

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

**Analyse zur lokalen Anwendung von
Betamethason und Gentamicin (Diprogenta®)
bei Postintubationslaryngitis im Kindesalter**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Susen Alexandra Dietrich
aus Göppingen
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Karl Reiter

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Thomas Weig

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Florian Hoffmann

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2022

Eidesstattliche Versicherung

Dietrich, Susen Alexandra

Name, Vorname

ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

**Analyse zur lokalen Anwendung von
Betamethason und Gentamicin (Diprogenta®)
bei Postintubationslaryngitis im Kindesalter**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schriftum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Salach, den 22.10.2022

Ort, Datum

Susen Alexandra Dietrich

Unterschrift Doktorandin

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Versicherung	3
Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
2. Zielsetzung	12
3. Material und Methoden	13
3.1 Datenakquise und Untersuchungszeitraum.....	13
3.2 Praktische Anwendung von Diprogenta®.....	14
3.3 Datenauswertung.....	15
4. Ergebnisse	17
4.1 Patientenkollektiv.....	17
4.2 Demografische Daten.....	18
4.3 Patientenübersicht.....	19
4.4 Primäre Intubation.....	25
4.5 Krankheitsverlauf vor der Lokalthherapie mit Diprogenta®.....	27
4.6 Krankheitsverlauf unter Lokalthherapie mit Diprogenta®.....	29
4.7 Therapeutischer Erfolg unter Diprogenta®-Therapie.....	31
4.8 Trachealkanülenanlage.....	42
5. Diskussion	45
5.1 Diskussion der Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg.....	45
5.2 Ausblick.....	51

5.3 Limitationen der Untersuchung.....	52
6. Zusammenfassung	53
7. Literaturverzeichnis	55
8. Abbildungsverzeichnis	60
9. Tabellenverzeichnis	61
10. Anhang.....	62
11. Danksagung.....	66

Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom des Neugeborenen
ASD	Vorhofseptumdefekt
Bds.	Beidseits
CPAP	Continuous positive airway pressure
DHZ München	Deutsches Herzzentrum München
HFNC	High Flow Nasal Cannula
N.v.	Nicht verfügbar
NIPS	Neugeborenen Intensivstation
NIV	Nicht-invasive Beatmung
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
	Botalli
PFO	Persistierendes Foramen ovale
ROP	Retinopathie
V.a.	Verdacht auf
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

Die invasive Beatmung von Kindern hat eine besondere Stellung in der Intensiv- und Notfallmedizin. Mehr als 30 % der intensivmedizinisch betreuten pädiatrischen Patienten werden invasiv beatmet [1]. Die invasive Beatmung stellt eine lebensrettende Maßnahme dar, kann aber mit schwerwiegenden Folgeschäden verbunden sein. Die Folgen können auf der Verletzung der oberen Atemwege durch den Trachealtubus, der Entwicklung einer beatmungsassoziierten Pneumonie oder einer kardio-vaskulären Instabilität beruhen. Zudem ist für viele Patienten der Trachealtubus nur im sedierten Zustand tolerierbar [1]. Bei Kindern besteht das besondere Risiko der Ausbildung einer glottischen oder subglottischen Obstruktion der Atemwege. Die Intubation oder die Manipulation des Tubus beispielweise bei einem zu groß gewählten Außendurchmesser, bei einer zu proximalen (intralaryngealen) Position des Tubuscuffs oder bei einem nicht tief sedierten Kind, welches den Kopf hin und her bewegt, können dazu beitragen [2]. Der ausschlaggebende Parameter für die Entstehung von Schleimhautläsionen im laryngealen Bereich ist die veränderte Durchblutung. Ist der Druck des eingebrachten Tubus größer als der kapillare Gegendruck, resultieren Ischämien, Schleimhautirritationen, Ödembildungen sowie Ulzerationen [3, 4].

Es kann sich eine Postintubationslaryngitis ausbilden. Diese bezeichnet eine intubationsbedingte Entzündung der Kehlkopfschleimhaut (*Abbildung 1*). Die Postintubationslaryngitis wird durch Keimverschleppung, Irritation durch den Tubus und den fehlenden Sekretabfluss begünstigt [5]. Die Patienten können dadurch Schmerzen, Heiserkeit, Schluckbeschwerden und Stimmbandveränderungen erleiden. Die Schwellung der Mukosa engt das Larynxlumen ein und führt zur Obstruktion. Klinisch zeigt sich eine obere Atemwegsobstruktion mit inspiratorischem Stridor. Die Diagnosestellung erfolgt endoskopisch. Hierunter können neben den Kardinalsymptomen einer Entzündung zum Beispiel Granulome, Lefzen, Knötchen an den Stimmbändern, Ulzerationen sowie unter anderem eine vulnerable Schleimhaut ersichtlich sein [6]. Das therapeutische Ziel ist neben der Reduktion der Entzündung die Verhinderung von Langzeitfolgen. Unbehandelt kann es zu weiteren Epithelschäden und zur Ausbildung von narbigen Strukturen kommen [6]. Das Narbengewebe verkleinert das Lumen der Larynxregion

irreversibel und kann bis zur Lochblendenstenose führen (*Abbildung 3*). Ebenfalls können die laryngealen Knorpelstrukturen betroffen sein. Um die resultierenden narbigen Stenosen therapeutisch zu behandeln, können eine Ballondilatation oder eine Bougierung mittels Hegarstiften angewendet werden. In schwerwiegenden Fällen kann eine Lasertherapie, eine Tracheotomie oder die operative Resektion des betroffenen Larynxareals nötig werden.



Abbildung 1: Gesunder kindlicher Larynx

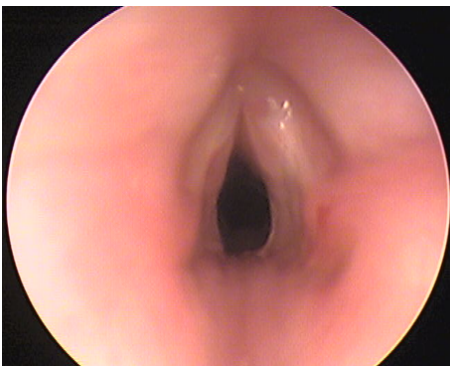


Abbildung 2: Postintubationslaryngitis
mit Stenose von 40 %

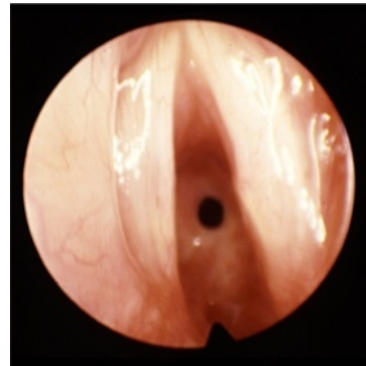


Abbildung 3: Subglottische narbige
Stenose nach
Langzeitintubation

Ein Ziel einer jeden invasiven Beatmung ist eine schnellstmögliche, erfolgreiche Extubation, um so früh wie möglich den oben genannten Folgeschäden vorzubeugen oder diese zu minimieren.

Eine erfolgreiche Extubation wird durch viele Faktoren beeinflusst. Dabei sind die Beatmungsdauer, die Stärke der Atemmuskulatur, die Funktion des Larynx und die Intaktheit der Atemwegsreflexe der Patienten von Bedeutung [7]. In 2 - 20 % der Fälle scheitert eine Extubation und eine Reintubation wird notwendig [1, 2, 7 - 12]. Eine Reintubation ist mit ernstzunehmenden Folgen verbunden. Die Zeit der invasiven Beatmung verlängert sich um durchschnittlich 14 Tage. Dabei steigen die Kosten für die intensivmedizinische Behandlung [13, 14]. Die schwerwiegendste Folge einer gescheiterten Extubation ist jedoch die erhöhte Mortalitätsrate. Patienten, welche aufgrund einer gescheiterten Extubation reintubiert werden müssen, haben ein bis zu fünffach höheres Mortalitätsrisiko gegenüber Patienten mit erfolgreicher Extubation (4,0 % gegenüber 0,8 %) [7, 15].

Das Risiko für eine gescheiterte Extubation steigt bei bestimmten Risikogruppen. Darunter fallen Patienten mit chromosomaler Aberration, mit syndromaler Erkrankung, mit chronisch respiratorischer Erkrankung, mit neurologischer Erkrankung, NIV-abhängige Patienten oder Patienten, die notfallmäßig intubiert werden mussten [1, 7].

Den Hauptgrund für das Scheitern einer Extubation bei Kindern stellt mit 37 % die Obstruktion der oberen Atemwege dar. In der bisher größten publizierten Studie zeigten 98 von 409 untersuchten Kindern (24 %) nach Extubation eine obere Atemwegobstruktion, wobei 49 Patienten (12 % der Gesamtpopulation) eine subglottische Obstruktion aufwiesen. Während Patienten ohne Atemwegobstruktion eine Reintubationsrate von 4,8 % aufweisen, lag diese bei subglottischer Obstruktion bei 28,6 % [2,16]. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Folgen wird durch die Intubationsdauer, die richtige Tubuswahl und die Verwendung von gecufften oder nicht gecufften Tuben zusätzlich beeinflusst [2, 11, 16 - 17]. Können Kinder schließlich trotz mehrfacher Versuche nicht erfolgreich extubiert werden, kann die Anlage einer Trachealkanüle notwendig werden.

Die aktuelle Therapie der oberen Atemwegobstruktion nach Extubation beinhaltet die systemische Verabreichung von Steroiden, zumeist Dexamethason, und eine inhalative Adrenalintherapie. Hierunter können sich die Extubationsbedingungen verbessern [2,18 - 20].

Die hier vorliegende Arbeit untersuchte einen ergänzenden lokalen Therapieansatz durch die Salbe Diprogenta®. Die Salbe Diprogenta® wird normalerweise bei örtlich begrenzten, kleinflächigen, äußerlichen Hauterkrankungen angewendet und findet bis dato Verschreibung in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und in der Dermatologie. Die Wirkstoffe sind Betamethasondipropionat und Gentamicinsulfat (1 g Salbe enthält 0,64 mg Betamethasondipropionat und 1,67 mg Gentamicinsulfat, siehe Anhang) [21]. Bei Betamethasondipropionat handelt es sich um ein entzündungshemmendes und immunsuppressives Glucocorticosteroid. Dabei ist Betamethason ein synthetischer Cortisolabkömmling und wirkt um bis zu dreißigfach stärker als das natürlich vorkommende Cortisol [22]. Der Wirkstoff Gentamicin ist ein bakterizid wirkendes Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside [23].

Die bestehende Fachliteratur im Bereich der Notfall- und Intensivmedizin beschreibt bereits 2014 die intralaryngeale Diprogenta®-Anwendung und deren entzündungshemmenden Effekt, weist aber auf die fehlende Evidenz hin [24]. Es besteht die begründete Vermutung, dass die antiinflammatorische Wirkung von Diprogenta® intralaryngeal Wirksamkeit zeigt. Diese Arbeit befasste sich mit der Auswertung von pädiatrischen Patienten unter lokaler Anwendung von Diprogenta® bei einer Postintubationslaryngitis.

2. Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Erfolg einer lokalen Therapie mit Gentamicin und Betamethason (Diprogenta®) bei Postintubationslaryngitis im Kindesalter zu analysieren. Hierfür wurden retrospektiv 43 Kinder ausgewertet, welche aufgrund einer oberen Atemwegsobstruktion nach einer vorangegangenen Intubation im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München betreut wurden. Folgende Fragen wurden formuliert:

1. Wie viele Kinder mit einer Postintubationslaryngitis können unter einer lokalen Diprogenta®-Therapie erfolgreich extubiert werden?
Wie viele Versuche waren für eine erfolgreiche Extubation unter Diprogenta®-Therapie jeweils nötig?

2. Welche Charakteristika zeigten die Patienten, welche lokal mit Diprogenta® therapiert wurden?
Dazu wurden folgende Punkte analysiert:
 - Geschlecht
 - Alter
 - Gewicht
 - Notfallmäßige oder elektive Intubation
 - Intubationszeit bis zum Zeitpunkt der Diprogenta®-Therapie
 - Gesamtintubationszeit
 - Vorangegangene Extubationsversuche bis zum Zeitpunkt der Diprogenta®-Therapie
 - Anzahl der Diprogenta®-Applikationen pro Patient
 - Verwendeter Tubus (Größe, Größe bei Umintubation für Endoskopie)
 - Zusatzbefunde: Syndromale Erkrankung
 Chromosomale Aberration
 Atemwegsanomalie
 Infektion

3. Material und Methoden

3.1 Datenakquise und Untersuchungszeitraum

Für diese retrospektive Analyse der Lokalanwendung von Diprogenta® bei Postintubationslaryngitis im Kindesalter wurden insgesamt 43 Patienten der Dr. von Haunerschen Kinderklinik analysiert. Die Patienten befanden sich aufgrund der Behandlung einer Postintubationslaryngitis im Rahmen einer stattgehabten Intubation und zum Teil frustranen Extubationsversuchen in Behandlung des Dr. von Haunerschen Kinderspitals.

Die Einschlusskriterien für die Patientenauswahl war neben der Intubation, die Diagnose der Postintubationslaryngitis und der eindeutige und explizite Vermerk der Lokalanwendung von Diprogenta® im Bronchoskopiebefund der Kinder. Die Diprogenta®-Salbe wird in der Dr. von Haunerschen Kinderklinik zur lokalen Therapie der Postintubationslaryngitis verwendet und in seltenen Fällen auch bei milden Verläufen der Postintubationslaryngitis, wenn diese keine erneute Intubation nötig macht, sowie nach Laseroperationen.

Es wurden zwischen 01.01.2006 und 31.12.2015 alle Bronchoskopiebefunde der Abteilung für Kinderbronchoskopie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals über das Befundverwaltungsprogramm rpScene (Firma Rehder & Partner, Hamburg) analysiert. Zu Beginn konnten über die Suchbegriffe „Diprogenta®“ und „Postintubationslaryngitis“ 51 Patienten identifiziert werden. Anschließend konnte durch die 51 vorliegenden Bronchoskopiebefunde im digitalen Arbeitsplatzsystem der Dr. von Haunerschen Kinderklinik für jeden einzelnen Patienten der passende Arztbrief ausgewählt werden. Zusätzlich wurden an externe Kliniken, sofern die vorliegenden Dokumentationen nicht ausreichend waren, postalische Anfragen für den Erhalt ergänzender Patientenunterlagen gestellt.

Es wurden acht Patienten ausgeschlossen, deren Arztbriefe signifikante Lücken bezüglich Intubationsindikation, Intubationsdauer, Medikation oder Unklarheiten in ihrem Krankheitsverlauf aufwiesen.

Insgesamt wurden somit 43 der ursprünglichen 51 Patienten in die endgültige Auswertung eingeschlossen.

3.2 Praktische Anwendung von Diprogenta®

Die lokale Anwendung von Diprogenta® bei Postintubationslaryngitis im Kindesalter wurde, je nach ärztlichem Ermessen und dem jeweiligen Lokalbefund, in einem Intervall von 24 Stunden oder 48 Stunden über mehrere Tage wiederholt angewendet. Dem Patienten wurde dabei in einer Kurznarkose laryngoskopisch eine ca. 0,5 cm x 0,5 cm große Menge („erbsengroß“) mit Hilfe eines Stieltupfers vorsichtig supraglottisch, zirkulär um den Tubus, aufgetragen. Die Wärme der umliegenden Weichteilgewebe ermöglichte der aufgetragenen Menge, seine Konsistenz zu erweichen und somit den kaudal gelegenen subglottischen Bereich zu erreichen. Die Anwendung der Diprogenta®-Salbe wurde so lange wiederholt, bis ein Tubusleck nachweisbar war und das Beatmungsgerät Hinweise für eine Leckage lieferte. Hierfür wurde entweder eine Handbeatmung durchgeführt oder der Beatmungsdruck auf 25 cmH₂O erhöht, sodass anschließend überprüft werden konnte, ob ein Tubusleck vorhanden war. Bei händischer Beatmung wurde hierbei auf ein hörbares Tubusleck geachtet und bei Druckerhöhung an der Beatmungsmaschine das Leck am Gerät gemessen und abgelesen.

3.3 Datenauswertung

Um die Patientendaten statistisch auswerten zu können, erfolgte eine tabellarische Aufführung jedes einzelnen Patienten mit der Software Microsoft® Excel für Mac, Version 16.16.8. Die nachfolgende *Tabelle* stellt musterhaft die untersuchten Parameter dar (*Tabelle 1*). Dabei ist ein „+“ als ein „ja“ und ein „-“ als ein „nein“ zu verstehen. Die Angabe einer Zeitdauer (Tabellennummer 4, 5, 6, 11, 37, 43 und 60) wurde durch die Excel-Formel „DATEDIF“ errechnet, diese zählte das Anfangsdatum und das Enddatum als vollwertige Tage mit in die Zeitspanne ein. Die Bestimmung einer Summe erfolgte in Tabellennummer 40 und 41. Bei der Berechnung der Applikationsanzahl (*Tabelle 1*, Tabellennummer 57) wurde der Zeitraum zwischen dem ersten Bronchoskopiebefund mit Vermerk einer Diprogenta®-Anwendung und dem Zeitpunkt der erfolgreichen Extubation untersucht. Dabei wurde die gesamte Therapiedauer mit dem individuellen Anwendungsintervall der Diprogenta®-Salbe analysiert. Anhand der Formel, $[(\text{Gesamtdauer in Tage}) \div (\text{Anwendungsintervall} \div 24)]$ wurde die Applikationsanzahl bestimmt. Damit ergab sich zum Beispiel bei einer Therapiedauer von 10 Tagen mit einem Anwendungsintervall von 48 Stunden eine Applikationsanzahl von 5.

Für die Bestimmung einiger Daten in *Tabelle 1* mussten vorher zuerst andere Werte bekannt sein, so ergab sich zum Beispiel die Gesamtzahl der Extubationsversuche (Zeilennummer 39) erst aus der Summe der Extubationen vor Diprogenta® (Zeilennummer 31) und den Extubationsversuchen unter Diprogenta® (Zeilennummer 34). Es wurde in den Zeilen in *Tabelle 1* jeweils in Klammer beschrieben um welche Art von Daten es sich handelte (Zahl oder Text) und/ oder welche vorangegangenen Angaben herangezogen wurden.

Am Ende der Datenerhebung erfolgte für die gesamten 43 Patienten die chronologische Auswertung für jeden einzelnen Parameter. Hierunter wurde durch die Bestimmung von arithmetischen Mittelwerten, der Berechnung von Summen oder durch eine quantitative Häufigkeitsverteilung (in %) die nachfolgenden Ergebnisse erzielt. Aufgrund der geringen Fallzahl und unserem Studiendesign waren signifikante Testungen nicht möglich. Es handelt sich daher um eine deskriptive statistische Auswertung.

1. Geburtstag (Datum)	
2. Geschlecht (m/w)	
3. Gewicht bei Aufnahme in Gramm (Zahl)	
4. Alter bei Einlieferung (Text):	
5. Jahre (Jahre zwischen Geburtstag und Aufnahme datum)	
6. Monate (Monate zwischen Geburtstag und Aufnahme datum)	
7. Tage (Tage zwischen Geburtstag und Aufnahme)	
8. Alter in SSW/Frühgeboren (Text)	
9. SSW in Tage (Zahl)	
10. Aufnahme (Datum)	
11. Entlassung (Datum)	
12. Aufenthaltsdauer (Tage zwischen Aufnahme und Entlassung)	
13. Einlieferungsgrund (Text)	
14. Überweisung von (Text)	
15. Patientenaufnahme im Verlauf (Text)	
Aufnahmebefund:	
16. Sediert eingeliefert? (+/-)	
17. Intubiert eingeliefert? (+/-)	
Intubation:	
18. Intubationsindikation (Text)	
19. Erste Intubation (Datum)	
20. Erfolgreich/erschwert? (+/-)	
21. Notfall/Elektiv (+/-)	
22. Oral / Nasal (+/-)	
Krankheitsverlauf vor der Diprogenta®-Therapie:	
23. Bisherige Therapie/Medikation vor Diprogenta®-Anwendung / Außerhausmedikation (Text)	
24. Respiration (Text)	
Extubation:	
25. Erste Extubationsversuch (Datum)	
26. Scheiterungsgrund (Text)	
27. Erste Extubation erfolgreich (+/-)	
28. Begleitmedikation zur Extubation (Text)	
29. Steroide (+/-)	
30. Antibiotika (+/-)	
31. Inhalation Adrenalin (+/-)	
32. Extubationsversuche vor Diprogenta® (Anzahl)	
33. Reintubationen vor Diprogenta® (Anzahl)	
34. Extubation vor Diprogenta® bereits erfolgt (+/-)	
Krankheitsverlauf unter Diprogenta®-Therapie	
35. Extubationsversuche mit Diprogenta® (Zahl)	
36. Extubationsversuch mit Diprogenta® erfolgreich beim 1.Versuch (+/-)	
37. Reintubationen mit Diprogenta® (Zahl)	
38. Intubationszeit bis zum ersten Hinweis der Diprogenta®-Applikation in Hauner (Tage zwischen der ersten Intubation und der ersten Bronchoskopie mit Diprogenta®-Applikation)	
39. Begleitmedikation zur Diprogenta®-Anwendung (Text)	
40. Gesamtextubationsversuche	
(Summe der Extubationen vor und unter Diprogenta®-Therapie)	
41. Gesamtreintubationen (Summe der Reintubationen vor und unter Diprogenta®-Therapie)	
42. Krankheitsverlauf (Text)	
43. Endgültige Extubation (Datum)	
44. Gesamtintubationszeit (Tage zwischen erster Intubation und endgültiger Extubation)	
Therapie nach Extubation:	
45. Inhalation Adrenalin (+/-)	
46. O ₂ -Brille (+/-)	
47. HFNC (High Flow Nasenkanüle) (+/-)	
48. NIV-Maske / CPAP (+/-)	
49. Sonstiges (Text)	
Endoskopie vor Hauserschen Kinderklinik	
50. Erste Bronchoskopie (Datum)	
51. Diagnose (Text)	
Endoskopie in Hauserschen Kinderklinik:	
52. Erste Bronchoskopie mit Hinweis auf Diprogenta®-Applikation (Datum)	
53. Diagnose (Text und Bild)	
54. Zweite Bronchoskopie (Datum)	
55. Diagnose (Text und Bild)	
Größe Trachealtubus:	
56. Tubus (Zahl)	
57. Umintubation für Endoskopie (Zahl)	
Diprogenta®-Therapie:	
58. Applikationsanzahl (=Anwendungszeitraum + (Anwendungsintervall ÷ 24))	
59. Anwendungszeitraum (Tage)	
60. Anwendungsintervall (nach 24h/ nach 48h)	
61. Intubationszeit bis zur ersten Bronchoskopie mit Diprogenta®-Applikation (Tage zwischen erster Intubation und erster Bronchoskopie mit Hinweis auf Diprogenta®-Applikation)	
Begleitmedikation:	
62. Steroidtherapie (systemisch) (+/-)	
63. Antibiotika (+/-)	
64. Sonstiges (Text)	
Ergebnis:	
65. Extubation erfolgreich (+/-)	
66. Laryngitis zurückgegangen (+/-)	
67. Vermerk in Arztbrief (Text)	
68. Tracheostomaanlage, aufgrund gescheiterter Extubation? (+/-)	
69. Tracheostomaanlage aufgrund Zusatzbefunde? (+/-)	
70. Zusatzbefunde (Text)	
71. Keimnachweis (+/-)	
72. Trachealkanüleanlage (Datum und Text)	
73. Respiration (Text)	
74. Begleitmedikation (Text)	
75. Dekanülierung (Datum)	
76. Besonderheiten (Text)	

Tabelle 1: Übersicht der analysierten Parameter bei n=43

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die Auswertung der Geschlechterverteilung der 43 untersuchten Patienten ergab ein Verhältnis von 17 Mädchen zu 26 Jungen. Dabei lag das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in der Dr. von Haunerschen Kinderklinik bei 12,7 Monaten (0 Stunden (Intubation direkt im Kreissaal) - 10 Jahre). Es handelte sich bei den 43 untersuchten Kindern um 8 Neugeborene (< 28 Tage), 25 Säuglinge (28 Tage - 1 Jahr) und um 10 Kleinkinder (1 - 5 Jahre). Bei 13 Patienten konnte keine Aussage über die Reife getroffen werden.

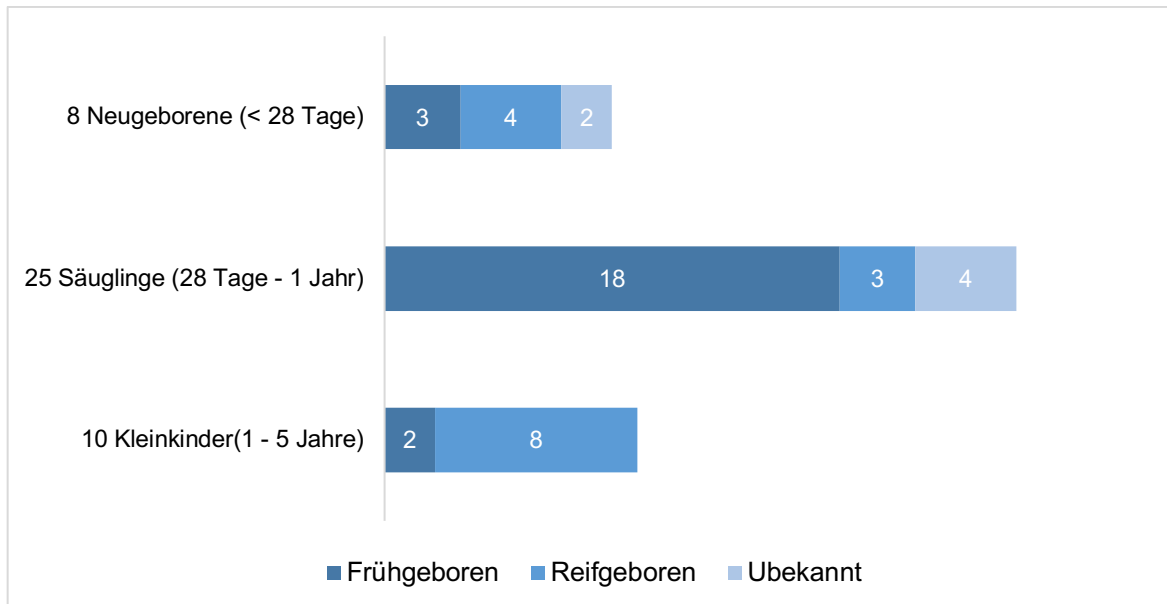


Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten unter Angabe ihrer Geburtlichkeit bei n=43

4.2 Demografische Daten

Es handelte sich bei den 43 Patienten um 33 Zuverlegungen, 7 klinikinterne Verlegungen und 3 Patienten wurden mit dem Notarzt in das Dr. von Haunersche Kinderspital eingeliefert. Es zeigte sich ein großer Einzugsbereich der verlegten Kinder (Abbildung 5).



Abbildung 5: Geographische Darstellung der überweisenden Kliniken bei n=43

4.3 Patientenübersicht

Die 43 ausgewerteten Patienten wiesen neben der Diagnose der Postintubationslaryngitis zusätzliche Befunde auf. Diese Zusatzdiagnosen und relevante Aspekte der Patientenanamnese zum Zeitpunkt der Einlieferung wurden in *Tabelle 2* zusammengefasst. Diese Analyse ergab, dass 17 der 43 Patienten (40 %) eine syndromale Grunderkrankung oder eine chromosomale Aberration aufwiesen.

Nr.	Zusatzdiagnosen neben einer Postintubationslaryngitis	Alter	Gewicht	Initiale Tubusgröße und Tubusgröße nach Endoskopie in mm	Intubationszeit vor Beginn der Diprogenta®-Therapie in Tage	Gesamt-Intubationszeit in Tage	Anzahl der Applikationen von Diprogenta®	Anzahl der Extubationen vor Diprogenta®	Anzahl der Extubationen unter Diprogenta®	Erfolgreiche (+) oder gescheiterte (-) Extubation unter Diprogenta®
1	Asphyxie sub partu, Disseminierte intravasale Gerinnung, Persistierendes Foramen ovale (PFO), Sinusarrhythmie, Pneumonie, leichte neurologische Auffälligkeiten	2h	n.v.	3,0 keine Umintubation	6	11	3	0	1	+
2 ¹	ANS, Lungenblutung, Z.n. Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)	7w 5d	n.v.	n.v. Umintubation auf 2,5	56	70	5	8	0	-
3	Atemstillstand, Aspirationspneumonie	8w 2d	n.v.	n.v. Umintubation auf 2,5	8	11	3	1	1	+
4	Z.n. Adenotomie, glottische und subglottische Stenose, Delir	4a 5m 27d	n.v.	- Umintubation auf 4,5	10	17	7	4	1	+
5 ¹	Komplexes Fehlbildungssyndrom, insuffiziente Eigenatmung bei Stimmbanddysfunktion, Laryngomalazie	3w 2d	n.v.	n.v. Umintubation auf 3,5	24	31	4	1	1	-
6	Z.n. ANS III-IV, PDA, PFO	6w 1d	990 g	2,0 Umintubation auf 2,5	45	52	3	mehrere	1	+
7 ¹	Intrauterine Wachstumsretardierung, sekundäre Sektio, Laryngomalazie, neurologischer Symptomkomplex, rezidivierendes Erbrechen, zwei Hämangiome, Z.n. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), ASD II, transiente Nebenniereninsuffizienz	5w	n.v.	n.v. Umintubation auf 3,5	37	51	5	2	1	-
8 ¹	Laryngomalazie, PFO, rechtsventrikuläre Hypertrophie bei pulmonalem Hypertonus	9w 6d	n.v.	3,0 keine Umintubation	71	75	2	4	1	-
9	Z.n. Vakuumentzug, Z.n. Respiratory-Distress-Syndrom (RSD), Z.n. PDA-Ligatur, Z.n. Rhinovirusinfektion, Trinkschwäche, Gedeihstörung, Sepsis	23w 5d	n.v.	n.v.	6	24	9	0	2	+

10	Cervicales reifes Teratom, Anomalie der Trachea, Stimmbandabduktionsschwäche, multiple Raumforderung in der Leber, Z.n. supraventrikuläre Tachykardien	2w 6d	3300 g	3,0 keine Umintubation	6	16	4	1	1	+
11 ¹	V.a. Larsen-Syndrom, PFO, ASD II, Trinkschwäche	14w	2484 g	3,0 Umintubation auf 3,5	4	22	n.v.	1	3	-
12	Neonatale Candida-Sepsis, Retinopathia praemaurorum, V.a. neonatalen Krampfanfall, DAP, bronchopulmonale Dysplasie	11w 2d	2480 g	2,5 Umintubation auf 3,0	4	72	5	1	1	+
13	Fremdkörperingestion, ösophagotracheale Fistel, Fremdkörperaspiration, Laryngotracheitis, Ösophagitis, Scaphozephalus	1a 3w 1d	n.v.	n.v. Umintubation auf 4,0	6	15	n.v.	2	1	+
14	Trisomie 21, Fallot Tetralogie, PFO, PDA	4m 11t	n.v.	n.v. Umintubation auf 3,5	23	24	5	3	1	+
15 ²	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLO), Vorhofseptumdefekt, Pulmonalklappeninsuffizienz, Nebennierenhyperplasie, Mikrophalus, Hypospadie, Schädelasymmetrie, psychomotorische Entwicklungsretardierung	3w 4d	n.v.	n.v. Umintubation auf 3,5	11	16	1	0	1	+
16	Larynxödem, Z.n. weißer Asphyxie, Z.n. Hirnödem, Muskuläre Hypotonie, Z.n. arterieller Hypotonie, Z.n. transfusionspflichtiger Anämie, Z.n. Hypokaliämie	5d 1h	n.v.	n.v.	5	10	5	1	1	+
17 ¹	Z.n. ANS, bronchopulmonale Dysplasie, Apnoe-Bradykardie-Syndrom, Frühgeborenenanämie, Z.n. Krampfanfall, Z.n. Neugeborenen-sepsis, Retinopathie III° (RPO)	4m 19d	3260 g	3,0 keine Umintubation	110	144	12	6	2	-
18	Morbus Gaucher mit pulmonaler Beteiligung, Tracheomalazie, Exitus letalis	8m 7d	n.v.	n.v. Umintubation auf 3,0	10	22	12	1	2 Exitus letalis	+
19	Kongenitaler biphasischer Stridor, Thrombose im Aneurysma des Ductus arteriosus,	7w 2d	3400 g	3,0 keine Umintubation	5	10	5	0	1	+

20 ²	Partielle Monosomie Chromosom 10p unter Einschluss der Region Di George II ¹ -Syndrom, obstruktive Schlafapnoe mit Zyanose, adenoide und hyperplastische Nasenmuscheln, Laryngomalazie, Cricoidmalformation	1a 11m	1000 g	3,5 keine Umintubation	8	14	6	1	1	+
21	Hypoglykämie, rezidivierende Bradykardien und Apnoen	15w 4d	n.v.	3,0 Umintubation auf 3,5	n.v.	3 in Hauner	n.v.	0	1	+
22	Trisomie 21, kompletter AV-Septumdefekt Typ A nach Rastelli, Rest-Ventrikelseptumdefekt (VSD), pulmonale Hypertonie	6m	n.v.	3,0 keine Umintubation	19	21	5	3	1	+
23	Long-QT-Syndrom, kardiopulmonale Anpassungsstörung, Retrognathie, Hart- und Weichgaumenspalte, Mikrolarynx	1d	n.v.	3,0 keine Umintubation	7	10	n.v.	0	1	+
24 ¹	Oro-fazio-digitales Syndrom I, Mikrocephalie, Hart- und Weichgaumenspalte mit Pierre-Robin-Sequenz, Seromukotympanon bds., Entwicklungsretardierung, Hexadaktylie, Netzhautkolobom bds.	2m 12d	n.v.	4,5 Umintubation auf 3,5	13	16	n.v.	0	1	-
25	Z.n. Notsektion, Z.n. ANS, ASD II, PFO, ROP III, Klumpfüße bds., Z.n. intracerebraler Blutung rechts II°, Z.n. Besiedlung mit high-level-resistent Enterococcus faecalis	9d	2050 g	2,0 Umintubation auf 3,0	7	18	5	2	1	+
26 ²	Komplexe Gehirnfehlbildungen, psychomotorische Retardierung, symptomatische Epilepsie, Z.n. Hüftumstellungsosteotomie rechts, PEG, Z.n. Status epilepticus	10a 4m 6d	n.v.	n.v.	13	18	7	4	1	+
27 ²	Z.n. ANS des Neugeborenen, Kehlkopfstenose, Schwere bronchopulmonale Dysplasie mit Ursprung in der Perinatalperiode, Z.n. Blutung aus sonstigen Lokalisationen in den Atemwegen, PDA	3m 3w 5d	2030 g	4,0 Umintubation auf 3,0	4	9	2	1	1	+
28	Z.n. schwerer neonataler Sepsis, schmaler Aortenisthmus, Hepatomegalie Thrombose der Vena cava inferior, Z.n. passageren Nebennierenrindeninsuffizienz, Z.n. Konjunktivitis mit Candida albicans	3h	n.v.	n.v. Umintubation auf 3,5	5	15	5	2	1	+

29 ²	Cranio-Synostose-Syndrom, Kleinfelder-Syndrom, Pfeifer-Syndrom, Coronarnath-Synostose, kongenitaler Exophthalmus, Strabismus divergens intermittens, Haltungssymmetrie, Harlekin-Deformität der Orbita	2a 9m 1d	1100 g	3,5 keine Umintubation	7	11	4	0	1	+
30 ¹	Z.n. ANS, Z.n. rezidivierender Sepsis, Z.n. arterieller Hypotension, Z.n. Hyperbilirubinämie, Z.n. ICH III° links, II° rechts, Anämie, Hypothyreose, Candidainfektion der Atemwege, Leistenhernie links und Hydrozele rechts	2m 2w	1816 g	3,0 keine Umintubation	76	124	15	4	3	-
31	Z.n. ANS IV, bronchopulmonale Dysplasie, Z.n. ICH I rechts, Z.n. PDA, Frühgeborenenanämie, Nabelhernie, Hämangiome, respiratorische Insuffizienz	4m 9d	4318 g	3,0 keine Umintubation	1	7	3	0	1	+
32	Schwere Laryngitis, kutanes Hämangiom, Stridor, Z.n. Pneumonie, Pseudotumor cerebri, hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie, Schlafapnoe	5m 10d	5360 g	3,5 keine Umintubation	15	16	1	1	1	+
33	Z.n. Korrektur eines Herzfehlers, bikuspidale Aortenklappe, Zahnzyste, Steißbeingrübchen, Retrognathie, Cricoid- und Tracheahypoplasie	5m 3w 6d	6030 g	2,0 Umintubation auf 2,5	3	11	8	0	1	+
34 ¹	Leistenhernie links, Herniotomie links, ROP III°	2m 2w 1d	n.v.	n.v. Umintubation auf 2,5	64	92	20	8	1	-
35	Traumatische cricotracheale Dislokation, subglottische Schleimhautabscherung, Pneumothorax bds., Mediastinal- und Hautemphysem, Staphylokokkus hominis, Stimmlippenparese bds., Dysphagie mit Aspirationsgefahr	8a 2m 5d	n.v.	n.v.	2	23	n.v.	1	1	+
36	Z.n. Reanimation, respiratorische Anpassungsstörung, insulinpflichtige Hyperglykämie, Z.n. ICH III°, posthämorrhagischer Hydrocephalus, Ventriculo-peritoneal Shunt, ROP I-II°, statomotorische Entwicklungsverzögerung, globale Entwicklungsverzögerung	7m 2w 1d	7300 g	2,5 Umintubation auf 3,5	2	20	9	0	1	+
37	Stridor congenitus, Gedeihstörung, Anämie, Pneumonie, Hüftdysplasie	1m	n.v.	n.v.	17	24	4	1	1	+

38	Bilaterale spastische Cerebralparese, Sprachentwicklungsverzögerung, Z.n. Hyperinsulinismus, Status epilepticus, Aspiration, periventrikuläre Leukomalazie	2a 5m 3w 2d	n.v.	n.v.	5	7	2	1	1	+
39 ¹	Kongenitale Myotone Dystrophie Typ I, Aspirationspneumonie, BPD, Z.n. mehrfachen Septidien, Z.n. Staphylococcus aureus, PFO, Z.n. arterieller Hypotonie, Trinkschwäche, retrocerebelläre Arachnoidalzyste	2m 10d	700 g	2,0 Umintubation auf 2,5	32	90	4	4	0	-
40 ²	VACTERL-Assoziation, gastroösophagealer Reflux, akessorische 13. Rippe, Spaltwirbel, Doppelseitige Inguinalhernie, Fallot Tetralogie	1a 7m 4w 2d	4000 g	2,5 Umintubation auf 3,5	8	40	20	0	1	+
41	CHARGE-Assoziation, Surditas links, Z.n. Choanalatresie, Z.n. Aortenisthmusstenose, PDA, Linsenkolobom, Anyloglossum, Postoperativ: Sinusarrhythmie, Sinusbradykardie, AV-Ersatzrhythmus	5a 2m 2w 2d	n.v.	n.v.	3	13	10	2	1	+
42	Rezidivierende Laryngotracheobronchitiden	1a 2m 1d	n.v.	n.v. Umintubation auf 3,0	2	9	n.v.	0	1	+
43 ¹	Small for Gestinal Age (SGA), Z.n. ANS I-II, PDA, Z.n. Neugeboreneninfektion mit Pneumonie, Z.n. neonatale Hypoglykämie, Z.n. Hypokaliämie, Frühgeborenenanämie	3m 1d	n.v.	n.v. Umintubation auf 3,5	95	121	5	5	1	-
n.v.: nicht verfügbar										
¹ Patienten welche eine Trachealkanüle in ihrem weiteren Krankheitsverlauf erhalten haben werden in <i>Tabelle 11</i> genauer beschrieben										
² Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden weitere Diagnosen nicht genannt										

Tabelle 2: Übersicht der einzelnen Patientendaten zum Zeitpunkt der Einweisung unter Angabe von Alter, Gewicht, Tubusgröße und der Daten über die Diprogenta[®]-Applikation sowie vorangegangenen Extubationsversuchen bei n=43 (d=days, w=weeks, m=months, a=years)

4.4 Primäre Intubation

In *Abbildung 6* sind die Ursachen für die Indikation der endotrachealen Intubation der Kinder dargestellt. Den häufigsten Auslöser stellte die akute respiratorische Insuffizienz dar.

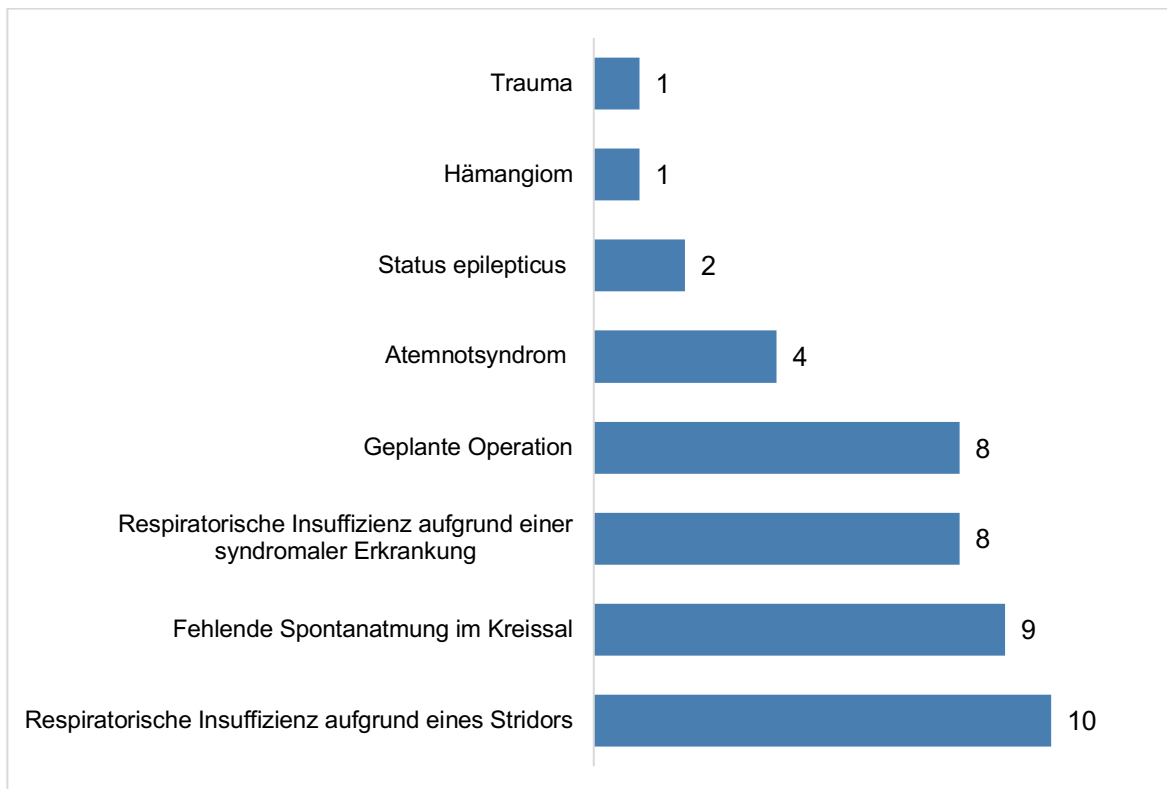


Abbildung 6: Indikation der primären Intubation bei n=43

Die Intubation erfolgte bei 26 der 43 Patienten (60 %) im Rahmen einer Notfallintubation und bei 17 der 43 Patienten (40 %) elektiv vor einer geplanten Operation.

Bei den geplanten Operationen handelte es sich zumeist um syndromassoziierte, notwendig gewordene Eingriffe z.B. eine Hüftreposition mit der Behebung von Klumpfüßen im Zuge eines Larsen-Syndroms, eine Gaumenplattenoperation bei einem Oro-Fazio-Digitalen Syndrom, eine Paukenröhrchenanlage bei einem Charge-Syndrom, eine Tumorexzision, eine Shuntanlage, eine Botulinumtoxininjektion, eine Entfernung eines Fremdkörpers oder um eine Adenotomie.

Die Intubation wurde bei 15 der 43 (14 %) als „erschwert“ (z.B. schwer einstellbar, mehrere Intubationsversuche) eingestuft. Insgesamt erfolgten 12 Intubationen primär nasal (28 %) und die restlichen 31 oral (72 %).

4.5 Krankheitsverlauf vor der Lokaltherapie mit Diprogenta®

Die Intubationszeit bis zur ersten Bronchoskopie mit Vermerk auf eine Lokaltherapie mit Betamethason und Gentamicin (Diprogenta®) betrug im Durchschnitt 20,6 Tage (1 - 110 Tage).

Die Anzahl der gescheiterten Extubationen vor einer lokalen Anwendung mit Diprogenta® betrug im Durchschnitt 1,8 Versuche (0 - 8 Versuche). Bei 13 der 43 Patienten wurde vor Beginn der Diprogenta®-Therapie kein Extubationsversuch unternommen. Diese Patienten wurden zuvor entweder mit dem Notarzt eingeliefert, für eine Operation nach München verlegt, klinikintern in das Dr. von Haunersche Kinderspital gebracht (Klinikum Großhadern, Frauenklinik München-Innenstadt, Deutsches Herzzentrum München) oder zur weiteren respiratorischen Abklärung überwiesen. Bei diesen Patienten wurde entweder bereits bronchoskopisch eine subglottische Obstruktion diagnostiziert oder die vorbehandelnde Klinik hatte diese durch ein fehlendes Leck und/ oder eine traumatische Intubation vermutet. Die nachfolgende *Tabelle 3* stellt die Patienten ohne vorangegangenen Extubationsversuch dar.

Patienten-Nr.	Einlieferungsgrund	Überweisung:
1	Notfall: Keine Spontanatmung im Kreissaal	Klinikintern
9	Operation: Bds. Stimmbandparese, Botulinumtoxininfiltration in laryngeale Muskeln um Stridor-symptomatik zu mildern und Tracheostoma zu vermeiden	Klinikextern
15	Notfall: Akute respiratorische Verschlechterung bei schwerer Aspiration	Notarzt
19	Stridor und respiratorische Insuffizienz	Klinikintern
21	Akute entzündliche glottische und subglottische Postintubationsstenose, Laryngomalazie	Klinikextern
23	Operation: Hart- und Weichgaumenverschluss, Retrognathie	Klinikextern
24	Operation: Hart- und Weichgaumenverschluss, Pierre-Robin-Syndrom	Klinikextern
29	Notfall: Ausgeprägte Pseudokrupperartige Symptomatik	Klinikextern
31	Operation: Laserung Hämangiome	Klinikextern
33	Respiratorische Verschlechterung, intermittierende Bradykardie	Klinikextern
35	Notfall: Unfall mit Kindermotorrad,	Klinikextern
40	Bronchoskopische Abklärung subglottischer entzündlicher Stenose	Klinikintern
42	Bronchoskopische Abklärung subglottischer Stenose	Klinikextern

Tabelle 3: Übersicht der Patienten ohne vorangegangenen Extubationsversuch bei n=13

Die Medikation im Rahmen der gescheiterten Extubationen vor Beginn der Lokalthherapie mit Diprogenta® belief sich im Wesentlichen auf die systemische Gabe von Steroiden und Antibiotika. Darunter erhielten 13 von 31 auswertbaren Patienten (42 %) systemische Steroide und 23 von 37 auswertbaren Patienten (62 %) eine antibiotische Therapie im Rahmen der Vorbehandlung.

4.6 Krankheitsverlauf unter Lokalthherapie mit Diprogenta®

Es konnte bei n=37 eine exakte Aussage der Gesamtanzahl der notwendig gewordenen Diprogenta®-Applikationen getroffen werden. Die Auswertung ergab, dass die Patienten im Durchschnitt 6,2-mal Diprogenta® erhielten (Spannweite, 1 - 20 Applikationen).

Das Anwendungsintervall für die lokale Steroidtherapie mit Diprogenta® erfolgte bei 12 von 35 Patienten (34 %) in einem Intervall von 24 Stunden und bei 22 der 35 Patienten (63 %) in einem Intervall von 48 Stunden. Bei einem untersuchten Kind erfolgte die Anwendung nur einmalig (3 %). Bei 7 Patienten konnte den Arztbriefen nicht exakt entnommen werden, in welchem zeitlichen Intervall die Therapie stattfand (*Abbildung 7*).

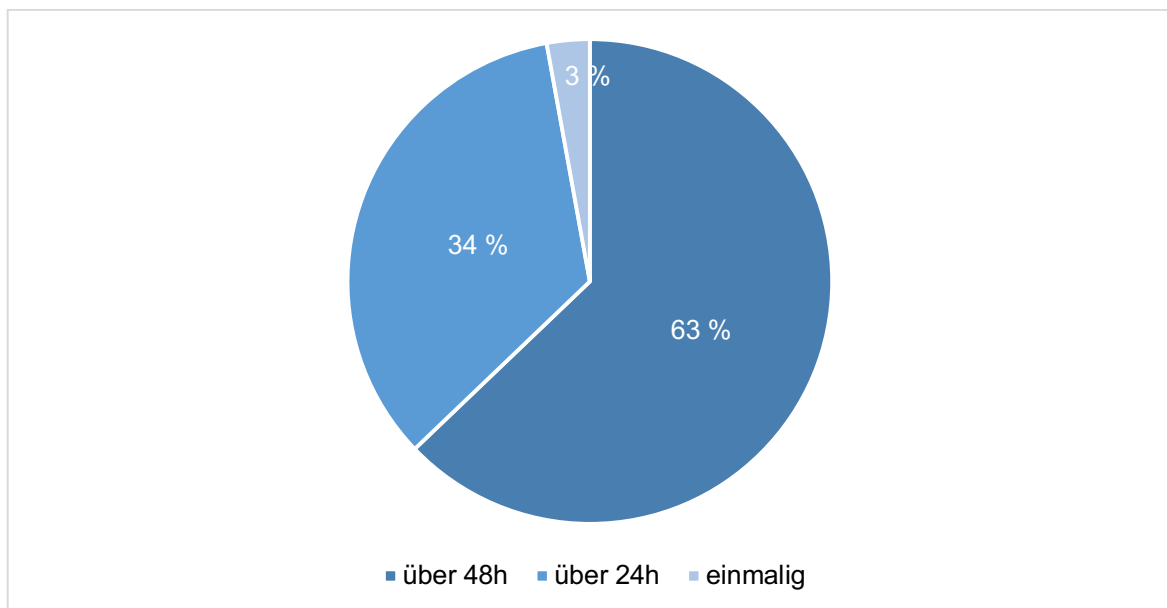


Abbildung 7: Übersicht der Anwendungsdauer bei n=35

Die Begleitmedikation belief sich auf eine systemische Steroidtherapie mit Dexamethason, Prednisolon oder Decortin bei 34 der 43 Kinder (79 %). Bei den verbleibenden 9 der 43 Kinder (21 %) lieferten die Arztbriefe keinen Hinweis auf eine ergänzende systemische Steroidtherapie.

Es wurden 41 der 43 ausgewerteten Patienten (95 %) zusätzlich mit Antibiotika per os oder intravenös therapiert. Bei den restlichen 2 Fällen (5 %) konnte keine genaue Aussage anhand der vorliegenden Arztbriefe getroffen werden. Die meisten Patienten erhielten eine antibiotische Therapie mit einem β -Lactam-Antibiotikum (80 %), schwerpunktmäßig Cefuroxim und Ceftadizim. Die Verabreichung eines Glycopeptid (überwiegend Vancomycin und Teicoplanin) sowie eines Gyrasehemmers (Ciprofloxacin) erfolgte bei insgesamt 6 Patienten (13 %).

Die sonstige Medikation basierte auf der Verabreichung von Analgetika, Sedativa, Diuretika, Antihypertensiva oder Sympathomimetika. Darüber hinaus erhielten 16 der 43 Patienten (36 %) eine postextubatione Inhalationstherapie mit Adrenalin oder Natriumchlorid 0,9 %.

4.7 Therapeutischer Erfolg unter Diprogenta®-Therapie

Es konnten 32 der 43 analysierten Patienten (74 %) erfolgreich extubiert werden. Bei 11 der 43 Patienten (26 %) konnte keine Extubation erzielt werden und im weiteren Krankheitsverlauf musste eine Trachealkanüle angelegt werden (*Abbildung 8*).

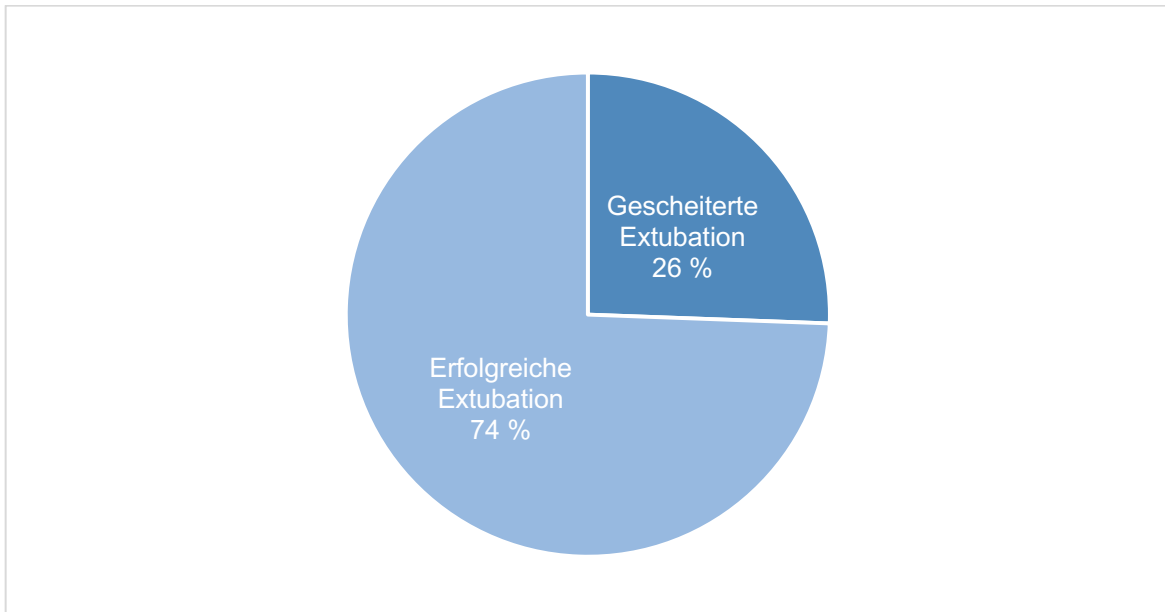


Abbildung 8: Therapeutische Erfolgsquote bei n=43

Von den 32 extubierbaren Patienten konnten 30 Patienten (70 %) bereits im ersten Versuch erfolgreich extubiert werden. Die extubierbaren Patienten waren durchschnittlich 524 Tage (1 - 3379 Tage) alt und die Patienten welche tracheotomiert werden mussten 72 Tage (23 - 109 Tage). Die nachfolgende *Abbildung 9* stellt die 43 untersuchten Patienten in Bezug auf den Extubationserfolg dar.

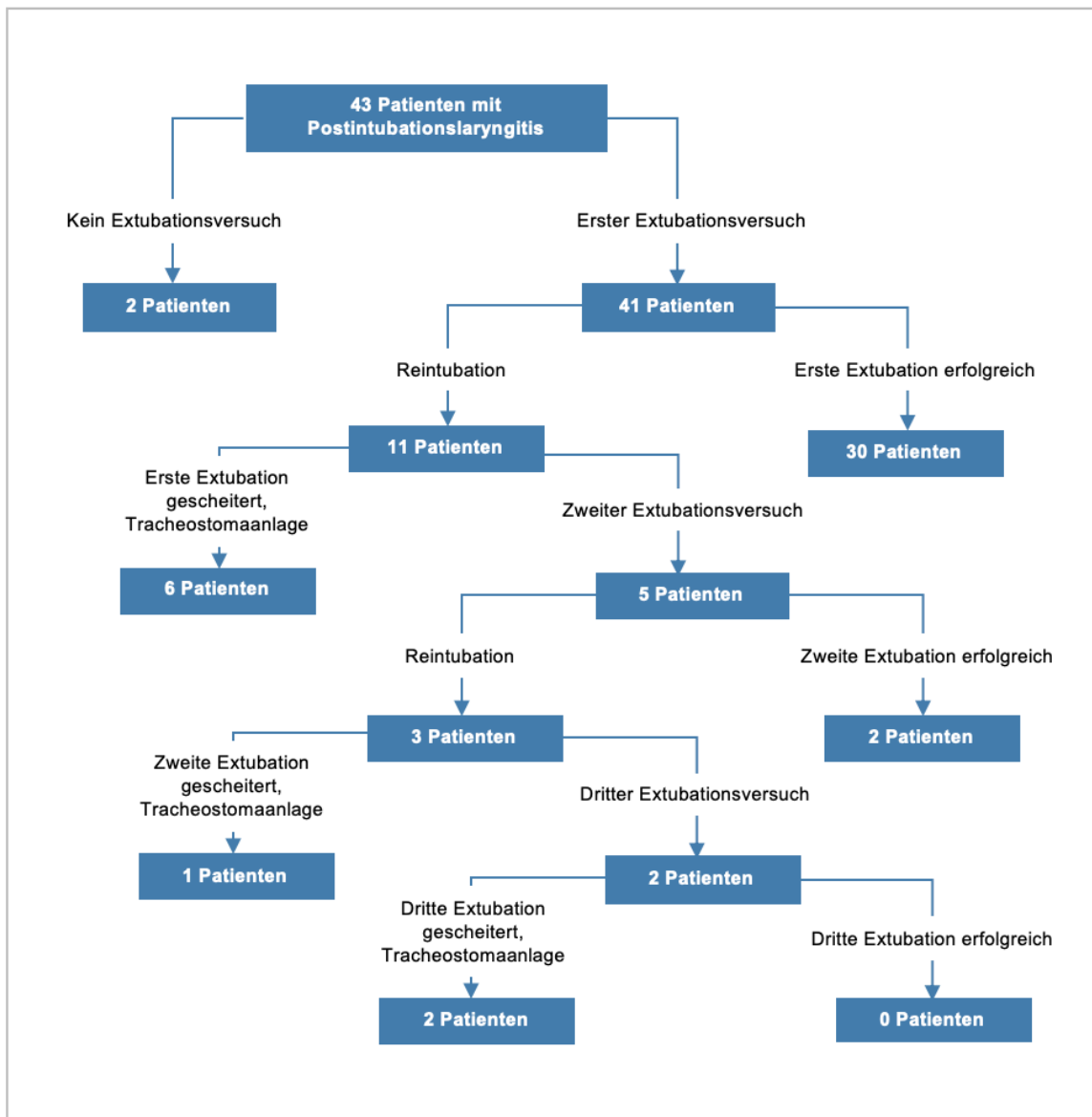


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Extubationsversuche der untersuchten Patienten bei n=43

Die nachfolgende *Tabelle 4* veranschaulicht die Patientenparameter für die einzelnen Extubationserfolge bzw. Misserfolge. Als gescheiterte Extubation wurde die Tracheostomaanlage definiert. In unserem Patientenkollektiv wurden alle Patienten, bei denen eine Extubation gescheitert war, im weiteren Krankheitsverlauf tracheotomiert. Eine mögliche Alternativtherapie, in Form einer Trachea(teil)resektion hat bei keinem der Patienten stattgefunden.

Patienten bei denen:	Patientenanzahl	Applikationsanzahl von Diprogenta®	Intubationszeit bis zur Diprogenta®-Therapie	Extubationsversuche vor Diprogenta®-Therapie
Kein Extubationsversuch, Tracheostomaanlage	2	4,5	44 Tage	6
Erste Extubation erfolgreich	30	5,2	8,8 Tage	1,1
Zweite Extubation erfolgreich	2	10,5	8 Tage	0,5
Dritte Extubation erfolgreich	0	0	0 Tage	0
Erste Extubation gescheitert, Tracheostomaanlage	6	7,2	52,8 Tage	3,3
Zwei Extubation gescheitert, Tracheostomaanlage	1	12	110 Tage	6
Dritte Extubation gescheitert, Tracheostomaanlage	2	15	40 Tage	2,5

Tabelle 4: Übersicht der einzelnen Patientenfälle unter Angabe des arithmetischen Mittelwertes bei n=43

Die 30 Patienten, welche im ersten Versuch erfolgreich extubiert werden konnten, erhielten durchschnittlich 5,2 Diprogenta®-Applikationen (1 - 10 Applikationen) und waren durchschnittlich 9 Tage (2 - 45 Tage, bei n=42) vor Diprogenta®-Therapie intubiert gewesen. Bei diesen Patienten ging durchschnittlich eine gescheiterte Extubation vor Beginn der Lokalthherapie voraus (1 - 4 Versuche).

Die Patienten, welche im ersten Versuch unter Diprogenta®-Therapie erfolgreich extubiert werden konnten, erlitten teilweise schon mehrere vorangegangene frustrane Extubationen. Die nachfolgende *Tabelle 5* zeigt die Patientenverteilung für die jeweilige Anzahl der vorangegangenen Extubationsversuche.

Zwei Patienten konnten erst im zweiten Versuch unter Diprogenta®-Therapie extubiert werden, bei diesen beiden Patienten war kein Extubationsversuch vor der Lokalthherapie durchgeführt worden.

Tabelle 6 zeigt die Verteilung der 11 tracheotomierten Patienten auf die Anzahl der vorangegangenen Extubationsversuche.

	Vorangegangene Extubationen bei Patienten mit erfolgreicher Extubation im ersten Versuch unter Diprogenta®-Therapie:					
	0	1	2	3	4	n.v.¹
Patientenanzahl:	11	10	4	2	2	1 ²
Applikationen von Diprogenta®:	6,0	3,5	6,7	5,0	7,0	3,0
Verfügbare Daten:	8 von 11	9 von 10	2 von 4	2 von 2	2 von 2	1 von 1
Intubationszeit bis zur lokalen Diprogenta®-Therapie:	4 Tage	7,4 Tage	5,3 Tage	21 Tage	11,5 Tage	45 Tage
Verfügbare Daten:	11 von 11	10 von 10	4 von 4	2 von 2	2 von 2	1 von 1
¹ n.v.: nicht verfügbar						
² Bei Patient-Nr. 6 ist lediglich bekannt, dass „mehrere“ Extubationsversuche vorangegangen waren, er wurde in <i>Tabelle 7</i> für „≥ 2 vorangegangene Extubationen“ gewertet						

Tabelle 5: Verteilung der Patienten mit erfolgreicher Erstextubation unter Diprogenta®-Therapie auf die Anzahl der vorangegangenen Extubationsversuche unter Angabe des arithmetischen Mittelwertes bei n=30

	Vorangegangene Extubationen bei Patienten mit gescheiterter Extubation unter Diprogenta®-Therapie:						
	0	1	2	4	5	6	8
Patientenanzahl:	1	2	1	3	1	1	2
Applikationen von Diprogenta®:	n.v. ¹	4	5	7	7,0	5	12,5
Verfügbare Daten:	0 von 1	1 von 1	1 von 1	3 von 3	2 von 2	1 von 1	2 von 2
Intubationszeit bis zur lokalen Diprogenta®-Therapie:	23 Tage	14 Tage	37 Tage	60 Tage	11,5 Tage	95 Tage	58 Tage
Verfügbare Daten:	1 von 1	2 von 2	1 von 1	3 von 3	2 von 2	1 von 1	2 von 2
¹ n.v.: nicht verfügbar							

Tabelle 6: Verteilung der Patienten mit gescheiterter Extubation unter Diprogenta®-Therapie auf die Anzahl der vorangegangenen Extubationsversuche unter Angabe des arithmetischen Mittelwertes bei n=30

Bei den 32 Patienten welche unter lokaler Diprogenta-Therapie extubiert werden konnten waren durchschnittlich 0,8 Extubationsversuche (0 - 4 Versuche) und bei den 11 tracheotomierten Patienten durchschnittlich 3,9 Extubationen (0 - 8 Versuche) vorangegangen.

Alle Patienten mit zwei oder mehr vorangegangenen frustranen Extubationen wurden in *Tabelle 7* dargestellt.

	Patienten mit ≥ 2 frustranen Extubationsversuchen vor lokaler Diprogenta[®]-Therapie	
	9 extubierbare Patienten	8 tracheotomierte Patienten
Patienten-Nr.:	4, 6,13, 14, 22, 25, 26, 28, 41	2, 7, 8,17, 30, 34, 39, 43
Alter bei Einlieferung:	911,7 Tage (= 2,5 Jahre) (43d - 10a 4m 6d)	72,9 Tage (35 - 109d)
Frühgeboren:	3 Frühgeborene 1 Reifgeborenes 5 unbekannt	5 Frühgeborene 2 Reifgeborene 1 unbekannt
Zusatzbefund: (Syndrom, chromosomale Aberration)	5 von 9 Patienten (55 %)	2 von 8 Patienten (25 %)
Notfallintubation:	4 Notfallintubationen (44 %) 5 Elektive Intubationen (56 %)	8 Notfallintubationen (100 %)
Intubationszeit bis zur lokalen Diprogenta [®] -Therapie	14,5 Tage (3 - 45 Tage)	69,3 Tage (32 - 110Tage)
Extubationsversuche vor lokaler Diprogenta [®] -Therapie	2,8 Versuche bei n=8 (2 - 4 Versuche)	5,1 Versuche bei n=8 (2 - 8 Versuche)

Tabelle 7: Übersicht der Patienten mit zwei oder mehr vorangegangenen Extubationsversuchen unter Angabe des arithmetischen Mittelwertes (d=days, w=weeks, m=months, a=years)

Die nachfolgende *Abbildung 10* stellt die Applikationsanzahl für die einzelnen Extubationsversuche dar. Dabei wurde jeder Patient durch einen Punkt visualisiert. Hatten mehrere Patienten dieselbe Applikationsanzahl wurde der Punkt proportional zu dieser Anzahl um diesen Faktor größer dargestellt.

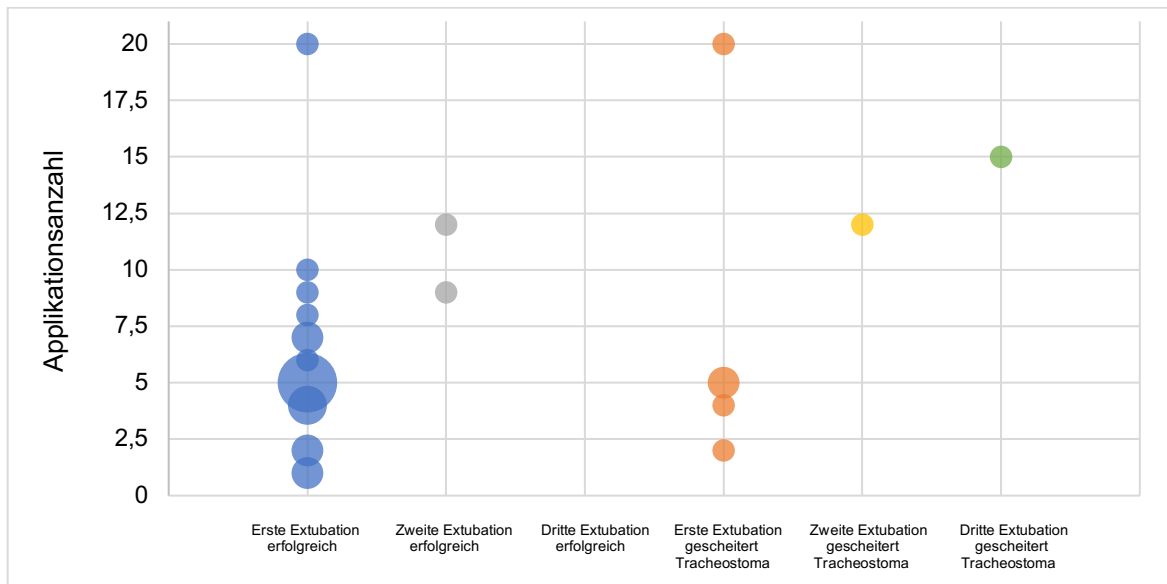


Abbildung 10: Applikationsanzahl von Diprogenta® bei n=37

In *Abbildung 11* wird die Intubationszeit vor lokaler Dirpogenta®-Therapie dargestellt. Dabei wurde wieder jeder Patient durch einen Punkt visualisiert. Hatten mehrere Patienten dieselbe Intubationszeit wurde der Punkt proportional zu dieser Anzahl um diesen Faktor größer dargestellt.

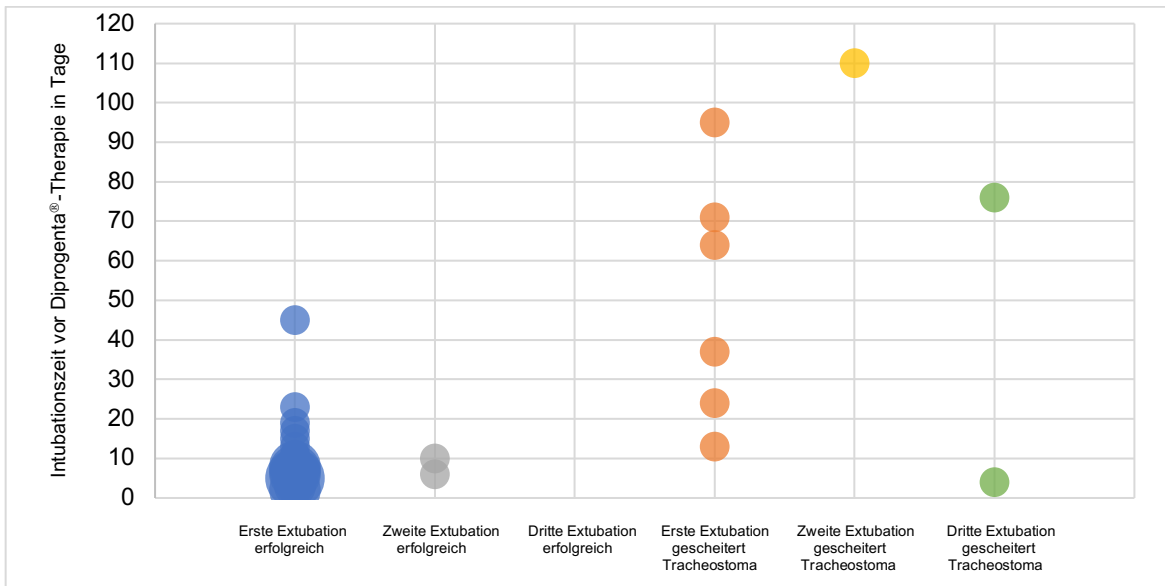


Abbildung 11: Intubationszeit bis zur lokalen Anwendung von Diprogenta® in Tage bei n=42

In Abbildung 12 wurden die Extubationsversuche vor der lokalen Diprogenta®-Therapie dargestellt. Es wurde jeder Patient durch einen Punkt visualisiert. Sobald mehrere Patienten dieselbe Anzahl an Extubationsversuchen hatten wurde der Punkt proportional dazu größer dargestellt.

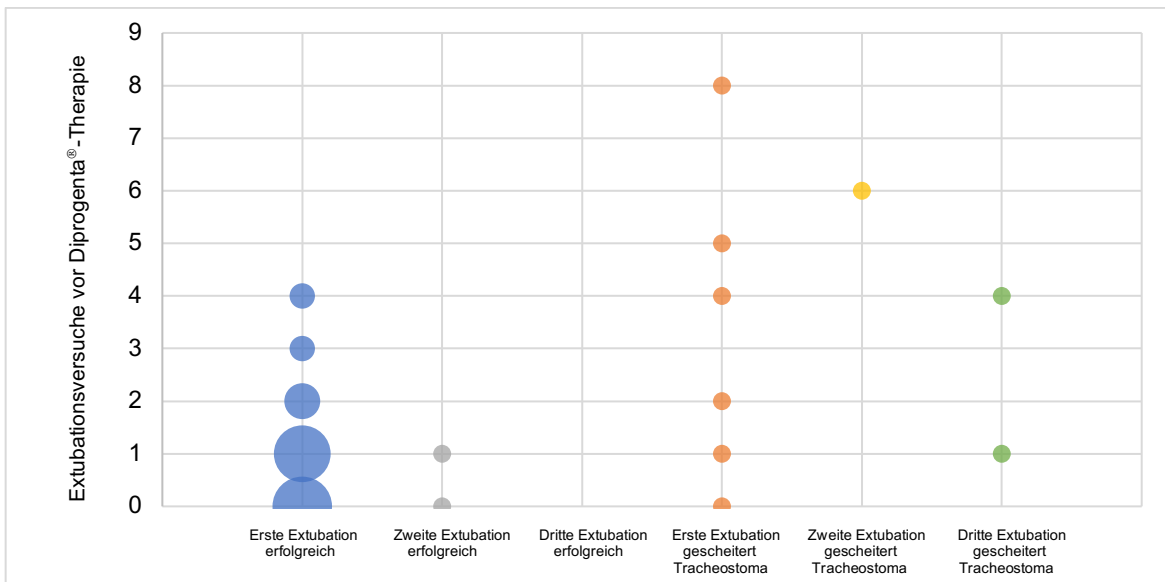


Abbildung 12: Extubationsversuche vor Diprogenta®-Therapie bei n=42

Die nachfolgende *Tabelle 8* veranschaulicht den Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf den Therapieerfolg bei n=30.

	23 Frühgeborene	7 Reifgeborene
Verfügbare Daten:	23 von 23	7 von 7
Durchschnittliche Extubationsversuche vor lokaler Diprogenta [®] -Therapie:	1 (0 - 8 Versuche)	1 (0 - 2 Versuche)
Durchschnittliche Extubationsversuche unter lokaler Diprogenta [®] -Therapie:	1 (0 - 8 Versuche)	1
Erfolgreiche Extubation unter Diprogenta [®] -Therapie:	15 (65 %) darunter 13 im ersten Versuch	4 (57 %) darunter 4 im ersten Versuch
Gescheitert unter Diprogenta [®] -Therapie:	8 (35 %) → Insgesamt 11 tracheotomierte Patienten, davon 8 frühgeboren (73 %)	3 (43 %) → Insgesamt 11 tracheotomierte Patienten, davon 3 reifgeboren (27 %)
Patienten mit ≥ 2 vorangegangenen Extubationsversuchen	8 Patienten: 3 extubierbar im ersten Versuch (37 %) 5 tracheotomiert (63 %)	3 Patienten: 1 extubierbar im ersten Versuch (33 %) 2 tracheotomiert (67 %)

Tabelle 8: Frühgeborene Patienten im Vergleich zu reifgeborenen Patienten unter Verwendung des arithmetischen Mittelwertes bei n=30

Den Zusatzbefund einer syndromalen Erkrankung oder einer chromosomalen Aberration zeigten 17 der 43 Patienten (40 %). Der Einfluss dieser Befunde auf den Therapieerfolg wird in der folgenden *Tabelle 9* dargestellt.

	17 Patienten mit syndromaler Erkrankung oder chromosomaler Aberration	26 Patienten ohne syndromale Erkrankung oder chromosomaler Aberration
Verfügbare Daten:	17 von 17	26 von 26
Durchschnittliche Extubationsversuche vor lokaler Diprogenta®-Therapie:	1 (0 - 4 Versuche)	2 (0 - 8 Versuche)
Durchschnittliche Extubationsversuche unter lokaler Diprogenta®-Therapie:	1 (0 - 3 Versuche)	1 (0 - 3 Versuche)
Erfolgreiche Extubation unter Diprogenta®-Therapie:	12 (70 %) darunter 12 im ersten Versuch	20 (77 %) darunter 18 im ersten Versuch
Gescheitert unter Diprogenta®-Therapie:	5 (30 %) → Insgesamt 11 tracheotomierte Patienten, davon 5 mit syndromaler Erkrankung oder mit chromosomaler Aberration (45 %)	6 (23 %) → Insgesamt 11 tracheotomierte Patienten, davon 6 ohne syndromaler Erkrankung oder mit chromosomaler Aberration (55 %)
Patienten mit ≥ 2 vorangegangenen Extubationsversuchen	7 Patienten: davon 5 extubierbar im ersten Versuch (71 %) davon 2 tracheotomiert (29 %)	10 Patienten: davon 4 extubierbar im ersten Versuch (40 %) davon 6 tracheotomiert (60 %)

Tabelle 9: Einfluss von Zusatzbefunden auf den Therapieerfolg unter Verwendung des arithmetischen Mittelwertes bei n=43

Den Zusammenhang zwischen einer notfallmäßigen Intubation oder einer elektiven Intubation für einen Therapieerfolg zeigt die nachfolgende *Tabelle 10*.

	Notfallmäßige Intubation 26 Patienten	Elektive Intubation 17 Patienten
Durchschnittliche Extubationsversuche vor lokaler Diprogenta [®] -Therapie:	2 Versuche (0 - 8 Versuche)	1 Versuch (0 - 4 Versuche)
Durchschnittliche Extubationsversuche unter lokaler Diprogenta [®] -Therapie:	2 Versuch (0 - 3 Versuche)	1 Versuch (1 - 3 Versuche)
Erfolgreiche Extubation unter Diprogenta [®] -Therapie:	17 (65 %) darunter 17 im ersten Versuch	15 (88 %) darunter 13 im ersten Versuch
Gescheitert unter Diprogenta [®] -Therapie:	9 (35 %) → Insgesamt 11 tracheotomierte Patienten, davon 9 notfallintubiert (82 %)	2 (12%) → Insgesamt 11 tracheotomierte Patienten, davon 2 elektiv intubiert (18 %)
Patienten mit ≥ 2 vorangegangenen Extubationsversuchen	12 Patienten: davon 4 extubierbar (33 %) und 8 tracheotomiert (67 %)	5 Patienten: davon 5 extubierbar (100 %)

Tabelle 10: Vergleich notfallmäßig intubierter Patienten gegenüber elektiv intubierten Patienten unter Angabe des arithmetischen Mittelwertes bei n=43

4.8 Trachealkanülenanlage

Eine Tracheotomie musste bei 11 der 43 untersuchten Kinder (26 %) durchgeführt werden. Diese Kinder erhielten aufgrund ihrer Anamnese und der darunter bestehenden Ateminsuffizienz eine Trachealkanüle. Es handelte sich bei den 11 tracheotomierten Patienten um 8 frühgeborene (73 %) und um 3 (27 %) reifgeborene Patienten.

Des Weiteren wiesen 5 der 11 Patienten (45 %) den Zusatzbefund eines Syndroms oder einer chromosomalen Aberration auf.

Bei 2 der 11 Patienten war eine Extubation unter Diprogenta®-Therapie zunächst erfolgreich, jedoch musste innerhalb der nächsten Wochen eine Trachealkanüle angelegt werden.

Die Ursachen für das Scheitern einer Extubation waren bei 2 von 11 (18 %) aufgrund einer Stimmbanddysfunktion, in 3 von 11 (27 %) aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz im Rahmen einer syndromologischen Grunderkrankung und in 6 von 11 (55 %) aufgrund einer fixierten subglottischen Stenose durch Narbenbildung. Bei allen der genannten Differentialdiagnosen war eine Tracheotomie letztendlich, unabhängig von der lokalen Therapie mit Diprogenta®, unumgänglich. Somit stellte sich der Therapieerfolg bei Ausklammerung dieser 11 Kinder, welche aufgrund von syndromologisch bedingten chronisch respiratorischen Insuffizienzen, Stimmbandparesen oder narbigen Stenosen tracheotomiert werden mussten, mit 100 % dar. Die nachfolgende *Tabelle 11* zeigt die 11 Patienten, welche trotz einer begleitenden lokalen Diprogenta®-Therapie, tracheotomiert wurden.

Patienten-Nr.	Ursache für Tracheotomie	Kurzanamnese
2	<ul style="list-style-type: none"> • Therapierefraktäre, z.T. narbige Polsterbildung mit oberer Atemwegsobstruktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeborenes der 35+6 SSW • Gescheiterte Extubation vor Diprogenta®: 8 • Extubationsversuche unter Diprogenta®: 0 • Gesamte Intubationszeit: 56 Tage
5	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmbanddysfunktion bds. mit begleitender Laryngomalazie und dorsaler Kompression der Trachea 	<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeborenes der 36+4 SSW • Komplexes Fehlbildungssyndrom • Gescheiterte Extubation vor Diprogenta®: 1 • Extubationsversuche unter Diprogenta®: 1 • Gesamte Intubationszeit: 31 Tage
7	<ul style="list-style-type: none"> • Chronisch respiratorische Insuffizienz im Rahmen der syndromologischen Grunderkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> • Reifgeborenes der 37+5 SSW • Intrauterine Wachstumsretardierung • Laryngomalazie • Neurologische Symptomkomplex • Gescheiterte Extubation vor Diprogenta®: 2 • Extubationsversuche unter Diprogenta®: 1 • Gesamte Intubationszeit: 51 Tage
8	<ul style="list-style-type: none"> • Beidseitige Stimmbandparese 	<ul style="list-style-type: none"> • Reifgeborenes der 37+3 SSW ▪ Gescheiterte Extubation vor Diprogenta®: 4 • Extubationsversuche unter Diprogenta®: 1 • Gesamte Intubationszeit: 59 Tage
11	<ul style="list-style-type: none"> • Chronisch respiratorische Insuffizienz im Rahmen der syndromologischen Grunderkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeborenes 35+3 SSW • V.a. Larsen-Syndrom mit • Gescheiterte Extubationen vor Diprogenta®: 1 • Extubationsversuche unter Diprogenta®: 4 • Gesamte Intubationszeit: 22 Tage
17	<ul style="list-style-type: none"> • Narbige, subglottische Stenose 	<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeborenes der 24+0 SSW • Gescheiterte Extubationen vor Diprogenta®: 6 • Extubationsversuche unter Diprogenta®: 2 • Gesamte Intubationszeit: 110 Tage
24	<ul style="list-style-type: none"> • Chronisch respiratorische Insuffizienz im Rahmen der syndromologischen Grunderkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> • Reifgeborenes der 38+3 SSW • Oro-Fazio-digitales Syndrom I • Pierre-Robin-Sequenz • Gescheiterte Extubationen vor Diprogenta®: 0 • Extubationsversuche unter Diprogenta®: 1 • Gesamte Intubationszeit: 6 Tage

30	<ul style="list-style-type: none"> • Narbige, subglottische Stenose 	<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeborenes der 24+1 SSW • Gescheiterte Extubationen vor Diprogenta®: 4 • Extubationsversuche unter Diprogenta®: 3 • Gesamte Intubationszeit: 16 Tage
34	<ul style="list-style-type: none"> • Narbige, subglottische Stenose 	<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeborenes der 23+3SSW • Gescheiterte Extubationen vor Diprogenta®: 8 • Extubationsversuche unter Diprogenta®: 1 • Gesamte Intubationszeit: 64 Tagen
39	<ul style="list-style-type: none"> • Narbige, subglottische Stenose 	<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeborenes 27+4 SSW • Kongenitale myotone Dystrophie Typ I • Gescheiterte Extubationen vor Diprogenta®: 4 • Extubationsversuche unter Diprogenta®: 0 • Gesamte Intubationszeit von 90 Tagen
43	<ul style="list-style-type: none"> • Narbige, subglottische Stenose 	<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeborenes der 27+0 SSW • Gescheiterte Extubationen vor Diprogenta®: 5 • Extubationsversuche unter Diprogenta®: 1 • Gesamte Intubationszeit von 121 Tagen

Tabelle 11: Befundübersicht der Patienten mit Beschluss zur Tracheotomie bei
n=11

5. Diskussion

Diese retrospektive Studie untersuchte den Effekt einer begleitenden Therapie mit lokalen Steroiden (Betamethason) und lokal angewendeten Antibiotikum (Gentamicin) mittels des Kombinationspräparats Diprogenta® bei Postintubationslaryngitis im Kindesalter. Unter Diprogenta®-Therapie konnten 32 der insgesamt 43 untersuchten Kinder (74 %) erfolgreich extubiert werden. Darunter waren 17 Patienten, bei denen bereits zwei oder mehr vorangegangene Extubationen gescheitert waren. Die untersuchten Patienten erhielten durchschnittlich 6 Diprogenta®-Applikationen und waren durchschnittlich 20,6 Tage vor Beginn der lokalen Therapie intubiert gewesen. Es mussten insgesamt 11 Patienten tracheotomiert werden, wobei diese unüberwindbaren Komplikationen im Sinne ihrer Grunderkrankung (chronisch respiratorische Insuffizienz, Stimmbandparese) oder eine narbige Stenose aufwiesen. Alle verbleibenden Patienten, selbst diejenigen mit häufig multiplen frustranen Extubationsversuchen, konnten erfolgreich extubiert werden. Darunter 30 von 32 Patienten sogar im ersten Versuch. Im Folgenden werden die verschiedenen Einflussfaktoren für eine erfolgreiche Extubation unter ergänzender Diprogenta®-Therapie diskutiert.

5.1 Diskussion der Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg

Zusammenfassend handelte es sich bei den untersuchten Patienten um 77 % Frühgeborene und 23 % Reifgeborene (verfügbare Daten: 30/43). Die Patienten waren durchschnittlich 12,7 Monate alt. Der Vergleich der Patienten mit Therapieerfolg gegenüber den Patienten, bei denen eine Trachealkanülenanlage erfolgen musste ergab, dass die tracheotomierten Kinder deutlich jünger waren und es sich bei den tracheotomierten Kindern um 73 % Frühgeborene handelte (tracheotomierte Patienten: 72 Tage, extubierbare Patienten: 514 Tage). Demnach stellte die Frühgeburt und das Alter der pädiatrischen Patienten bei den hier untersuchten Patienten einen potentiellen Risikofaktor für den Extubationserfolg unter ergänzender Diprogenta®-Therapie dar. Dieser Zusammenhang deckt sich auch mit der aktuellen Literatur [11, 25, 26]. Kurachek et al. haben in einer prospektiven Studie über 12 Monate die Risikofaktoren für das Scheitern einer

Extubation bei Kindern auf 16 verschiedenen Kinderintensivstationen in den USA untersucht. Diese Studie konnte mit einer Studienpopulation von 2794 untersuchten Patienten zeigen, dass generell ein Risiko von 6,2 % für ein Scheitern der Extubation bei den Kindern bestand. Das Patientenalter war ein entscheidender Faktor. Die Patienten, die jünger als 24 Monate waren, zeigten eine deutlich erhöhte Rate für eine obere Atemwegsobstruktion nach Extubation und ein damit verbundenes Scheitern der Extubation [7]. Unterstützt werden diese Daten durch Habre et al. (2017), die in einer von 2014 bis 2015 durchgeführten Studie anhand von 30874 Kindern in 261 europäischen Krankenhäusern zeigen konnten, dass unter anderem das Alter einer der Hauptrisikofaktoren für kritische respiratorische Ereignisse in der pädiatrischen Anästhesie waren (Laryngospasmus, Bronchospasmus, bronchiale Aspiration, Stridor nach Anästhesie, gescheiterte Intubation) [27]. Dementsprechend ist zu erwarten, dass eine Extubation bei jungen Patienten ebenfalls risikobehaftet ist.

Die Betrachtung der zusätzlichen Diagnosen ergab, dass 17 der 43 analysierten Patienten (40 %) eine syndromale Grunderkrankung oder eine chromosomale Aberration aufwiesen. Bei 3 dieser 17 Patienten (18 %) wurde die Trachealkanülenanlage aufgrund einer syndrombedingten chronisch respiratorischen Insuffizienz notwendig und bei 2 Syndrompatienten (12 %) wurde im Verlauf eine zusätzlich vorliegende konnatale Stimmbandparese diagnostiziert, welche zur Tracheostomaanlage führte. Hierbei gilt es zu differenzieren, ob es sich um eine einseitigen Stimmbandparese mit der zusätzlichen Diagnose der Postintubationslaryngitis handelt oder um eine beidseitige. Bei der einseitigen Stimmbandparese könnte durch eine begleitende Diprogenta®-Therapie eine Tracheostomaanlage verhindert werden, bei der beidseitigen verbleibt meist nur die Tracheotomie um die Atmung des Patienten sicherzustellen. Bei den hier beschriebenen 2 betroffenen Patienten handelte es sich jeweils um eine beidseitige Stimmbandparese.

Es ergab sich in unserer Analyse somit ein Prozentsatz von 29 % (5/17 Patienten) für das Risiko einer Tracheotomie für Patienten mit Syndromerkrankung, Stimmbandparese oder chromosomaler Aberration. Die Literatur ist diesbezüglich kontrovers, so untersuchten Gaies et al. (2015) in ihrer Studie Faktoren, die mit einer gescheiterten Extubation bei Kindern zusammenhängen. Sie kamen zu dem

Ergebnis, dass ein Syndrom per se nicht maßgeblich für den Extubationserfolg entscheidend war [11]. Demgegenüber existieren aber auch Studien, die bei einer syndromatischen Grunderkrankung ein erhöhtes Risiko für eine gescheiterte Extubation zeigten [7].

In unserer Studie konnten selbst die Patienten mit syndromologischer Grunderkrankung und zwei oder mehr vorangegangenen frustranen Extubationen, in 5 von 7 Fällen (71 %) erfolgreich extubiert werden. Ungeachtet dessen, ob eine syndromale Erkrankung ein generelles Risiko für den Erfolg einer Extubation darstellt, gibt es somit keinen evidenzbasierten Grund dafür, dass die Diprogenta®-Therapie bei diesen Patienten weniger erfolgsversprechend sein könnte. Zweifellos besteht für Patienten mit syndromologischer Grunderkrankung oder Patienten mit einer chromosomalen Aberration ein erhöhtes Risiko für postextubative Komplikationen [28]. Insbesondere Patienten mit Trisomie 21 nehmen aufgrund ihrer verkleinerten Atemwege eine Sonderstellung in der Beatmung ein [29, 30].

Eine notfallmäßige Intubation erfolgte bei 26 der 43 Patienten (60 %). Der Vergleich der notfallmäßig intubierten Patienten und der elektiv intubierten Patienten ergab in unserer Studie ein dreifach höheres Risiko für eine Tracheotomie für den notfallmäßig intubierten Patienten (*Tabelle 10*: 35 % zu 12 %). Es mussten 82 % der notfallmäßig intubierten Patienten in ihrem weiteren Krankheitsverlauf trotz begleitender lokaler Steroidtherapie tracheotomiert werden (*Tabelle 10*). Bei weiterer Analyse zeigte sich, dass alle 8 von 8 Patienten (100%), welche zwei oder mehr frustrane Extubationen vor der Lokalthherapie erlitten hatten und auch unter lokaler Diprogenta®-Therapie nicht extubierbar waren und schließlich tracheotomiert werden mussten, notfallmäßig intubiert worden waren (*Tabelle 7*). Unter diesen 8 Patienten entwickelten 3 Patienten eine narbige Stenose und 5 mussten aufgrund einer Malazie oder ihrer Grunderkrankung tracheotomiert werden. Es ließ sich somit kein Zusammenhang zwischen der Ausbildung einer narbigen Stenose und der notfallmäßigen Intubation in unserem Patientenkollektiv vermuten. Bei Notfallintubationen gelingt eine erfolgreiche Intubation häufig erst im wiederholten Versuch und es wird aufgrund der Notfallsituation häufig deutlich traumatischer vorgegangen, um den Tubus schnellstmöglich tracheal zu platzieren [31]. Die Literatur zeigt bereits, dass die notfallmäßige Intubation mit einem höheren Risiko für eine Postintubationslaryngitis und weiteren Spätkomplikationen wie der

Ausbildung einer subglottischen narbigen Stenose verbunden ist [31]. Darüber hinaus ist bekannt, dass bei wiederholten Intubationsversuchen bei Kindern das Risiko für Verletzungen, Desaturierung Fehlintonation, Aspiration, Zahnschäden oder Hypotonie um das Dreifache anstieg [32, 33]. Rodrigues et al. (2020) berichten von einem bis zu 12,7 % höheren Risiko für eine scheiternde Intubation bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu erwachsenen Patienten. Hierbei sind die entwicklungsbedingte, physiologische bzw. anatomische Verhältnisse der pädiatrischen Patienten ausschlaggebend [34]. Die Inzidenz von schwerwiegenden Ereignissen bei Kindern unter 10 kg und bei Kindern mit zwei missglückten Intubationsversuchen steigt signifikant [35]. Aktuell untersuchten Disma et al. (2021) in einer prospektiven Studie die Intubation von Neugeborenen und Kleinkindern bis zu einem Alter von sechs Wochen. Es zeigte sich, dass eine erfolgreiche Intubation in 75 % der Fälle erst im dritten Versuch stattfinden konnte und dass 40 % der intubierten Kinder einen Sättigungsabfall unter 90 % für 60 Sekunden aufwiesen. Der Sättigungsabfall war unter anderem mit einer notfallmäßigen Intubation der untersuchten Kinder eindeutig in Zusammenhang gebracht worden [36].

Darüber hinaus ist auch die Tubuswahl ein wichtiger Parameter für die Beatmung des pädiatrischen Patienten. Patienten mit einem falsch gewählten Tubus zeigen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Postintubationsproblemen [37 - 39]. In unserer Studie waren in allen Fällen alters- und gewichtskonforme Größen für die Auswahl der Tubusgröße gewählt worden, so dass dieser Faktor in der hier vorgestellten Fallserie nicht relevant war (*Tabelle 2*).

Im Weiteren spielte die Intubationsdauer eine entscheidende Rolle für den Krankheitsverlauf. Die pädiatrischen Patienten, welche auch unter lokaler Diprogenta[®]-Therapie nicht erfolgreich extubiert werden konnten, waren deutlich länger intubiert gewesen als die Patienten mit erfolgreicher Extubation unter Diprogenta[®]-Therapie (*Tabelle 4*). Es lässt sich somit ein direkter Zusammenhang zwischen der Intubationsdauer und dem Risiko einer Tracheotomie vermuten. Dieser Zusammenhang wurde bereits in mehreren Studien belegt [40]. Gaies et al. (2015) konnten ein steigendes Risiko für das Scheitern einer Extubation mit zunehmender Intubationsdauer zeigen. Ihre Studie zeigte, dass Patienten mit einer Intubationsdauer von mehr als sieben Tagen ein dreifach höheres Risiko für das

Scheitern einer Extubation gegenüber Patienten hatten, welche weniger als 24 Stunden intubiert waren [11]. Kuraschek et al. (2003) untersuchten die Unterschiede bei einem Intubationszeitraum über und unter 48 Stunden. Diese Studie zeigte ein doppelt so hohes Risiko für das Scheitern einer Extubation bei einer über 48-stündigen Intubation im Vergleich zu einer unter 48-stündigen [7]. Darüber hinaus konnten Cakir et al. (2020) den signifikanten Zusammenhang zwischen der Intubationslänge und der Ausbildung einer subglottischen Stenose zeigen. Hierfür analysierten sie 50 Kinder mit postextubativen persistierenden respiratorischen Symptomen und verglichen sie mit einer Kontrollgruppe aus 60 Kindern, die keine postextubative subglottische Stenose entwickelt hatten [41].

Einen weiteren Risikofaktor stellte die Anzahl der gescheiterten Extubationsversuche dar. Bei Patienten mit erfolgreicher Extubation unter begleitender Diprogenta[®]-Therapie war durchschnittlich eine Extubation vorangegangen und bei Patienten mit Beschluss zur Tracheotomie sind durchschnittlich drei vorangegangene Extubationsversuche gescheitert. Die Ergebnisse lassen daher vermuten, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl der vorangegangenen frustranen Extubationen und einer erfolgreichen Extubation unter begleitender Diprogenta[®]-Therapie bestand (*Tabelle 5 und 6*). Es zeigte sich auch, dass sobald der erste Extubationsversuch unter Diprogenta[®] scheiterte und ein zweiter Extubationsversuch unternommen wurde, dass nur noch 40 % der Patienten extubiert werden konnten (*Abbildung 9*: von 5 Patienten 2 extubierbar). Die Literatur verweist hierbei auf eine deutliche Verschlechterung der respiratorischen Situation durch eine Reintubation [5]. Eine erneute Irritation der Weichteilgewebe durch den Trachealtubus findet statt und die Mortalitätsrate steigt im Vergleich zu einer erfolgreichen Extubation, um bis auf das Fünffache an [7, 15].

Bei dem hier vorliegenden Patientenkollektiv belief sich die Therapie der Postintubationslaryngitis zunächst auf die Gabe systemischer Steroide und/ oder Antibiotika. Bei keinem der überwiesenen Patienten gab es einen Hinweis auf eine vorangegangene lokale Steroidtherapie. Die Patienten erhielten durchschnittlich 6 Steroidapplikationen in Form von Diprogenta[®]. Insgesamt erhielten 34 der 43 Patienten (79 %) eine begleitende systemische Steroidtherapie. In der Literatur gibt

es bereits Hinweise für positive Krankheitsverläufe unter einer systemischen Glucocorticoidtherapie [42, 43]. Dabei wird ein um bis zu 40 % vermindertes Risiko der Entwicklung eines Stridors nach erfolgter Extubation beschrieben [43]. Zudem ist auch ein positiver Therapieverlauf durch Steroidinjektionen bei subglottischen Stenosen in 85 % der Fälle feststellbar [44]. Lukkassen et al. (2006) beschäftigten sich mit der erfolgreichen Extubation unter Dexamethason. Hierbei wurden verschiedene Studien analysiert und es konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Glucocorticoiden einen entscheidenden Effekt auf die Reduzierung von Ödemen im kindlichen Atemweg hatte [20]. Obwohl viele Patienten bereits zuvor unter Steroidtherapie extubiert wurden und wieder reintubiert werden mussten, konnte die Kombination aus lokalem und systemischem Steroid in unserer Fallserie zu einer erfolgreichen Extubation führen.

Die Applikationsanzahl reichte von 1 - 20 Anwendungen in einem Intervall von 24 oder 48 Stunden und gestaltete sich aufgrund des jeweiligen Patientenbefundes sehr individuell (*Abbildung 7*). Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit durch die unterschiedlichen Grundvoraussetzungen war es nicht möglich den Therapieerfolg auf eine bestimmte Applikationsmenge, Applikationsdauer oder das Applikationsintervall zurückzuführen.

Es gilt hervorzuheben, dass es sich bei der intralaryngeal angewendeten lokalen Steroidtherapie mit Diprogenta® um einen Off-Label-Use handelt. Im klinischen Alltag stellt der Off-Label-Use, vor allem in der Pädiatrie, eine wichtige Behandlungsoption dar. Allerdings fehlen bei der intralaryngealen Anwendung bisher klare Daten, in wie weit durch die Erwärmung der Salbe durch das umliegende Weichgewebe, diese ihre Konsistenz erweicht und den distalen Bereich des Tubus erreicht und somit im Anwendungsgebiet wirksam wird. Zudem bestehen Bedenken, dass die lipidhaltige Salbe zur Entstehung einer chronischen Pneumonie im Sinne einer Paraffinpneumonie beitragen könnte. Hierbei gilt es zu betonen, dass bei keinem der hier untersuchten Patienten sich ein Hinweis auf die Entwicklung einer Aspirationspneumonie ergab.

5.2 Ausblick

Die vorliegende Arbeit legt eine klinische Relevanz der lokalen Anwendung von Betamethasondipropionat und Gentamicin (Diprogenta®) bei Postintubationslaryngitis im Kindesalter nahe. Zudem konnten bekannte Risikofaktoren für die erfolgreiche Extubation bei Kindern verifiziert werden. Hierunter sollte erwähnt werden, dass 90 % der tracheotomierten Kinder eine Kombination mehrerer Risikofaktoren aufgewiesen hatte.

Somit stellt sich die Frage, welchen genauen Effekt die lokale Diprogenta®-Therapie im Einzelfall auf die erfolgreiche Extubation von Kindern mit Postintubationslaryngitis hatte und welchen unter den beschriebenen Risikofaktoren und deren Kombination (Frühgeburtlichkeit, Zusatzdiagnosen, Notfallintubation, Intubationsdauer, vorangegangene frustrane Extubationen). Darüber hinaus müssen noch die optimale Dosierung und das optimale Anwendungsintervall herausgefunden werden. Ebenfalls gilt es abzuklären, ob ein möglichst früher Beginn der lokalen Steroidtherapie (Diprogenta®) bei postintubativen Entzündungen der oberen Atemwege einen besseren prognostischen Heilungstrend mit sich bringen könnte.

Es gilt die vorliegenden Ergebnisse durch eine multizentrische, internationale und randomisierte Studie anhand einer größeren Studienpopulation zu verifizieren. Auf diese Weise könnten weitere Prognose- und Risikofaktoren identifiziert werden und pädiatrische Patienten mit Postintubationslaryngitis evidenzbasiert und standardisiert therapiert werden.

5.3 Limitationen der Untersuchung

Die Datenanalyse erfolgte anhand von bereits vorliegenden Bronchoskopiebefunden und der dazugehörigen Arztbriefe. Aufgrund der retrospektiven Vorgehensweise, konnte keine Vollständigkeit der Arztbriefe und der Dokumentationen garantiert werden, weshalb die Auswertung von 51 Patienten auf 43 Patienten reduziert werden musste. Auch bei der Auswertung der verbliebenen 43 Patienten konnten nicht immer alle Untersuchungspunkte gleichermaßen vollständig bei allen Patienten erfasst werden.

Es hat außerdem keine Stratifizierung oder die Festlegung exakter Kriterien zur Diagnosestellung einer Postintubationslaryngitis stattgefunden.

Die Ergebnisse konnten aufgrund der schwierigen Stratifizierung und der Seltenheit des untersuchten Krankheitsbildes keiner Kontrollgruppe gegenübergestellt werden. Die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie sollte dringend durchgeführt werden um den therapeutischen Nutzen der Lokalanwendung der Diprogenta®-Salbe bei Postintubationslaryngitis endgültig und evidenzbasiert beurteilen zu können.

6. Zusammenfassung

Die Intubation im Kindesalter ist eine häufig notwendige Therapiemaßnahme. Aufgrund der empfindlichen Schleimhaut der Atemwege und der häufig notwendigen notfallmäßigen Intubation kommt es im Rahmen der Extubation oft zu therapielimitierenden oberen Atemwegsobstruktionen. Diese Kinder müssen aufgrund einer Postintubationslaryngitis reintubiert werden. Sofern trotz systemischer Applikation von Steroiden diese Problematik nicht in den Griff bekommen werden kann, bleibt als finale Therapie häufig nur die Tracheotomie. Der zusätzliche Einsatz einer lokalen Steroid- und Antibiotikasalbe (Diprogenta®) könnte in diesen Fällen zum Einsatz kommen und eine Tracheotomie verhindern.

Das Ziel der durchgeführten Untersuchung war daher, in einem retrospektiven Ansatz Kinder mit einer Postintubationslaryngitis und frustranen Extubationsversuchen unter einer ergänzenden lokalen Diprogenta®-Therapie zu analysieren. Hierfür wurden 43 Patienten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in einem Zeitraum von 01.01.2006 bis 31.12.2015 untersucht. Die Bronchoskopiefunde wurden über das Befundverwaltungsprogramm rpScene (Firma Rehder & Partner, Hamburg) analysiert.

Insgesamt konnten 32 der 43 untersuchten Kinder (74 %) erfolgreich extubiert werden, davon 30 (70 %) im ersten Versuch. Die durchschnittliche Anwendung der lokalen Therapie mit Diprogenta® belief sich auf 6 Applikationen in einem Intervall von 24 - 48 Stunden. Hierbei ist besonders hervorzuheben, dass selbst Patienten mit zwei oder mehr vorangegangenen frustranen Extubationsversuchen unter Diprogenta® erfolgreich extubiert werden konnten.

Darüber hinaus konnte unsere Analyse Risiken für die Ausbildung einer Postintubationslaryngitis aufzeigen und bekannte Risikofaktoren für eine erfolgreiche Extubation bestätigen. Das Patientenalter, die Intubationszeit, die Anzahl der Extubationsversuche, die notfallmäßige Intubation sowie eine syndromale Erkrankung waren entscheidende Faktoren.

Es konnte festgestellt werden, dass es sich mehrheitlich um frühgeborene Patienten handelte (23 von 43). Sie sind aufgrund ihrer sehr kleinen Atemwege besonders

gefährdet. Daneben zeigte sich ein hoher Anteil von notfallmäßig intubierten Patienten (26 von 43), die meist mehrere frustrane Intubationen aufgrund der physischen Instabilität und des traumatisierenden Vorgehens durchgestanden hatten. Zusätzlich galten Patienten mit syndromaler Erkrankung, chromosomaler Aberration oder einer konnatalen Stimmbandparese (17 von 43) als Hochrisikopatienten für eine Extubation unter begleitender Diprogenta[®]-Therapie. So zeigten die 11 Kinder, welche letztendlich tracheotomiert werden mussten, neben narbigen Stenosen, syndromassoziierte chronisch respiratorische Erkrankungen, sodass keine andere Option als die Tracheotomie zur Verfügung stand.

Das Ergebnis lässt vermuten, dass Kinder mit einer Postintubationslaryngitis unter einer ergänzenden lokalen Diprogenta[®]-Therapie eine erhöhte Chance haben, erfolgreich extubiert werden zu können.

Unter Ausklammerung der Tracheotomien, welche aufgrund einer Komorbidität notwendig wurde, konnte ein 100 % Therapieerfolg beobachtet werden. Unsere Analyse stellt, trotz aller in der Arbeit beschriebenen Limitationen des Studiensettings, weltweit die erste Analyse der lokalen Anwendung von Diprogenta[®] bei Postintubationslaryngitis dar und lässt eine große Bedeutung für den intensivmedizinischen Behandlungsalltag vermuten. Es gilt die vorliegenden Ergebnisse durch eine klinische, prospektive und randomisierte Untersuchung anhand einer größeren Studienpopulation zu verifizieren.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Newth C., Venkataraman S., F. Willson, Meert K., Harrison R., Dean M., Pollack M., Zimmerman J., Anand K., Carcillo J., Nicholson C.: Weaning and Extubation readiness in pediatric patients, *Pediatric Critical Care*, 2009, 10(1): 1 - 11
- [2] Khemani R., Hotz J., Morzov R., Flink R., Kamerkar A., Ross P., Newth C.: Evaluating Risk Factors for Pediatric Post-extubation upper airway obstruction using a physiology-based tool, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2016, 193(2): 198 - 209
- [3] Cho C., Kim J., Sung T., Jung A., Kang P.: Endotracheal intubation-related vocal cord ulcer following general anesthesia, *Korean Journal of Anesthesiology*, 2013, 65: 147 - 148
- [4] Tadié J.-M., Behm E., Lecuyer L., Benhmamed R., Han, S., Brasnu D., Diehl J.-L., Fagon J.-Y., Guérot E.: Post-intubation laryngeal injuries and extubation failure: a fiberoptic endoscopic study, *Intensive Care Medicine*, 2010, 36: 991 - 998
- [5] Laux G.: Akute und chronische Schäden nach Intubation, *Die Anästhesiologie*, 2019, 712 - 724, Heidelberg und Berlin: Springer Verlag
- [6] Bruce B.: Prolonged intubation injuries of the larynx: endoscopic diagnosis, classification, and treatment, *Laryngeal Intubation Trauma*, American Broncho-Esophagological Association, 1993: 1 - 15
- [7] Kurachek S., Newth C., Quasney M., Rice T., Sachdeva R., Patel N., Takano J., Easterling L., Scanlon M., Musa N., Brill R., Wells D., Park G., Penfil S., Bysani K., Nares M., Lowire L., Billow M., Chiochetti E., Lindgren B.: Extubation failure in pediatric intensive care: A multiple-center study of risk factors and outcomes, *Pediatric Critical Care Medicine*, 2003, 13(11): 2657 - 2664
- [8] Baisch S., Wheeler W., Kurachek S., Cornfield D.: Extubation failure in pediatric intensive care incidence and outcomes, *Pediatric Critical Care Medicine*, 2005, 6(3): 312 - 318
- [9] Edmund S., Harrison W.: Extubation failure in a large pediatric ICU population, *Chest*, 2001, 119(3): 897 - 900

- [10] Farias J., Alía I., Retta A., Olazarri F., Fernández A., Esteban A., Palacios K., Di Nunzio L., Fernández G., Bordón A., Berrondo C., Sheehan G.: An evaluation of Extubation failure predictors in mechanically ventilated infants and children, *Intensive Care Medicine*, 2002, 28(6): 752 - 757
- [11] Gaies M., Tabbut S., Schwartz S., Bird G., Alten J., Shekerdemian L., Klugman D., Thiagarajan R., Gaynor J., Jacobs J., Nicolson S., Donohue J., Yu S., Pasquali S., Cooper D.: Clinical epidemiology of extubation failure in pediatric cardiac ICU: a report from the pediatric cardiac critical care consortium, 2015, 16(9): 837 - 845
- [12] Knox K., Nava-Guerra L., Hotz J., Newth, Khoo M., Khemani R.: High Breath by Breath Variability is associated with Extubation failure in children, *Critical Care Medicine*, 2020, 48(8): 1165 - 1174
- [13] Dasta J., McLaughlin T., Mody S., Piech D.: Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation, *Critical Care Medicine*, 2005, 33(6): 1266 - 1271
- [14] Wunsch H., Linde-Zwirble W., Angus D.: Hartman M., Milbrandt E., Kahn J.: The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States, *Critical Care Medicine*, 2010, 38(19): 1947 - 1953
- [15] Epstein S., Ciubotaru R., Wong J.: Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation, *Chest Journal*, 1997, 112(1): 186 - 192
- [16] Mhanna M., Zamel Y., Tichy C., Super D.: The "air leak" test around the endotracheal tube, as a predictor of postextubation stridor, as a age dependent in children, *Critical Care Medicine* 2002, 30(12): 2639 - 2643
- [17] Koka B., Jeon I., Andre J., MacKay I., Smith R.: Postintubation Croup in Children, *Anesthesia and Analgesia*, 1977, 56(4): 501 - 505
- [18] Khemani R., Randolph A., Markovitz B.: Corticosteroids for the prevention and treatment of postextubation stridor in neonates, children and adults, *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2009, 3: 1 - 32
- [19] Kimura S., Ahn J., Takahashi M., Kwon S., Papatheodorou S.: Effectiveness of corticosteroids for post-extubation stridor an Extubation failure in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis, *Annals of Intensive Care*, 2020, 10(1): 1 - 9
- [20] Lukkassen M., Markhorst D.: Does dexamethasone reduce the risk of extubation failure in ventilated children?, *Archimedes*, 2006: 791 - 793

- [21] Gebrauchsinformationsverzeichnis, verfügbar unter:
<https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/d/diprogentaR-salbe>
(27.06.2020)
- [22] Clanner-Engelshofen, B.: Betamethason, 2017, verfügbar unter:
<https://www.netdoktor.de/medikamente/betamethason/> (01.09.2020)
- [23] Holtmann H., Nietschke J.: Basics Medizinische Mikrobiologie, Hygiene und Infektiologie, 2017, 4: 25-31, München: Urban & Fischer Verlag/ Elsevier
- [24] Nicolai T.: Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin, 2014, 5: 34, 352 Heidelberg und Berlin: Springer Verlag
- [25] Fontela P., Piva J., Garcia O., Bered P., Zilles K.: Risk factors for extubation failure in mechanically ventilated pediatric patients, *Pediatric Critical Care Medicine*, 2005, 6(2): 166 - 170
- [26] Laham J., Breheny P., Rush A.: Do Clinical Parameters Predict First planned Extubation outcome in the pediatric intensive care unit?, *Journal of Intensive Care Medicine*, 2015, 30(2): 89 - 96
- [27] Habre W., Disma N., Virag K., Becke K., Hansen T. Jöhr M., Leva B., Marton N., Vermeulen P., Zielinska M., Boda K., Veyckesmans F.: Incidence of severe critical events in pediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicenter observation study in 261 hospitals in Europe, *Lancet Respiratory Medicine*, 2017, 5: 412 - 425
- [28] Shott S.: Down Syndrome: Analysis of Airway Size and a Guide for Appropriate Intubation, *Laryngoscope* 2000, 110: 585 - 592
- [29] Borland L., Colligan J., Brandom C., Brandom W.: Frequency of anesthesia-related complications in children with Down syndrome under general anesthesia for noncardiac procedures, *Pediatric Anesthesia*, 2004, 14: 733 - 738
- [30] Hamilton J., Yaneza M., Clement W., Kubba H.: The prevalence of airway problems in children with Down's syndrome, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2016, 81:1 - 4
- [31] Gries A., Zink W., Bernhard M., Messelken M., Schlechtriemen T.: Einsatzrealität im Notarztdienst, *Notfall Rettungsmedizin*, 2005, 8(6): 393 - 398

- [32] Mort T.: Emergency tracheal intubation: complications associate with repeated laryngoscopic attempts, *Anesthesia & Analgesia*, 2004, 99(2): 607 - 613
- [33] Timmermann, A., Böttiger B., Byhahn C., Döriges V., Eich C., Hoffmann F., Hossfeld B., Landsleitner B., Piepho T., Noppens R., Russo S., Wenzel V., Zwißler B., Bernhard M, I: German S1 - guideline for prehospital airway management, *Anästhesie Intensivmedizin*, 2019, 60: 316 - 336
- [34] Rodríguez J., Higuera-Gutiérrez L., Garcia E., Betancur E., Londoño M., Vargas S.: Metaanalysis of failure of prehospital endotracheal intubation in pediatric patients, *Emergency medicine International* 2020, 1 - 8
- [35] Fiadjoe J., Nishisaki A., Jagannathan N., Hunyady A., Greenberg R., Reynolds P., Matuszcak M., Rehman M., Polaner D., Szmuk P., Nadkarni V., McGowan F., Litman R., Kovatsis P.: Airway management complications in children with difficult tracheal intubation from the Pediatric Difficult Intubation (PeDI) registry: a prospective cohort analysis, *The Lancet Respiratory Medicine*, 2016, 4(1): 37 - 48
- [36] Disma N., Virag K., Riva T., Kaufmann J., Engelhardt T., Habre W.: Difficult tracheal intubation in neonates and infants. Neonate and Children audit of Anaesthesia practice in Europe (Nectarine): a prospective european multicenter observational study, *British Journal of Anaesthesia*, 2021, 126(6): 1173 - 1181
- [37] Kim H., Son J., Kwak K.: Unexpected and severe postintubation croup after a very short day surgery in a pediatric patient - a case report, *Korean Anesthesiology*, 2014, 67(4): 287 - 289
- [38] Lee K., Templeton J. Dougal R.: Tracheal tube size and postintubation croup in children, *Anesthesiology* 1980, 53 (3): 325
- [39] Litman, R., Keon T.: Postintubation group in children, *Anesthesiology*, 1991, 75 (6): 1123 - 1124
- [40] Parker M., Nuthall G., Brown C., Biagas K., Napolitano N., Polikoff L., Simon D., Miksa M., Gradidge E., Lee J., Kishna A., Tellez D., Bird G., Rehder K., Turner D., Adu-Darko M., Nett S., Derbyshire A., Meyer K., Giuliano J., Owen E., Sullivan J., Tarquinio K., Kamat P., Sanders R., Pinto M., Bysani K., Emeriaud G., Nagai Y., McCarthy M., Walson K., Vanderford P., Lee A., Bain J., Skippen P., Breuer R., Tallent S., Nadkarni V., Nishisaki A.: Relationship

- between adverse tracheal Intubation Associated Events and ICU Outcomes, *Pediatric Critical Care Medicine*, 2017, 18(4): 310 - 318
- [41] Cakir E., Atabek A., Calim O., Uzuner S., AlShadfan L., Yazan H., Ozturan O., Cakir F.: Post-intubation subglottic stenosis in children: analysis of clinical features and risk factors, *Pediatric International*, 2020, 62(3): 386 - 389
- [42] Gelbart B., Parsons S., Sarpal A., Ninova P., Butt W.: Intensive Care management of Children Intubated for Croup: a retrospective analysis, *Anesthesia an Intensive Care*, 2016, 44 (2): 245 - 250
- [43] Meade M., Guyatt G., Cook D., Sinuff T., Butler R.: Trials of corticosteroids to prevent postextubation airway complications, *Chest Journal*, 2001: 464 - 468
- [44] Kaufmann J., Bode K., Puder C., Laschat M., Engelhardt T., Wappler F.: Transglottic corticosteroid injection for treatment of soft post-intubation subglottic stenosis: a retrospective analysis of 26 children, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2019, 276: 3419 - 3424

8. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Gesunder kindlicher Larynx.....	9
<i>Abbildung 2:</i> Postintubationslaryngitis mit Stenose von 40 %.....	9
<i>Abbildung 3:</i> Subglottische narbige Stenose nach Langzeitintubation.....	9
<i>Abbildung 4:</i> Altersverteilung der Patienten unter Angabe ihrer Geburtlichkeit bei n=43.....	17
<i>Abbildung 5:</i> Geographische Darstellung der überweisenden Kliniken bei n=43	18
<i>Abbildung 6:</i> Indikation der primären Intubation bei n=43	25
<i>Abbildung 7:</i> Übersicht der Anwendungsdauer bei n=35	29
<i>Abbildung 8:</i> Therapeutische Erfolgsquote bei n=43.....	31
<i>Abbildung 9:</i> Schematische Darstellung der Extubationsversuche der untersuchten Patienten bei n=43	32
<i>Abbildung 10:</i> Applikationsanzahl von Diprogenta® bei n=37	37
<i>Abbildung 11:</i> Intubationszeit bis zur lokalen Anwendung von Diprogenta® in Tage bei n=42	38
<i>Abbildung 12:</i> Extubationsversuche vor Diprogenta®-Therapie bei n=42.....	38

9. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i>	Übersicht der analysierten Parameter bei n=43	16
<i>Tabelle 2:</i>	Übersicht der einzelnen Patientendaten zum Zeitpunkt der Einweisung unter Angabe von Alter, Gewicht, Tubusgröße und der Daten über die Diprogenta®-Applikation sowie vorangegangenen Extubationsversuchen bei n=43 (d=days, w=weeks, m=months, a=years).....	20
<i>Tabelle 3:</i>	Übersicht der Patienten ohne vorangegangenen Extubationsversuch bei n=13	28
<i>Tabelle 4:</i>	Übersicht der einzelnen Patientenfälle unter Angabe des arithmetischen Mittelwertes bei n=43.....	33
<i>Tabelle 5:</i>	Verteilung der Patienten mit erfolgreicher Erstextubation unter Diprogenta®-Therapie auf die Anzahl der vorangegangenen Extubationsversuche unter Angabe des arithmetischen Mittelwertes bei n=30	34
<i>Tabelle 6:</i>	Verteilung der Patienten mit gescheiterter Extubation unter Diprogenta®-Therapie auf die Anzahl der vorangegangenen Extubationsversuche unter Angabe des arithmetischen Mittelwertes bei n=30	35
<i>Tabelle 7:</i>	Übersicht der Patienten mit zwei oder mehr vorangegangenen Extubationsversuchen unter Angabe des arithmetischen Mittelwertes (d=days, w=weeks, m=months, a=years).....	36
<i>Tabelle 8:</i>	Frühgeborene Patienten im Vergleich zu reifgeborenen Patienten unter Verwendung des arithmetischen Mittelwertes bei n=30	39
<i>Tabelle 9:</i>	Einfluss von Zusatzbefunden auf den Therapieerfolg unter Verwendung des arithmetischen Mittelwertes bei n=43	40
<i>Tabelle 10:</i>	Vergleich notfallmäßig intubierter Patienten gegenüber elektiv intubierten Patienten unter Angabe des arithmetischen Mittelwertes bei n=43	41
<i>Tabelle 11:</i>	Befundübersicht der Patienten mit Beschluss zur Tracheotomie bei n=11	43

10. Anhang

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

DIPROGENTA® Salbe

0,64 mg/g + 1,67 mg/g Salbe

Wirkstoffe: 0,64 mg/g Betamethasondipropionat (Ph. Eur.) + 1,67 mg/g Gentamicinsulfat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist DIPROGENTA Salbe und wofür wird sie angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von DIPROGENTA Salbe beachten?
3. Wie ist DIPROGENTA Salbe anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist DIPROGENTA Salbe aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist DIPROGENTA Salbe und wofür wird sie angewendet?

DIPROGENTA Salbe ist ein Kombinationspräparat zur äußerlichen Anwendung. DIPROGENTA enthält zwei Wirkstoffe:

- Betamethasondipropionat (im Folgenden Betamethason genannt), ein künstlich hergestelltes Nebennierenrindenhormon (*Glukokortikoid*)
- Gentamicinsulfat (im Folgenden Gentamicin genannt), ein Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside.

DIPROGENTA Salbe wird bei örtlich begrenzten, kleinflächigen Hauterkrankungen angewendet, wenn:

- diese eine Behandlung mit einem stark wirksamen Glukokortikoid benötigen und
- gleichzeitig eine zusätzliche Infektion (Superinfektion) mit Bakterien vorliegt und
- diese Bakterien mit dem Wirkstoff Gentamicin wirksam behandelt werden können.

Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nicht sicher sind, ob bei Ihnen eine kleinflächige Hauterkrankung vorliegt.

Der Wirkstoff Betamethason wirkt im Allgemeinen gegen Entzündungen und kann so Juckreiz, Rötungen, Schwellungen und Schmerzen lindern.

Der Wirkstoff Gentamicin bekämpft Infektionen, die durch Bakterien hervorgerufen wurden.

DIPROGENTA Salbe ist insbesondere für die Anwendung auf trockener Haut vorgesehen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von DIPROGENTA Salbe beachten?

- DIPROGENTA Salbe darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie schwanger sind,
- wenn Sie allergisch gegen die Wirkstoffe Betamethason und Gentamicin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie überempfindlich gegen andere Arzneistoffe aus der Gruppe der Glukokortikoide oder Aminoglykosid-Antibiotika sind,
- bei Virusinfektionen, einschließlich Impfreaktionen und Windpocken,
- bei Tuberkulose oder Syphilis (*Lues*) mit Beteiligung der Haut,
- bei Virusinfektionen der Haut (z. B. *Herpes simplex*, Gürtelrose),
- bei Gesichtsrose (*Rosacea*) und Rosacea-artiger Hautentzündung,
- wenn Sie eine Pilzkrankung an irgendeiner Hautstelle haben,
- bei Augenerkrankungen,
- bei gleichzeitiger innerlicher Anwendung von Antibiotika aus der Gruppe der Aminoglykoside wegen der Gefahr gesundheitsschädigender Mengen des Antibiotikums im Blut,
- bei fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung,

- bei Säuglingen und Kleinkindern unter 1 Jahr. Wenden Sie DIPROGENTA Salbe nicht im Gehörgang, am Auge und auf den Schleimhäuten an. Luftdicht abschließende Verbände sollten nicht zur Anwendung kommen.
- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie DIPROGENTA Salbe anwenden.
Besondere Vorsicht ist erforderlich, wenn Sie DIPROGENTA Salbe im Gesicht anwenden.

Hinweise für den Wirkstoff Betamethason:

Die Nebenwirkungen, die für in den Körper aufgenommene Glukokortikoide berichtet werden, können ebenso bei auf der Haut angewendeten Glukokortikoiden auftreten.

Dies gilt insbesondere für Kleinkinder und Kinder.

Die Wirkung von Glukokortikoiden im Körper bei Anwendung auf der Haut steigt im Allgemeinen mit ihrer Wirkstärke, der Anwendungsdauer, dem Ausmaß der behandelten Körperoberfläche und bei Anwendung in Hautfalten.

Wegen einer möglichen Aufnahme der Wirkstoffe in den Körper sollte eine Langzeitbehandlung und/oder eine Anwendung auf großen Hautflächen vermieden werden. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nicht sicher sind, ob bei Ihnen eine großflächige Hauterkrankung vorliegt. Wenn bei Ihnen verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Hinweise für den Wirkstoff Gentamicin:

DIPROGENTA Salbe sollte sorgfältig für die jeweilige Behandlung ausgewählt werden. Sie sollte nur zur Anwendung kommen, wenn ein Ansprechen auf andere Maßnahmen nicht zeitnah erfolgt, dies nicht ausreichend sind oder nicht angewendet werden dürfen.

Die äußerliche Anwendung des Wirkstoffes Gentamicin in DIPROGENTA Salbe bei Hautinfektionen bringt das Risiko allergischer Reaktionen mit sich. Dieses Risiko steigt mit der Häufigkeit der Anwendung und der Behandlungsdauer.

Wenn Sie auf andere Arzneimittel aus der Gruppe der Aminoglykosid-Antibiotika wie Neomycin und Kanamycin allergisch sind, reagieren Sie auch auf den Wirkstoff Gentamicin in DIPROGENTA Salbe allergisch.

Wenn Sie durch eine äußerliche Anwendung eine Gentamicin-Allergie entwickelt haben, dürfen Gentamicin und andere Aminoglykosid-Antibiotika später nicht mehr angewendet oder eingenommen werden.

Gelegentlich führt eine längerfristige oder ausgedehnte äußerliche Anwendung von Antibiotika zu einer Besiedelung mit nichtempfindlichen Erregern, einschließlich Pilzen. In diesem Fall oder bei Auftreten von Hautreizungen, allergischen Reaktionen oder zusätzlichen Infektionen sollte die Behandlung mit DIPROGENTA Salbe abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Bei äußerlicher Anwendung von Gentamicin kann bei Behandlung großflächiger Hautbezirke die Aufnahme des

Wirkstoffs in den Körper erhöht sein. Dies trifft insbesondere bei Anwendung über längere Zeit oder bei Vorliegen offener Hautstellen zu. Bei Kindern ist besondere Vorsicht geboten, da das Risiko für Nebenwirkungen erhöht ist. Wenn Sie an einer bestimmten Form von Muskelschwäche (*Myasthenia gravis*), Parkinson oder anderen Erkrankungen mit muskulärer Schwäche leiden, ist Vorsicht geboten. Arzneimittel aus der Gruppe der Aminoglykosid-Antibiotika können die Funktionen von Nerven und Muskeln hemmen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Sie gleichzeitig andere Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf Muskeln und Nerven anwenden.

Besondere Hinweise für die Anwendung

Tragen Sie DIPROGENTA Salbe nicht auf Wunden oder offenen Beine (*Ulcer cruris*) auf.

Bei der Behandlung mit DIPROGENTA Salbe im Genital- oder Analbereich kann es wegen der sonstigen Bestandteile weißes Vaseline und dickflüssiges Paraffin zu einer Verminderung der Reißfestigkeit von Kondomen aus Latex kommen. Dadurch kann die Sicherheit der Kondome beeinträchtigt werden.

- Anwendung von DIPROGENTA Salbe zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Tragen Sie DIPROGENTA Salbe nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln auf die Haut auf, da sie sich in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen können.

Der Wirkstoff Gentamicin soll nicht angewendet werden, wenn Sie mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die folgende Wirkstoffe enthalten:

- den Wirkstoff Amphotericin B gegen schwere Pilzerkrankungen
- den Wirkstoff Heparin zur Blutverdünnung
- folgende Antibiotika:
 - den Wirkstoff Sulfadiazin
 - Wirkstoffe aus der Gruppe der Betalaktam-Antibiotika (z.B. Cephalosporine).
- Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von DIPROGENTA Salbe bei Schwangeren vor. Glukokortikoide könnten allerdings das ungeborene Kind schädigen, es besteht ein erhöhtes Risiko für Spaltbildungen im Mundbereich. Es liegen Hinweise auf Wachstumsverzögerungen des ungeborenen Kindes, auf Auslösung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder

Stoffwechselkrankheiten im Erwachsenenalter sowie auf eine bleibende Verhaltensänderung vor.

Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie DIPROGENTA Salbe daher nicht anwenden. Bitte setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung, um sich über ein Absetzen oder Umstellen der Therapie zu beraten.

Stillzeit

DIPROGENTA Salbe sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden, da die Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen können.

Vermeiden Sie auf jeden Fall jeglichen Kontakt des Säuglings mit den bei Ihnen behandelten Hautpartien.

- Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Keine besonderen Hinweise.

3. Wie ist DIPROGENTA Salbe anzuwenden?

Wenden Sie DIPROGENTA Salbe immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt

- für Erwachsene:

DIPROGENTA Salbe wird 1 bis 2-mal täglich dünn auf die erkrankten Hautbezirke aufgetragen und leicht eingerieben. Die Häufigkeit der Anwendung kann bei Besserung des Krankheitsbildes verringert werden. Die behandelte Hautfläche sollte nicht mehr als 10% der Körperoberfläche betragen.

Die Behandlungsdauer mit DIPROGENTA Salbe sollte 7 – 10 Tage nicht überschreiten. Sprechen Sie bitte eine längere oder erneute Behandlung mit Ihrem Arzt ab.

- für Kinder:

Allgemein ist bei der Behandlung von Kindern mit Glukokortikoid-Präparaten erhöhte Vorsicht geboten, da es im Vergleich zum Erwachsenen zu einer erhöhten Aufnahme des Wirkstoffs durch die kindliche Haut kommen kann.

DIPROGENTA Salbe wird einmal täglich dünn auf die erkrankten Hautbezirke aufgetragen und leicht eingerieben.

DIPROGENTA Salbe sollte bei Kindern nur kleinfächig angewendet werden.

Die Behandlungsdauer mit DIPROGENTA Salbe sollte 7 Tage nicht überschreiten. Sprechen Sie bitte eine längere oder erneute Behandlung mit dem behandelnden Arzt ab.

Über die weitere Behandlung sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt. Er wird Ihnen möglicherweise empfehlen, auf ein Arzneimittel mit nur einem Wirkstoff zu wechseln, abhängig vom Verlauf Ihrer Erkrankung.

Eine Behandlung unter luftdicht abschließendem Verband sollte wegen der Gefahr einer möglichen

Aufnahme des Wirkstoffs Betamethason in den Körper ebenfalls vermieden werden.

DIPROGENTA Salbe ist insbesondere für die Anwendung auf trockener Haut vorgesehen. Für die Anwendung auf fettiger Haut bzw. zur Behandlung von nässenden Hauterkrankungen steht DIPROGENTA Creme zur Verfügung, da eine Creme weniger fetthaltig ist als eine Salbe.

- Wenn Sie eine größere Menge DIPROGENTA Salbe angewendet haben, als Sie sollten

Wenn DIPROGENTA Salbe aus Versehen eingenommen wurde oder in zu großen Mengen bzw. über einen zu langen Zeitraum angewendet wurde, sollte umgehend ein Arzt aufgesucht werden, denn dies kann zu bestimmten Erkrankungen (z. B. *Cushing Syndrom*, Wundbesiedelung durch Pilze oder nicht empfindliche Erreger) führen, die behandelt werden müssen.

- Wenn Sie die Anwendung von DIPROGENTA Salbe vergessen haben

Holen Sie die vergessene Anwendung sobald wie möglich nach und wenden Sie DIPROGENTA Salbe weiterhin wie mit Ihrem Arzt besprochen an.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es wurde sehr selten über Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit DIPROGENTA Salbe berichtet, dazu gehören Überempfindlichkeit und Hautverfärbung.

Unter der Behandlung mit äußerlich anwendbaren Glukokortikoiden wurden folgende Nebenwirkungen berichtet, insbesondere bei Verwendung von luftdicht abschließenden Verbänden:

- An der Haut: Brennen, Jucken, Reizung, Trockenheit, Entzündung der Haarwurzeln, verstärkter Haarwuchs, durch Glukokortikoide verursachte Akne, Akne-ähnlicher Hautausschlag, Änderungen der Hautpigmentierung, Gesichtsröten (*Rosacea*)-artige Hautentzündung um den Mund, allergische Hautreaktion (*Kontaktdermatitis*), Erweiterung kleiner, oberflächlicher Hautgefäße, Hautaufweichung, Dünnenwerden der Haut, Hautstreifenbildung und Bläschenbildung
- Unter Glukokortikoiden kann es durch Unterdrückung des körpereigenen Abwehrsystems zu zusätzlichen Infektionen kommen.

Verschwommenes Sehen trat bei der Anwendung von Glukokortikoiden auf (Häufigkeit: Nicht bekannt). Mögliche Nebenwirkungen unter Behandlung mit Gentamicin:

- Die Behandlung mit dem Wirkstoff Gentamicin verursacht vorübergehende Reizung (entzündliche Rötung der Haut und Hautjucken mit zwanghaftem Kratzen).
- Die äußerliche Anwendung des Wirkstoffs Gentamicin kann zu Störungen der Wundheilung führen.

- Weiterhin kann es nach äußerlicher Anwendung von Gentamicin gelegentlich zu schädlichen Wirkungen im Ohr, am Gleichgewichtsorgan und an den Nieren kommen, insbesondere bei wiederholter Anwendung von Gentamicin auf großflächigen Wunden.

Sollten Anzeichen einer Überempfindlichkeit oder starke

Reizung auftreten, ist die Behandlung abzubrechen.

Bei einer Behandlung großer Hautbezirke unter luftdicht abschließendem Verband oder bei Langzeitbehandlung muss eine erhöhte Aufnahme der Wirkstoffe in den Körper in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere für Kinder. Bitte halten Sie sich daher an die mit dem Arzt vereinbarte Behandlung.

- Was ist bei Kindern zu beachten?

Kinder sind besonders gefährdet, unter Behandlung mit Glukokortikoiden Nebenwirkungen zu entwickeln. Bei der äußeren Anwendung von Glukokortikoiden bei Kindern wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

- Veränderungen des Hormonhaushalts (wie Wachstumsverzögerung, verminderte Gewichtszunahme, *Cushing-Syndrom*, Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse)
- Hirndrucksteigerung mit Beschwerden wie Kopfschmerzen, Vorwölbung der Fontanelle oder Schwellung des Sehnervs
- Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt anzeigen über:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:
<http://www.bfarm.de>

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist DIPROGENTA Salbe aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Tube nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

- Aufbewahrungsbedingungen
Nicht über 25 °C lagern.
- Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch

DIPROGENTA Salbe ist nach dem ersten Öffnen 3 Monate haltbar.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

- Was DIPROGENTA Salbe enthält
Die Wirkstoffe sind: Betamethasonpropionat (Ph.Eur.) und Gentamicinsulfat.

1 g Salbe enthält die Wirkstoffe:

0,64 mg Betamethasonpropionat (Ph.Eur.)

1,67 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 1,0 mg Gentamicin)

Die sonstigen Bestandteile sind:

Weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin.

- Wie DIPROGENTA Salbe aussieht und Inhalt der Packung
DIPROGENTA Salbe ist in Tuben mit 20 g, 25 g, 50 g Salbe erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

- Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer
MSD SHARP & DOHME GMBH

Lindenplatz 1

85540 Haar

Postanschrift:

Postfach 1202

85530 Haar

Mitvertrieb

DIECKMANN ARZNEIMITTEL GMBH, 85530 Haar

Hersteller

SP Labo N.V.

Industriepark 30

2220 Heist-op-den-Berg

Belgien

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt

überarbeitet im August 2017.

Haben Sie weitere Fragen?

Wenden Sie sich bitte an:

MSD Infocenter:

Tel.: 0800/673 673 673

Fax: 0800/673 673 329

E-Mail: email@msd.de

Sie finden diese Packungsbeilage ebenso in Formaten für Blinde und Sehbehinderte im PatientenInfo-Service <http://www.patienteninfo-service.de/>.

11. Danksagung

Zu Beginn gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Thomas Gudermann, Dekan der Ludwig-Maximilians-Universität München und Vorstand des Walther-Straub-Instituts für Pharmakologie und Toxikologie für die Möglichkeit zu promovieren.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Florian Hoffmann für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas. Seine fundierten Fachkenntnisse sowie seine zeitnahen und sehr wertvollen Ratschläge haben im Wesentlichen zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Seine Geduld, sein Enthusiasmus und seine Hilfsbereitschaft waren von größtem Wert.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Karl Reiter der diese Arbeit begleitet hat.

Der größte Dank gebührt meinen Eltern für ihren uneingeschränkten Rückhalt. Meinem Vater, Herrn Kurt Dietrich, danke ich für sein stetes Interesse und seine Unterstützung für das Gelingen dieser Promotion.

Meinen Eltern ist diese Arbeit gewidmet.