymisiert werden.

Die Prüfungsteilnehmer bzw. deren gesetzliche Vertreter werden über die Weitergabe ihrer pseudonymisierten Daten im Rahmen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten nach §12 und §13 der GCP-V an die dort genannten Empfänger aufgeklärt. Patienten die der Weitergabe nicht zustimmen, werden von der klinischen Prüfung ausgeschlossen.

6. Statistische Methoden und Ermittlung der Fallzahl

6.1. Statistischer und analytischer Plan

6.1.1. Studienpopulation

Alle Analysen werden an zwei Studienpopulationen durchgeführt.

6.1.2. Beschreibung des Patientenkollektives

Das Patientenkollektiv wurde nach den Gestationswochen von $\geq 28+0$ und $< 34+0$ ausgewählt. Da bei diesem Kollektiv mit einer hohen Wahrscheinlichkeit (circa 50-60%) mit einem Atemnotsyndrom zu rechnen ist [12], die Kinder aber durch ihre höhere Reife die niedrigste Mortalitätsrate dieser Erkrankung haben.

Die Studienteilnehmer werden dabei geschlechtsunspezifisch ausgewählt, da keine spezifischen Unterschiede in Bezug auf die Technik der Applikationsart des Surfactant bekannt sind oder erwartet werden. Da ein relativ kleines Patientenkollektiv

ausgewählt wurde und geschlechtsspezifische Unterschiede hierbei eventuell nicht in vollem Umfang erfasst werden können, ist auch keine Subgruppenanalyse vorhergesehen.

6.1.3. Primäre Zielvariable

Primäre Zielvariable ist die Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF. Sie wird durch die Lagekontrolle der einzuführenden Sonde mittels Videolaryngoskops kontrolliert und per Foto dokumentiert.

6.1.4. Sekundäre Zielvariablen

Sekundäre Zielvariablen sind:

- der für die Applikation benötigte Zeitrahmen
- die Häufigkeit von auftretenden Komplikationen (Sättigungsabfälle, Bradykardien, Tachykardien, Husten, Würgen, Air Leak Syndrom, Laryngospasmus) während der Anwendung

6.1.5. Subgruppenanalysen

Auf Grund des geringen Patientenkollektives werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

6.1.6. Zwischenauswertung

Es wird keine Zwischenauswertung erfolgen.

6.2. Ermittlung der Fallzahl

Da die Machbarkeitsprüfung dem Ziel dient festzustellen ob die Applikationshilfe überhaupt anwendbar ist und der genaue Vergleich der Methode mit anderen Methoden erst in einer späteren Studie erfolgen soll, wurde hier keine rechnerische Fallzahl ermittelt. Um die Sicherheit der Behandlung zu beurteilen und erste klinische Erfahrungen mit der Applikationshilfe zu gewinnen, wird davon ausgegangen dass ein Patientenkollektiv von 5 Patienten in der Interventionsgruppe ausreichend ist. Insgesamt werden n= 10 Patienten in die Studie aufgenommen.

7. Unerwünschte Ereignisse

7.1. Mögliche Komplikationen und Risiken

7.1.1. Mögliche Nebenwirkungen durch das Prüfprodukt

Da die Applikationshilfe kein gänzlich neues Verfahren darstellt, sondern lediglich in der bisher angewandten Applikation nach Kribs die Magill-Zange ersetzt, werden keine zusätzlich entstehenden Komplikationen durch das Prüfprodukt erwartet. Allerdings sind unerwünschte Ereignisse bei der Applikation wie sie auch bisher auftreten nicht auszuschließen. Denkbar wären obstruktive Ereignisse, Verletzungen des Kehlkopfes oder der Trachea, sowie Irritationen im Mund-Rachenraum.

7.1.2. Nutzen-Risiko-Abwägung

Die Applikationshilfe wurde bislang lediglich an Demonstrationspuppen getestet. Hier zeigte sich allerdings, dass ein eventueller Vorteil der Studienintervention ohne erkennbare Steigerung der Risiken zu erwarten ist.

Da es sich bei der Vergleichsintervention um die derzeitige Standardtherapie handelt, ist für alle Patienten der Nutzen dieser zu erwarten.

Die Studienintervention könnte darüber hinaus zusätzlichen Nutzen bieten, die durch die Randomisierung potentiell jedem Studienteilnehmer zukommen kann.

7.2. Kontrolle unerwünschter Ereignisse

Der Leiter der klinischen Prüfung sowie die Prüfärzte tragen dafür Sorge, dass alle Personen die an der Behandlung der Studienpatienten beteiligt sind, adäquat über die Verantwortlichkeiten bei Auftreten unerwünschter Ereignisse informiert sind. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden in der Patientenakte und in den Erhebungsbögen dokumentiert.

Bei Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, muss der Patient unabhängig vom Kausalzusammenhang zwischen unerwünschtem Ereignis und Prüfprodukt in jedem Fall so lange beobachtet werden, bis die Symptome abgeklungen sind oder der Tod des Patienten eintritt. Es wird währenddessen nach plausiblen Erklärungen für das Auftreten der unerwünschten Ereignisse gesucht und diese, sowie das Ereignis selbst in den Erhebungsbögen dokumentiert (Anhang – Formular: QuickSF_4.1_unerwünschte Ereignisse).

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wird nach der Dokumentation umgehend an den GLS und LFE gemeldet.

Der Umgang mit unerwünschten Ereignissen wird zudem in den Abschnitten 7.3 und 7.4 weiter behandelt. Zur Sicherheitsanalyse wird auf Abschnitt 4.7.1.3 verwiesen.

7.3. Definition für unerwünschte Ereignisse

7.3.1. Unerwünschtes Ereignis

Ein unerwünschtes Ereignis wird definiert als jedes nachteilige medizinische Vorkommnis, das einem in die Studie eingeschlossenen Patienten widerfährt und das nicht notwendigerweise seine Ursache in der studienbezogenen Behandlung hat.

Nachteilige Ereignisse, mit denen im Verlauf der normalen Standardbehandlung bei der Studienpopulation zu rechnen ist, gelten nicht als unerwünschte Ereignisse. Im Rahmen dieser Studie sind dies:

- Postnatal erworbene bakterielle und virale Infektionen mit der Notwendigkeit der medikamentösen Intervention.
- Störungen der Nahrungsverträglichkeit und Verzögerungen des Nahrungsaufbaus, die eine vorübergehende parenterale Ernährung erfordern.

- Verschlechterungen der respiratorischen Funktion, die im Rahmen der üblichen Schwankungen auftreten und durch den Einsatz von konventionellen Methoden beherrschbar sind. Ausnahmen sind Verschlechterungen, die eine Erhöhung des MAP auf mind. 15 cmH₂O für mehr als 6 Std, oder Erhöhung der Sauerstoffzufuhr auf mind. 80% für mehr als 12 Stunden benötigen.

Ebenfalls von den unerwünschten Ereignissen sind ausgenommen:

- Begleiterkrankungen die bereits bei der Geburt bestanden, wie z.B. bakterielle oder virale Infektionen, Fehlbildungen, etc. Eine unerwartete Verschlechterung der Begleiterkrankungen ist von dieser Regelung ausgenommen und zählt zu den unerwünschten Ereignissen.

Intensität der unerwünschten Ereignisse:

Jeder Prüfer der im Verlauf der Prüfung unerwünschte Ereignisse feststellt, wird dies nach Intensität protokollieren. Dabei gilt:

- Leichte unerwartete Ereignisse sind klinische Symptome und Zeichen, die gut toleriert werden.
- Mittlere unerwartete Ereignisse sind klinische Symptome und Zeichen, die ausreichend sind um die normale Aktivität zu beeinträchtigen.
- Schwere unerwartete Ereignisse sind klinische Symptome und Zeichen, die zu starken Einschränkungen der Aktivität führen.

7.3.2. Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event, SAE) ist im Rahmen dieser Studie jedes Ereignis, welches

- tödlich oder lebensbedrohend ist
- eine Verlängerung des stationären oder intensivstationären Aufenthaltes erforderlich macht
- zu bleibenden oder schwerwiegenden Behinderungen oder Invalidität führt
- nach Maßgabe des beurteilenden Prüfers ein vergleichbares Kriterium erfüllt.

Als lebensbedrohende Ereignisse werden Ereignisse betrachtet, bei denen die Gefahr zu sterben zum Zeitpunkt des Auftretens bestand.

Als Verlängerung des Aufenthaltes wird ein über die übliche Aufenthaltsdauer hinausgehender stationärer/intensivstationärer Aufenthalt eines Patienten angesehen, der auf ein konkretes medizinisches Ereignis zurückzuführen ist. Der in Anbetracht der Frühgeburtlichkeit zu erwartende stationäre Aufenthalt gilt nicht als schwerwiegendes Ereignis (im Allgemeinen bis zum errechneten Geburtstermin).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, mit denen bei der untersuchten Population zu rechnen ist, sind:

- Spannungspneumothorax mit hämodynamischer Relevanz
- Intraventrikuläre Hirnblutungen > II°
- Cystische periventrikuläre Leukomalazie
- Nekrotisierende Enterocolitis (evtl. operationsbedürftig)
- Sterile Darmperforation
- Operationsbedürftiger Mekoniumileus
- Lungenblutung mit Transfusionsbedürftigkeit
- Operationsbedürftige Retinopathia praematurorum
- Septische Schock
- Pilzsepsis
- Reanimationen
- Verletzungen von Larynx oder Trachea

Bei diesen, sowie jedem anderen unerwünschten Ereignis welches die oben genannten Kriterien erfüllt und daher als schwerwiegend eingeschätzt wird, wird zusätzlich zur Dokumentation unerwünschter Ereignisse (Anhang – Formular: QuickSF_4.1_unerwünschte Ereignisse) eine gesonderte Dokumentation schwerer unerwünschter Ereignisse (Anhang – Formular: QuickSF_4.2_schwere unerwünschte Ereignisse) durchgeführt.

7.3.3. Zusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit der Studienteilnahme

Jedes unerwünschte Ereignis wird vom Prüfer beurteilt, ob ein Zusammenhang mit dem Prüfprodukt vermutet werden kann oder nicht. Dabei müssen die Art und das Muster der Reaktion, der zeitliche Zusammenhang zur Verwendung des Prüfproduktes, der klinische Status des Patienten, die Begleitbehandlungen und andere relevante klinische Parameter in Betracht gezogen werden. Ist das Ereignis auf Basis einer Grunderkrankung oder auf Basis der Frühgeburtlichkeit eingetreten, wird es als nicht zusammenhängend beurteilt.

7.3.4. Dokumentation von unerwünschten Ereignissen

Unerwünschte Ereignisse werden umgehend im Formular QuickSF_4.1_unerwünschte Ereignisse (Anhang – Formular: QuickSF_4.1_unerwünschte Ereignisse) dokumentiert.

Hierzu wird der Zeitpunkt des Auftretens (Beginn und Ende), Intensität des Ereignisses, vermuteter Grund, Erwartungshaltung zu Ereignis, ein evtl daraus resultierender Manöverabbruch, evtl. Folgen für den Patienten und Beobachter für evtl. Rückfragen dokumentiert.

7.4. Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Unabhängig vom vermuteten Kausalzusammenhang muss jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis im Verlauf der klinischen Prüfung im entsprechenden

Formular (QuickSF_4.2_schwere unerwünschte Ereignisse) dokumentiert und binnen 24Stunden an den LFE gemeldet werden. Besteht zudem der Verdacht auf Zusammenhang mit dem Prüfprodukt oder war mit dem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in der untersuchten Population nicht zu rechnen, werden Sponsor und GLS zusätzlich binnen 24Stunden informiert.

7.4.1. Meldung an die Ethikkommission und zuständige Behörde

Während der klinischen Prüfung wird jeder bekannt gewordene Verdachtsfall eines schwerwiegend unerwünschten Ereignisses das den Verdacht erhebt mit dem Prüfprodukt in Verbindung zu stehen oder mit dem in der untersuchten Population nicht zu rechnen war, vom Sponsor/GLS der zuständigen Bundesoberbehörde sowie der Ethikkommission angezeigt.

7.4.2. Information des Data Monitoring Committee

Das Data Monitoring Committee wird vom Sponsor/GLS über alle sicherheitsrelevanten Ereignisse informiert.

7.4.3. Information der Prüfer

Der Sponsor/GLS informiert die Prüfer über alle schwerwiegenden unerwünschten und unerwünschten Ereignisse, einschließlich relevanter weiterer Information innerhalb der für die zuständige Bundesoberbehörde geltenden Fristen. Falls neue Information bekannt wird, die von der den Prüfer gegebenen wissenschaftlichen Information abweicht, informiert der Sponsor/GLS alle Prüfer hierüber.

7.4.4. Information des Zulassungsinhabers

Darüber hinaus informiert der Sponsor/GLS den Zulassungsinhaber über alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einschließlich der Information über die Meldung an die zuständige Bundesoberbehörde und Ethikkommission entsprechend den vertraglichen Vereinbarungen.

8. Verwendung der Daten und Publikation

8.1. Berichte

8.1.1. Zwischenberichte

Zwischenberichte sind bei dieser kurzen Rekrutierungszeit nicht vorgesehen.

8.1.2. Abschlussberichte

Nach GCP-Verordnung §13(8) informiert der Sponsorenvertreter die Ethikkommission und die zuständige Bundesbehörde innerhalb von 90 Tagen über die Beendigung der klinischen Prüfung (Schließen der Datenbank)

Ebenso übermittelt er nach GCP-Verordnung §13(9) der Ethikkommission und der zuständigen Bundesbehörde innerhalb eines Jahres nach Abschluss der klinischen Prüfung einen Bericht über die klinische Prüfung, der alle wesentlichen Ergebnisse der Prüfung abdeckt.

8.2. Publikationen

Es ist vorgesehen, die Ergebnisse nach Abschluss der klinischen Prüfung zu gegebener Zeit und nach Abstimmung mit dem GLS in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift und/oder bei deutschen und internationalen Kongressen vorzustellen. Dies soll in erster Linie durch die Erstellung einer Dissertationsschrift durch den Erfinder der Applikationshilfe und Doktoranden Christian Maiwald geschehen. Die „Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Committee of Medical Journal Editors“ [JAMA 1997;277:927-34] werden berücksichtigt.

Für alle Veröffentlichungen gilt das Datenschutzgesetz in Bezug auf Patientendaten und auch Daten der teilnehmenden Ärzte.

Arztspezifische Daten sind nur dem GLS und dem Auditor bekannt.

Die Veröffentlichung oder ein Vortrag der Ergebnisse aus der klinischen Prüfung bedürfen der vorherigen Kenntnisnahme und Genehmigung durch den GLS oder LFE. Mit der Unterschrift unter die Teilnahmeerklärung erklärt der Prüfarzt sein Einverständnis, dass die Ergebnisse dieser klinischen Prüfung bei nationalen und internationalen Zulassungs- und Überwachungsbehörden, der Bundesärztekammer, der kassenärztlichen Bundesvereinigung und den Krankenkassen vorgelegt werden können. Gleichzeitig erklärt sich der Prüfarzt damit einverstanden, dass in diesem Zusammenhang sein Name, seine Anschrift, seine Qualifikationsmerkmale und der Umfang seiner Beteiligung an der klinischen Prüfung bekannt gegeben werden.

9. Änderungen des Prüfplanes

Im Interesse einer einwandfreien Datenauswertung ist eine Änderung der im Prüfplan niedergelegten Prüfungsbedingungen nicht vorgesehen. In Ausnahmefällen sind jedoch Änderungen der Prüfungsbedingungen möglich. Diese erfolgen nur nach gegenseitiger Abstimmung zwischen GLS, LFE dem Biometriker und allen Unterschriftsberechtigten dieses Prüfplans. Jede Änderung der im Prüfplan vorgesehenen Studienprozeduren muss schriftlich unter Angabe der jeweiligen Gründe erfolgen und von allen Unterschriftsberechtigten dieses Prüfplans unterzeichnet werden. Die Änderungen gelten dann als Bestandteil des Prüfplans.

Prüfplanänderungen, die die Gesundheitsinteressen der Patienten berühren könnten, erfordern ein erneutes Votum der Ethikkommission, die Zustimmung der Patienten und soweit erforderlich der zuständigen Behörden.

10. Literatur

- 1) Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics*. 1999 May;103(5 Pt 1):961-7.
- 2) Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants < 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):e560-3.
- 3) Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):700-8.
- 4) Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, Greisen G, Hobolth N, Holm V, Jacobsen T, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskr Laeger*. 1992 Jul 27;154(31):2136-9.
- 5) Cherif A, Hachani C, Khrouf N. Risk factors of the failure of surfactant treatment by transient intubation during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2008 Nov;25(10):647-52. Epub 2008 Oct 7.
- 6) Kribs A. How best to administer surfactant to VLBW infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 Jul;96(4):F238-40. Epub 2011 Mar 28.
- 7) Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Paediatr Anaesth*. 2007 Apr;17(4):364-9.
- 8) Kribs A, Härtel C, Kattner E, Vochem M, Küster H, Möller J, Müller D, Segerer H, Wieg C, Gebauer C, Nikischin W, Wense A, Herting E, Roth B, Göpel W. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin Padiatr*. 2010 Jan-Feb;222(1):13-7. Epub 2010 Jan 18.
- 9) Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, Siegel J, Avenarius S, von der Wense A, Vochem M, Groneck P, Weller U, Möller J, Härtel C, Haller S, Roth B, Herting E; German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants

(AMV): an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2011 Nov 5;378(9803):1627-34. Epub 2011 Sep 29.

- 10) Aly H, Badawy M, Tomerak RH, El-Kholy AA, Hamed AS. Tracheal colonization in preterm infants supported with nasal continuous positive airway pressure. *Pediatr Int.* 2012 Jun;54(3):356-60. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03567.x. Epub 2012 Apr 9.
- 11) Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. An open label, pilot study of Aerosurf® combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010 Oct;23(5):303-9.
- 12) Latini G, De Felice C, Presta G, Rosati E, Vacca P. Minimal handling and bronchopulmonary dysplasia in extremely low-birth-weight infants. *Eur J Pediatr.* 2003 Apr;162(4):227-9. Epub 2003 Feb 7.
- 13) Ludwig Gortner, Sascha Meyer, Friedrich Carl Sitzmann. *Pädiatrie 4. Auflage* 2012 Georg Thieme Verlag KG

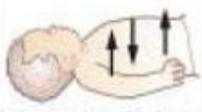
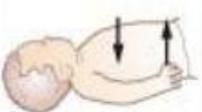
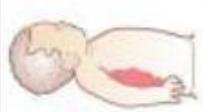
11. Abbildungen

Abb1. Applikationshilfe

-folgt-

Source: Murrplastik - Medizintechnik GmbH

Abb2. Silverman-Scoring for respiratory distress

	Upper chest	Lower chest	Xiphoid retraction	Nares dilation	Expiratory grunt
Grade 0	 Synchronized	 No retraction	 None	 None	 None
Grade 1	 Lag on inspiration	 Just visible	 Just visible	 Minimal	 Stethoscope only
Grade 2	 See-saw	 Marked	 Marked	 Marked	 Naked ear

Source: Pediatrics, vol. 17, Pg 1-6 (1956) AAP

13. Anhänge

1. QuickSF_1.1_Aufklärungsbogen-Sorgeberechtigte
2. QuickSF_1.2_Einverständniserklärung
3. QuickSF_2.1_Aufnahmeprotokoll
4. QuickSF_3.1_Applikationsprotokoll
5. QuickSF_4.1_Dokumentation unerwünschter Ereignisse
6. QuickSF_4.2_Dokumentation schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Aufklärungsbogen für Sorgeberechtigte zur Teilnahme an der klinischen Prüfung

feasibility study - QuickSF

Machbarkeitsprüfung
zur Testung der Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF
in der nicht invasiven und CPAP unterstützten Applikation von Surfactant
bei kleinen Frühgeborenen

Sehr geehrte Eltern!

Wir laden Sie bzw. Ihr Kind ein, an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

Diese Studie, die Patienteninformation und Einverständniserklärung wurden von der zuständigen Ethikkommission geprüft und eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der Studie?

Seit einiger Zeit ist in der Behandlung des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen die Applikation von Surfactant zur gängigen Praxis geworden. Allerdings haben sich hierzu verschiedene Methoden zur Applikation in die kindliche Lunge entwickelt. Diese Studie soll eine neu entwickelte Methode mit der bisher angewandten Methode zur Surfactantgabe unter CPAP vergleichen und herausfinden, welche Applikationsart hierzu am besten für die Behandlung von Kindern geeignet ist.

2. Was ist Surfactant? Weshalb braucht das Ihr Kind?

Surfactant ist ein körpereigener Stoff, der in der Lunge die Oberflächenspannung in den kleinsten Verästelungen (Alveolen und Bronchioli) senkt. Hierzu wird es in spezialisierten Körperzellen (Pneumozyten Typ II) aus Phospholipiden und Proteinen, ab der 22. SSW gebildet und erreicht seine physiologische Konzentration etwa in der 36. SSW. Kommt Ihr Kind vor der 36. SSW zur Welt ist die Konzentration eventuell noch nicht ausreichend hoch und die Oberflächenspannung in den Alveolen dadurch nicht ausreichend gesenkt. Dies kann zu einer gesteigerten Steifigkeit der Lunge führen, was Ihrem Kind die Atemfähigkeit erschwert. Das Medikament Surfactant wird aus tierischen Lungen oder synthetisch hergestellt und wird ihrem Kind direkt in die Luftröhre verabreicht. Die nachfolgenden Atemzüge sorgen anschließend für eine ausreichende Verteilung in den Alveolen und zur Senkung der Oberflächenspannung.

3. Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es hierfür?

Die bisherige Applikationsart ist von Klinik zu Klinik unterschiedlich und Ihre Ärztin/Ihr Arzt wird Sie gerne über die momentan angewandte Methode in einem Gespräch informieren. In der Studie werden zwei Applikationsmethoden unter CPAP-Beatmung miteinander verglichen.

- Die bereits bekannte Applikation nach Kribs (Kölner Methode)
- Die neu entwickelte Applikation nach Neuberger/Maiwald (Stuttgarter Methode)

In beiden Methoden wird für die Medikamentenapplikation eine Sonde in die Luftröhre Ihres Kindes gelegt, über die dann das Medikament verabreicht wird. Die Methoden unterscheiden sich lediglich in der Art und Weise, wie diese Sonde gelegt wird.

4. Was ist CPAP?

CPAP bedeutet im Fachterminus "*Continuous Positive Airway Pressure*". Sie stellt eine Beatmungsform dar, bei der in der Lunge Ihres Kindes ein kontinuierlicher, positiver Überdruck herrscht.

Dies wird verwendet, um bei der noch unreifen Lunge Ihres Kindes,

- ein Verkleben der kleinen Lungenästchen zu vermeiden. Dies führt wiederum zu einer Vergrößerung der Gasaustauschfläche und Ihr Kind bekommt somit mit weniger Aufwand mehr Sauerstoff in sein Blut.

- die Einatmung zu erleichtern. Die noch recht steife Lunge der Frühgeborenen bereitet den Kindern oft Schwierigkeiten bei der Einatmung. Durch den kontinuierlichen Überdruck wird die Lunge leichter gedehnt und erleichtert Ihrem Kind somit die Atmung.

Ihr Kind reguliert Atemfrequenz und Atemtiefe hierbei selbstständig und lediglich bei unzureichender Atmung werden zusätzliche Atemhübe vom Gerät vorgegeben.

5. Was ist die Methode nach Kribs?

In der bereits getesteten Methode nach Frau Dr. Kribs aus Köln wird die oben genannte Sonde zunächst über die Nase in den Rachen Ihres Kindes vorgeschoben. Mit Hilfe eines Laryngoskopes wird anschließend der Kehlkopf Ihres Kindes so eingestellt, dass man durch den Mund eine freie Sicht auf den Kehlkopf und die dahinter liegende Luftröhre erhält. Die im Rachenraum liegende Sonde wird nun mit der Hilfe einer so genannten Magill-Zange in die Luftröhre vorgeschoben. Danach wird die Magill-Zange beiseitegelegt und der Mund des Kindes geschlossen, um über die liegende Sonde den Surfactant einzuführen. Nach erfolgter Medikamentenapplikation wird die Sonde wieder herausgezogen.

6. Was ist die Methode nach Neuberger/Maiwald ?

In der neuen Methode die von Oberarzt Herr Dr. Neuberger und Herrn Maiwald aus Stuttgart entwickelt wurde, wird die oben genannte Sonde durch eine Einführungshilfe (Applikationshilfe) durch den Mund geführt. Mit Hilfe des Kehlkopfspiegels (Laryngoskops) wird dann ebenfalls der Kehlkopf Ihres Kindes so eingestellt, dass man eine freie Sicht auf den Kehlkopf und die dahinterliegende Luftröhre erhält. Die Applikationshilfe wird dann durch den Mund soweit vorgeführt, dass sie kurz vor dem Kehlkopf zum Erliegen kommt. Die Sonde wird dann über die Führung direkt in die Luftröhre vorgeschoben. Nach Applikation des Surfactants wird auch diese Sonde und die Applikationshilfe wieder aus dem Mund entfernt.

7. Welche Vorteile soll die neue Methode bringen?

Durch die Anwendung der Applikationshilfe erwarten wir mehrere positive Aspekte für das Frühgeborene.

- Zum einen erhoffen wir durch die Applikationshilfe eine vereinfachte und zeitmäßig kürzere Prozedur, was im Endeffekt eine geringere Manipulation und somit Belastung für das Kind bedeuten würde.
- Des Weiteren soll die neue Methode, durch die Kunststoffführung, eine weichteilschonendere Applikationsart darstellen und somit zu weniger Irritationen im Halsbereich des Kindes führen.
- Ebenso soll untersucht werden, ob durch die keimfreie Führung des Katheters durch den Mund-/Rachenraum, zusätzliche Vorteile für das Kind entstehen.

8. Hat die neue Methode auch Nachteile? Gibt es Risiken?

Da die neue Methode bisher noch nicht an Frühgeborenen getestet wurde, können eventuell auftretende Komplikationen nicht eindeutig ausgeschlossen werden. Allerdings zeigte die Methode an der Übungspuppe bisher keinerlei Nachteile gegenüber der bisherigen Methode.

9. Was wird getan, wenn die neue Methode nicht funktioniert?

Sollten sich während der Applikation Komplikationen einstellen, die durch die Methode bedingt sind, ist es dem Arzt jederzeit erlaubt das Manöver abubrechen und zu der ihm vertrauten Methode zurückzukehren. Dies soll gewährleisten, dass Ihrem Kind durch die Testung der neuen Methode kein Nachteil entsteht. Es wird das benötigte Medikament also auf jeden Fall erhalten.

10. Wie wird die klinische Prüfung durchgeführt?

Diese Studie wird monozentrisch, das bedeutet ausschließlich in der Abteilung Neonatologie des Klinikums Stuttgart (Olgahospital) durchgeführt. Insgesamt werden 10 Applikationen bei Frühgeborenen zwischen der 27. und 35. SSW untersucht.

Die Teilnahme an der Studie beläuft sich lediglich auf die Applikation des Surfactants und endet sobald keine weitere Applikation mehr notwendig ist.

Es werden 2 Methoden getestet, die Kölner-Methode nach Kribs sowie die Stuttgarter Methode nach Neuberger/Maiwald.

Der behandelnde Arzt hat keinen Einfluss darauf welche Methode verwendet wird. Kommt es allerdings während der Applikation zu Komplikationen, obliegt es dem Arzt die ausgeloste Methode gegen die ihm vertraute Applikationsart zu tauschen.

Diese klinische Prüfung wird randomisiert ablaufen. Dies bedeutet, dass jede Applikation durch Zufall (randomisiert) einer Applikationsmethode zugewiesen wird. Hierzu werden zu Beginn der Studie 10 Lose (je Methode 5) in äußerlich nicht unterscheidende Briefumschläge verpackt und die Umschläge vermischt. Bei Indikation zur Behandlung zieht der behandelnde Arzt einen der Umschläge und erfährt somit die Behandlungsmethode.

Die Wahrscheinlichkeit für die Behandlungsmethoden beträgt somit bei jeder Applikation 50%. Werden im Verlauf mehrere Applikationen bei Ihrem Kind medizinisch indiziert, kann es sein, dass jeweils unterschiedliche Methoden zum Einsatz kommen.

11. Habe ich / mein Kind Nachteile bei einer Teilnahme an der Studie?

Ihnen und Ihrem Kind entstehen durch die Teilnahme an der Studie keinerlei Nachteile. Die Notwendigkeit zur Surfactantgabe wird unabhängig von dieser Studie gestellt. Sollten sich während der Applikation Komplikationen einstellen, die durch die Methode bedingt sind, ist

es dem Arzt jederzeit erlaubt, das Manöver abubrechen und zu der ihm vertrauten Methode zurückzukehren.

12. Versicherung

- Dieser Teil wird noch bearbeitet -

13. Wann wird die klinische Prüfung vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Prüfung ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Prüfarzt wird sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Prüfarzt (oder gegebenenfalls der Auftraggeber dieser klinischen Prüfung) entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a) Ihr Kind entspricht den Erfordernissen der klinischen Prüfung nicht / nicht mehr (z.B. u.a. weil es die 35. Gestationswoche erreicht, oder die Indikation zur Surfactantgabe nicht erreicht wird.)
- b) Ihr behandelnder Arzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht in Ihrem Interesse ist.
- c) Der Auftraggeber trifft die Entscheidung, die gesamte klinische Prüfung abubrechen, oder lediglich Ihre Teilnahme vorzeitig zu beenden.

14. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?

Personenbezogene Daten dürfen im Rahmen der klinischen Prüfung nur mit ausdrücklicher Zustimmung des Betroffenen verwendet werden.

Im Regelfall haben nur der Prüfer und dessen Mitarbeiter sowie die Mitarbeiter in- und ausländischer Gesundheitsbehörden, an welche die Daten übermittelt wurden, Zugang zu diesen personenbezogenen Daten. Alle Personen, die aufgrund ihrer beruflichen Tätigkeit Zugang zu diesen Daten haben, sind – unbeschadet anderer gesetzlicher Verschwiegenheitspflichten – gemäß § 15 DSGVO an das Datengeheimnis gebunden.

Bei industriegesponserten klinischen Prüfungen werden die Daten an den Auftraggeber grundsätzlich in indirekt personenbezogener oder in anonymisierter Form weitergegeben.

Die Übermittlung der Daten im In- und Ausland erfolgt im Übrigen ausschließlich zu statistischen Zwecken und in anonymisierter Form. Alle fälligen Veröffentlichungen der

Daten dieser klinischen Prüfung erfolgen ebenfalls in anonymisierter Form. Auch wenn Sie ohne Zwang und in Kenntnis der Sachlage für den konkreten Fall, der Verwendung Ihrer personenbezogenen Daten im Rahmen der klinischen Prüfung: „*Machbarkeitsprüfung zur Testung der Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF in der nicht invasiven und CPAP unterstützten Applikation von Surfactant bei kleinen Frühgeborenen (feasibility study – QuickSF)*“, zugestimmt haben, steht Ihnen die Möglichkeit offen, diese Zustimmung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für Ihre (bzw. die ihres Kindes) medizinische Betreuung zu widerrufen. Dieser Widerruf bewirkt die Unzulässigkeit der weiteren Verwendung Ihrer personenbezogenen Daten. Der Widerruf wird im Regelfall mit Ihrem Ausscheiden aus der Studie verbunden sein. Auf die gesetzlichen Regelungen, insbesondere auf §§ 46, 47 AMG und der sich hieraus ergebenden Pflichten zur Aufbewahrung, Dokumentation und der Pflicht, bestimmte Daten zugänglich zu machen, wird jedoch ausdrücklich verwiesen.

15. Entstehen für die Teilnehmer Kosten?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

16. Möglichkeiten zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gerne zur Verfügung.

17. Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Name der Eltern (gesetzliche Vertreter) in Druckbuchstaben (Mutter / Vater)

Ich erkläre mich hiermit bereit, an der klinischen Prüfung (feasibility study - QuickSF) teilzunehmen.

Ich wurde ausführlich und verständlich über die Surfactantapplikation, mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung, die bestehende Versicherung sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die 7 Seiten umfasst, gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt oder einer seiner Mitarbeiter/innen verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden und Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass meinem Kind daraus Nachteile für die weitere medizinische Betreuung entstehen.

Nach der datenschutzrechtlichen Aufklärung erteile ich meine ausdrückliche Zustimmung, dass meine personenbezogenen Daten im Rahmen der Studie - *Machbarkeitsprüfung zur Testung der Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF in der nicht invasiven und CPAP unterstützten Applikation von Surfactant bei kleinen Frühgeborenen (feasibility study – QuickSF)* - zu dem eingangs angeführten Studienzweck vom Gesamtleiter der Studie und dessen Mitarbeitern verarbeitet und, soweit erforderlich, an in- und ausländische Gesundheitsbehörden weitergegeben werden darf.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Den Aufklärungsbogen-Sorgeberechtigte und eine Kopie der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

Ich gebe hiermit freiwillig meine Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie.

Ort, Datum, Unterschrift Mutter

Ort, Datum, Unterschrift Vater oder andere
sorgeberechtigte Person

Ort, Datum, Unterschrift des verantwortlichen Arztes

Aufnahmeprotokoll

Zentrum:	<input type="radio"/> Stuttgart	1	Patienten-Nr. (XX, fortlaufend, gesamte Studie)						feasibility study - QuickSF															
Patienten-ID:			-	-	XXXXXXXXXX	-	X	X	Datum					/	Uhrzeit									
											.			.	1	2	/			:				Uhr

Patientendaten:

Name: _____

Vorname: _____

Geschlecht: männlich weiblich

Geburtstag: _____ um _____ Uhr

Gestationsalter
bei Geburt: _____ . SSW + _____

Geburtsgewicht: _____ g

Mehrlingsgeburt: Nein Ja, Kind _____ von _____

Einverständniserklärung der Eltern:

Aufklärender Arzt/Ärztin: _____

Aufklärung unterzeichnet am: _____

SF-Applikationen:

1. Applikation: Applikation-Nr.: _____ Applikations-Art: _____ Alter Kind: _____ Tage, _____ Std. 5)

2. Applikation: Applikation-Nr.: _____ Applikations-Art: _____ Alter Kind: _____ Tage, _____ Std. 5)

3. Applikation: Applikation-Nr.: _____ Applikations-Art: _____ Alter Kind: _____ Tage, _____ Std. 5)

Nachträglicher Ausschluss: Patient im Verlauf keine Notwendigkeit zur SF-Gabe entwickelt Sonstige, Begründung: _____

⁵⁾ Methodenwechsel bei Manöverabbruch

Applikationsprotokoll

Zentrum:	<input type="radio"/> Stuttgart	1	Patienten-Nr. (XX, fortlaufend, gesamte Studie)	Applikation-Nr. (XX, fortlaufend, gesamte Studie)	Applikations-Art: <input type="radio"/> Kölner Methode <input type="radio"/> Stuttgarter Methode	1 2	5)	feasibility study - QuickSF			
Datum		/		Uhrzeit							
Patienten-ID:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Uhr

Patienten- und Beatmungsdaten:

Alter bei Applikation:		Std.	Gewicht bei Applikation:		Gramm	Silverman-Index:	
CPAP-Applikator:	<input type="radio"/> Rachentubus	<input type="radio"/> binasaler Prong	<input type="radio"/> Nasenmaske	CPAP-Generator:	<input type="radio"/> Stephan	<input type="radio"/> anderer: _____	

Werte bei Feststellung der Notwendigkeit zur Surfactantgabe

Peep	Atemzüge:	Spontan	Maschinell	FiO ₂	Flow	HF	SpO ₂	RR	pCO ₂
cm H ₂ O	XXXXXXXXXX	/min	/min	%	Ltr. /min	/min	%	/ mmHg	mmHg

Vorbereitung:

Prämedikation	Morphin	Atropin			
Dosierung in mg/kg KG					
Peep	Zusätzliche maschinelle Atemzüge			FiO ₂	Flow
cm H ₂ O	X in dieser Phase			%	/min

Pflichtfelder nur bei Änderungen/zutreffen

Daten werden aus Überwachungssystem erfasst.

1) Applikationshilfe / Magill-Zange 2) Erholungspause
 3) Block 4 entfällt dann -> neue 4) 1 (nicht) - 4 (stark)
 Dokumentation erforderlich -> 5) Methodenwechsel
 6) korrekte Sondenlage mit Videolaryngoskop beobachtet

1. Versuch

Zeitpunkt	Uhrzeit (h:m)	SpO ₂	HF	RR	pCO ₂	Peep	FiO ₂	Flow	Zusätzl. Atemzüge
Initiale Manipulation am Kind	:	%	/min	/ mmHg	mmHg	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	X in dieser Phase
Einführung AppH ¹⁾	:	%	/min	/ mmHg	mmHg	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	X in dieser Phase
Entfernung Laryngoskop / EP ²⁾	:	%	/min	/ mmHg	mmHg	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	X in dieser Phase

2. Versuch (falls nötig)

Beginn erneuter Manipulation	:	%	/min	/ mmHg	mmHg	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	X in dieser Phase
Einführung AppH ¹⁾	:	%	/min	/ mmHg	mmHg	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	X in dieser Phase
Entfernung Laryngoskop / EP ²⁾	:	%	/min	/ mmHg	mmHg	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	X in dieser Phase

3. Versuch (falls nötig)

Beginn erneuter Manipulation	:	%	/min	/ mmHg	mmHg	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	X in dieser Phase
Einführung AppH ¹⁾	:	%	/min	/ mmHg	mmHg	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	X in dieser Phase
Manöverabbruch ³⁾	:	%	/min	/ mmHg	mmHg	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	X in dieser Phase

Nach erfolgreicher Katheterapplikation

Kind aufgesättigt	:	%	/min	/ mmHg	mmHg	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	X in dieser Phase
SF-Gabe	:	%	/min	/ mmHg	mmHg	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	X in dieser Phase
Ende der Prozedur	:	%	/min	/ mmHg	mmHg	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	X in dieser Phase
Kind erneut aufgesättigt	:	%	/min	/ mmHg	mmHg	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	X in dieser Phase

Komplikationen

Tiefster SpO ₂ insgesamt	%	Einstellversuche	Würgen ⁴⁾	Husten ⁴⁾	Apnoe ⁴⁾	Sekret ⁴⁾	
Erholungspausen:		Sondenlage korrekt ⁶⁾ :	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	Manuelle Beatmung:	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	Manöverabbruch:	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Sonstiges Ereignisse:							

Nachsorgeprotokoll – Seite 1

Zentrum:	<input type="radio"/> Stuttgart	1	Patienten-Nr. (XX, fortlaufend, gesamte Studie)	Applikation-Nr. (XX, fortlaufend, gesamte Studie)	Applikations-Art: <input type="radio"/> Kölner Methode <input type="radio"/> Stuttgarter Methode	1 2	5)	feasibility study - QuickSF					
								Datum /Uhrzeit der App./Protokoll-Nr.					
Patienten-ID: - - - - -								. . 1 2 / : /					

Std	Atmung ¹⁾	AF:	Spontan	Maschinell	Peep	FiO ₂	Flow	HF	pCO ₂ tpCO ₂ ²⁾	SpO ₂	RR syst. / diast.	Komplikationen ³⁾	⁴⁾
1		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
2		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
3		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
4		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
5		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
6		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
7		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
8		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
9		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
10		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
11		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
12		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
13		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
14		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
15		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
16		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
17		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
18		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
19		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
20		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
21		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
22		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
23		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>
24		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		<input type="radio"/>

¹⁾ 1 - Spontan ohne Unterstützung 2 - CPAP (P=Prong, M=Maske, R=Rachentubus) 3 - Intubierte Beatmung

²⁾ transkutane CO₂-Messung bitte mit * versehen

³⁾ mehrere durch “/” trennen 1 - Sättigungsabfälle 2 - Bradykardien 3 - Pneumothorax 4 - Blutungen aus Mund / Rachen 5 - Sonstige (+Bez.,evtl. Rückseite)

⁴⁾ Bei erneuter Applikationsnotwendigkeit -> Nachsorgeprotokoll beenden (Ø) und anschließend neues Protokoll beginnen (Protokoll-Nr. oben beachten!!)

⁵⁾ Methodenwechsel, wenn Initiale Methode zum Manöverabbruch führte

Pflichtfelder
 nur bei Änderungen/zutreffen

Nachsorgeprotokoll – Seite 2

Zentrum:	<input type="radio"/> Stuttgart	1	Patienten-Nr. (XX, fortlaufend, gesamte Studie)	Applikation-Nr. (XX, fortlaufend, gesamte Studie)	Applikations-Art: <input type="radio"/> Kölner Methode <input type="radio"/> Stuttgarter Methode	1 2	5)	feasibility study - QuickSF					
								Datum /Uhrzeit der App./Protokoll-Nr.					
Patienten-ID: - - - - -								. . 1 2 / : /					

Std	Atmung ¹⁾	AF:	Spontan	Maschinell	Peep	FiO ₂	Flow	HF	pCO ₂ tpCO ₂ ²⁾	SpO ₂	RR syst. / diast.	Komplikationen ³⁾	⁴⁾
25		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
26		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
27		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
28		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
29		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
30		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
31		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
32		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
33		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
34		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
35		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
36		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
37		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
38		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
39		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
40		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
41		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
42		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
43		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
44		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
45		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
46		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
47		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o
48		XX	/min	/min	cm H ₂ O	%	Ltr. /min	/min	mmHg	%	/ mmHg		o

¹⁾ 1 - Spontan ohne Unterstützung 2 - CPAP (P=Prong, M=Maske, R=Rachentubus) 3 - Intubierte Beatmung

²⁾ transkutane CO₂-Messung bitte mit * versehen

³⁾ mehrere durch “/” trennen 1 - Sättigungsabfälle 2 - Bradykardien 3 - Pneumothorax 4 - Blutungen aus Mund / Rachen 5 - Sonstige (+Bez.,evtl. Rückseite)

⁴⁾ Bei erneuter Applikationsnotwendigkeit -> Nachsorgeprotokoll beenden (Ø) und anschließend neues Protokoll beginnen (Protokoll-Nr. oben beachten!!)

⁵⁾ Methodenwechsel, wenn Initiale Methode zum Manöverabbruch führte

Pflichtfelder
 nur bei Änderungen/zutreffen

Unerwünschtes Ereignis																
Zentrum:	<input type="radio"/> Stuttgart	1	Patienten-Nr. (XX, fortlaufend, gesamte Studie)	Applikation-Nr. (XX, fortlaufend, gesamte Studie)	Applikations-Art:	5)	feasibility study - QuickSF			Datum		/		Uhrzeit		
					<input type="radio"/> Kölner Methode	1						.	.	1	2	/
Patienten-ID:		-		-	XXXXXXXXXX		-	X	X							Uhr

Bei oben genanntem Patienten stellte sich

- während der Applikation (Applikation-Nr.:)
 während des Nachsorgezeitraumes

um : Uhr
um : Uhr

folgendes unerwünschtes Ereignis ein:

dies führte zu einem Manöverabbruch⁵⁾:

- Ja / Nein

Die Intensität des unerwünschten Ereignis war:

- leicht mittel schwer

War das unerwünschte Ereignis zu erwarten?:

- Nein / Ja, weil:

Als Ursache wird folgender Grund vermutet:
(Zusammenhang mit dem Prüfobjekt?)

Das unerwünschte Ereignis konnte ohne
Folgen für den Patienten abgewandt werden?:

- Ja
 Nein, folgende Folgen entstanden dabei für den Patienten:

Das unerwünschte Ereignis endete um:

: Uhr

Personen die das Ereignis beobachtet haben:
(Für evtl. Rückfragen)

Unterschrift feststellender Arzt / Ärztin

⁵⁾ Methodenwechsel bei Manöverabbruch

Schweres unerwünschtes Ereignis

Zentrum:	<input type="radio"/> Stuttgart	1		Patienten-Nr. (XX, fortlaufend, gesamte Studie)	Applikation-Nr. (XX, fortlaufend, gesamte Studie)	Applikations-Art: <input type="radio"/> Kölner Methode <input type="radio"/> Stuttgarter Methode	1 2	5)	feasibility study - QuickSF										
Patienten-ID:		-	-	XXXXXXXXXX	-	X	X	Datum / Uhrzeit											
									.			.	1	2	/		:		Uhr

Bei oben genanntem Patienten stellte sich

- während der Applikation (Applikation-Nr.:) um : Uhr
 während des Nachsorgezeitraumes um : Uhr

Folgendes schweres unerwünschtes Ereignis ein:

dies führte zu einem Manöverabbruch⁵⁾:

- Ja / Nein

Die Intensität des unerwünschten Ereignis war:

- tödlich lebensbedrohend Invalidität zu erwarten den stationären Aufenthalt verlängernd
 vergleichbares Kriterium:

War mit dem schweren unerwünschten Ereignis zu rechnen?:

- Nein / Ja, weil:

Besteht ein eventueller Zusammenhang mit dem Prüfprodukt?:

- Ja / Nein

Als Ursache wird folgender Grund vermutet:
(evtl. relevante Vorerkrankungen)

Folgende Personen wurden informiert:

- | | | |
|--|-----------------------------|--|
| <input type="radio"/> Leiter Forschungseinrichtung | Fax: +49 7 11 / 27 87 24 59 | Uhrzeit: <input style="width: 40px;" type="text"/> : <input style="width: 40px;" type="text"/> |
| <input type="radio"/> Sponsor | Fax: +49 71 91 / 48 21 80 | Uhrzeit: <input style="width: 40px;" type="text"/> : <input style="width: 40px;" type="text"/> |
| <input type="radio"/> Gesamtleiter Studie | Fax: +49 70 71 / 29 39 69 | Uhrzeit: <input style="width: 40px;" type="text"/> : <input style="width: 40px;" type="text"/> |

Personen die das Ereignis beobachtet haben:
(Für evtl. Rückfragen)

Unterschrift feststellender Arzt / Ärztin

⁵⁾ Methodenwechsel bei Manöverabbruch

**Antrag auf berufsrechtliche Beratung mit Antwortschreiben der
Ethikkommission**



Klinikum Stuttgart

Eigenbetrieb der Landeshauptstadt
Stuttgart

Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universität Tübingen

**Klinik für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Pädiatrie 4
Neonatologie**

Dr.med. Matthias Vochem
Ärztlicher Direktor
Pädiatisches Zentrum
Olgahospital Stuttgart

Bismarckstr. 8
D – 70176 Stuttgart

Telefon 0711. 278-72451
Telefax 0711. 278-72459
m.vochem@klinikum-stuttgart.de
www.klinikum-stuttgart.de

Stuttgart, 28.05.2013

Klinikum Stuttgart . Olgahospital Postfach 10 36 52 . D-70031 Stuttgart

Ethikkommission der Medizinischen Fakultät
und am Universitätsklinikum Tübingen

Gartenstr. 47
72074 Tübingen

Betreff: Antrag zur berufsrechtlichen Beratung eines medizinischen Forschungsvorhabens am
Menschen

Sehr geehrte Mitglieder der Ethikkommission,

Die Abteilung Neonatologie des Olgahospitals und Perinatalzentrum Stuttgart hat zur Vereinfachung der Surfactantgabe an Frühgeborene eine Applikationshilfe für den täglichen klinischen Einsatz entwickelt. In Zusammenarbeit mit der Fa. Murrplastik Medizintechnik wurden erste Prototypen gefertigt und steril verpackt, um eine Machbarkeitsprüfung des Produktes durchzuführen.

Die Machbarkeitsprüfung soll auf der Neugeborenenintensivstation im Perinatalzentrum Stuttgart durchgeführt werden. Sie verfolgt das Ziel, die Eignung der Applikationshilfe zur Gabe von Surfactant in die Luftröhre der Frühgeborenen zu untersuchen, um damit die Voraussetzung für eine CE-Zertifizierung des Produktes zu schaffen. Die Prüfung der Anwendung am Patienten soll ausschließlich von einem erfahrenen Oberarzt der Neonatologie durchgeführt werden, die Datenauswertung soll als Dissertation in Zusammenarbeit mit der neonatologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Tübingen vorgenommen werden.

Als Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsklinik Tübingen bitten wir um berufsrechtliche Beratung für die beabsichtigte Machbarkeitsprüfung. Hierfür legen wir Ihnen unseren Prüfplan vor und hoffen, dass unser Antrag in der nächsten Sitzung der Ethikkommission beraten werden kann.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Matthias Vochem
Ärztlicher Direktor
Lehrbeauftragter des Universitätsklinikum Tübingen

Anhang: - Prüfplan mit Studienprotokollen

So erreichen Sie uns:
U-Linien 2 und 9 bis Schloß-
/Johannesstr.
oder Schwab-/Bebelstr.
Buslinie 41 bis Schloß-/Johannesstr.
Buslinie 42 bis Schwab-/Bebelstr.
Behindertennarkplätze im Hof



Kopie

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
und am Universitätsklinikum Tübingen, Gartenstraße 47, 72074 Tübingen

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. D. Luft
Vorsitzender

Telefon: +49 7071 29-77661

Telefax: +49 7071 29-5965

E-Mail:

ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

Herrn

CA Dr. med. Matthias Vochem
Olgahospital Stuttgart
Pädiatrisches Zentrum
Bismarckstr. 8
70176 Stuttgart

nachrichtlich:

Herrn Prof. Dr. med. Christian F. Poets
Herrn Christian Maiwald

294/2013BO1

unsere Projekt-Nummer

03. Juni 2013

eingegangen am

19. Juni 2013

Datum

Machbarkeitsprüfung zur Testung der Anwendung der Applikationshilfe QuickSF in der nicht invasiven und CPAP unterstützten Applikation von Surfactant bei kleinen Frühgeborenen. Prüfplan Version 1.1 vom 03.06.2013, Aufklärungsbogen für Sorgeberechtigte zur Teilnahme an der klinischen Prüfung Quick_SF1.1, Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie Quick_SF1.1, Aufnahmeprotokoll Quick SF_2.1, Applikationsprotokoll Quick SF_3.1, Unerwünschtes Ereignis Quick SF_4.1, Schweres unerwünschtes Ereignis Quick SF_4.2, Schreiben vom 28.05.2013

Sehr geehrter Herr Dr. Vochem,

die Unterlagen zur o.g. Studie haben den Mitgliedern der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Tübingen in der Sitzung am 17.06.2013 zur Beratung vorgelegen.

Die Ethik-Kommission möchte sich dafür bedanken, dass Ihre Mitarbeiter, Herr Christian Maiwald und Herr Dr. med. Patrik Neuberger, in der Sitzung das geplante Studienvorhaben diskutiert haben.

Danach kam die Ethik-Kommission zu dem Schluss, dass es sich bei der hier geplanten Studie um eine Untersuchung handelt, die nach den Regelungen des MPG bzw. der MPKPV durchgeführt werden muss, d. h. von der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM) genehmigt und der zuständigen Ethik-Kommission (EK Tübingen) zustimmend bewertet werden muss.

Die Ethik-Kommission empfiehlt, den Prüfplan in einer Weise zu verfassen, die bereits in der Studienplanung festlegt, dass Veränderungen am noch zu entwickelnden Medizinprodukt innerhalb der zu beantragenden Studie möglich sind. Der Text sollte deshalb in unterschiedliche Studienphasen gegliedert werden. Nach Abschluss einer bestimmten Studienphase und Auswer-

tung der Ergebnisse und möglicherweise daraus folgenden Modifikationen des Medizinprodukts muss der zuständigen Ethik-Kommission ein zustimmungspflichtiges Amendment, ggf. mit einer neuen Produktinformationen und einer möglicherweise geänderten Elterninformation zur zustimmenden Bewertung vorgelegt werden.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.
Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dieter Luft
Vorsitzender der Ethik-Kommission

ALLGEMEINE HINWEISE:

Mitglieder der Ethik-Kommission

Privatdozent Dr.med. Margitta Albinus	Pharmakologie, Toxikologie
Professor Dr.med. Henner Giedke	Psychiatrie
Professor Dr.med. Else Heidemann	Innere Medizin
Professor Dr.med. Jürgen Honegger	Neurochirurgie
Professor Dr.med. Holger Lerche	Neurologie
Professor Dr.med. Dieter Luft	Innere Medizin
Professor Dr.med. Christian F. Poets	Kinderheilkunde
Professor Dr.iur. Dr.h.c. Georg Sandberger	Medizinorganisationsrecht, Hochschulrecht, deutsches und internationales Wirtschaftsrecht
Professor Dr. Dr. Dr.h.c. Norbert Schwenzer	Zahnheilkunde, Kieferchirurgie
Professor Dr.med. Dr.phil. Urban Wiesing	Medizinische Ethik und Theoretische Medizin

Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen verfährt entsprechend den ICH-GCP-Richtlinien, der Deklaration von Helsinki in der jeweils gültigen Fassung sowie den gesetzlichen Bestimmungen.

Die Ethik-Kommission ist gemäß § 20 Abs. 7 MPG, Aktenzeichen: Z14-A1871-14924/97, gemäß § 92 Strahlenschutzverordnung, Aktenzeichen: Z 2.1.2-22471/2-EK-012-Ber und gemäß § 28g der Röntgenverordnung, Aktenzeichen: Z 2.1.2-22472/2.EK-013/R registriert.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass der Prüfplan mit den erforderlichen Unterlagen, insbesondere nach ethischen und rechtlichen Gesichtspunkten, mündlich beraten wurde. Die berufsethische und berufsrechtliche Beratung gemäß §15 Abs.1 Berufsordnung für Ärzte in Baden-Württemberg ist für 3 Jahre ab Ausstellungsdatum gültig.

Änderungen im Prüfplan und in der Phase der Umsetzung bitten wir der Kommission mitzuteilen; dabei wären wir Ihnen dankbar, wenn Sie geänderte Passagen deutlich kennzeichnen würden.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt.

Nach Abschluss der Studie bittet die Kommission um einen abschließenden Bericht.

Prüfprotokoll – Erprobungsphase I

Erprobungsphase – QuickSF

Prüfprotokoll

Erprobung der Applikationshilfe am Mannekin

Lieber Prüfer, Liebe Prüferin,

erst einmal herzlich Dank dass Sie an der Erprobungsphase teilnehmen wollen! Damit es keine Missverständnisse gibt, noch ein paar einleitende Worte.

Die Erprobung der Applikationshilfe QuickSF am Mannekin dient der Entwicklung des Produktes. Die erhobenen Daten sollen eventuelle Nachteile der bisher entwickelten Applikationshilfe aufzeigen, um diese für den klinischen Alltag bestmöglich weiterentwickeln zu können. Zusätzlich werden die erhobenen Daten im Rahmen meiner Doktorarbeit ausgewertet.

Personenbezogene Daten werden strikt vertraulich behandelt und alle erhobenen Daten werden ausschließlich pseudonymisiert verwendet! Es werden keine personenbezogenen Daten an Dritte weitergegeben (z.B. Arbeitgeber,...)! Name und Funktion werden lediglich als tabellarische Liste der Prüfer in der Auswertung angegeben.

Die Erprobungsphase soll folgendermaßen stattfinden. Jeder Prüfer, jede Prüferin bekommt zunächst eine kurze Einweisung in die Handhabung der Applikationshilfe QuickSF. Im Anschluss darf jeder Prüfer, jede Prüferin sich ausreichend Zeit nehmen, um sich mit der Applikationshilfe QuickSF auseinander zu setzen und offene Fragen zu klären. Einzelne Vorversuche sind selbstverständlich gestattet und erwünscht.

In der anschließenden Testphase wird jeder Prüfer, jede Prüferin drei Durchläufe mit den beiden Applikationsmethoden durchführen. Der Prüfungsleiter erfasst hierbei die Zeit in Sek von Erstmanipulation am Mannekin (Einführung Laryngoskop/Katheter) bis Lage des Katheters und Entfernung des Laryngoskops. Bitte versuchen Sie hierbei die Methode so realistisch wie möglich anzuwenden. Das Erbringen von Zeitrekorden ist ausdrücklich nicht erwünscht!

Im Anschluss an die Testphase interessiert uns und noch Ihre Meinung zum Produkt. Hierzu erhält jede/r Prüfer/in einen Fragebogen, der kurz und anonym erfasst wie Sie die Applikationshilfe finden und welche Verbesserungsvorschläge Sie haben.

Nochmals vielen Dank und beste Grüße!

C. Maiwald, P. Neuberger

Erprobungsphase – QuickSF

- Testphase -

Name des Prüfers: _____

Funktion in der Neonatologie: Ärztlicher Direktor Oberarzt
 Assistenzarzt Facharzt Neonatologie

Erfahrung in bisheriger Methode nach Kribs: Ja Nein

Applikation nach Kribs Nr. 1	Applikation nach Kribs Nr. 2	Applikation nach Kribs Nr. 3
Zeit in Sekunden: _____	Zeit in Sekunden: _____	Zeit in Sekunden: _____

Applikation mit QuickSF Nr. 1	Applikation mit QuickSF Nr. 2	Applikation mit QuickSF Nr. 3
Zeit in Sekunden: _____	Zeit in Sekunden: _____	Zeit in Sekunden: _____

Erprobungsphase – QuickSF

- Befragung -

1. Ich finde die Anwendung der Applikationshilfe im Vergleich zur Methode nach Kribs:

1	2	3	4	5
Leichter		Gleich		Schwerer

2. Ich glaube die Applikationshilfe ist für das Kind die bessere Methode:

Ja, weil: _____

Nein, weil: _____

3. Ich würde die Applikationshilfe auch im klinischen Alltag anwenden:

Ja Nein, weil: _____

4. Ich würde an der Applikationshilfe folgendes verbessern:

Prüfprotokoll – Erprobungsphase II

Erprobungsphase II – QuickSF

Prüfprotokoll

II. Erprobung der Applikationshilfe am Mannekin

Lieber Prüfer, Liebe Prüferin,

erst einmal herzlich Dank dass Sie an der Erprobungsphase teilnehmen wollen! Damit es keine Missverständnisse gibt, noch ein paar einleitende Worte.

Die Erprobung der Applikationshilfe QuickSF am Mannekin, dient der Entwicklung des Produktes. Die erhobenen Daten sollen eventuelle Nachteile der bisher entwickelten Applikationshilfe aufzeigen, um diese für den klinischen Alltag bestmöglich weiterentwickeln zu können. Zusätzlich werden die erhobenen Daten im Rahmen meiner Doktorarbeit ausgewertet.

Personenbezogene Daten werden strikt vertraulich behandelt und alle erhobenen Daten werden ausschließlich pseudonymisiert verwendet! Es werden keine personenbezogenen Daten an Dritte weitergegeben (z.B. Arbeitgeber,...)! Name und Funktion werden lediglich als tabellarische Liste der Prüffärzte in der Auswertung angegeben.

Die Erprobungsphase soll folgendermaßen stattfinden. Jeder Prüfer, jede Prüferin bekommt zunächst eine kurze Einweisung in die Handhabung der Applikationshilfe QuickSF. Im Anschluss darf jeder Prüfer, jede Prüferin sich ausreichend Zeit nehmen, um sich mit der Applikationshilfe QuickSF auseinander zu setzen und offene Fragen zu klären. Einzelne Vorversuche sind selbstverständlich gestattet und erwünscht.

In der anschließenden Testphase wird jeder Prüfer, jede Prüferin drei Durchläufe mit der Applikationshilfe (Standardmethode nach Kribs / QuickSF) durchführen. Der Prüfungsleiter erfasst hierbei die Zeit in Sek von Erstmanipulation am Kind (Einführung Laryngoskop / Katheter in Kind) bis Lage des Katheters und Entfernung des Laryngoskops. Bitte versuchen Sie hierbei die Methode so realistisch wie möglich anzuwenden. Das Erbringen von Zeitrekorden ist ausdrücklich nicht erwünscht!

Im Anschluss an die Testphase interessiert uns und noch Ihre Meinung zum Produkt. Hier soll kurz erfasst werden wie Sie die Applikationshilfe finden und welche Verbesserungsvorschläge Sie haben. Die Angabe erfolgt anonym und Sie haben 1 Woche Zeit die Befragung im dafür bereitgelegten Ordner im Arztzimmer abzuheften.

Nochmals vielen Dank und beste Grüße!

C. Maiwald

Erprobungsphase II – QuickSF

- Testphase -

Name des Prüfers: _____

Funktion in der Neonatologie: Ärztlicher Direktor Oberarzt
 Assistenzarzt Facharzt Neonatologie

Erfahrung in bisheriger Methode nach Kribs: Ja Nein

Bei der Anwendung der Applikationshilfe würde ich einen Winkel von _____° bevorzugen.

Applikation nach Kribs Nr. 1	Applikation nach Kribs Nr. 2	Applikation nach Kribs Nr. 3
Zeit in Sekunden: _____	Zeit in Sekunden: _____	Zeit in Sekunden: _____

Applikation mit QuickSF Nr. 1	Applikation mit QuickSF Nr. 2	Applikation mit QuickSF Nr. 3
Zeit in Sekunden: _____	Zeit in Sekunden: _____	Zeit in Sekunden: _____

Erprobungsphase II – QuickSF

- Befragung -

1. Ich habe bereits an der ersten Testphase teilgenommen:

- ja und ich finde die jetzige Applikationshilfe im Vergleich zu vorher

1	2	3	4	5
besser		gleich		schlechter

- nein und verglichen mit der bisherigen Methode nach Kribs finde ich die Applikationshilfe:

1	2	3	4	5
leichter		gleich		schwerer

2. Was mir an der Weiterentwicklung gut gefällt:

3. Ich würde an der Applikationshilfe weiterhin folgendes verbessern:

Statistische Auswertung

Erprobungsphase I

Paired t-test:

Donnerstag, August 28, 2014, 19:54:18

Data source: Mittelwerte (Gesamtmanipulation)

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0,522)

Treatment Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Strd (mittel)	11	0	30,774	6,759	2,038
QuickSF (mittel)	11	0	13,453	5,673	1,710
Difference	11	0	17,321	7,155	2,157

t = 8,029 with 10 degrees of freedom.

95 percent two-tailed confidence interval for difference of means: 12.515 to 22.128

Two-tailed P-value = 0,0000114

The change that occurred with the treatment is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant change (P = <0,001)

One-tailed P-value = 0,00000570

The sample mean of treatment Strd (mittel) exceeds the sample mean of treatment QuickSF (mittel) by an amount that is greater than would be expected by chance, rejecting the hypothesis that the population mean of treatment QuickSF (mittel) is greater than or equal to the population mean of treatment Strd (mittel). (P = <0,001)

Power of performed two-tailed test with alpha = 0,050: 1,000

Power of performed one-tailed test with alpha = 0,050: 1,000

Paired t-test:

Donnerstag, August 28, 2014, 19:58:04

Data source: Bestzeiten (Gesamtmanipulation)

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0,801)

Treatment Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Strd (best)	11	0	24,409	4,680	1,411
QuickSF (best)	11	0	9,273	2,763	0,833
Difference	11	0	15,136	4,244	1,280

t = 11,829 with 10 degrees of freedom.

95 percent two-tailed confidence interval for difference of means: 12,285 to 17,988

Two-tailed P-value = 0,000000334

The change that occurred with the treatment is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant change (P = <0,001)

One-tailed P-value = 0,000000167

The sample mean of treatment Strd (best) exceeds the sample mean of treatment QuickSF (best) by an amount that is greater than would be expected by chance, rejecting the hypothesis that the population mean of treatment QuickSF (best) is greater than or equal to the population mean of treatment Strd (best). (P = <0,001)

Power of performed two-tailed test with alpha = 0,050: 1,000

Power of performed one-tailed test with alpha = 0,050: 1,000

Paired t-test:

Donnerstag, August 28, 2014, 19:59:36

Data source: Mittelwerte (Laryngoskop)

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0,723)

Treatment Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Strd (mittel)	11	0	21,736	6,846	2,064
QuickSF (mittel)	11	0	13,271	5,651	1,704
Difference	11	0	8,465	6,270	1,891

t = 4,477 with 10 degrees of freedom.

95 percent two-tailed confidence interval for difference of means: 4,253 to 12,678

Two-tailed P-value = 0,00118

The change that occurred with the treatment is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant change (P = 0,001)

One-tailed P-value = 0,000592

The sample mean of treatment Strd (mittel) exceeds the sample mean of treatment QuickSF (mittel) by an amount that is greater than would be expected by chance, rejecting the hypothesis that the population mean of treatment QuickSF (mittel) is greater than or equal to the population mean of treatment Strd (mittel). (P = 0,001)

Power of performed two-tailed test with alpha = 0,050: 0,980

Power of performed one-tailed test with alpha = 0,050: 0,994

Paired t-test:

Donnerstag, August 28, 2014, 20:01:55

Data source: Bestzeiten (Laryngoskop)

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0,920)

Treatment Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Strd (best)	11	0	16,482	4,375	1,319
QuickSF (best)	11	0	9,155	2,659	0,802
Difference	11	0	7,327	3,652	1,101

t = 6,655 with 10 degrees of freedom.

95 percent two-tailed confidence interval for difference of means: 4,874 to 9,780

Two-tailed P-value = 0,0000567

The change that occurred with the treatment is greater than would be expected by chance; there is a statistically significant change (P = <0,001)

One-tailed P-value = 0,0000284

The sample mean of treatment Strd (best) exceeds the sample mean of treatment QuickSF (best) by an amount that is greater than would be expected by chance, rejecting the hypothesis that the population mean of treatment QuickSF (best) is greater than or equal to the population mean of treatment Strd (best). (P = <0,001)

Power of performed two-tailed test with alpha = 0,050: 1,000

Power of performed one-tailed test with alpha = 0,050: 1,000

Erprobungsphase II

One Way Repeated Measures Analysis of Variance

Donnerstag, August 28, 2014, 19:41:25

Data source: Mittelwerte (Gesamtmanipulation)**Normality Test (Shapiro-Wilk)** Passed (P = 0,903)**Equal Variance Test:** Passed (P = 0,205)

Treatment Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Strd (mittel)	9	0	29,724	6,718	2,239
QuickSF (mittel)	9	0	11,754	4,194	1,398
QuickSF-P3 (mittel)	9	0	10,978	4,265	1,422

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Subjects	8	423,819	52,977		
Between Treatments	2	2024,880	1012,440	72,455	<0,001
Residual	16	223,575	13,973		
Total	26	2672,274			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0,001). To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

Power of performed test with alpha = 0,050: 1,000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):
Overall significance level = 0,05

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	t	P	P<0,050
Strd (mittel vs. QuickSF-P3 (18,746	10,638	<0,001	Yes
Strd (mittel vs. QuickSF (mit	17,970	10,198	<0,001	Yes
QuickSF (mit vs. QuickSF-P3 (0,776	0,440	0,666	No

One Way Repeated Measures Analysis of Variance

Donnerstag, August 28, 2014, 19:45:01

Data source: Bestzeiten (Gesamtmanipulation)**Normality Test (Shapiro-Wilk)** Passed (P = 0,893)**Equal Variance Test:** Passed (P = 0,120)

Treatment Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Strd (best)	9	0	24,033	4,842	1,614
QuickSF (best)	9	0	8,544	2,234	0,745
QuickSF-P3 (best)	9	0	8,344	3,008	1,003

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Subjects	8	219,812	27,476		
Between Treatments	2	1458,261	729,130	145,694	<0,001
Residual	16	80,073	5,005		
Total	26	1758,145			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0,001). To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

Power of performed test with alpha = 0,050: 1,000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):
Overall significance level = 0,05

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	t	P	P<0,050
Strd (best) vs. QuickSF-P3 (15,689	14,877	<0,001	Yes
Strd (best) vs. QuickSF (best)	15,489	14,687	<0,001	Yes
QuickSF (bes vs. QuickSF-P3 (0,200	0,190	0,852	No

One Way Repeated Measures Analysis of Variance

Donnerstag, August 28, 2014, 19:48:13

Data source: Mittelwerte (Laryngoskop)**Normality Test (Shapiro-Wilk)** Passed (P = 0,440)**Equal Variance Test:** Passed (P = 0,794)

Treatment Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Strd (mittel)	9	0	20,448	6,439	2,146
QuickSF (mittel)	9	0	11,561	4,095	1,365
QuickSF-P3 (mittel)	9	0	10,811	4,023	1,341

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Subjects	8	429,604	53,700		
Between Treatments	2	517,243	258,622	24,975	<0,001
Residual	16	165,681	10,355		
Total	26	1112,528			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0,001). To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

Power of performed test with alpha = 0,050: 1,000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):

Overall significance level = 0,05

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	t	P	P<0,050
Strd (mittel vs. QuickSF-P3 (9,637	6,353	<0,001	Yes
Strd (mittel vs. QuickSF (mit	8,887	5,859	<0,001	Yes
QuickSF (mit vs. QuickSF-P3 (0,750	0,494	0,628	No

One Way Repeated Measures Analysis of Variance

Donnerstag, August 28, 2014, 19:50:28

Data source: Bestzeiten (Laryngoskop)**Normality Test (Shapiro-Wilk)** Passed (P = 0,926)**Equal Variance Test:** Passed (P = 0,212)

Treatment Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Strd (best)	9	0	15,889	4,457	1,486
QuickSF (best)	9	0	8,400	2,013	0,671
QuickSF-P3 (best)	9	0	8,156	2,844	0,948

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Subjects	8	186,927	23,366		
Between Treatments	2	347,843	173,921	40,257	<0,001
Residual	16	69,124	4,320		
Total	26	603,894			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0,001). To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

Power of performed test with alpha = 0,050: 1,000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):
Overall significance level = 0,05

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	t	P	P<0,050
Strd (best) vs. QuickSF-P3 (7,733	7,893	<0,001	Yes
Strd (best) vs. QuickSF (best)	7,489	7,643	<0,001	Yes
QuickSF (bes vs. QuickSF-P3 (0,244	0,249	0,806	No

Prüfplan V2.0

feasibility study - QuickSF

**Machbarkeitsprüfung
zur Testung der Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF
in der nicht invasiven und CPAP unterstützten Applikation von Surfactant
bei kleinen Frühgeborenen.**

Eine bizenrische, einarmige, prospektive Pilotstudie (Machbarkeitsstudie) eines CE-zertifizierten Prüfproduktes

Studienprotokoll

Kurztitel der Studie	feasibility study QuickSF
Version	V 2.0
EudraCT-Nummer	-
Datum des Studienprotokolls05.2017
Sponsor der Studie	Universitätsklinikum Tübingen Geissweg 3, 72076 Tübingen, Germany
Vertreter des Sponsors	Prof. Dr. Axel Franz Center for Pediatric Clinical Studies Calwerstraße 7, 72076 Tübingen, Germany
Leiter der klinischen Prüfung	<u>Christian A. Maiwald</u> Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen Abteilung Neonatologie Calwerstr. 7, 72076 Tübingen Tel.: +49 (0) 70 71 / 29 – 8 14 18 Fax: +49 (0) 70 71 / 29 – 44 71 Email: christian.maiwald@med.uni- tuebingen.de
Autoren	Christian A. Maiwald, Axel Franz, Matthias Vochem, Patrick Neuberger, C. Engel, Christian F. Poets
Prüfprodukt	QuickSF – Applikationshilfe zur minimalinvasiven Surfactantgabe unter CPAP nach Maiwald
Verwendetes Surfactantpräparat	Alveofact® 45mg/ml PZN: 6559990
Intervention	Anwendung der Applikationshilfe QuickSF im Rahmen der klinisch indizierten, nicht invasiven und CPAP unterstützten Applikation von Surfactant bei kleinen Frühgeborenen.

Allgemeine Information

I. Verantwortliche Mitarbeiter und Unterschriften

Mit Ihrer Unterschrift bestätigen die jeweiligen Personen die Inhalte, Kenntnisnahme und Verpflichtung zur Einhaltung der vorliegenden Prüfplan-Version. Die Gültigkeit erlischt, wenn diese Version durch eine geänderte Version ersetzt wird.

Christian A. Maiwald
Leiter der klinischen Prüfung

Datum

Unterschrift

Prof. Dr. med. Axel Franz
Vertreter des Sponsors &
Hauptprüfer des Studienzentrums
Tübingen

Datum

Unterschrift

Prof. Dr. med. Christian F. Poets
Leiter des Studienzentrums Tübingen

Datum

Unterschrift

Dr. med. Matthias Vochem
Leiter des Studienzentrums Stuttgart

Datum

Unterschrift

Dr. med. Patrick Neuberger
Hauptprüfer des Studienzentrums
Stuttgart

Datum

Unterschrift

Dr. Corinna Engel
Biometriker der Studie

Datum

Unterschrift

II. Adressen

Autoren der Studie:

Christian A. Maiwald ^{1) 3)}, Prof. Dr. Axel Franz ^{1) 3)}, Dr. Patrick Neuberger ²⁾, Dr. Matthias Vochem ²⁾, Dr. Corinna Engel ³⁾, Prof. Dr. Christian F. Poets ¹⁾

- 1) Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Neonatologie
Calwerstr. 7, 72076 Tübingen, Germany**
- 2) Klinikum Stuttgart – Olgahospital
Pädiatrie 4 – Neonatologie und neonatologische Intensivmedizin
Bismarckstraße 8, 70176 Stuttgart, Germany**
- 3) Center for Pediatric Clinical Studies (CPCS) Tübingen
Fronsbbergstraße 23, 72070 Tübingen, Germany**

Sponsor:

Universitätsklinikum Tübingen ¹⁾

Vertreten durch:

Prof. Dr. Axel Franz ²⁾

Center for Pediatric Clinical Studies (CPCS)

**1) Geissweg 3
72076 Tübingen
Germany**

**2) Calwerstraße 7
72076 Tübingen
Germany**

III. CRO

Center for Pediatric Clinical Studies (CPCS)

University Children's Hospital Tübingen

Frondsbergstraße 23, 72070 Tübingen, Germany

Tel.: +49-(0)7071-2981469

Fax: +49-(0)7071-294857

E-Mail: cpcs@med.uni-tuebingen.de

<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kinder/en/departments/cpcs/>

Studienassistentin: Beate Luger
Datenmanagement: Monika Weiß
Monitor: Dr. Michael Raubuch
Biometriker: Dr. Corinna Engel

IV. Ethikkommission

**Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am
Universitätsklinikum Tübingen**

Gartenstraße 47

72074 Tübingen

V. Andere Entscheidungsgremien

Steering Committee bestehend aus den Autoren (siehe II)

VI. Teilnehmende Prüfzentren & Hauptprüfer

- 1) Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Neonatologie
Calwerstr. 7, 72076 Tübingen, Germany
Hauptprüfer: Prof. Dr. med. Axel Franz

- 2) Klinikum Stuttgart – Olgahospital
Pädiatrie 4 – Neonatologie und neonatologische Intensivmedizin
Bismarckstraße 8, 70176 Stuttgart, Germany
Hauptprüfer: Dr. med. Patrick Neuberger

VII. Kooperierende Zentren

- Keine Weiteren

VIII. Industriepartner & Fördermittelgeber

- 1) Murrplastik – Medizintechnik GmbH

Firmenhauptsitz:

Gewerbering 11, 08223 Falkenstein, Germany

Vertreten durch:

Herr Ingolf Grahl

Kanalstrasse 8, 71570 Oppenweiler, Germany

Die Firma Murrplastik fungiert als Hersteller der Prüfprodukte und unterstützt die Studie durch Fördermittel.

- 2) Lyomark Pharma GmbH

Firmenhauptsitz:

Keltenring 17, 82041 Oberhaching, Deutschland

Vertreten durch:

Herr Christian Kuhring

Die Firma Lyomark fungiert als Vertriebspartner der Applikationshilfe und unterstützt die Studie durch Bereitstellung der Surfactantpräparate und zusätzliche Fördermittel.

IX. Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Information.....	2
I. Verantwortliche Mitarbeiter und Unterschriften.....	2
II. Adressen.....	3
III. CRO.....	4
IV. Ethikkommission.....	4
V. Andere Entscheidungsgremien.....	4
VI. Teilnehmende Prüfzentren & Hauptprüfer.....	4
VII. Kooperierende Zentren.....	5
VIII. Industriepartner & Fördermittelgeber.....	5
IX. Inhaltsverzeichnis.....	6
X. Abkürzungen.....	9
1. Synopsis.....	10
2. Einleitung.....	12
2.1. Zusammenfassung.....	12
2.2. Hintergrund.....	12
2.3. Eigene Vorarbeiten.....	13
3. Ziel der Studie.....	14
3.1. Primäres Ziel.....	14
3.2. Sekundäre Ziele.....	14
4. Studiendesign.....	15
4.1. Design.....	15
5. Studienpopulation.....	15
5.1. Rekrutierung.....	15
5.2. Einschlusskriterien.....	15
5.3. Ausschlusskriterien.....	16
5.4. Studieneinschluss.....	16
6. Prüfprodukt.....	17
6.1. Beschreibung des Prüfproduktes.....	17
6.2. Verpackung, Lagerung, Haltbarkeit des Studienproduktes.....	17
7. Verwendetes Surfactantpräparat.....	18
8. Ablauf der Studie und studienspezifische Untersuchungen.....	18
8.1. Beschreibung der Studienvisiten und der Behandlung.....	18
8.2. Studienspezifische Tests und Untersuchungen.....	20
8.3. Erlaubte/nicht erlaubte Begleitmedikation/-behandlungen.....	20
8.4. Studiendauer.....	21

8.5.	Individuelles Studienende	21
8.6.	Vorzeitiges individuelles Studienende.....	21
8.7.	Vorzeitiges individuelles Behandlungsende	21
8.8.	Vorzeitiges Ende der Studie	21
9.	Sicherheit.....	22
9.1.	Mögliche Nebenwirkungen durch das Prüfprodukt.....	22
9.2.	Nutzen-Risiko-Abwägung	22
9.3.	Vorgehen bei unerwünschten Ereignissen.....	22
9.4.	Definition für unerwünschte Ereignisse	23
9.4.1.	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event, AE).....	23
9.4.2.	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event, SAE) 24	
9.4.3.	Zusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit der Studienteilnahme (AE & SAE)	25
9.5.	Dokumentation von unerwünschten Ereignissen (AE & SAE)	25
9.6.	Meldung von unerwünschten Ereignissen (AE & SAE)	25
9.6.1.	Meldung an den Leiter der klinischen Prüfung.....	25
9.6.2.	Reaktion des LKP auf eine AE/SAE -Meldung.....	25
9.6.3.	Meldung an die Ethikkommission und zuständige Behörde	26
10.	Datenmanagement	27
10.1.	Datenmanagementplan	27
10.2.	Dokumentationsbögen (CRF)	27
10.3.	Prüfarztordner (ISF) und Trial Master File.....	27
11.	Statistik und Auswertung.....	28
11.1.	Fallzahlschätzung	28
11.2.	Datenanalyse	28
11.2.1.	Primärer Endpunkt	28
11.2.2.	Sekundäre Endpunkte.....	28
11.2.3.	Sicherheitsparameter	28
11.2.4.	Fehlende Werte.....	28
11.3.	Auswertungspopulationen	29
11.4.	Sicherheitsauswertung	29
11.5.	Zwischenauswertung	29
11.6.	Endauswertung.....	29
11.7.	Abschlussbericht	29
12.	Ethische Belange, Datenschutz, Qualitätsmanagement, Patientenversicherung	30
12.1.	ICH/GCP Leitlinien, Deklaration von Helsinki, gesetzliche Vorgaben.....	30
12.2.	Begutachtung des Studienprotokolls durch die zuständige Ethikkommission.....	30
12.3.	Handhabung von Protokollergänzungen /-änderungen.....	30

12.4.	Ethische Auflagen verbunden mit der Studie	30
12.4.1.	Rechtfertigung für eine Studie in einer Hochrisikopopulation.....	30
12.4.2.	Belastung durch auf Grund der Studie notwendigen Untersuchungen....	31
12.4.3.	Nutzen/Risiko-Abwägung	31
12.4.4.	Patient/Elterninformation / Zustimmung / Einwilligung	31
12.5.	Datenschutzerklärung.....	31
12.6.	Patientenidentifikationsliste.....	32
12.7.	Monitoring, Inspektionen.....	32
12.8.	Versicherung	33
12.9.	Offenlegung potentieller Interessenskonflikte	33
13.	References	34
14.	Abbildungen.....	35
	Abb1. Applikationshilfe QuickSF	35
	Abb2. Silverman-Scoring for respiratory distress	35
15.	Anhang	36
A1	Allgemeine Bestimmungen, Zustimmungen, Organisatorische Verfahren.....	36
A1.1	Vorlage für Studienstellenverträge	36
A1.2	Abschlussbericht	36
A1.3	Registrierung der Studie.....	36
A1.4	Publikationen.....	36
A1.5	Finanzierung	36
A2	Patienteninformation, Einverständniserklärung, Datenschutzerklärung.....	36
A2.1	QuickSF_1.1_Aufklärungsbogen-Sorgeberechtigte	36
A2.2	QuickSF_1.2_Einverständniserklärung.....	36
A2.3	QuickSF_2.0_Screeningliste	36
A2.4	QuickSF_2.1_Aufnahmeprotokoll.....	36
A2.5	QuickSF_3.1_Applikationsprotokoll	36
A2.6	QuickSF_3.2_Nachsorgeprotokoll	36
A2.8	QuickSF_4.1_Dokumentation unerwünschter Ereignisse	36
A2.9	QuickSF_4.2_Dokumentation schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.....	36
A3	Datenblätter zu verwendeten Materialien der Applikationshilfe.....	36

X. Abkürzungen

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Federal Institutes for Drugs and Medical Devices)
CPCS	Center for Pediatric Clinical Studies
CRF	Case Report Form
FPI	First patient in
GCP	Good Clinical Practice (Guideline ICH E6)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung (Company with Limited Liability)
ICH	International Conference on Harmonisation
ISO	International Organization for Standardization
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
LPO	Last patient out
MPG	Medizinproduktegesetz
PEI	Paul-Ehrlich Institut
PI	Principal Investigator
TVÄ	Tarifvertrag für Ärztinnen und Ärzte an Universitätskliniken (Collective agreements for Doctors at University Clinics)

1. Synopsis

Studiencode	QuickSF-02
EudraCT-Nummer	-
Titel der Studie	feasibility study QuickSF – Machbarkeitsprüfung zur Testung der Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF in der nicht-invasiven und CPAP unterstützten Applikation von Surfactant bei kleinen Frühgeborenen.
Studiendesign	bizentrische, einarmige, prospektive Pilotstudie (Machbarkeitsstudie) eines CE-zertifizierten Prüfproduktes
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Frühgeborene mit (V.a.) Atemnotsyndrom und dem medizinischem Bedarf zur Surfactantapplikation (Silverman-Score (Abb.2) ≥ 5 und/oder $FiO_2 \geq 0,3$) - Atemunterstützung mittels CPAP zum Zeitpunkt der geplanten Applikation - Gestationsalter $\geq 26+0$
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Frühgeborene mit Fehlbildungen - Fehlende elterliche Einwilligung - Klinische Entscheidung zur Surfactantapplikation/Intubation mittels endotrachealem Tubus z.B. wegen Atemantriebsstörung
Studienintervention und Kontrolle	Applikation von Surfactant über die CE-zertifizierte Applikationshilfe QuickSF
Primäres Zielkriterium	Erfolgreiche Verwendung der Applikationshilfe QuickSF, gemessen anhand der korrekten Lage der Sonde nach Applikationsversuch, definiert als korrekte endotracheale Lage nach Sichtkontrolle via Videolaryngoskop ODER Ansprechen auf Surfactantgabe (definiert als Abfall des FiO_2 um mind. 0,1 innerhalb von 20 Minuten nach Applikation) jeweils ohne Wechsel auf die konventionelle LISA-Methode
Sekundäre Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Zeitdauer der Surfactantapplikation - Auftreten von Komplikationen (Sauerstoffsättigungsabfälle ($<80\%$ SpO_2), Bradykardie ($<80/Min.$), Tachykardie ($>200/Min.$), Husten, Würgen, Air Leak Syndrom, Laryngospasmus) - Keimbesiedlung der Sondenspitze im Vergleich zur Rachenflora des Kindes
Geplante Fallzahl	To be assessed for eligibility: (n = 25) To be allocated to trial: (n = 20) To be analyzed: (n = 20)

Gesamtstudiendauer	Einschluss erster Patient Einschluss letzter Patient	01.03.2017 31.07.2017
Studiendauer pro Patient	Applikation des Surfactants + 48h Nachbeobachtung	
Individuelles Ende der Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> - Kommt es während des Applikationsversuches zu unerwartet schweren Komplikationen obliegt es dem Prüfer, den Applikationsversuch jederzeit abbrechen und mit der ihm vertrauten Methode fortzufahren. - Sind zudem mehr als 3 Einstellversuche oder mehr als 2 Erholungspausen des Kindes nötig um die Sonde in die Luftröhre zu applizieren, wird der Applikationsversuch ebenfalls abgebrochen und das Kind erhält die konventionelle Therapie. 	
Vorzeitiges Studienende	Durch Ethikkommission, Sponsor oder nach Beschluss des Steering Committees bei Sicherheitsbedenken durch das Prüfprodukt, die eine Verschiebung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses bedingen.	
Prüfprodukt	QuickSF – Applikationshilfe zur minimalinvasiven Surfactantgabe unter CPAP nach Maiwald	
Verwendetes Surfactantpräparat	Alveofact® 45mg/ml PZN: 6559990	

2. Einleitung

2.1. Zusammenfassung

Zur Therapie des Surfactantmangelsyndroms bei Frühgeborenen gibt es mehrere gängige Optionen. Einen wesentlichen Therapieaspekt bildet hierbei das Einbringen von exogenem Surfactant in die kindliche Luftröhre.

In den letzten Jahren wurden hierzu einige Methoden entwickelt, die sich von technischer Seite in zwei Punkten unterscheiden: in der Beatmungsform (Intubation mit maschineller Beatmung vs. CPAP-unterstützter Spontanatmung) und der Applikationsmethode des Surfactant (Endotrachealtubus, endotracheale Sonde, Verneblung).

Bei der Auswahl der Beatmungstechnik besteht ein Trend zu weniger invasiver Atemunterstützung durch CPAP (1, 2). Hierbei stieg in einer Studie zwar die Rate an Komplikationen, d.h. eines Pneumothorax, allerdings sind der im Verlauf wesentlich geringere Sauerstoffbedarf und die kürzere Notwendigkeit der maschinell unterstützten Atmung ein deutlicher Vorteil (2, 3).

Im Laufe dieser Entwicklung wurden deshalb immer wieder Methoden hervorgebracht um die Surfactantgabe an die CPAP-Therapie anzupassen. Diese Studie soll nun eine neu entwickelte und über eine Literaturrecherche zur CE-Zertifizierung vorgelegte Applikationshilfe zum ersten Mal an Säuglingen testen und somit deren Machbarkeit für den stationären Alltag überprüfen.

2.2. Hintergrund

In Skandinavien wurde zunächst damit begonnen, Kinder mit Surfactantbedarf bei Atemnotsyndrom, für die Applikation des Surfactants kurzzeitig zu intubieren und nach erfolgter Applikation so rasch wie möglich wieder zu extubieren (INSURE-Methode) (4). Dies unterbricht allerdings die Spontanatmung des Kindes für die Dauer der Applikation bzw. bis zur Extubation und beinhaltet immer auch die bekannten Risiken der Intubation. Zudem zeigte sich, dass die maschinelle Beatmung während der Applikation zu einer relativ hohen Therapieversagerrate von über 30% führte (Ausbleiben eines positiven Effektes nach Surfactantgabe). (5, 6).

Die Applikation über eine in die Luftröhre gelegte Sonde in Kombination mit einer anhaltenden Atemunterstützung mittels CPAP reduzierte das Risiko für den Bedarf einer maschinellen Beatmung (6-9). Allerdings hat die Methode nach Kribs et al. den Nachteil, dass sie zur Einführung der Sonde in die Luftröhre eine Manipulation im Mund-Rachenraum des Kindes mittels Magill-Zange erfordert (6). Diese Manipulation kann in der klinischen Erfahrung zu Irritationen/Verletzungen und Blutungen im Mund-Rachenraum des Kindes führen. Zudem ist

die Einbringung der Sonde, die oftmals erst über die Nase in den Rachen vorgeschoben wird, nicht steril und die Gefahr einer eventuellen Keimverschleppung in die Luftröhre steigt. Eine Keimbeseidlung der Lunge bewirkt unter CPAP-Therapie oftmals eine Verlängerung der Therapiedauer (10).

Die Technik der Surfactantverneblung ist momentan noch nicht ausgereift und sehr teuer, da nur <20% des vernebelten Surfactants in der Lunge deponiert werden kann (6, 11).

2.3. Eigene Vorarbeiten

Die Applikationshilfe (Abb. 1), die im Rahmen dieser Machbarkeitsprüfung untersucht werden soll, wurde in den neonatologischen Abteilungen des Olgahospitals, Klinikum Stuttgart und Universitätsklinikum Tübingen entwickelt und verspricht gegenüber der bisherigen Methode folgende Vorteile:

- Es wird erwartet, dass durch die neuentwickelte Applikationshilfe die Einführung der Sonde in die Luftröhre schneller und schonender möglich sein wird als mit den bisherigen Methoden. Dies entspricht dem in der Neonatologie angewandten Prinzip des „Minimal-Handlings“ (12) und stellt eine Verbesserung für die sehr kleinen Patienten dar.
- Die Applikationshilfe ist im Prinzip ein verlängerter Trachealtubus mit einem Führungsriff aus Kunststoff, über den eine dünne Sonde in die obere Luftröhre eingeführt wird. Durch Verzicht auf die Magill-Zange wird die Sicht auf den Kehlkopfeingang und die Stimmritze verbessert und die Einführung des Katheters zwischen den Stimmbändern gelingt übersichtlicher und schonender.
- Die Kunststoffführung durch den Mund-/Rachenraum des Kindes ermöglicht es zudem, dass die Sonde steril bis zum Kehlkopf geführt werden kann und die Gefahr der Keimverschleppung in die Luftröhre sinkt.
- Ferner wird durch die äußere Führung der Sonde ein Herausrutschen aus der Luftröhre durch eventuelle Hustenstöße vermieden und dadurch leichter erreicht, dass Surfactant als Bolus in die Luftröhre appliziert wird.

Eine erste Vorstudie an einer Übungspuppe wurde bereits im Rahmen der Dissertation des Erfinders (Christian Maiwald) durchgeführt und teilweise veröffentlicht. Dabei zeigte die Applikationshilfe nach abschließender Entwicklungsphase in 33 Versuchen eine Erfolgsquote (definiert als erfolgreiches Einlegen der Sonde in die Luftröhre einer Puppe) von 100% (13).

3. Ziel der Studie

Die vorgestellte Studie soll die Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF in der Surfactantbehandlung des Atemnotsyndroms (Surfactantmangelsyndroms) Frühgeborener klären.

3.1. Primäres Ziel

Primäres Zielkriterium ist die erfolgreiche Anwendung der Applikationshilfe QuickSF. Die erfolgreiche Anwendung wird hierfür definiert als korrekte Platzierung der Sonde nach Applikationsversuch ohne vorherigen Wechsel auf eine andere Applikationsform, wobei die korrekte Platzierung entweder durch Sichtkontrolle via Videolaryngoskop ODER durch Ansprechen des Kindes auf die Surfactantgabe (Abfall des FiO₂-Bedarfes um mind. 0,1 innerhalb von 20 Minuten nach Applikation) dokumentiert werden muss.

3.2. Sekundäre Ziele

Die sekundären Zielkriterien sollen erste Daten zur Validierung der erhofften zusätzlichen Vorteile der Applikationshilfe erheben. Dabei soll der für die Applikation benötigte Zeitrahmen, die Häufigkeit/Dauer/Schwere von Komplikationen (Sauerstoffsättigungsabfälle (<80% SpO₂), Bradykardie (<80/Min.), Tachykardie (>200/Min.), Husten, Würgen, Air Leak Syndrom, Laryngospasmus), sowie die Keimbesiedlung der Sondenspitze im Vergleich zur Rachenbesiedlung des Kindes untersucht werden.

4. Studiendesign

4.1. Design

Dies ist eine bizenrische, einarmige, prospektive Pilotstudie (Machbarkeitsstudie) eines CE-zertifizierten und zu der hier vorgesehenen Anwendung bestimmten Medizinproduktes.

5. Studienpopulation

5.1. Rekrutierung

Die Rekrutierung wird in beiden o.g. Studienzentren zeitgleich stattfinden. Dabei wird geschätzt, dass ca. 60% aller Frühgeborenen im Gestationsalter $\geq 26+0/7$ (und $< 36+0/7$) ein Atemnotsyndrom mit Bedarf der Surfactantsubstitution entwickeln. Ebenfalls etwa 60% werden dabei mit reinem CPAP (ohne maschinelle Beatmung) versorgt. Dies bedeutet, dass etwa 40% der Frühgeborenen aus 26-35 SSW die Einschlusskriterien für diese Studie erfüllen. Bei einer geschätzten Einschussrate von 75% und der jährlichen Behandlung von etwa 300 Kindern dieser Gestationsalter (in beiden Zentren zusammen) würde dies etwa 90 möglichen Studienteilnehmern/Jahr entsprechen.

Da die Machbarkeitsprüfung dem Ziel dient festzustellen, ob die Applikationshilfe überhaupt anwendbar ist und der genaue Vergleich der Methode mit anderen Methoden erst in einer späteren Studie erfolgen soll, wird hier keine Fallzahl berechnet. Um die Sicherheit der Behandlung zu beurteilen und erste klinische Erfahrungen mit der Applikationshilfe zu gewinnen, wird davon ausgegangen dass ein Patientenkollektiv von 20 Patienten ausreichend ist.

5.2. Einschlusskriterien

- Frühgeborene mit Atemnotsyndrom und dem medizinischem Bedarf zur Surfactantapplikation (Silverman-Score (Abb.2) ≥ 5 und/oder $FiO_2 \geq 0,3$)
- Gestationsalter $\geq 26+0$
- Atemunterstützung mittels CPAP zum Zeitpunkt der geplanten Surfactantapplikation

5.3. Ausschlusskriterien

- Frühgeborene mit Fehlbildungen
- Fehlende elterliche Einwilligung
- Klinische Entscheidung zur Surfactantapplikation/Intubation mittels endotrachealem Tubus z.B. wegen Atemantriebsstörung

5.4. Studieneinschluss

Alle Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllen, werden gescreent und in die Screeningliste des Zentrums aufgenommen (siehe Anhang: A2.3 QuickSF_2.0_Screeningliste). Die Eltern aller gescreenten Patienten, die kein Ausschlusskriterium erfüllen, werden gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen wollen. Es werden nur Patienten in die Studie aufgenommen, deren Sorgeberechtigte die Einwilligung hierzu schriftlich erteilt haben. Hierzu werden die Sorgeberechtigten durch den Prüfarzt mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung und die Tragweite der klinischen Prüfung in angemessener und verständlicher Weise und mit ausreichend Raum für Rückfragen aufgeklärt. Mit der Einwilligung erklären die Sorgeberechtigten zugleich, dass sie mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Datenerhebung und der Datenüberprüfung durch autorisiertes Personal (Monitore, Auditoren) der zuständigen Überwachungs- oder Bundesbehörde einverstanden sind.

Die Sorgeberechtigten werden über potentielle Nutzen und eventuelle Nebenwirkungen, die bei dieser Studienintervention entstehen können, und die Notwendigkeit und Bedeutung dieser Studie unterrichtet.

Ebenso wird ihnen verständlich gemacht, dass sie ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angaben von Gründen zurückziehen können und dass dadurch keinerlei Nachteile für sie oder ihr Kind entsteht.

Das Original der Einwilligungserklärung (Anhang – Formular: QuickSF_1.2) wird im Studienordner (ISF) verwahrt, die Sorgeberechtigten erhalten den schriftlichen Aufklärungsbogen-Sorgeberechtigte (Anhang – Formular: QuickSF_1.1) und eine Kopie der Einwilligungserklärung. Zudem werden beide Dokumente als Kopie in der Patientenakte abgelegt.

6. Prüfprodukt

6.1. Beschreibung des Prüfproduktes

Die Applikationshilfe QuickSF wurde im Perinatalzentrum des Klinikums Stuttgart entwickelt und dient dem Ziel, die Applikation von Surfactant in die kindliche Luftröhre (und damit Lunge) technisch zu vereinfachen.

Bei der Entwicklung wurde darauf geachtet, sämtliche mit dem Kind in Berührung kommenden Teile aus schleimhaut- und weichteilschonendem Kunststoff zu fertigen. Beide Kunststoffe (Hartkomponente: Purell-RP374R; Weichkomponente: Evoprene) besitzen eine Zulassung der FDA (U.S. Food and Drug Administration) und USP (United States Pharmacopeial Convention) zur Verwendung in Medizinprodukten (genaue Angaben, siehe Anhang A3 Datenblätter zu verwendeten Materialien der Applikationshilfe) Dies soll die Verträglichkeit des Produktes erhöhen. Eine genauere Bestimmung der Bioverträglichkeit findet im Rahmen der CE-Zertifizierung statt, die Daten werden vor Studienbeginn der Ethikkommission noch vorgelegt.

Die Applikationshilfe ersetzt in der momentan angewandten Methode nach Kribs et al. die Magill-Zange und dient hierbei als orales Führungssystem für eine dünnlumige Sonde. Dadurch sollen Irritationen im Mund- Rachenraum und Einführschwierigkeiten vermindert werden.

Die Applikationshilfe QuickSF wird noch vor Beginn dieser klinischen Prüfung einer staatlich benannten Stelle zur CE-Zertifizierung vorgelegt und ist dann als zugelassenes Medizinprodukt für diese Anwendung zu bewerten. Die Dokumente der CE-Zertifizierung werden der Ethikkommission vor Studienbeginn nachgereicht.

6.2. Verpackung, Lagerung, Haltbarkeit des Studienproduktes

Die Applikationshilfe QuickSF wird von der Firma Murrplastik als fertiges Medizinprodukt geliefert. Dabei befindet sie sich in einer sterilen, verschlossenen Einzelverpackung. Vor deren Einsatz sollte die Applikationshilfe trocken, sauber und bei Raumtemperatur gelagert werden. Vor Anwendung ist der Anwender dazu verpflichtet die Verpackung auf Schäden, Risse, Verschmutzungen zu überprüfen und ggf. die Applikationshilfe zu verwerfen. Bei ordnungsgemäßer Lagerung und Verpackung kann die Applikationshilfe bis zu 3 Jahre gelagert werden. Ein Foto der Verpackung und die genaue Beschriftung der Verpackung kann der Ethikkommission bei Bedarf vor Studienbeginn noch nachgereicht werden.

7. Verwendetes Surfactantpräparat

Die Firma Lyomark hat sich als Vertriebspartner der Applikationshilfe dazu bereit erklärt, die benötigten Surfactantpräparate für die Studie bereitzustellen. Studienkinder erhalten im Rahmen dieser Studie das seit vielen Jahren zugelassene **Alveofact® 45mg/ml PZN: 6559990**

8. Ablauf der Studie und studienspezifische Untersuchungen

8.1. Beschreibung der Studienvisiten und der Behandlung

Sobald ein Kind in die Studie eingeschlossen wurde, erfolgt die Studienintervention nach folgendem Ablauf:

- Fortführung der CPAP-Therapie mit binasalem Prong. Für die CPAP-Therapie gelten die üblich angewandten Standards. Sie soll vor der Surfactantgabe so optimiert sein, dass das Kind möglichst geringste Dyspnoezeichen aufweist.
- Vor der Surfactantgabe soll ein mikrobiologischer Rachenabstrich erfolgen.
- Surfactantgabe in der Standarddosis (100 mg/kg) über die Applikationshilfe QuickSF mit Videodokumentation via Videolaryngoskop.
- Um die Keimbesiedlung der Sondenspitze zu ermitteln, werden die durchführenden Prüfärzte gebeten, die Sonde nach Applikation des Surfactants über die noch einliegende Applikationshilfe heraus zu ziehen und die Applikationshilfe erst danach zu entfernen. Dies soll eine sekundäre Keimübertragung der Spitze beim gemeinsamen Herausnehmen (und damit vorne überragender Sondenspitze) verhindern. Die Sondenspitze soll dann mittels steriler Schere bei einer Länge von ~3cm abgetrennt und steril verpackt in das zentrumspezifische mikrobiologische Labor zur Untersuchung auf Keime eingeschickt werden.
- Klinische Nachbeobachtung der Studienteilnehmer für 48h (zur Beurteilung der sekundären Endpunkte: Auftreten von Komplikationen, Ansprechen auf die Therapie)

Komplikationsregelungen:

- Kommt es während des Applikationsversuches zu unerwarteten oder schweren Komplikationen obliegt es dem Prüfer den Applikationsversuch jederzeit abbrechen und mit der ihm vertrauten Methode fortzufahren.
- Insbesondere sollten alle Prüfprodukt-bedingten unerwünschten Vorkommnisse zu einem Abbruch des Versuchs und zur Standardtherapie führen

- Sind zudem mehr als 3 Einstellversuche oder mehr als 2 Erholungspausen des Kindes nötig, um die Sonde in die Luftröhre zu applizieren, wird der Applikationsversuch ebenfalls abgebrochen und das Kind erhält die bisherige Standardtherapie.

Alle diese Komplikationen werden auf den jeweiligen Formularen (Aufnahmeprotokoll Anhang – Formular: QuickSF_2.1_Aufnahmeprotokoll und Applikationsprotokoll Anhang – Formular: QuickSF_3.1_Applikationsprotokoll) dokumentiert.

Entwurf

8.2. Studienspezifische Tests und Untersuchungen

Untersuchungen werden entsprechend dem Schema in Tabelle 1 durchgeführt und dokumentiert.

Table 1: Studienspezifische Tests und Untersuchungen

	Screening	Vorbereitung	Surfactantgabe	Nachbeobachtung	End of study
Day	0	0	0	0-2 (0-48h nach Studienintervention)	2 (>48h nach Studienintervention)
Dokumentation					
Einschlusskriterium	X				
Ausschlusskriterien	X				
Einwilligungserklärung	X				
Demografische Daten Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht		X			
Vitalzeichen SpO ₂ , pCO ₂ , Puls, Blutdruck (syst./diast.),		X	X	X	
Beatmungsform CPAP/Intubation/PEEP/ Flow/FiO ₂		X	X	X	
Mikrobiologischer Rachenabstrich		X			
Studienintervention			X		
Unerwünschte Ereignisse			X	X	
Studienende					X

8.3. Erlaubte/nicht erlaubte Begleitmedikation/-behandlungen

Jede medizinische notwendige Begleitmedikation oder -behandlung kann/muss in der Studie begonnen/weitergeführt werden.

8.4. Studiendauer

Der geplante Studienbeginn ist für den 01.08.2017 geplant. Wir schätzen, dass ca. 5-7 Patienten pro Monat rekrutiert werden können, daher wird die Rekrutierung etwa 3-4 Monate dauern (Details siehe Kapitel 5.1 Rekrutierung).

8.5. Individuelles Studienende

Die Studie endet für jeden Teilnehmer nach der Beendigung der Nachbeobachtungsphase. Ein erneuter Einschluss in die Studie ist ausgeschlossen. Die individuelle Teilnahme an der Studie beträgt somit 2 Tage (1 Behandlung mit einer zusätzlichen Nachbeobachtung bis 48h).

8.6. Vorzeitiges individuelles Studienende

Die gesetzlichen Vertreter der Patienten können beschließen die Studie vor Ablauf der geplanten Nachbeobachtung durch Rücknahme der Einwilligungserklärung vorzeitig zu beenden.

8.7. Vorzeitiges individuelles Behandlungsende

Der behandelnde Arzt und/oder der Patient / dessen gesetzlicher Vertreter können die Studienteilnahme jederzeit aus Sicherheitsgründen beenden. Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs der Applikation verbleibt der Patient in der Studie und wird protokollgemäß weiter nachuntersucht.

8.8. Vorzeitiges Ende der Studie

Die zuständige Ethikkommission oder der Sponsor können jeweils alleine, aus Sicherheitsgründen, die Durchführung der Studie jederzeit beenden. Das eingerichtete Steering Committee kann ebenfalls jederzeit, nach Beratung und Abstimmung durch die genannten Mitglieder, eine Beendigung der Studie aus Sicherheitsgründen festlegen (Siehe Kapitel Reaktion des LKP auf eine AE/SAE -Meldung).

9. Sicherheit

9.1. Mögliche Nebenwirkungen durch das Prüfprodukt

Da die Applikationshilfe kein gänzlich neues Verfahren darstellt, sondern lediglich in der bisher angewandten Applikation nach Kribs et al. die Magill-Zange ersetzt, werden keine zusätzlich entstehenden Komplikationen durch das Prüfprodukt erwartet. Allerdings sind unerwünschte Ereignisse bei der Applikation, nicht vollkommen auszuschließen. Sie werden jedoch nicht erwartet, da das verwendete Material weicher ist als eine Magill-Zange aus Metall. Denkbar wären: obstruktive Ereignisse, Verletzungen des Kehlkopfes oder der Trachea, sowie Irritationen im Mund-Rachenraum.

9.2. Nutzen-Risiko-Abwägung

Die Applikationshilfe wurde bislang lediglich an Demonstrationspuppen getestet. Hier zeigte sich, dass die unter “2.3 Eigene Vorarbeiten“ genannten, erhofften Vorteile der Studienintervention nicht zu einer erkennbaren Steigerung der Risiken führen sollte. Diese potentiellen Vorteile würden jedem Studienteilnehmer zukommen.

9.3. Vorgehen bei unerwünschten Ereignissen

Der Studienleiter trägt dafür Sorge, dass alle Personen, die an der Behandlung der Studienpatienten beteiligt sind, adäquat über die Verantwortlichkeiten bei Auftreten (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse informiert sind. Alle (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse während der Anwendung von Quick-SF werden in der Patientenakte und in den entsprechenden Erhebungsbögen dokumentiert.

Bei Auftreten eines (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisses muss der Patient unabhängig vom Kausalzusammenhang zwischen Ereignis und Prüfprodukt in jedem Fall so lange beobachtet werden, bis die Symptome abgeklungen sind oder der Tod des Patienten eintritt. Es wird währenddessen nach plausiblen Erklärungen für das Auftreten des Ereignisses gesucht und diese, sowie das Ereignis selbst, in den Erhebungsbögen dokumentiert (siehe Anhänge: A2.8 QuickSF_4.1_Dokumentation unerwünschter Ereignisse; A2.9 QuickSF_4.2_Dokumentation schwerwiegender unerwünschter Ereignisse).

Das Auftreten von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen wird nach der Dokumentation umgehend (binnen 24h) an den LKP gemeldet, der wiederum, je nach Meldung umgehend oder im Verlauf, das Steering Committee informiert (siehe hierzu: Reaktion des LKP auf eine AE/SAE -Meldung).

9.4. Definition für unerwünschte Ereignisse

9.4.1. Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event, AE)

Ein unerwünschtes Ereignis wird definiert als jedes nachteilige medizinische Vorkommnis, das einem in die Studie eingeschlossenen Patienten wiederfährt und das nicht notwendigerweise seine Ursache in der studienbezogenen Behandlung hat.

Nachteilige Ereignisse, mit denen im Verlauf der normalen Standardbehandlung bei dieser Studienpopulation zu rechnen ist, werden im Rahmen dieser Studie nicht als unerwünschte Ereignisse erhoben. Dies sind:

- Postnatal erworbene bakterielle und virale Infektionen mit der Notwendigkeit der medikamentösen Intervention (Ausgenommen hiervon sind Infektionen, deren Ursprung pulmonal angesehen wird und die im Rahmen der Nachbeobachtungsphase erstmalig auftreten)
- Störungen der Nahrungsverträglichkeit und Verzögerungen des Nahrungsaufbaus, die eine vorübergehende parenterale Ernährung erfordern.
- Verschlechterungen der respiratorischen Funktion, die im Rahmen der üblichen Variationsbreite auftreten und durch den Einsatz von konventionellen Methoden beherrschbar sind.

Ebenfalls von den unerwünschten Ereignissen sind ausgenommen:

- Begleiterkrankungen, die bereits bei der Geburt bestanden, wie z.B. bakterielle oder virale Infektionen, Fehlbildungen etc. Eine unerwartete Verschlechterung der Begleiterkrankungen ist von dieser Regelung ausgenommen und zählt zu den unerwünschten Ereignissen.

Intensität der unerwünschten Ereignisse:

Jeder Prüfer, der im Verlauf der Prüfung unerwünschte Ereignisse feststellt, wird diese nach Intensität protokollieren. Dabei gilt:

- Leichte unerwartete Ereignisse sind klinische Symptome und Zeichen, die gut toleriert werden.
- Mittlere unerwartete Ereignisse sind klinische Symptome und Zeichen, die ausreichend sind um die normale Aktivität zu beeinträchtigen.
- Schwere unerwartete Ereignisse sind klinische Symptome und Zeichen, die zu starken Einschränkungen der Aktivität führen.

9.4.2. Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event, SAE)

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist im Rahmen dieser Studie jedes Ereignis, welches unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Probanden, eines Anwenders oder einer anderen Person geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte ohne zu berücksichtigen, ob das Ereignis vom Prüfprodukt verursacht wurde.

Als lebensbedrohende Ereignisse werden Ereignisse betrachtet, bei denen die Gefahr zu sterben zum Zeitpunkt des Auftretens bestand.

Als Verlängerung des Aufenthaltes wird ein über die übliche Aufenthaltsdauer hinausgehender stationärer/intensivstationärer Aufenthalt eines Patienten angesehen, der auf ein konkretes medizinisches Ereignis zurückzuführen ist. Der in Anbetracht der Frühgeburtlichkeit zu erwartende stationäre Aufenthalt gilt nicht als schwerwiegendes Ereignis (im Allgemeinen bis zum errechneten Geburtstermin).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, mit denen bei der untersuchten Population zu rechnen ist und die im Rahmen der Nachuntersuchung erfasst werden (aber nicht als SAE-Meldung an den LKP gemeldet werden) sind:

- Spannungspneumothorax mit hämodynamischer Relevanz
- Intraventrikuläre Hirnblutungen >II°
- Cystische periventrikuläre Leukomalazie
- Nekrotisierende Enterocolitis (evtl. operationsbedürftig)
- Sterile Darmperforation
- Operationsbedürftiger Mekoniumileus
- Lungenblutung mit Transfusionsbedürftigkeit
- Operationsbedürftige Retinopathia praematurorum
- Septischer Schock
- Pilzsepsis
- Reanimationen außerhalb des Zeitrahmens der Surfactantapplikation

Das Auftreten dieser schwerwiegenden Erkrankungen wird vom LKP nach jeweils 5 inkludierten Patienten zusammengefasst. Sollte ein überdurchschnittlich häufiges Auftreten einer der Erkrankungen zu beobachten sein, wird das Steering Committee informiert.

9.4.3. Zusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit der Studienteilnahme (AE & SAE)

Jedes unerwünschte Ereignis wird vom Prüfer dahingehend beurteilt, ob ein Zusammenhang mit dem Prüfprodukt vermutet werden kann oder nicht. Dabei müssen die Art und das Muster der Reaktion, der zeitliche Zusammenhang zur Verwendung des Prüfproduktes, der klinische Status des Patienten, die Begleitbehandlungen und andere relevante klinische Parameter in Betracht gezogen werden. Ist das Ereignis auf Basis einer Grunderkrankung oder auf Basis der Frühgeburtlichkeit eingetreten, wird es als nicht zusammenhängend beurteilt.

9.5. Dokumentation von unerwünschten Ereignissen (AE & SAE)

Unerwünschte Ereignisse werden umgehend im Formular QuickSF_4.1_unerwünschte Ereignisse (Anhang – Formular: QuickSF_4.1_unerwünschte Ereignisse) dokumentiert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden umgehend im Formular QuickSF_4.2_schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Anhang – Formular: QuickSF_4.2_schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) dokumentiert.

In beiden Fällen wird der Zeitpunkt des Auftretens (Beginn und Ende), Intensität des Ereignisses, vermuteter Grund, Erwartungshaltung zu Ereignis, ein evtl daraus resultierender Manöverabbruch, evtl. Folgen für den Patienten und Beobachter für evtl. Rückfragen dokumentiert.

9.6. Meldung von unerwünschten Ereignissen (AE & SAE)

9.6.1. Meldung an den Leiter der klinischen Prüfung

Unabhängig vom vermuteten Kausalzusammenhang muss jedes (schwerwiegende) unerwünschte Ereignis im Verlauf der klinischen Prüfung im entsprechenden Formular (siehe: 9.5 *Dokumentation von unerwünschten Ereignissen (AE & SAE)*) dokumentiert und binnen 24 Stunden an den Leiter der klinischen Prüfung gemeldet werden.

9.6.2. Reaktion des LKP auf eine AE/SAE -Meldung

Der LKP wird regelmäßig (alle 5 Patienten) ein eMail-Rundschreiben an die Mitglieder des Steering Committee bezüglich aufgetretener AE-Meldungen versenden. Sollte dabei ein Mitglied des Steering Committees im Nachhinein den Verdacht auf ein Prüfprodukt-bezogenes unerwünschtes Ereignis mit Sicherheitsbedenken äußern, wird wie bei Auftreten einer SAE-Meldung weiter verfahren.

Bei Auftreten einer SAE-Meldung oder anderen sicherheitsbedingten Meldungen (die das Prüfprodukt betreffen) an den LKP, informiert dieser umgehend das Steering Committee. Besteht der Verdacht auf einen Kausalzusammenhang mit dem Prüfprodukt, meldet er einen Rekrutierungsstopp an die Prüfzentren und organisiert kurzfristig eine Beratungsmöglichkeit (z.B. via Telefonkonferenz) für das Steering Committee binnen 3-5 Werktagen. Dabei wird das weitere Vorgehen innerhalb der Studie bzw. deren Beendigung aus Sicherheitsgründen (Verschiebung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses) diskutiert. Ab wann und ob eine weitere Rekrutierung wieder erfolgen kann, wird Teil der Beratung sein. Das Ergebnis der Beratung wird anschließend innerhalb 48h nach Sitzungsende, vom LKP schriftlich der zuständigen Ethikkommission mitgeteilt.

Besteht zunächst kein Verdacht auf Zusammenhang mit dem Prüfprodukt, wird die Meldung an das Steering Committee weitergeleitet und die anderen o.g. Maßnahmen nur eingeleitet, wenn ein Mitglied des Steering Committees dennoch einen Kausalzusammenhang vermuten lässt.

9.6.3. Meldung an die Ethikkommission und zuständige Behörde

Während der klinischen Prüfung wird jeder bekannt gewordene Verdachtsfall eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, das den Verdacht erhebt mit dem Prüfprodukt in Verbindung zu stehen vom LKP, nach Beratung des Steering Committees, der zuständigen Ethikkommission angezeigt.

10. Datenmanagement

10.1. Datenmanagementplan

Das Datenmanagement wird durch das "Zentrum für Pädiatrische Klinische Studien" (CPCS) am Universitätsklinikum Tübingen übernommen und wird nach GCP, der deutschen GCP-V und Standard Operating Procedures durchgeführt. In einem Datenmanagementhandbuch werden studienspezifische Details definiert.

10.2. Dokumentationsbögen (CRF)

Alle Maßnahmen die die Studie betreffen, werden zunächst auf entsprechenden Papierbögen dokumentiert (siehe Anhang). Alle Papierbögen werden dabei als Original im zentrameigenen Studienordner (ISF) abgeheftet. Bis auf die Übersichtstabelle der Studienteilnehmer (die nicht anonym ist, siehe Anhang A2.3 QuickSF_2.0_Screeningliste) gehen alle Papierdokumente als Kopie in das koordinierende Studienzentrum und werden dort elektronisch erfasst. Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen werden anonymisiert kopiert und mit der Patienten-ID versehen im ISF abgelegt. Die bei der Applikation entstehenden Videos werden unter Verwendung der Patienten-ID (QUICKSF_Patienten-ID_Datum.mp4 (Dateiendung kann variieren)) auf einem separaten Massenspeicherstick abgespeichert und nach Ende der Studie an das CPCS zur Datenauswertung übermittelt.

10.3. Prüfarztordner (ISF) und Trial Master File

Persönliche Daten wie Name und Geburtsdatum des Patienten werden nur auf der Screeningliste und der Einwilligungserklärung erfasst. Alle patientenbezogenen Daten werden zentrenspezifisch im Prüfarztordner (ISF) abgelegt und können dort nur von den jeweiligen Prüfarzten, vom LKP selbst oder von ihm eingesetzten Monitoren, vom Sponsor ernannten Auditoren oder von externen Inspektoren (Regierungsbehörden, Bundesoberbehörde) eingesehen werden.

Alle Unterlagen, die zur Studiendurchführung und Datenerfassung benötigt werden, sind anonym und lediglich mit der Patienten-ID versehen. Sie werden ebenfalls im ISF-Ordner abgelegt und gehen zusätzlich als Kopie an das koordinierende Studienzentrum (CPCS Tübingen) zur Datenverarbeitung.

Alle Dokumente, die der Studienorganisation dienen, werden im Trial Master File abgelegt. Letztgenannter wird sich lediglich im koordinierenden Studienzentrum „Zentrum für Pädiatrische Klinische Studien" (CPCS) befinden und kann dort vom Sponsor eingesehen werden.

11. Statistik und Auswertung

11.1. Fallzahlschätzung

Um die Sicherheit der Behandlung orientierend zu beurteilen, erste klinische Erfahrungen mit der Applikationshilfe zu gewinnen und eine Datengrundlage für eine spätere Phase III Studie zu schaffen, wird davon ausgegangen dass ein Patientenkollektiv von 20 Patienten ausreichend ist.

11.2. Datenanalyse

11.2.1. Primärer Endpunkt

Das primäre Zielkriterium ist die erfolgreiche Anwendung der Applikationshilfe QuickSF. Sie wird gemessen anhand des Anteils der eingeschlossenen Kinder mit korrekter Lage der Sonde, wie unter *“Primäres Ziel“* definiert, und inkl. 95% Konfidenzintervall angegeben.

11.2.2. Sekundäre Endpunkte

- Zeitdauer der Surfactantapplikation, dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung.
- Auftreten mindestens einer der folgenden Komplikationen: Sauerstoffsättigungsabfälle (<80% SpO₂), Bradykardie (<80/Min.), Tachykardie (>200/Min.), Husten, Würgen, Air Leak Syndrom, Laryngospasmus; dargestellt als Rate und 95%-Konfidenzintervall
- Keimbepflanzung der Sondenspitze im Vergleich zur Rachenflora des Kindes: dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung

11.2.3. Sicherheitsparameter

Als Sicherheitsparameter werden alle unerwünschten Ereignisse, sowie die Anzahl der Einstellversuche dargestellt.

11.2.4. Fehlende Werte

Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Bei mehr als 20% fehlenden Werten bezüglich eines Endpunktes, muss von einer Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden. Daher erfolgt dann keine Auswertung.

11.3. Auswertungspopulationen

Alle Auswertungen basieren auf der ITT-Population. Die ITT-Population besteht aus allen eingeschlossenen Patienten. Die Auswertung der Studie erfolgt deskriptiv und rein hypothesengenerierend.

Zusätzlich wird folgende Auswertungspopulation definiert:

Sicherheitspopulation: sie entspricht in dieser Studie der IIT Population und besteht aus allen eingeschlossenen Patienten.

11.4. Sicherheitsauswertung

Nicht zutreffend, da Studie nach Berufsordnung.

11.5. Zwischenauswertung

Nicht zutreffend

11.6. Endauswertung

Die Endauswertung erfolgt, sobald alle Patienten die Studie durchlaufen haben.

Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden tabelliert. Numerische Werte werden mit Hilfe statistischer Kenngrößen dargestellt, kategoriale Daten als absolute und relative Häufigkeiten.

11.7. Abschlussbericht

Nach GCP-Verordnung §13(8) informiert der Sponsorenvertreter die Ethikkommission und die zuständige Bundesbehörde innerhalb von 90 Tagen über die Beendigung der klinischen Prüfung (Schließen der Datenbank)

Ebenso übermittelt er nach GCP-Verordnung §13(9) der Ethikkommission und der zuständigen Bundesbehörde innerhalb eines Jahres nach Abschluss der klinischen Prüfung einen Bericht über die klinische Prüfung, der alle wesentlichen Ergebnisse der Prüfung abdeckt.

12. Ethische Belange, Datenschutz, Qualitätsmanagement, Patientenversicherung

12.1. ICH/GCP Leitlinien, Deklaration von Helsinki, gesetzliche Vorgaben

Da es sich bei der Applikationshilfe QuickSF um ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt handeln wird, das im Rahmen dieser Studie in seiner vorgesehenen Anwendung eingesetzt wird, entfällt gemäß §23b des MPG eine Genehmigungspflicht durch die Bundesoberbehörde.

Gemäß Berufsordnung für Ärzte erfolgt eine Beratung der Studie durch die zuständigen Ethikkommissionen vor Einschluss des ersten Patienten.

LKP und Sponsor legen dennoch fest, dass alle, auf diese Studie anwendbaren Aspekte der Deklaration von Helsinki sowie der Good Clinical Practice (GCP) in dieser Studie in ihrer derzeit gültigen Fassung Anwendung finden.

12.2. Begutachtung des Studienprotokolls durch die zuständige Ethikkommission

Das Studienprotokoll wird den Ethikkommissionen, welche für den LKP und die Prüfer zuständig sind, zur Beratung vorgelegt.

12.3. Handhabung von Protokollergänzungen /-änderungen

Um vergleichbare Bedingungen und fehlerlose Datenauswertung sicher zu stellen, sind Änderungen am Studienprotokoll nicht vorgesehen. In notwendigen Ausnahmefällen müssen Änderungen und Ergänzungen an diesem Studienprotokoll den zuständigen Ethikkommissionen zur Beratung vorgelegt werden.

Änderungen am Studienprotokoll (Admendments) müssen begründet und von einer autorisierten Person unterschrieben sein. Die Admendments werden damit Teil des Studienprotokolls. Substantielle Änderungen, besonders solche, welche die Gesundheitsinteressen des Patienten berühren, bedürfen einer erneuten Beratung durch die Ethikkommission.

12.4. Ethische Auflagen verbunden mit der Studie

12.4.1. Rechtfertigung für eine Studie in einer Hochrisikopopulation

Da das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen spezifisch nur bei Frühgeborenen vorkommt und die Applikationshilfe QuickSF von seiner Größe und seinen Eigenschaften spezifisch für dieses

Patientenkollektiv entwickelt wurde, kann eine Machbarkeitsstudie auch nur bei diesem Patientenkollektiv durchgeführt werden.

12.4.2. Belastung durch auf Grund der Studie notwendigen Untersuchungen

Da die Applikationshilfe im bisherigen Verfahren nur einen instrumentellen Teil ersetzt und die Nachbeobachtungsphase lediglich aus Vitalparametern des Standardmonitorings, Parametern der Geräteeinstellung und lediglich bei Auftreten von Komplikationen aus zusätzlichen Untersuchungen (die auch bei Auftreten unter der Standardbehandlung notwendig wären) besteht. Entstehen dem Patienten keine relevanten zusätzlichen Belastungen durch die Studienteilnahme.

12.4.3. Nutzen/Risiko-Abwägung

Dieser Punkt wurde bereits im Kapitel Sicherheit beschrieben (siehe 9.2 Nutzen/Risiko-Abwägung)

12.4.4. Patient/Elterninformation / Zustimmung / Einwilligung

Siehe hierzu die entsprechenden Dokumente im Anhang.

12.5. Datenschutzerklärung

Eine vom Patienten oder dessen gesetzlichen Vertreter unterschriebene Datenschutzerklärung, welche die Verwendung und pseudonymisierte Weitergabe von Studiendaten erlaubt, muss vor Einschluss in die Studie vorliegen. Der Patient oder dessen gesetzlicher Vertreter muss der Verwendung seiner Daten im Rahmen der Studie zustimmen.

Nur Studienpersonal, das der ärztlichen Schweigepflicht unterliegt hat Zugriff zu den pseudonymisierten persönlichen Daten. Die Projektleiter vor Ort müssen sicherstellen, dass nur Studienpersonal, welches der ärztlichen Schweigepflicht unterliegt, Zugang zu den Patientendaten einschließlich der Patientenidentifikationsliste und Untersuchungsliste hat, welche vor Ort im Prüfarztordner aufbewahrt werden.

Die Elterninformation klärt darüber auf, dass für Datenüberprüfungszwecke autorisierte Vertreter des Universitätsklinikums Tübingen (der Sponsor), die Aufsichtsbehörden, das zuständige Ethikkomitee oder die Ethikkommission direkten Zugang zu Teilen medizinischer

Aufzeichnungen der Studie einschließlich der Krankheitsgeschichte haben sollte. Nur Kinder deren Eltern oder Erziehungsberechtigten den Prüfungen nach den aktuellen gesetzlichen Bestimmungen zustimmen, werden in die Studie einbezogen.

Die Eltern werden darüber hinaus informiert, dass nach geltendem Recht die Zustimmung zum Gebrauch gesammelter Daten unter bestimmten Voraussetzungen unwiderruflich ist, siehe hierzu (Kapitel 10.1). Dies könnte sein: a) zur Überprüfung der Wirksamkeit b) zum Schutz der Patienteninteressen.

12.6. Patientenidentifikationsliste

Dokumentation von Studienpatienten in der Papier-CRF und dem ISF

In den Papier-CRFs werden die Patienten pseudonymisiert mit Patientennummern geführt. Eine Identifikation ist nur über die Patientenidentifikationsliste möglich. Diese verbleibt beim Prüfarzt im Prüfzentrumsordner (ISF).

Dokumentation von gescreenten Patienten, welche nicht in die Studie eingeschlossen werden

Alle gescreenten Patienten basierend auf den Einschlusskriterien (aufgelistet in Kapitel 5.2) werden in der Datenbank dokumentiert und eine Screeningliste im Prüfarztordner (ISF) in pseudonomisierter Form mit eingeschränkten Angaben zu auftretenden und fehlenden Ein- und Ausschlusskriterien bzw. anderen Gründen die zum Nichteinschluss führten, abgelegt.

Solch eine Dokumentation ist erforderlich um eine komplette Dokumentation des Prozessablaufs nach den internationalen anerkannten CONSORT Kriterien zu ermöglichen.

12.7. Monitoring, Inspektionen

Die Monitoring der Studie erfolgt durch das CPCS

Das zentrale Monitoring der elektronischen CRFs wird vom Center for Pediatric Clinical Studies sichergestellt. Dieses ist ISO9001:2008 zertifiziert.

Monitored werden primär die Patientensicherheit sowie die Qualitätssicherung von medizinischen Produkten. Die Zentren werden in regelmäßigen Abständen von den Monitoren besucht. In Übereinstimmung mit den Gesetzen zum Datenschutz müssen Prüfarztordner, die Dokumentationsbögen und die Originalkrankenakten dem Monitor zugänglich gemacht werden. Die Prüfarzte diskutieren den Fortgang der Studie mit dem Monitor in angemessener Form. Die Studienzentren, die Einrichtungen, die Labore und alle Daten (einschließlich der Rohdaten) und

Datendokumentationsbögen müssen immer für Inspektionen durch eine Behörde zugänglich sein.

12.8. Versicherung

Da es sich bei der Applikationshilfe QuickSF um ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt handeln wird, wird deren Anwendung durch ärztliches Personal im Rahmen der Zulassung über die Haftpflichtversicherung der jeweiligen Prüfzentren abgedeckt. Eine zusätzliche Patientenversicherung ist momentan nicht vorgesehen.

12.9. Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

Herr Christian Maiwald (LKP) hat als Erfinder der Applikationshilfe QuickSF eine finanzielle Beteiligung am Verkauf der Endprodukte durch die Firma Murrplastik. Im Rahmen dieser Studie verpflichtet sich der LKP jedoch, keine in dieser Studie untersuchte Behandlung an Studienteilnehmern selbst durchzuführen. Er wird die gewonnenen Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den anderen Autoren veröffentlichen.

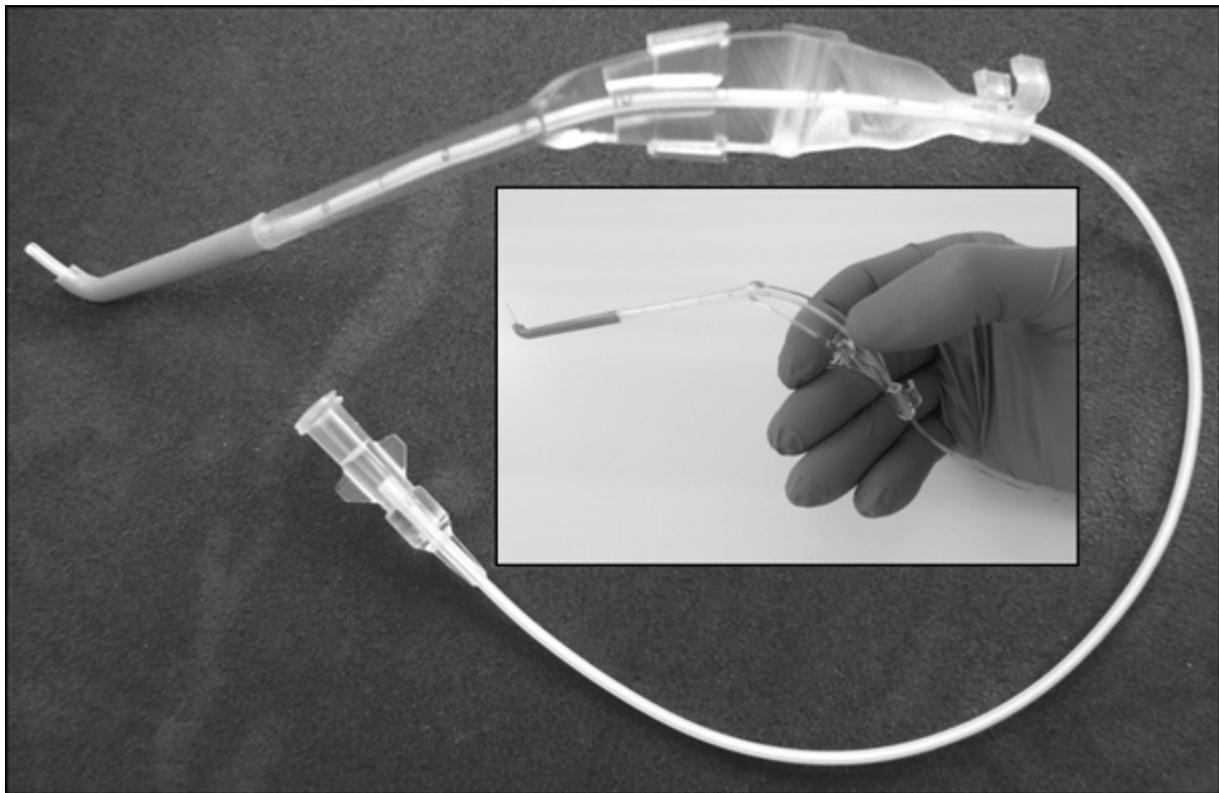
Alle Weiteren, an der Datengewinnung beteiligten Personen und bis zur Erreichung der Endergebnisse der Datenverarbeitung beteiligten Personen dieser Studie, bestätigen, dass sie keine finanzielle Beteiligung, die es auszuschließen gilt, haben.

13. References

1. Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics*. 1999;103(5 Pt 1):961-7.
2. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2004;113(6):e560-3.
3. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *The New England journal of medicine*. 2008;358(7):700-8.
4. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskrift for laeger*. 1992;154(31):2136-9.
5. Cherif A, Hachani C, Khrouf N. Risk factors of the failure of surfactant treatment by transient intubation during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *American journal of perinatology*. 2008;25(10):647-52.
6. Kribs A. How best to administer surfactant to VLBW infants? *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2011;96(4):F238-40.
7. Kribs A, Pillekamp F, Hunseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age ≤ 27 weeks). *Paediatric anaesthesia*. 2007;17(4):364-9.
8. Kribs A, Hartel C, Kattner E, Vochem M, Kuster H, Moller J, et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin Padiatr*. 2010;222(1):13-7.
9. Gopel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9803):1627-34.
10. Aly H, Badawy M, Tomerak RH, El-Kholy AA, Hamed AS. Tracheal colonization in preterm infants supported with nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2012;54(3):356-60.
11. Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. An open label, pilot study of Aerosurf(R) combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*. 2010;23(5):303-9.
12. Latini G, De Felice C, Presta G, Rosati E, Vacca P. Minimal handling and bronchopulmonary dysplasia in extremely low-birth-weight infants. *European journal of pediatrics*. 2003;162(4):227-9.
13. Maiwald CA, Neuberger P, Vochem M, Poets C. QuickSF: A New Technique in Surfactant Administration. *Neonatology*. 2016;111(3):211-3.

14. Abbildungen

Abb1. Applikationshilfe QuickSF



Source: Murrplastik - Medizintechnik GmbH

Abb2. Silverman-Scoring for respiratory distress

	Upper chest	Lower chest	Xiphoid retraction	Nares dilation	Expiratory grunt
Grade 0	 Synchronized	 No retraction	 None	 None	 None
Grade 1	 Lag on inspiration	 Just visible	 Just visible	 Minimal	 Stethoscope only
Grade 2	 See-saw	 Marked	 Marked	 Marked	 Naked ear

Source: Pediatrics, vol. 17, Pg 1-6 (1956) AAP

15. Anhang

A1 Allgemeine Bestimmungen, Zustimmungen, Organisatorische Verfahren

A1.1 Vorlage für Studienstellenverträge

- folgt

A1.2 Abschlussbericht

Der Abschlussbericht wird innerhalb von 90 Tagen nach Beendigung der Studie durch den Leiter der klinischen Prüfung erstellt und an die Ethikkommission geschickt. Außerdem publiziert der LKP die Studienergebnisse so zeitnah wie möglich.

A1.3 Registrierung der Studie

Die Studie wird im nationalen Register des DRKS (Deutsches Register klinischer Studien) registriert.

A1.4 Publikationen

Publikationen werden von den Studienautoren geschrieben.

A1.5 Finanzierung

Die Studie wird durch den Sponsor finanziert.

A2 Patienteninformation, Einverständniserklärung, Datenschutzerklärung

A2.1 QuickSF_1.1_Aufklärungsbogen-Sorgeberechtigte

A2.2 QuickSF_1.2_Einverständniserklärung

A2.3 QuickSF_2.0_Screeningliste

A2.4 QuickSF_2.1_Aufnahmeprotokoll

A2.5 QuickSF_3.1_Applikationsprotokoll

A2.6 QuickSF_3.2_Nachsorgeprotokoll

A2.8 QuickSF_4.1_Dokumentation unerwünschter Ereignisse

A2.9 QuickSF_4.2_Dokumentation schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

A3 Datenblätter zu verwendeten Materialien der Applikationshilfe

Aufklärungsbogen für Sorgeberechtigte zur Teilnahme an der klinischen Prüfung

feasibility study - QuickSF

Machbarkeitsprüfung zur Testung der Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF in der nicht invasiven und CPAP unterstützten Applikation von Surfactant bei kleinen Frühgeborenen.

Eine bizenrische, einarmige, prospektive Pilotstudie (Machbarkeitsstudie) eines bereits CE-zertifizierten Prüfproduktes

Sehr geehrte Eltern!

Wir laden Sie ein, mit Ihrem Kind an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

Diese Studie, die Patienteninformation und Einverständniserklärung wurden von der zuständigen Ethikkommission geprüft und eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der Studie?

Seit 25 Jahren ist in der Behandlung des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen die Verabreichung von Surfactant in die Lunge gängige Praxis. Zur dessen Verabreichung wurden verschiedene technische Methoden entwickelt. In dieser Studie wollen wir eine neu entwickelte Methode testen und herausfinden, ob sie die Gabe von Surfactant und damit die Behandlung des Atemnotsyndroms vereinfachen kann.

2. Was ist Surfactant? Weshalb braucht das mein Kind?

Surfactant ist ein körpereigener Stoff, der in der Lunge die Oberflächenspannung in den kleinsten Verästelungen (Lungenbläschen und Bronchioli) senkt. Hierzu wird es in spezialisierten Körperzellen (Pneumozyten Typ II) aus Eiweißen und Fetten ab der 22. Schwangerschaftswoche (SSW) gebildet und erreicht seine normale (physiologische) Konzentration etwa in der 36. SSW. Kommt Ihr Kind vor der 36. SSW zur Welt, ist die Konzentration des Surfactants eventuell noch nicht ausreichend hoch und die Oberflächenspannung in den Alveolen dadurch nicht ausreichend gesenkt. Dies kann zu einer gesteigerten Steifigkeit der Lunge führen, was Ihrem Kind die Atemfähigkeit erschwert. Das Medikament Surfactant wird aus tierischen Lungen gewonnen und wird Ihrem Kind direkt in die Luftröhre verabreicht. Die nachfolgenden Atemzüge sorgen anschließend für eine ausreichende Verteilung in den Alveolen und somit für eine Senkung der Oberflächenspannung.

3. Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es hierfür?

Wenn Ihr Kind nicht mittels eines Tubus beatmet werden muss, sondern lediglich eine Atemunterstützung mittels CPAP erhält, besteht bei den bisherigen Techniken der Surfactantgabe immer die Notwendigkeit, dass eine Sonde in die Luftröhre der erkrankten Kinder eingelegt werden muss. Über diese Sonde wird der Surfactant dann als Einmalgabe verabreicht. Die bisherigen Techniken unterscheiden sich nun in der Art der Sonde, die verwendet wird, und in der Methode, wie diese Ihren Zielort erreicht.

In der Klinik, in der Sie entbunden haben, wird momentan die Methode nach Frau Dr. Kribs aus Köln angewandt. Details zu dieser Technik finden Sie unter Punkt 5.

4. Was ist CPAP?

CPAP bedeutet *“Continuous Positive Airway Pressure“*, also *kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck*. Sie stellt eine Form der Atemhilfe dar, bei der in der Lunge Ihres Kindes ein kontinuierlicher, positiver Überdruck herrscht.

Dies wird verwendet, um bei der noch unreifen Lunge Ihres Kindes,

- ein Verkleben der kleinen Lungenästchen zu vermeiden. Dies führt wiederum zu einer Vergrößerung der Gasaustauschfläche und Ihr Kind bekommt somit mit weniger Aufwand mehr Sauerstoff in sein Blut.
- die Einatmung zu erleichtern. Die noch recht steife Lunge der Frühgeborenen bereitet den Kindern oft Schwierigkeiten bei der Einatmung. Durch den kontinuierlichen Überdruck wird die Lunge leichter gedehnt und erleichtert Ihrem Kind somit die Atmung.

Ihr Kind reguliert Atemfrequenz und Atemtiefe hierbei selbstständig und lediglich bei unzureichender Atmung können zusätzliche Atemhübe vom Gerät vorgegeben werden.

5. Was ist die Methode nach Kribs?

In der bereits getesteten Methode nach Frau Dr. Kribs wird die oben genannte Sonde zunächst über die Nase in den Rachen Ihres Kindes vorgeschoben. Mit Hilfe eines Kehlkopfspiegels (Laryngoskops) wird anschließend der Kehlkopf Ihres Kindes so eingestellt, dass man durch den Mund eine freie Sicht auf den Kehlkopf und die dahinter liegende Luftröhre erhält. Die im Rachenraum liegende Sonde wird nun mit der Hilfe einer Zange (sog. Magill-Zange) in die Luftröhre vorgeschoben. Danach wird die Magill-Zange beiseitegelegt und der Mund des Kindes geschlossen, um über die liegende Sonde den Surfactant einzuführen. Nach erfolgter Medikamentenapplikation wird die Sonde wieder herausgezogen.

6. Was ist die Methode nach Neuberger/Maiwald ?

In der neuen Methode, die vom leitenden Oberarzt der Neonatologie des Olgahospitals Stuttgart und Herrn Maiwald aus der Neonatologie des Uniklinikums Tübingen entwickelt wurde, wird die oben genannte Sonde mittels einer Einführungshilfe (Applikationshilfe) durch die Mundhöhle geführt. Mit Hilfe des Kehlkopfspiegels (Laryngoskops) wird dann ebenfalls der Kehlkopf Ihres Kindes so eingestellt, dass man eine freie Sicht auf den Kehlkopf und die dahinter liegende Luftröhre erhält. Die Applikationshilfe wird dann durch den Mund soweit vorgeführt, dass sie kurz vor dem Kehlkopf zum Liegen kommt. Die Sonde wird dann über die Führung direkt in die Luftröhre vorgeschoben. Eine zusätzliche Zange wird hierzu nicht benötigt. Nach Applikation des Surfactants werden Sonde und Applikationshilfe wieder entfernt.

7. Welche Vorteile soll die neue Methode bringen?

Durch die Anwendung der Applikationshilfe erwarten wir mehrere positive Aspekte für das Frühgeborene.

- Zum einen erhoffen wir durch die Applikationshilfe eine vereinfachte und schnellere Zufuhr des Surfactants, was im Endeffekt weniger Belastung für Ihr Kind bedeuten würde.
- Des Weiteren soll die neue Methode, durch die Kunststoffführung, eine weichteilschonendere Behandlung darstellen und somit zu weniger Verletzungen/Irritationen im Rachen Ihres Kindes führen.
- Zusätzlich kann durch die keimfreie Führung des Katheters durch den Mund-/Rachenraum ein zusätzlicher Vorteil für Ihr Kind entstehen.

8. Hat die neue Methode auch Nachteile? Gibt es Risiken?

Da die neue Methode bisher noch nicht an Frühgeborenen getestet wurde, können eventuell auftretende Komplikationen nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Allerdings zeigte die Methode an einer Baby-Übungspuppe bisher keinerlei Nachteile gegenüber der bisherigen Methode.

9. Was wird getan, wenn die neue Methode nicht funktioniert?

Sollten sich während der Behandlung Komplikationen einstellen, die durch die Methode bedingt sind, ist es dem Arzt jederzeit erlaubt, das Manöver abubrechen und zu der ihm vertrauten Methode zurückzukehren. Dies soll gewährleisten, dass Ihrem Kind durch die Testung der neuen Methode kein Nachteil entsteht. Es wird das benötigte Medikament also auf jeden Fall erhalten.

10. Wie wird die klinische Prüfung durchgeführt?

Diese Studie wird bizenitrisch durchgeführt, also in den beiden neonatologischen Zentren des Universitätsklinikums Tübingen und des Klinikums Stuttgart (Olgahospital) durchgeführt. Insgesamt werden 20 Behandlungen (Applikationen) bei Frühgeborenen über der 27. Schwangerschaftswoche untersucht.

Die Teilnahme an der Studie beläuft sich lediglich auf die Applikation des Surfactants und einer Nachbeobachtungsphase von 48h und endet danach. Eine zweite Studienteilnahme, falls eine wiederholte Surfactantgabe notwendig werden sollte, ist nicht möglich.

Es wird nur die neue Methode mit der Applikationshilfe QuickSF getestet. Kommt es während der Applikation zu Komplikationen, obliegt es dem Arzt die neue Behandlung abubrechen und mit der bisherigen Methode fortzufahren.

Zur Einführung der Sonde in die Luftröhre Ihres Kindes wird ein Kehlkopfspiegel (Laryngoskop) verwendet, dessen Spitze mit einer Videokamera ausgestattet ist. Die damit aufgezeichneten Videos werden jedoch nur zu Auswertungszwecken durch die Studienärzte und pseudonymisiert (d.h. verschlüsselt, ohne Name oder Geburtsdatum Ihres Kindes) gespeichert. Es wird zu keiner Zeit eine Weitergabe oder ein öffentliches zur Schau stellen der Videos geben.

11. Habe ich / mein Kind Nachteile bei einer Teilnahme an der Studie?

Ihnen und Ihrem Kind entstehen durch die Teilnahme an der Studie keinerlei Nachteile. Die Notwendigkeit zur Surfactantgabe wird unabhängig von dieser Studie gestellt. Sollten sich während der Applikation Komplikationen einstellen, die durch die Methode bedingt sind, ist es dem Arzt jederzeit erlaubt, das Manöver abubrechen und zu der ihm vertrauten Methode zurückzukehren.

12. Versicherung

Da es sich bei der zu testenden Applikationshilfe um ein bereits zugelassenes Medizinprodukt handelt, wird die Behandlung über die übliche Haftpflichtversicherung des Krankenhauses abgedeckt.

13. Wann wird die klinische Prüfung vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Prüfung ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch

irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Prüfarzt wird sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Prüfarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a) Ihr Kind entspricht den Erfordernissen der klinischen Prüfung nicht / nicht mehr (z.B. u.a. weil keine medizinische Notwendigkeit zur Surfactantgabe (mehr) besteht)
- b) Ihr behandelnder Arzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht in Ihrem Interesse ist.
- c) Der Hersteller der Applikationshilfe oder ein für die Sicherheit der Studie eingerichtetes Expertengremium trifft die Entscheidung, die gesamte klinische Prüfung abzubrechen.

14. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?

Personenbezogene Daten dürfen im Rahmen der klinischen Prüfung nur mit ausdrücklicher Zustimmung des Betroffenen verwendet werden.

Im Regelfall haben nur der Prüfer und dessen Mitarbeiter sowie die Mitarbeiter in- und ausländischer Gesundheitsbehörden, an welche die Daten übermittelt wurden, Zugang zu diesen personenbezogenen Daten. Alle Personen, die aufgrund ihrer beruflichen Tätigkeit Zugang zu diesen Daten haben, sind – unbeschadet anderer gesetzlicher Verschwiegenheitspflichten – gemäß § 15 DSGVO an das Datengeheimnis gebunden.

Bei klinischen Prüfungen bei denen Industriepartner beteiligt sind, werden die Daten grundsätzlich nur in anonymisierter Form weitergegeben.

Die Übermittlung der Daten im In- und Ausland erfolgt im Übrigen ausschließlich zu statistischen Zwecken und in anonymisierter Form. Alle fälligen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung erfolgen ebenfalls in anonymisierter Form.

Auch wenn Sie ohne Zwang und in Kenntnis der Sachlage für den konkreten Fall, der Verwendung Ihrer personenbezogenen Daten im Rahmen der klinischen Prüfung: „*Machbarkeitsprüfung zur Testung der Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF in der nicht invasiven und CPAP unterstützten Applikation von Surfactant bei kleinen Frühgeborenen (feasibility study – QuickSF)*“, zugestimmt haben, steht Ihnen die Möglichkeit offen, diese Zustimmung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für Ihre (bzw. die ihres Kindes) medizinische Betreuung zu widerrufen. Dieser Widerruf bewirkt die Unzulässigkeit der weiteren Verwendung Ihrer personenbezogenen Daten. Der Widerruf wird im Regelfall mit Ihrem Ausscheiden aus der Studie verbunden sein. Auf die gesetzlichen Regelungen, insbesondere auf §§ 46, 47 AMG und der sich hieraus ergebenden Pflichten zur Aufbewahrung, Dokumentation und der Pflicht, bestimmte Daten zugänglich zu machen, wird jedoch ausdrücklich verwiesen.

15. Entstehen für die Teilnehmer Kosten?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

16. Möglichkeiten zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gerne zur Verfügung.

17. Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Name der Eltern (gesetzliche Vertreter) in Druckbuchstaben (Mutter / Vater)

Ich/Wir erkläre/n mich/uns hiermit bereit, mit unserem Kind an der klinischen Prüfung (feasibility study - QuickSF) teilzunehmen.

Ich/Wir wurde/n ausführlich und verständlich über die Surfactantapplikation, mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung, die bestehende Versicherung sowie die sich für mich/uns daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt. Ich/Wir haben darüber hinaus den Text der Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir/uns vom Prüfarzt oder einer seiner Mitarbeiter/innen verständlich und genügend beantwortet. Ich/Wir hatte/n ausreichend Zeit, mich/uns zu entscheiden und habe/n zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich/Wir behalte/n mir/uns jedoch das Recht vor, die freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass daraus Nachteile für die weitere medizinische Betreuung entstehen.

Nach der datenschutzrechtlichen Aufklärung erteile/n ich/wir meine/unsere ausdrückliche Zustimmung, dass die personenbezogenen Daten im Rahmen der Studie - *Machbarkeitsprüfung zur Testung der Anwendbarkeit der Applikationshilfe QuickSF in der nicht invasiven und CPAP unterstützten Applikation von Surfactant bei kleinen Frühgeborenen (feasibility study – QuickSF)* - zu dem eingangs angeführten Studienzweck vom Gesamtleiter der Studie und dessen Mitarbeitern verarbeitet und, soweit erforderlich, an in- und ausländische Gesundheitsbehörden weitergegeben werden dürfen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Den Aufklärungsbogen-Sorgeberechtigte und eine Kopie der Einwilligungserklärung habe/n ich/wir erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

Ich/Wir gebe/n hiermit freiwillig die Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie.

Ort, Datum, Unterschrift Mutter

Ort, Datum, Unterschrift Vater oder andere
sorgeberechtigte Person

Ort, Datum, Unterschrift des verantwortlichen Arztes

feasibility study - QuickSF

Screeningliste

Alle Patienten die die Einschlusskriterien erfüllen! Diese Liste verbleibt im ISF Ordner und geht nicht an das koordinierende Studienzentrum!

Fortlaufende Nummer	<u>Tag des Screenings</u>	<u>Ergebnis des Screenings</u>
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Einschluss: fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ Ausschluss wegen: <ul style="list-style-type: none"> o fehlende Einwilligung o Fehlbildungssyndrom o SF-Gabe mit Intubation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Einschluss: fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ Ausschluss wegen: <ul style="list-style-type: none"> o fehlende Einwilligung o Fehlbildungssyndrom o SF-Gabe mit Intubation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Einschluss: fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ Ausschluss wegen: <ul style="list-style-type: none"> o fehlende Einwilligung o Fehlbildungssyndrom o SF-Gabe mit Intubation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Einschluss: fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ Ausschluss wegen: <ul style="list-style-type: none"> o fehlende Einwilligung o Fehlbildungssyndrom o SF-Gabe mit Intubation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Einschluss: fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ Ausschluss wegen: <ul style="list-style-type: none"> o fehlende Einwilligung o Fehlbildungssyndrom o SF-Gabe mit Intubation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Einschluss: fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ Ausschluss wegen: <ul style="list-style-type: none"> o fehlende Einwilligung o Fehlbildungssyndrom o SF-Gabe mit Intubation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Einschluss: fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ Ausschluss wegen: <ul style="list-style-type: none"> o fehlende Einwilligung o Fehlbildungssyndrom o SF-Gabe mit Intubation

		<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Einschluss:</u> fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ <u>Ausschluss wegen:</u> o fehlende Einwilligung o SF-Gabe mit Intubation o Fehlbildungssyndrom
		<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Einschluss:</u> fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ <u>Ausschluss wegen:</u> o fehlende Einwilligung o SF-Gabe mit Intubation o Fehlbildungssyndrom
		<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Einschluss:</u> fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ <u>Ausschluss wegen:</u> o fehlende Einwilligung o SF-Gabe mit Intubation o Fehlbildungssyndrom
		<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Einschluss:</u> fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ <u>Ausschluss wegen:</u> o fehlende Einwilligung o SF-Gabe mit Intubation o Fehlbildungssyndrom
		<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Einschluss:</u> fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ <u>Ausschluss wegen:</u> o fehlende Einwilligung o SF-Gabe mit Intubation o Fehlbildungssyndrom
		<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Einschluss:</u> fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ <u>Ausschluss wegen:</u> o fehlende Einwilligung o SF-Gabe mit Intubation o Fehlbildungssyndrom
		<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Einschluss:</u> fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ <u>Ausschluss wegen:</u> o fehlende Einwilligung o SF-Gabe mit Intubation o Fehlbildungssyndrom
		<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Einschluss:</u> fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ <u>Ausschluss wegen:</u> o fehlende Einwilligung o SF-Gabe mit Intubation o Fehlbildungssyndrom
		<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Einschluss:</u> fortlaufende zentrenspezifische Patienten-ID: _____ ○ <u>Ausschluss wegen:</u> o fehlende Einwilligung o SF-Gabe mit Intubation o Fehlbildungssyndrom

Aufnahmeprotokoll					feasibility study - QuickSF																										
Zentrum:	<input type="radio"/> Tübingen <input type="radio"/> Stuttgart	1		Patienten-Nr.																											
		2		(2-stellig, fortlaufend in Zentrum, <u>nicht</u> Screening-Nr!)	Datum					/	Uhrzeit																				
Patienten-ID:			-							.						.	1	7	/						:						Uhr

Patientendaten:

Gestationsalter
bei Geburt:

+ /7 SSW

Geburtsgewicht: g

Einschlusskriterien &

Ausschlusskriterien:

- es besteht (der V.a.) ein Atemnotsyndrom ja nein
- medizinisch wird der Bedarf einer Surfactantapplikation gerechtfertigt ja nein
- der Patient wird bei der Applikation eine Atemunterstützung mittels CPAP erhalten ja nein
- es wurde bisher kein Fehlbildungssyndrom diagnostiziert ja nein

**Einverständniserklärung
der Eltern:**

Aufklärender Arzt/Ärztin:

Aufklärung unterzeichnet am:

SF-Applikationen:

- | | | | | |
|--------------------|--|-------------------------------|--|---|
| Applikation-Nr.: 1 | Alter Kind: <input type="text"/> Tage, <input type="text"/> Std. | <input type="radio"/> QuickSF | <input type="radio"/> andere minimal-invasiv
<input type="radio"/> andere nicht minimal-invasiv | Response: <input type="radio"/> ja
<input type="radio"/> onein |
| Applikation-Nr.: 2 | Alter Kind: <input type="text"/> Tage, <input type="text"/> Std. | <input type="radio"/> QuickSF | <input type="radio"/> andere minimal-invasiv
<input type="radio"/> andere nicht minimal-invasiv | Response: <input type="radio"/> ja
<input type="radio"/> onein |
| Applikation-Nr.: 3 | Alter Kind: <input type="text"/> Tage, <input type="text"/> Std. | <input type="radio"/> QuickSF | <input type="radio"/> andere minimal-invasiv
<input type="radio"/> andere nicht minimal-invasiv | Response: <input type="radio"/> ja
<input type="radio"/> onein |
| Applikation-Nr.: 4 | Alter Kind: <input type="text"/> Tage, <input type="text"/> Std. | <input type="radio"/> QuickSF | <input type="radio"/> andere minimal-invasiv
<input type="radio"/> andere nicht minimal-invasiv | Response: <input type="radio"/> ja
<input type="radio"/> onein |

Nachsorgeprotokoll - Seite 1

feasibility study - QuickSF

Zentrum:	<input type="radio"/> Tübingen	1		Patienten-Nr.	
	<input type="radio"/> Stuttgart	2		(2-stellig, fortlaufend in Zentrum)	
Patienten-ID:				Datum / Uhrzeit	
				. . 1 7 / : Uhr	

Zeit	Atmung ¹⁾	AF:	Spontan	Maschinell	Flow	Peep	∅ - FiO ₂	∅ - HF-Baseline	∅ - pCO ₂ tpCO ₂ ²⁾	∅ - SpO ₂	RR syst. / diast.	Komplikationen ³⁾
5 min		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
10 min		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
15 min		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
20 min		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
25 min		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
30 min		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
45 min		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
1 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
2 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
3 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
4 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
5 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
6 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
7 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
8 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
9 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
10 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
11 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
12 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	

¹⁾1 - Spontan ohne Unterstützung 2 - CPAP (P=Prong, M=Maske, R=Rachentubus) 3 - Intubierte Beatmung

²⁾transkutane CO₂-Messung bitte mit * versehen

³⁾mehrere durch "/" trennen, jeweilige Anzahl bitte in Klammer; Bsp.: 1(5) / 2(3) für 5 Sättigungsabfälle und 3 Bradykardien in dieser Stunde

1 – Sättigungsabfälle

2 -Bradykardien

3 - Pneumothorax 4 - Blutungen aus Mund / Rachen

5 - Sonstige (+Bez. Unter Bemerkungen oder evtl. Rückseite)

Pflichtfelder nur bei Änderungen/zutreffen

Bemerkungen:

Nachsorgeprotokoll - Seite 2

feasibility study - QuickSF

<u>Zentrum:</u>	<input type="radio"/> Tübingen <input type="radio"/> Stuttgart	1 2		<u>Patienten-Nr.</u> (2-stellig, fortlaufend in Zentrum)	
					Datum / Uhrzeit
Patienten-ID: _____					. . 1 7 / : Uhr

Std	Atmun g ¹⁾	AF:	Spontan	Maschinell	Flow	Peep	∅ - FiO ₂	∅ - HF- Baseline	∅ - pCO ₂ tpCO ₂ ²⁾	∅ - SpO ₂	RR syst. / diast.	Komplika- tionen ³⁾
13 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
14 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
15 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
16 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
17 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
18 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
19 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
20 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
21 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
22 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
23 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
24 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
26 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
28 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
30 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
32 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
34 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
36 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
38 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
40 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
42 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
44 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
46 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	
48 h		XX	/min	/min	Ltr. /min	cm H ₂ O	%	/min	mmHg	%	/ mmHg	

¹⁾1 - Spontan ohne Unterstützung 2 - CPAP (P=Prong, M=Maske, R=Rachentubus) 3 - Intubierte Beatmung

²⁾transkutane CO₂-Messung bitte mit * versehen

³⁾mehrere durch "/" trennen, jeweilige Anzahl bitte in Klammer; Bsp.: 1(5) / 2(3) für 5 Sättigungsabfälle und 3 Bradykardien in dieser Stunde

Pflichtfelder nur bei Änderungen/zutreffen

1 – Sättigungsabfälle 2 -Bradykardien 3 - Pneumothorax 4 - Blutungen aus Mund / Rachen 5 - Sonstige (+Bez. Unter Bemerkungen oder evtl. Rückseite)

Bemerkungen:

unerwünschtes Ereignis					feasibility study - QuickSF					
Zentrum:	<input type="radio"/> Tübingen	1		Patienten-Nr.						
	<input type="radio"/> Stuttgart	2		(2-stellig, fortlaufend in Zentrum)						
Patienten-ID:		-		Datum	/			Uhrzeit		
					.	1	7	/	:	Uhr

Bei oben genanntem Patienten stellte sich

- während der Applikation
 während des Nachsorgezeitraumes

um : Uhr
um : Uhr

folgendes unerwünschtes Ereignis ein:

dies führte zu einem Manöverabbruch⁵⁾:

- Ja / Nein

Die Intensität des unerwünschten Ereignis war:

- leicht mittel schwer

War das unerwünschte Ereignis zu erwarten?:

- Nein / Ja, weil:

Besteht ein eventueller Zusammenhang mit dem Prüfprodukt?:

- Ja / Nein

Als Ursache wird folgender Grund vermutet:

Das unerwünschte Ereignis endete um:

: Uhr / fortlaufend

Das unerwünschte Ereignis konnte ohne Folgen für den Patienten abgewandt werden?:

- Ja
 Nein, folgende Folgen entstanden dabei für den Patienten:

Meldung an Leiter der Studie erfolgt (innerhalb 24h):
Zusätzlich SAE-Meldung gefaxt:

Tel: 01 76 - 63 83 53 79 Uhrzeit: :
 Fax: +49 70 71 / 29 44 71 Uhrzeit: :

Weitere Personen die das Ereignis beobachtet haben & Kontaktmöglichkeit: (Für evtl. Rückfragen)

Name in Druckbuchstaben meldender Arzt / Ärztin Unterschrift

Schweres unerwünschtes Ereignis

feasibility study - QuickSF

Zentrum:	<input type="radio"/> Tübingen	1	Patienten-Nr. (2-stellig, fortlaufend in Zentrum)
	<input type="radio"/> Stuttgart	2	
Patienten-ID:		-	

Datum		/	Uhrzeit	
	.		.	1 7 / : : Uhr

Bei oben genanntem Patienten stellte sich

- während der Applikation
 während des Nachsorgezeitraumes

um : Uhr
um : Uhr

Folgendes schweres unerwünschtes Ereignis ein:

dies führte zu einem Manöverabbruch:

- Ja / Nein

Die Intensität des unerwünschten Ereignis war:

- tödlich lebensbedrohend Invalidität zu erwarten den stationären Aufenthalt verlängernd
 vergleichbares Kriterium:

War mit dem schweren unerwünschten Ereignis zu rechnen?:

- Nein / Ja, weil:

Besteht ein eventueller Zusammenhang mit dem Prüfprodukt?:

- Ja / Nein

Als Ursache wird folgender Grund vermutet:
(evtl. relevante Vorerkrankungen)

Das unerwünschte Ereignis endete um:

: Uhr / fortlaufend

Das unerwünschte Ereignis konnte ohne Folgen für den Patienten abgewandt werden?:

- Ja
 Nein, folgende Folgen entstanden dabei für den Patienten:

Meldung an Leiter der Studie erfolgt (innerhalb 24h):
Zusätzlich SAE-Meldung gefaxt:

Tel: 01 76 - 63 83 53 79 Uhrzeit: :
 Fax: +49 70 71 / 29 44 71 Uhrzeit: :

Weitere Personen die das Ereignis beobachtet haben & Kontaktmöglichkeit: (Für evtl. Rückfragen)

Name in Druckbuchstaben meldender Arzt / Ärztin

Unterschrift



Purell RP374R

Polypropylene, Random Copolymer

Product Description

Purell RP374R is a polypropylene random copolymer. It exhibits a good transparency.

Purell RP374R is designed for empty disposable three – part syringes which are not to be supplied in the same package as the medication itself.

For regulatory information please refer to Purell RP374R Product Stewardship Bulletin (PSB).

Without exception, all potential activities for applications in the pharmaceutical, medical device, laboratory and diagnostics area have to be discussed with the relevant Technical (ADTS) and Business contacts first. To discuss a medical/pharmaceutical application please contact: your local Distributor or your local Basell contact

Product Characteristics

Status	Commercial: Active
Test Method used	ISO
Availability	Europe, North America, Asia-Pacific, Australia/NZ, Africa-Middle East, Latin America
Processing Methods	Injection Molding
Features	Random Copolymer, Ethylene Oxide Sterilisation, Medium Flow, Good Optical Properties
Typical Customer Applications	Healthcare Applications, Medical, Medical Devices, Syringes

Typical Properties	Method	Value	Unit
Physical			
Density <i>Note: 23°C</i>	ISO 1183	0.9	g/cm ³
Melt flow rate (MFR)	ISO 1133	25	g/10 min
Mechanical			
Tensile Modulus	ISO 527-1, -2	950	MPa
Tensile Stress at Yield	ISO 527-1, -2	26	MPa
Tensile Strain at Break	ISO 527-1, -2	>50	%
Tensile Strain at Yield	ISO 527-1, -2	16	%
Impact			
Notched izod impact strength (0 °C)	ISO 180	4.3	kJ/m ²
(23 °C)		6.5	kJ/m ²
Hardness			
Shore hardness (Shore D)	ISO 868	64	
Thermal			

Vicat softening temperature A/50	ISO 306	129	°C
Vicat softening temperature B/50	ISO 306	72	°C
Heat deflection temperature B	ISO 75/ASTM D 648	78	°C
Optical			
Haze	ASTM D 1003	9	%
<i>Note:</i> injection mouled 1mm disk			

Notes

Typical properties; not to be construed as specifications.

Further Information

Further Information

Purell RP374R

Conveying: Conveying equipment should be designed to prevent production and accumulation of fines and dust particles that are contained in polymer resins. These particles can under certain conditions pose an explosion hazard. We recommend the conveying system used is equipped with adequate filters, is operated and maintained that no leak develops and adequate grounding exists at all times.

Health and Safety:

The resin is manufactured to the highest standards but, special requirements apply to certain applications such as food end-use contact and direct medical use. For specific information on regulatory compliance contact your local representative.

Workers should be protected from the possibility of skin or eye contact with molten polymer. Safety glasses are suggested as a minimal precaution to prevent mechanical or thermal injury to the eyes.

Molten polymer may be degraded if it is exposed to air during any of the processing and off-line operations. The products of degradation have an unpleasant odour. In higher concentrations they may cause irritation of the mucus membranes. Fabrication areas should be ventilated to carry away fumes or vapours. Legislation on the control of emissions and pollution prevention must be observed. If the principles of sound manufacturing practice are adhered to and the place of work is well ventilated, no health hazards are involved in processing the resin.

The resin will burn when supplied with excess heat and oxygen. It should be handled and stored away from contact with direct flames and/or ignition sources. In burning the resin contributes high heat and may generate a dense black smoke. Starting fires can be extinguished by water, developed fires should be extinguished by heavy foams forming an aqueous or polymeric film. For further information about safety in handling and processing please refer to the Material Safety Data Sheet.

Storage:

The resin is packed in 25 kg bags or in bulk containers protecting it from contamination. If it is stored under adverse conditions, i. e. if there are large fluctuations in ambient temperature and the atmospheric humidity is high, moisture may condense inside the packaging. Under these circumstances, it is recommended to dry the resin before use. Unfavourable storage conditions may also intensify the resin's slight characteristic odour.

The resin is subjected to degradation by ultra-violet radiations or by high storage temperatures. Therefore the resin must be protected from direct sunlight, temperatures above 40°C and high atmospheric humidity during storage. The resin can be stored over a period of more than 6 month without significant changes in the specified properties, appropriate storage conditions provided. Higher storage temperatures reduce the storage time.

The information submitted is based on our current knowledge and experience. In view of the many factors that may affect processing and application, these data do not relieve processors of the responsibility of carrying out their own tests and experiments; neither do they imply any legally

binding assurance of certain properties or of suitability for a specific purpose. The data do not relieve the customer from his obligation to control the resin upon arrival and to complain about faults. It is the responsibility of those to whom we supply our products to ensure that any proprietary rights and existing laws and legislation are observed.

© LyondellBasell Industries Holdings, B.V. 2014

LyondellBasell markets this product through the following entities:

- Equistar Chemicals, LP
- Basell Sales & Marketing Company B.V.
- Basell Asia Pacific Limited
- Basell International Trading FZE
- LyondellBasell Australia Pty Ltd

For the contact details of the LyondellBasell company selling this product in your country, please visit <http://www.lyb.com/>.

Before using a product sold by a company of the LyondellBasell family of companies, users should make their own independent determination that the product is suitable for the intended use and can be used safely and legally.

SELLER MAKES NO WARRANTY; EXPRESS OR IMPLIED (INCLUDING ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE OR ANY WARRANTY) OTHER THAN AS SEPARATELY AGREED TO BY THE PARTIES IN A CONTRACT.

This product(s) may not be used in:

(i) any U.S. FDA Class I, Health Canada Class I, and/or European Union Class I Medical Devices, without prior notification to Seller for each specific product and application; or

(ii) the manufacture of any of the following, without prior written approval by Seller for each specific product and application: (1) U.S. FDA Class II, Health Canada Class II or Class III, and/or European Union Class II Medical Devices; (2) film, overwrap and/or product packaging that is considered a part or component of one of the aforementioned Medical Devices; (3) packaging in direct contact with a pharmaceutical active ingredient and/or dosage form that is intended for inhalation, injection, intravenous, nasal, ophthalmic (eye), digestive, or topical (skin) administration; (4) tobacco related products and applications; (5) electronic cigarettes and similar devices; and (6) pressure pipe or fittings that are considered a part or component of a nuclear reactor.

(iii) Additionally, the product(s) may not be used in: (1) U.S. FDA Class III, Health Canada Class IV, and/or European Class III Medical Devices; (2) applications involving permanent implantation into the body; (3) life-sustaining medical applications; and (4) lead, asbestos or MTBE related applications.

All references to U.S. FDA, Health Canada, and European Union regulations include another country's equivalent regulatory classification.

Users should review the applicable Material Safety Data Sheet before handling the product.

Addhere, Adflex, Adstif, Adsyl, Akoafloor, Akoalit, Alastian, Alathon, Alkylate, Amazing Chemistry, Aquamarine, Aquathene, Arctic Plus, Arctic Shield, Avant, Catalloy, Clyrell, CRP, Crystex, Dexflex, Duopac, Duoprime, Explore & Experiment, Filmex, Flexathene, Fueling the power to win, Get in touch with, Glacido, Hifax, Histif, Hostacom, Hostalen PP, Hostalen ACP, Ideal, Indure, Integrate, Koattro, LIPP, Lucalen, Luflexen, Lupolen, Lupolex, Luposim, Lupostress, Lupotech, Metocene, Microthene, Moplen, MPDIOL, Nerolex, Nexprene, Petrothene, Plexar, Polymeg, Pristene, Prodflex, Pro-fax, Punctilious, Purell, Refax, SAA100, SAA101, Sequel, Softell, Spherilene, Spheripol, Spherizone, Starflex, Stretchene, Superflex, TBAC, Tebol, T-Hydro, Toppyl, Trans4m, Tufflo, Ultrathene, Vacido and Valtec, are trademarks owned and/or used by the LyondellBasell family of companies.

Adsyl, Akoafloor, Akoalit, Alastian, Alathon, Aquamarine, Arctic Plus, Arctic Shield, Avant, CRP, Crystex, Dexflex, Duopac, Duoprime, Explore & Experiment, Filmex, Flexathene, Hifax, Hostacom, Hostalen, Ideal, Integrate, Koattro, Lucalen, Lupolen, Metocene, Microthene, Moplen, MPDIOL, Nexprene, Petrothene, Plexar, Polymeg, Pristene, Pro-fax, Punctilious, Purell, Sequel, Softell, Spheripol, Spherizone, Starflex, Tebol, T-Hydro, Toppyl, Tufflo, Ultrathene are registered in the U.S. Patent and Trademark Office.

Release Date: 17 May 2013

Note: mechanical properties were originally reported according to ISO 37. Comparison with data according ISO 527 seems to be acceptable in this case.

Service Temp Guide = -30 to +120 °C

Thermoplastic compatibility: PP

Comment: Evoprene G translucent. Baby product approved.

Although AlphaGary believes these data are accurate as of the date hereof, they are provided for informational purposes only. It cannot be assumed that these data cover all uses, applications or conditions in connection with this material. Accordingly, AlphaGary makes no warranty, expressed or implied, that the product conforms to these data. Each customer or user of AlphaGary's materials is solely responsible for determining the suitability of the material(s) selected for the intended application. Each customer or user must conduct its own studies and gain all necessary approvals and certifications as required for the intended finished product. Customer shall not copy, reverse engineer, analyze or have analyzed AlphaGary's compounds or allow others to do so.

Mechanische Werte	Wert	Einheit	Prüfnorm
ISO Daten			
Zugfestigkeit	12.3	MPa	ISO 527-1/-2
Spannung bei 100% Dehnung	5	MPa	ISO 527-1/-2
Bruchdehnung TPE	>300	%	ISO 527-1/-2
Verformungsrest unter konstanter Dehnung, 23 °C	36	%	ISO 815
Verformungsrest unter konstanter Dehnung, 70 °C	50	%	ISO 815
Verformungsrest unter konstanter Dehnung, 100 °C	68	%	ISO 815
Reißfestigkeit	55	kN/m	ISO 34-1
Shorehärte A, 3s	86	-	ISO 868

Andere Eigenschaften	Wert	Einheit	Prüfnorm
ISO Daten			
Dichte	890	kg/m ³	ISO 1183

Merkmale

Verarbeitungsmethoden

Spritzgießen

Ökologische Bewertung

Lebensmittelzulassung, Lebensmittelzulassung (FDA)

Chemikalienbeständigkeit

Ozonbeständigkeit

Haftungsausschluss

Die angegebenen Prüfwerte wurden vom Materialproduzenten ermittelt und zur Verfügung gestellt. Die Werte sind Richtwerte, keine verbindlichen Mindest- oder Höchstwerte. M-Base hat die Daten von originalen technischen Datenblättern des Produzenten übernommen. Weder ALBIS noch M-Base ist verantwortlich für die Genauigkeit der Daten und kann nicht dafür haftbar gemacht werden. Sämtliche Informationen über chemische und physikalische Eigenschaften unserer Produkte sowie die anwendungs-technische Beratung in Wort, Schrift und durch Versuche geben wir nach bestem Wissen. Sie befreien den Käufer nicht von eigenen Prüfungen und Versuchen, um die konkrete Eignung der Produkte für den beabsichtigten Einsatz festzustellen. Allein der Käufer ist für Anwendung, Verwendung und Verarbeitung der Produkte verantwortlich und hat dabei die gesetzlichen und behördlichen Vorschriften sowie etwaige Schutzrechte Dritter zu beachten.

Insbesondere sind die von ALBIS vertriebenen Produkte nicht bestimmt für Anwendungen in den folgenden Bereichen:

- Medizingeräte der Risikoklasse III gemäß EU Direktive 93/42/EEG
- Körperimplantate mit einer Verweildauer im Körper von mehr als 30 Tagen („Permanentimplantate“)
- Für die Funktion kritische Komponenten in Medizingeräten, die eine lebensunterstützende oder lebensverlängernde Funktion haben.

ALBIS liefert Produkte für medizinisch-pharmazeutische Anwendungen, die nicht in die oben genannten Kategorien fallen, erst aufgrund einer entsprechenden Mitteilung des Kunden und nach Überprüfung der vorgesehenen Anwendungen und einer Einschätzung des entsprechenden Anwendungsrisikos im Einzelfall.

Publizierter Artikel

QuickSF: A New Technique in Surfactant Administration

Christian A. Maiwald^a Patrick Neuberger^b Matthias Vochem^b
Christian Poets^a

^aDepartment of Neonatology, University Children's Hospital Tübingen, Tübingen, and

^bDepartment of Neonatology, Olgahospital Stuttgart, Stuttgart, Germany

Key Words

Surfactant · Respiratory distress syndrome · Spontaneous breathing · Less invasive surfactant application · Minimal invasive surfactant therapy

Abstract

Background: Recent studies indicate an increasing use of less invasive surfactant administration. Different techniques have been shown with distinct risks and benefits. The aim of this study was to develop a new method that simplifies this procedure. **Objectives:** An applicator was developed and tested on a manikin to make tracheal surfactant application easier and faster. **Methods:** A device for oral administration of a catheter into the trachea was developed. After refining, it was tested by 9 neonatologists on a manikin. The primary aim was device feasibility, which was defined as successful intubation within 30 s. **Results:** The first device showed success in 30 of 33 measurements (90.9%). After refinement, the final device showed successful intubation in all 27 trials (100%). **Conclusion:** The new technique was feasible in this manikin test and should be confirmed in a clinical study.

© 2016 S. Karger AG, Basel

Background

Recent studies indicate an increasing use of less invasive surfactant administration (LISA) to treat infants with respiratory distress syndrome [1–3]. Different techniques have been shown. In Germany, the most widely known LISA technique is the method developed by Kribs et al. [1]. It uses a thin endotracheal catheter (4- or 6-Fr feeding tube) and Magill forceps to apply surfactant during nasal continuous positive airway pressure (nCPAP), is easy to conduct and, especially in difficult airways, can be combined with video laryngoscopy. Two other methods, one developed by Dargaville et al. [2], who used a more rigid 16-gauge vascular catheter, the other by Kanmaz et al. [3], who used a (flexible) 5-Fr nasogastric tube, have also been reported. Both dispense with the use of Magill forceps.

However, in our clinical practice, each method displays its own pros and cons. The use of Magill forceps sometimes leads to bleeding or injures the vulnerable mucosa. A nonguided, soft catheter is also considered difficult to handle, and may result in a prolonged manipulation time and potential dislocation of the catheter during mouth closure. Rigid, straight catheters are quicker to handle, but require greater laryngoscope use for direct view of the vocal cords.

Thus, which technique is used largely depends on each neonatologist's preference. We decided to develop a new tool for catheter guidance that resolves this conflict.

Materials and Methods

We expected the new technique to fulfil the following objectives:

- 1 Use a relatively soft tracheal catheter
- 2 Allow surfactant to be safely administered without using Magill forceps
- 3 Afford a possibility to guide the tracheal catheter close to the larynx and also stabilize the catheter in place even when the mouth is closed (to minimize the loss of CPAP)
- 4 Afford a possibility of using an indirect view to the vocal cords via videolaryngoscopy

To reach these goals, we developed a plastic guide out of the dispenser of the guide wire from a central venous catheter. Using this as a handle, we found an easy way to move the tracheal catheter forward and backward by holding the device with one hand. We then bent the dispenser (in a similar way to that with Magill forceps) and combined it with a bent endotracheal tube at the tip of the guide, thus assembling our first device.

After that, a team of neonatologists with different levels of experience met to discuss and test our device on a manikin. We chose the Laerdal® Neonatal Intubation Trainer, which was the smallest and most realistic model we could find. The head circumference of the manikin is 33 cm and thus corresponds to the 50th percentile of a neonate born at 35 weeks of pregnancy [4]. All physicians had 3 trials and all of these were filmed with a digital camera (Casio EX-Z100). The online supplementary video (for all online suppl. material, see www.karger.com/doi/10.1159/000450823) was measured with Avidemux 2.6.8 v2 with a fidelity of 0.033 s. The primary aim was to test the feasibility of our device, which was defined as successful intubation of the manikin within the recommended period of 30 s [5]. To monitor the success, the catheter was pushed forward until it was seen at the end of the manikin. Finally, we interviewed the team about advantages and disadvantages.

With the data from this first trial, we refined our device with the help of a team of plastic engineers. The final device and how to use it is shown in figures 1 and 2. The operator moves the catheter by moving their thumb. After the catheter is in position, the laryngoscope is removed. The device remains in place while the mouth is being closed to maintain the CPAP. An online supplementary video is available at <https://www.karger.com/doi/10.1159/000450823>. Subsequently, we tested the device once more on the neonatal intubation trainer. The experimental setup corresponded to the first round.

Results

The first device showed success in 30 of 33 measurements (90.9%). The average intubation time with the first device was 13.5 ± 5.7 s (median 12.6 s). One trial was terminated prematurely by the examiner before the catheter tip was visible. Two physicians reported problems with

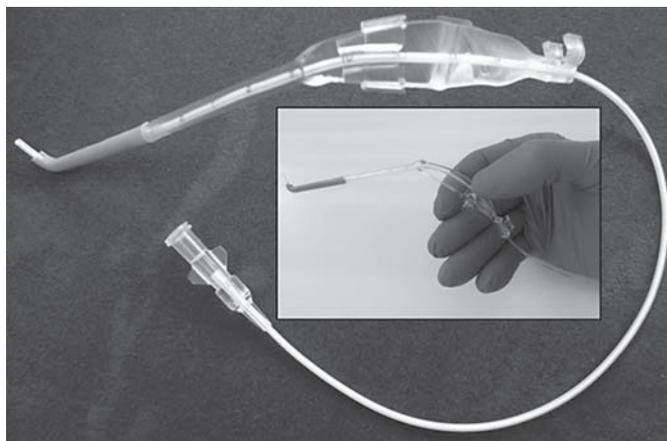


Fig. 1. Final device with preloaded soft catheter. **Inset** How to hold the device with the catheter in place.

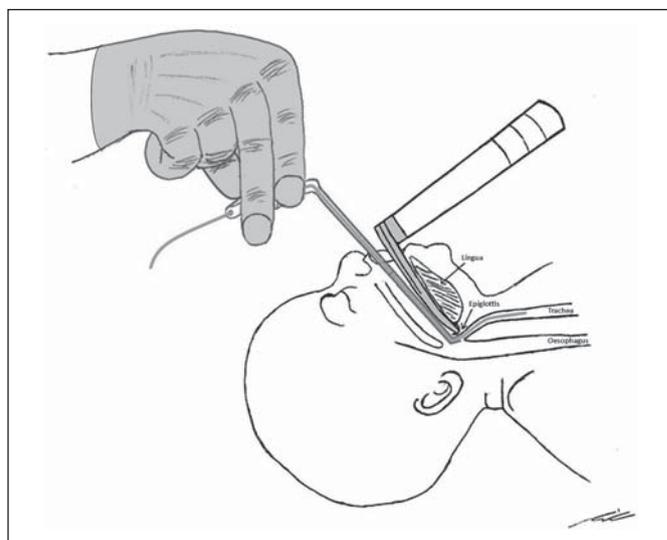


Fig. 2. Use of the device.

the handling of the device; this prolonged the time of intubation. After refinement, the final device showed successful intubation in all 27 trials (100%) and no problems were determined. The average intubation time was shortened to 11.0 ± 4.3 s (median 9.5 s).

Discussion

This new technique shows a feasible way to intubate the trachea with a soft catheter in this manikin test. Compared to the method of Kribs et al. [1], we abandoned the

use of Magill forceps, as did Dargaville et al. [2] and Kanmaz et al. [3]. However, instead of their methods, we used a soft catheter for endotracheal insertion and built a device to guide this catheter through the pharynx and stabilize its tip near the larynx. We expected that this would protect the catheter prior to displacement while the mouth is being closed to reduce the loss of CPAP, and we assumed that the soft tip would be tolerated as well as a pharyngeal tube. The outer form of the device is modeled like Magill forceps and enables combination with video laryngoscopy for successful control and use in difficult airways. The handle affords easy movement of the catheter through the guide, which allows the operator to react quickly. All of these are expected to be relevant potential advantages compared to other published methods.

Unfortunately, it was not possible to compare the handling of our device with these other methods, because our team has not yet made routine use of all of them.

A disadvantage of our device is that it requires some training to handle it smoothly, but, in our experience and because of its similarity with Magill forceps, clinicians who are used to the latter will learn to use it very quickly.

There is also no possibility of introducing the catheter via the nasal route, and the device has to remain in the oral cavity throughout the procedure. In addition, the device is a product for single use, which results in higher costs.

Nonetheless, the device and its apparent benefits need to be validated in a clinical study on neonates, which we have planned for once we receive the CE marking (expected at the end of 2016). At the moment, it has not yet been approved for use in humans.

Acknowledgment

The devices were produced and sponsored by Murrplastik – Medizintechnik GmbH, Falkenstein, Germany.

Disclosure Statement

C.A. Maiwald has a financial relationship in the profits of the product as an inventor. The other authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

References

- 1 Kribs A, Pillekamp F, Huenseler C, Vierzig A, Roth B: Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age ≤ 27 weeks). *Paediatr Anaesth* 2007;17:364–369.
- 2 Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG: Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F243–F248.
- 3 Kanmaz HG, Erdevi O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U: Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013; 131:e502–e509.
- 4 Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, et al: Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2006;66:956–970.
- 5 Kattwinkel J: *Textbook of Neonatal Resuscitation*, ed 6. Washington, American Academy of Pediatrics, 2011.