

Studienprotokoll

Prospektive multizentrische Studie zur Überprüfung der Validität des spezifizierten APGAR-Score bei asphyktischen Neugeborenen unter Reanimationsbedingungen

Studienleiter: Prof. Dr. Mario Rüdiger
Leiter der Abteilung Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin,
Kinderklinik;
und Nicole Braun
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden



Einleitung

Vor fast 60 Jahren stellte Virginia Apgar den nach ihr benannten Score vor, der es ermöglichte, den Zustand eines Neugeborenen objektiv zu beschreiben. Mit Hilfe des 10-Punkte Scores werden 1, 5 und 10 Minuten nach Abnabelung des Kindes die Kriterien Atmung, Reflexe, Muskeltonus, Hautfarbe und Herzfrequenz je nach Ausprägung mit 0-2 Punkten bewertet. Bis heute findet der Score in fast allen industrialisierten Ländern Anwendung und ist nach wie vor von Bedeutung.

Der Apgar-Score dient in erster Linie dazu, die postnatale Anpassungsphase des Neugeborenen beurteilen sowie notwendige Maßnahmen schnellstmöglich einleiten zu können. Allerdings hat der Score auch seine Grenzen und ist durch verschiedene Umstände wie die Variabilität des Untersuchers^{1,2,3,4}, Medikamente, Alter der Eltern^{5,6}, neurologische Schäden des Kindes sowie Frühgeburtlichkeit zu beeinflussen. In vorangegangenen Studien wurde bereits belegt, dass die Beurteilung mittels des konventionellen Apgar-Scores sehr variabel und durch uneinheitliche Definitionen beeinträchtigt ist.^{7,8}

Die Ungenauigkeiten des Scores beruhen zum einen darauf, dass aktuell noch keine Richtlinien für die Beurteilung unreifer Neugeborener vorliegen. Sowohl der Muskeltonus als auch die Reflexantwort extrem unreifer Frühgeborener sind aufgrund ihrer physiologischen Unreife noch nicht so stark ausgeprägt wie bei Reifgeborenen. So erhalten gesunde Frühgeborene derzeit oft einen niedrigeren Apgar-Score als gesunde Reifgeborene. Dies ist jedoch nicht auf eine postnatale Depression zurückzuführen, sondern lediglich Ausdruck ihrer Unreife.^{9,10,11}

Eine weitere Ursache für die Ungenauigkeit des Scores ist darin begründet, dass die Vergleichbarkeit und Aussagekraft des Apgar-Score bei reanimierten Neugeborenen stark eingeschränkt ist. Bisher gibt es keinen allgemeingültigen Konsens darüber, wie der Apgar-Score bei diesen Kindern vergeben werden soll, da die einzelnen Elemente, aus denen sich der Score zusammensetzt, durch die Reanimationsmaßnahmen verändert werden. So verbessern sich beispielsweise die Merkmale Herzfrequenz und Hautfarbe bei suffizienter Ventilation. Bisher ist jedoch noch unklar, wie dies im Score berücksichtigt werden soll. Eine Beschreibung des Zustandes *ohne* Interventionen bzw. bei Pausieren der Maßnahmen widerspricht dem ursprünglichen Ziel von Virginia Apgar, einen Score zu etablieren, der einfach zu vergeben, dessen Erhebung die Versorgung des Neugeborenen jedoch nicht stört¹². Als praktikable Alternative bietet sich die Beschreibung des Zustandes *unabhängig* von den Interventionen an. Bei diesem Vorgehen wird die Erstversorgung bzw. Reanimation fortgeführt und der Effekt der Interventionen unabhängig von der Art der Maßnahme

beurteilt.^{2,13} Dieses Vorgehen wurde in der multizentrischen TEST-Apgar Studie bereits bei Frühgeborenen mittels des *Spezifizierten Apgar Scores* untersucht.

Die American Academy of Pediatrics ist sich bereits des Problems der Zustandsbeschreibung reanimierter Neugeborener bewusst und hat empfohlen, den Apgar-Score durch die zusätzliche Erhebung intensivmedizinisch angewandter Maßnahmen (*Expanded Apgar Score*) zu erweitern. So soll der Zustand dieser Neugeborenen besser eingeschätzt und dokumentiert werden können. Obwohl der *Expanded Apgar Score* für reanimierte Neugeborene bereits vor 4 Jahren vorgeschlagen wurde, fehlten bislang Daten, welche die prädiktive Aussagekraft dieser zusätzlichen Parameter prüfen.¹⁴ Auch dieser Aspekt wurde in der TEST-Apgar Studie für die neonatale Mortalität an Frühgeborenen untersucht. Durch Addition beider Scores (Kombinierter Apgar Score) wird es zukünftig möglich sein, eine detaillierte Zustandsbeurteilung sowohl Früh- als auch Reifgeborener sowie Neugeborener, die reanimierender Maßnahmen bedürfen, geben zu können. Die Ergebnisse unserer Studie belegen, dass die prädiktive Aussagekraft des Kombinierten Apgar Scores bzgl. der neonatalen Mortalität bei Frühgeborenen sehr gut ist. Die detaillierten Ergebnisse werden in Kürze publiziert.

Die vorliegende Studie überprüft die Validität des Kombinierten Apgar Scores bei asphyktischen ($\text{pH} \leq 7,0$) Neugeborenen >37 Schwangerschaftswochen unter Reanimationsbedingungen. Da der Apgar-Score ein Index für die postnatale Adaptation an das extrauterine Leben darstellt, die Effizienz reanimierender Maßnahmen widerspiegelt aber auch als Einschlusskriterium für spezielle Therapieformen (z.B. Hypothermiebehandlung) genutzt wird, ist es notwendig, die Nutzung des Apgar-Scores weiterhin zu vereinheitlichen, vergleichbar zu machen und dadurch die prognostische Aussagekraft des Apgar-Score zu verbessern.

Hypothese

Der *Kombinierte Apgar Score* sagt die Mortalität und Morbidität asphyktischer Neugeborener voraus.

Methode:

In dieser prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie werden alle reifen Neugeborenen > 37^{0/7} untersucht, die in den Studienzentren geboren werden und innerhalb der ersten 10 Minuten reanimationsbedürftig sind.

Auf zwei detaillierten Fragebögen werden die perinatalen Daten jedes Neugeborenen, das an der Studie teilnimmt, jeweils 1, 5 und 10 Minuten nach Abnabelung des Kindes direkt im Kreißaal vom anwesenden Neonatologen erfasst.

Auf einem weiteren Bogen werden am Tag der Entlassung die Outcome-Parameter erfasst. Wurde postnatal innerhalb der ersten 6 Lebensstunden eine Hypothermie-Therapie bei dem Neugeborenen durchgeführt, werden diesbezüglich weitere Daten auf einem separaten Bogen erfragt.

Die Daten werden mit folgenden Fragestellungen ausgewertet:

- Prädiktive Aussagekraft des spezifizierten Scores für das kombinierte primäre Outcome Kriterium bestehend aus Tod oder einer neurologischen Funktionseinschränkung (definiert als Hypoxisch-Ischämischer Enzephalopathie bzw. schlechtes neurologisches Outcome)
- Prüfung der prädiktiven Reliabilität des von der American Academy of Pediatrics empfohlenen Scores.

Detailliertes Studienprotokoll:

Beginn der Studie:

Der Start der Studie ist für den 1. September 2010 geplant. Die Dauer der Studie beträgt 12 Monate. Eine Zwischenauswertung erfolgt bereits nach 6 Monaten. Eine Fallzahl von 200 Kindern wird innerhalb des genannten Zeitraumes angestrebt.

Einschlusskriterien:

- **Aufklärung/Einverständniserklärung** der Eltern liegt vor
- Geburt muss im Studienzentrum stattgefunden haben (**Inborn**)
- Gestationsalter $\geq 37^{0/7}$ Schwangerschaftswochen
- **Mindestens eine** der folgenden intensivmedizinischen Maßnahmen wurden im Rahmen der Erstversorgung durchgeführt: **CPAP, Sauerstoffzufuhr, Ventilation über Maske/Rachentubus, Intubation und Ventilation, Verabreichung von Surfactant oder Adrenalin, Thoraxkompression** mit anschließender Verlegung auf die **Intensivstation** **und/oder** Nabelschnurarterien **pH-Wert ≤ 7.0** oder **Basendefizit >-16**

Ausschlusskriterien:

- Outborn
- angeborene Fehlbildungen

Datenerhebung:

Die Erfassung der Daten erfolgt durch den behandelnden Neonatologen. Alle benötigten Daten werden mittels vier standardisierter Fragebögen (siehe Appendix 3-6) erhoben:

Bogen (A) - Kreißsaalbogen: Hier werden alle perinatalen Daten erfasst. Im Detail werden das Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Nabelschnurarterien pH-Wert, Base-Excess sowie der konventionelle Apgar-Score abgefragt.

Bogen (B) - Zustandserfassung: Es erfolgt eine detaillierte Zustandsbeschreibung des Neugeborenen jeweils 1, 5 und 10 Minuten (bzw. zu den Zeitpunkten dazwischen) nach Abnabelung. Erfasst werden alle intensivmedizinisch durchgeführten Maßnahmen wie die Anwendung von CPAP, Sauerstoffzufuhr, Ventilation über Maske/Rachentubus, Intubation und Ventilation, die Verabreichung von Surfactant, Adrenalin oder Durchführung einer Thoraxkompression (Expanded Apgar Score). Zusätzlich erfolgt die Zustandsbeschreibung des Kindes mittels des spezifizierten Apgar Score, d.h. unter Berücksichtigung des Gestationsalters und unabhängig von evtl. durchgeführten Interventionen.

Sollte die Zustandserfassung auf Bogen B versäumt werden bzw. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie vorliegen, bitten wir darum, dennoch die perinatalen Daten des Kindes sowie die Gründe für den Ausschluss des Kindes auf Bogen A zu dokumentieren.

Bogen (C) - Entlassungsbogen: Am Tag der Entlassung des Kindes werden folgende Daten erfasst: der Entlassungsmodus, Alter und Gewicht bei Entlassung, die Nahrungszufuhr (oral, parenteral, sondiert), das Trinkverhalten sowie eine eventuell durchgeführte antikonvulsive Therapie. Sollten Kinder innerhalb der ersten 6 Lebensstunden eine Hypothermie-Therapie erhalten haben, so ist das bitte ebenfalls auf Bogen C zu dokumentieren. Daten zum weiteren Verlauf der Hypothermie-Behandlung werden separat auf Bogen D erhoben.

Bogen (D) - Hypothermie-Therapie: Dieser Bogen ist lediglich für die Kinder auszufüllen, die innerhalb der ersten 6 Lebensstunden einer therapeutischen Hypothermiebehandlung zugeführt wurden. Dokumentiert werden das Vorhandensein einer Hypoxisch-Ischämischen Enzephalopathie und deren Schweregrad (mild, moderat, schwer), aufgetretene Krampfanfälle, sowie der schlechteste Thompson-Score und aEEG-Wert innerhalb von 72 Stunden postnatal.

Den einzelnen Zentren wird vor Beginn der Studie eine eigene Identifikationsnummer zugeteilt (Klinik-ID), die auf allen Datenbögen zu vermerken ist. Namen oder Geburtsdaten der Patienten dürfen auf keinerlei Unterlagen vermerkt werden, um die Anonymität der Kinder zu bewahren. Anstelle dessen werden die Datenbögen mit fortlaufenden Nummern

pseudonymisiert und in einer ‚Trackliste‘ dokumentiert, die auch nach Studienende in der entsprechenden Klinik verwahrt wird. Dadurch ist eine spätere Nachverfolgung der Neugeborenen sowie eine Korrelation zwischen den ehemaligen Werten und dem späteren individuellen Outcome möglich. Jede Nummer wird pro Zentrum nur einmal vergeben.

Datenübermittlung:

Die vollständig ausgefüllten Datenbögen werden monatlich an das Studienkoordinationszentrum der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden übermittelt. Um die Daten entsprechend zuordnen zu können und Verwechslungen zu vermeiden, müssen die Bögen bitte mit der zugeteilten Klinik-ID sowie mit der Patienten-ID versehen sein.

Zustimmung durch die Ethikkommission:

Gegen die Durchführung der vorgenannten Studie bestehen von Seiten der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden keine Bedenken. Dem Ethikantrag wurde am 22.11.2010, nach Erfüllung aller Auflagen, stattgegeben (EK 285092010).

Teilnehmende Zentren müssen ebenfalls bei der ihrer zuständigen Ethikkommission einen entsprechenden Ethikantrag stellen.

Finanzierung der Studie:

Es werden keine finanziellen Mittel beantragt.

Referenzen

1. O'Donnell CPF, et al. Interobserver variability of the 5 minute apgar score. *J Pediatr* **2006**;149:486-489.
2. Rüdiger M, et al. Variations of Apgar Score of very low birth weight infants in different neonatal intensive care units. *Acta Paediatr* **2009**;98:1433-1436.
3. Marlow N. Do we need an Apgar score? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **1992**;67:765-769.
4. Lopriore E, et al. Correct use of the Apgar score for resuscitated and intubated newborn babies: questionnaire study. *Br Med J* **2004**;329:144.
5. Sun Y, et al. Paternal age and Apgar scores of newborn infants. *Epidemiology* **2006**;17:473-474.
6. Straube S, et al. Investigation of the association of Apgar score with maternal socio-economic and biological factors: an analysis of German perinatal statistics. *Arch Gynecol Obstet* **2010**;in press.
7. Broughton S, Berry A, Jacobs S et al. The mortality index for neonatal transportation score: A new mortality prediction model for retrieved neonates. *Pediatrics* 2004;**114**:e424-e428
8. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictor of chronic neurologic disability. *Pediatrics*. 1981;**68**:36-44
9. American Academy of Pediatrics. Use and abuse of the Apgar Score. *Pediatrics* **1986**;78:1148-1149.
10. Hegyi T, et al. The Apgar Score and its components in the preterm infant. *Pediatrics* **1998**;101:77-81.
11. Forsblad K, et al. Apgar score predicts short-term outcome in infants born at 25 gestational weeks. *Acta Paediatr* **2007**;96:166-171.
12. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anaesth Anal* **1953**;32:260-267.
13. Rüdiger M, et al. The Apgar Score. *Pediatrics* **2006**;118:1314-1315.
14. American Academy of Pediatrics, et al. The Apgar Score. *Pediatrics* **2006**;117:1444-1447.