

**Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin,
der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin,
der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung
und der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie**

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/009

Entwicklungsstufe: 2k

Nekrotisierende Enterokolitis (NEK)

Zusammenfassung:

Die Inzidenz ist mit 2 – 4% operierter NEK Fälle für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500g in Deutschland recht niedrig. Das Risiko ist Unreife in Kombination mit Formulanahrung. Inwieweit eine Transfusion und/oder die auslösende Anämie ein Risiko bedeuten, ist weiterhin unklar. Evidenzbasierte Prophylaxe besteht aus möglichst kompletter Lungenreife und der Vermeidung von Formulanahrung in den ersten Lebenswochen bei sehr unreifen Frühgeborenen. Dies kann durch gute Stillberatung und ein Donormilchprogramm erreicht werden. Probiotische Präparate können eingesetzt werden, insbesondere in Risikokollektiven mit einer hohen lokalen NEK-Inzidenz. Eine generelle und uneingeschränkte Empfehlung für Probiotika ist aufgrund der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage nicht möglich. Dosis, Dauer und Typ der Probiotika, die verwendet werden sollen, unterliegen einer individuellen Abwägung, da es hierzu weiterer Studien bedarf. Eine Wirksamkeit ist nur für Mehrfachpräparate belegt. Die fixe Kombination aus *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidusbacterium infantis* scheint am vielversprechendsten zu sein, insbesondere im Zusammenspiel mit Muttermilch. Die Evaluation und die eventuelle Entscheidung zur Operation sollte von Neonatologie und Kinderchirurgie gemeinschaftlich getroffen werden.

Definition und Basisinformation:

Die NEK ist eine entzündliche Erkrankung, die im gesamten Gastrointestinaltrakt disseminiert fleckförmig bis kontinuierlich auftreten kann. Es sind fast immer Früh- und Neugeborene auf der Intensivstation betroffen, in selteneren Fällen aber auch auf IMC Stationen. Die meisten Fälle sind sporadisch, aber epidemisches Auftreten wurde in Assoziation mit aeroben und anaeroben Bakterien sowie Viren berichtet (1). Nach Erhebung des National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) und des Neonatal Research Network finden sich folgende Inzidenzen für NEK \geq Stadium II bezogen auf das Geburtsgewicht: 11% bei 401–750 g, 9% bei 751–1000 g, 6% bei 1001–1250 g und 4% bei 1251–1500 g, insgesamt etwa 7% der Lebendgeborenen (2). Diese Zahlen sind fast identisch zu den Zahlen aus Canada in 2013, bis auf eine Reduktion auf 2% bei Frühgeborenen 1251 -1500 g (<http://www.canadianneonatalnetwork.org/Portal/>). In den zitierten Zahlen aus den USA und Canada wird klinische NEK mit Pneumatosis aber ohne OP eingeschlossen. Dagegen beschränken sich die Zahlen in Deutschland auf im Wesentlichen auf operierte Fälle und sind

allein daher niedriger (2014 NeoKiss 6% für <500g, 4% bei 500-999 g und 1% für 1000-1500g; http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/neo/201001_201412_NEORef.pdf); und bundesweite Neonatologie-Erhebung (<https://www.sgg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/neonatologie.html>) 1 % aller Frühgeborenen < 1500g bzw. < 32 Gestationswochen (3). Basierend auf den Versicherungsdaten der AOK betrug die Rate an wegen einer NEK oder fokalen intestinalen Perforation (FIP) operierten Frühgeborener 3,6% (3), Die bundesweite Neonatalerhebung gibt die Rate an einer NEK operierter Frühgeborener < 1500g für das Jahr 2015 mit 2,3% an. In einer dänischen single-center Studie unterschied sich die Inzidenz der bei Entlassung dokumentierten NEK (9%) signifikant von der retrospektiv durch ein Expertenpanel erhobenen Diagnose der NEK (11,1%), wobei die Rate insgesamt recht hoch scheint (4). Die Letalität beträgt international etwa 15-30%, die Mortalität 13/100 000 Lebendgeborene (2). Für Deutschland findet sich basierend auf den Versicherungsdaten im Zeitraum 2008-2015 eine Mortalität von 20,5% (3) . In den bayerischen Neonataldaten von 2014 liegt diese mit einer errechneten Mortalitätsrate von 13% (bei 77 dokumentierten NEK Fällen) etwas niedriger (private Kommunikation der BAQ).

Da immer mehr sehr unreife Frühgeborene überleben, ist NEK als Todesursache gestiegen, während Lungenerkrankung, Unreife, Infektion und ZNS-Schädigung als Todesursache abnehmen (5). Die NEK bleibt damit der häufigste gastrointestinale und kinderchirurgische Notfall bei Frühgeborenen und ist häufig mit einem septischen Schock assoziiert. Die NEK ist bisher nur postnatal beschrieben und ist bei Totgeburten nicht beobachtet worden. Bei Neugeborenen mit offensichtlicher intrauteriner Perforation und Verkalkungen liegt meistens eine Zystische Fibrose vor, aber die Genese kann nicht immer eruiert werden. Im Mittel tritt eine NEK bei FG <1500 g im Alter von 14-21 Tagen auf. Das Risiko für NEK ist nicht geschlechtsabhängig, aber die Mortalität ist bei Jungen höher (6). Afroamerikanische Frühgeborene haben sowohl für Erkrankung als auch für Mortalität ein höheres Risiko, auch nach Korrektur für Geburtsgewicht. Wie weit das für afrikanische Kinder in Europa zutrifft, ist unbekannt.

Die NEK ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der viele Faktoren wie intestinale Unreife, mikrobielle Dysbiose, Ischämie mit gestörter intestinaler Epithelbarriere und Substrat (Nahrung) bei immunologischer Unreife in eine gemeinsame Kaskade münden im Sinne eine Autoinflammation (7, 8). Wahrscheinlich spielt Vasokonstriktion als Reaktion auf einen entzündlichen Stimulus zusätzlich eine Rolle (9). Eine genetische Disposition wird diskutiert, insbesondere Defekte in der Regulation der angeborenen Immunsignale (10). Interessanterweise scheint ähnlich wie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine NOD2 „Loss-of-function“ Mutation für die Entwicklung einer NEK zu prädisponieren (11). Möglicherweise spielt aber auch eine Veränderung der intestinalen epigenetischen Signaturen als Reaktion auf enterale Ernährung eine Rolle (12).

Die fokale intestinale Perforation (FIP) bzw. singuläre intestinale Perforation (SIP) wurde als Krankheitsbild bereits vor 40 Jahren beschrieben und unterscheidet sich von der NEK (13, 14).

Kinder mit FIP/SIP sind noch unreifer und erkranken meistens bereits in der ersten Lebenswoche, während die NEK eher ab der zweiten Lebenswoche beobachtet wird. Die endgültige Diagnose kann erst bei der Laparotomie gestellt werden. Die Prognose der FIP/SIP ist meistens besser als die einer NEK mit Perforation (15). Präpartale Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (16) und postnatale Therapie mit Indometazin (17), Steroiden (18, 19) oder Vasopressoren (17) in den ersten drei Lebenstagen sind Risikofaktoren für eine FIP/SIP, nicht aber für die NEK. Besonders eine Kombination von Indometazin (und auch Ibuprofen) mit Steroiden sollte daher vermieden werden. Prophylaktische Indometazintherapie beeinflusst das Risiko für FIP/SIP nicht (20). Auch die Genexpression scheint zwischen NEK und FIP/SIP unterschiedlich zu sein. Bei der NEK konnten extensive und signifikante Veränderungen der Gen-Expression im Gewebe beobachtet werden, mit Hinweisen auf eine prädominante mikrobielle und inflammatorische Beteiligung. Dagegen finden sich in FIP/SIP Gewebe viel mildere und weniger diversifizierte Veränderungen. Diese molekulare Evidenz weist darauf hin, dass NEK und SIP zwei unterschiedliche Erkrankungen sind, mit spezifischer Ätiologie und Pathophysiologie (21).

Risiken:

Die Analyse einer zufällig ausgesuchten Subgruppe (n=35 013) aus einer Kohorte von 58 820 amerikanischen Neugeborenen identifizierte neun unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer NEK: niedriges Gestationsalter, Gabe von Erythrozytenkonzentraten, Rate an NEK auf der spezifischen Intensivstation, late-onset Sepsis, multiple Infektionen, mit inotropen Medikamenten behandelte Hypotension, afrikanische oder hispanische Abstammung, Outborn Status und metabolische Azidose. Demgegenüber konnten zwei Risikoreduktoren identifiziert werden: Frauenmilch Fütterung am 7. und 14. Lebenstag und sowie die Gabe von Probiotika. Bei dem summativen Score wog die Rate an NEK der jeweiligen Station am stärksten. Mit einem Score (GutCheckNEK) konnte das Risiko für eine schwerwiegende NEK (chirurgisch zu behandelnde: AUC=0.84, 95% CI 0.82 - 0.84; zu Tode führende NEK: AUC=0.83, 95% CI 0.81 - 0.85) genauer prognostiziert werden als eine konservativ zu behandelnde NEK (AUC= 0.72, 95% CI 0.70 - 0.74) (22).

Prolongierte empirische Antibiotikagabe: Inwiefern längere intravenöse empirische Antibiotikagabe das NEK Risiko erhöht, ist unklar, da alle Studien retrospektiv sind und „lange“ Antibiotikagabe unterschiedlich definieren. Die vermutlich methodisch beste Case Control Studie fand ein dreifach erhöhtes Risiko bei Antibiotikagabe > 10 Tage in Frühgeborenen ohne Sepsis (23). Eine weitere ebenfalls retrospektive Analyse von 5693 Frühgeborenen unter 1000 g Geburtsgewicht, die 1998-2001 an NICHHD-Kliniken behandelt worden waren, fand einen signifikanten Anstieg der NEC-Rate mit jedem Tag der Dauer der initialen empirischen Antibiotikagabe (24). Eine enterale Antibiotikatherapie ist dagegen NEK präventiv. Dies ist allerdings mit einem erhöhten Risiko einer Kolonisierung mit multiresistenten Erregern verbunden (25).

SGA: Ob eine Wachstumsretardierung ein NEK Risiko darstellt ist umstritten (26). Bei einem Vergleich von 475 SGA Neugeborenen mit gematchten 475 Kontroll-AGA war die Inzidenz der NEK in der SGA Gruppe mit 3.2% (15/475) versus 1.3% (6/475) in der AGA Gruppe (OR 2.55, 95% CI 0.98-6.63, p = 0.047) zwar höher aber nicht signifikant und es bestand keine Assoziation zur

Schwere der Wachstumsretardierung (27). In einer retrospektiven Studie über „Late Preterms“ mit NEK war SGA neben kardialen Vitien und Sepsis ein Risiko (28). Dagegen hat die Kombination von SGA mit konnataler Neutropenie ein vom Gestationsalter unabhängig erhöhtes Risiko für eine NEK, aber nicht für eine Late Onset Sepsis (LOS) (29). Die Studien zu dem NEK Risiko eines pränatal pathologischen Dopplerflusses haben eine zu geringe Fallzahl, um eine Aussage zu treffen.

Transfusionen: Das NEK Risiko einer Erythrozytentransfusion ist sehr umstritten. Zwei Studien fanden keine (30, 31) während mehrere retrospektive Studien eine positive Assoziation, wenn auch mit unterschiedlichen Erklärungen, wie verringerte Darmperfusion während der Transfusion (32), Zahl der Transfusionen (33) und niedrigere Hämoglobinspiegel vor Transfusion (34, 35). Anämie war auch ein erhöhtes Risiko in einer neuen prospektiven Studie (adjusted cause-specific hazard ratio, 5.99 [95% CI, 2.00-18.0]; P = .001) (35). Bei reifen Neugeborenen mit kardialen Vitien war eine größere Exposition gegenüber Transfusionen mit NEK (36) assoziiert.

Sauerstoffsättigungsgrenzen: In multiplen großen randomisierten Studien waren restriktive Sauerstoffsättigungsgrenzen (85-89%) mit einem höheren NEK Risiko assoziiert (RR, 1.24 [95% CI, 1.05-1.47]) (37).

Offener Ductus arteriosus (PDA): Die NEK-Inzidenz wird weder durch die Dauer (38) noch durch die Therapie mit Indometazin oder Ibuprofen verändert (38, 39). Eine Indometazin und Ibuprofen vergleichende Cochrane Analyse (40) zeigte ein etwas geringeres Risiko für NEK bei Ibuprofen behandelten Frühgeborenen (16 Studien, 948 Neugeborene; typische RR 0.64, 95% CI 0.45 - 0.93; typische RD -0.05, 95% CI -0.08 bis -0.01; NNTB 20, 95% CI 13 bis 100; I(2) = 0% für beides RR und RD)).

Herzfehler: Bei Reifgeborenen mit NEK muss ein kardiales Vitium ausgeschlossen werden. Auch bei Frühgeborenen erhöhen kardiale Vitien wie VSD und ASD das NEK Risiko, wobei ein AV Kanal das größte Risiko darstellt (41). Ein ASD oder VSD erhöhen das Risiko um 1.1, 3 (95% CI 1.07 bis 1.5), die Kombination von ASD und VSD um 1.79 (1.03 bis 3.12) (42).

Beatmung: Inwieweit eine nicht-invasive Beatmung mit mehr Luft im Darm ein Risiko darstellt, ist unklar. In einer etwas älteren Studie über Beatmung im Kreissaal und den ersten 3 Tagen findet sich allerdings kein erhöhtes Risiko (43). In einer weiteren prospektiven Studie erhöhte die Kombination von Clostridium perfringens Typ A oder Klebsiella im Stuhl und längere nicht-invasive Beatmung das Risiko für NEK. Die Identifikation der Besiedelung erfolgte zwar bei noch nicht symptomatischen Frühgeborenen, aber aufgrund fehlender Stuhlproben war nur für 2/3 der Patienten mit NEK eine Analyse möglich (44). Insgesamt ist die Datenlage unzureichend.

Klassifikation/Stadieneinteilung:

Der Schweregrad der NEK wird nach den Kriterien von Bell und Mitarbeitern (45) modifiziert von Walsh und Kliegman (46) eingeteilt. Die Geschwindigkeit der Krankheitsausbreitung variiert beträchtlich.

Modifizierte Bell-Klassifikation der NEK

Stadium	Systemische Zeichen	Gastrointestinale Zeichen	Radiologische Zeichen
Ia Verdachtsdiagnose NEC	Temperaturinstabilität Apnoen, Bradykardien, Lethargie	Magenreste, <u>Erbrechen</u> , <u>okkulte</u> <u>rektale Blutungen</u> , geringgradige abdominelle Distention	Normal oder geringe Dilatation, geringgradiger Ileus
Ib Verdachtsdiagnose NEC	Wie oben	<u>blutige Stühle</u>	Wie oben
IIa definitive NEC , wenig krank	Wie oben	zusätzlich: fehlende Darmgeräusche, eindeutige abdominale Schmerzen	zusätzlich: <u>Pneumosis intestinalis</u> , mäßig- bis hochgradiger Ileus mit dilatierten, stehenden Darmschlingen
IIb mäßig krank	zusätzlich: <u>milde, metabolische Azidose</u> , mäßige Thrombozytopenie	zusätzlich: evtl. geringgradiges Erythem der Bauchwand, evtl. Resistenz im rechten Unterbauch	zusätzlich: <u>portalvenöses Gas</u> , evtl. Ascites
IIIa fortgeschrittene NEC schwer krank, Darm intakt	zusätzlich: metabolische und respiratorische Azidose, Neutropenie, <u>Sepsis</u> mit Hypotension, Schock, Bradykardie und DIC	zusätzlich: <u>generalisierte Peritonitis</u> , hochgradige abdominelle Distention und Verfärbung, Resistenz im rechten Unterbauch	zusätzlich: <u>definitiv Ascites</u>
IIIb fortgeschrittene NEC schwer krank, Darm perforiert	wie IIIa	wie IIIa	zusätzlich: <u>Pneumoperitoneum</u>

Eine Einteilung nach Lin (2) ist ebenfalls möglich

1. Verdacht:
 - Milde systemische Zeichen (Apnoe, Bradykardie, Temperaturinstabilität)
 - Milde intestinale Symptome (geblähtes Abdomen, Magenreste, blutige Stühle)
 - Normale oder nicht spezifische radiologische Befunde
2. Definitive Erkrankung:
 - Milde bis moderate systemische Zeichen
 - Zusätzlich intestinale Symptome (fehlende Darmgeräusche, druckdolentes Abdomen)
 - Spezifische radiologische Befunde (Pneumatosis intestinalis oder Luft in den Portalvenen)
 - Laborveränderungen (metabolische Azidose, Thrombozytopenie)
3. Fortgeschrittene Erkrankung:
 - Schwere systemische Erkrankung (Hypotension)
 - Zusätzlich intestinale Symptome (ausgeprägte Blähung des Abdomens, Peritonitis)
 - Bedrohliche radiologische Befunde (Pneumoperitoneum)
 - Zusätzliche Laborbefunde (metabolische und respiratorische Azidose, disseminierte intravaskuläre Gerinnungsstörung)

1. Leitsymptome

Abdominell: Kein Symptom ist spezifisch oder obligatorisch:

- Steigendes Magenvolumen (Magenreste)
- Galliger oder blutiger Mageninhalt
- Spucken, Erbrechen
- Zunehmender Bauchumfang
- Druckschmerzhaftes Abdomen
- Abwehrspannung (besonders bei sehr unreifen Kindern nicht obligatorisch)
- Blutiger Stuhl
- Gespannte, ödematöse oder gerötete Bauchwand (auch Ödem der Labien bzw. des Skrotums)

Zeichen der septischen Infektion (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/024-020.html>):

- Blässe der Haut, marmorierte Haut
- Verlängerte Kapillarfüllzeit >3 sec.
- Temperaturlabilität
- Tachykardie
- Blutdruckabfall
- Azidose
- Störung der Atmung (Apnoen, Tachypnoe, Dyspnoe durch ein hochgedrängtes Zwerchfell bei Meteorismus und/oder Aszites, Stöhnen)

2. Diagnostik

2.1 Nachweis der septischen Infektion:

Blutkulturen (siehe auch Leitlinie Bakterielle Infektion des Neugeborenen 024-008). Da epidemisches Auftreten der NEK gelegentlich berichtet worden ist, und sich in klinischen Studien zunehmend zeigt, dass einer NEK eine intestinale Dysbiose vorauszugehen scheint (47), können Stuhlkulturen auf virale und bakterielle Erreger unter Umständen sinnvoll sein.

2.2 Röntgen:

Abdomen a. p.: Dilatierte und ggf. fixierte Schlingen stehende Schlingen, verdickte Darmwände, Pneumatosis intestinalis (nahezu beweisend für eine NEK, wenn tangential in der Darmwand dargestellt; Sensitivität 44%, Spezifität >95%), wobei die Inter-Observer-Variabilität hierbei groß ist (48), Luft im Pfortadersystem (Sensitivität 13%, Spezifität 100%), freie Luft (sog. „Football sign“ bei Rückenlage; Sensitivität 52%, Spezifität 92%) (49), Spiegelbildung (Aufnahme in Linksseitenlage mit horizontalem Strahlengang ggf. ergänzend empfohlen, da besser für Nachweis von freier Luft). Fixierte Darmschlingen bei Patienten mit NEK sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert und sollten daher möglichst frühzeitig erkannt werden und zu einer prompten Behandlung führen ggf. auch chirurgisch (50).

2.3 Sonographie

der Leber und des Darmes (51) zum Nachweis von 'fließenden' Gasblasen im Pfortadersystem (signifikant nur ohne Nabelvenen-Katheter), intramuraler Luft (Sensitivität 46%, Spezifität 86%) (52) und verdickten Darmwänden. Beurteilung der Darmdurchblutung (Farb-Doppler-Sensitivität 100%, wenn kein Fluss in isolierten oder multiplen Darmsegmenten) (53) und Dysmotilität. Freie intraperitonealer Luft (odds ratio [OR]=8.0; IC, 1.4-44.2), freie Flüssigkeit im Abdomen (OR 3.5; IC 1.3-9.4), Gasblasen im Pfortadersystem (OR 3.9; IC, 1.2-12.9), und verdickte Darmwände (OR 2.8; IC, 1.1-7.2) sind mit Operation und Tod assoziiert. Intramurale Luft korreliert signifikant (OR=11.8; IC, 1.5-95.8) mit intestinaler Stenose (54).

2.4 Labor:

Leukozyten, Thrombozyten, CrP Verlauf (55) (E2b), IL-6, bzw. Entzündungsparameter wie PCT; Elektrolyte (vor allem Hyponatriämie und Hypokalzämie), Blutgasanalyse mit Laktat und Blutzuckerwerten (56). Ansteigendes CrP in Kombination mit entsprechend pathologischen Röntgenbefunde haben eine Spezifität von 100% (55) (E2b).

Neueren Studien zu Folge spielt IL-8 eine Rolle als spezifischer Marker für NEK (57) und korreliert direkt mit der 60 Tage Mortalität (odds ratio: 1.38; CI 1.14–1.67; p = 0.001). IL-8 unterschied signifikant zwischen konservativ und chirurgisch behandelten NEK Patienten, wobei eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 59% beim einem Cut off von 1783 pg/ml nicht ausreichend sind, um diesen Parameter als die Entscheidungsgrundlage zu verwenden (58). Wegen der Infiltration von Makrophagen in das Darmgewebe kommt es durch die Rekrutierung von Monozyten in den Darm zu einem akuten Abfall der Monozyten im Blut. Ein akuter Abfall der absoluten Monozytenzahl > 20% bei einem Neugeborenen mit Nahrungsunverträglichkeit weist mit einer Sensitivität von 0,70 (95%CI 0,57-0,81) und einer Spezifität von 0,71 (95% CI 0,64-0,77) auf eine NEK hin (59).

Diese Diagnostik muss gegebenenfalls in mehrstündlichen Abständen wiederholt werden. In der Initialdiagnostik sind radiologische Untersuchungen mit Kontrastmittel (Magen- Darm-Passage, Kolonkontrasteinlauf) nicht indiziert. Die Punktion des Abdomens zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Peritonitis/ Perforation ist nicht evidenzbasiert.

Die Re-Evaluation der klinischen Symptome muss in regelmäßigen Abständen (etwa alle 3-6h) erfolgen. Ab dem Stadium Bell II muss Fachärzte für Kinderchirurgie eingebunden sein. Die Kontrollen sind individuell (etwa alle 3-6 h) zwischen Neonatologie und Kinderchirurgie zu vereinbaren (60).

Biomarker im Stuhl: Die Bestimmung fäkaler Biomarker, insbesondere des Calprotectins, , das ~60 % der löslichen Bestandteile des Zytoplasmas von polymorphkernigen Granulozyten ausmacht, gehört schon seit langem zur Routinediagnostik bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalters (61). In zahlreichen Studien zu dem Wert des fäkalen Calprotectin (fCP) in der Diagnostik der NEK fanden sich zwar hohe Sensitivitäten von 76-100% bei allerdings gleichzeitig eher niedrigen Spezifitäten von 39-96% (62). Komplizierend kommt hinzu, dass es im Gegensatz zu älteren Kindern und Erwachsenen bei Frühgeborenen auch eine untere Grenze zu geben scheint (63). fCP eignet sich daher nicht als früher Screening-Parameter, kann aber ein hilfreicher Baustein in der Diagnostik einer NEK sein. Ähnlich verhält es sich mit weiteren Phagozyten-spezifischen Proteinen wie dem S100A12 (64). Andere neuere Biomarker wie das Amyloid A Protein im Urin kommt möglicherweise in Zukunft eine Rolle zu bei der Entscheidungsfindung zur chirurgischen Intervention (65). Insgesamt bestehen aber mittlerweile große Zweifel daran, dass man für die NEK einen spezifischen Biomarker im Proteom oder Metabolom finden wird (66).

3. Therapie

3.1 Basistherapie:

Symptomatisch: Nahrungskarenz, großlumige Magenablaufsonde, Schmerztherapie. Letztere sollte zeitnah erfolgen und nicht wegen des Argumentes einer möglichen Symptomverschleierung zurückgehalten werden. Ausgleich von Elektrolytverschiebungen, Hypo- und Hyperglykämien. Behandlung der Neugeborenenensepsis entsprechend der Leitlinie <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/024-008.htm> mit der in der jeweiligen Kinderklinik für die Therapie bei unbekanntem Erreger als wirksam erwiesenen Antibiotikakombination. Antianaerobe Antibiotika wie Metronidazol verringern nicht das kombinierte Outcome von Tod oder Strikturen, sondern waren im Gegenteil mit einem vermehrten Auftreten von Strikturen assoziiert. Neugeborene mit chirurgischer behandelte NEK, die Antianaerobika erhielten, zeigten allerdings eine niedrigere Mortalität (67), so dass das vermehrte Auftreten an Strikturen auch Folge der verbesserten Überlebenschancen sein könnte.

Die Dauer der antibiotischen Therapie beträgt i.d.R. 10 Tage, wobei es für die Dauer keinerlei Evidenz gibt, sondern nur unterschiedliche Gepflogenheiten (68, 69). Bei negativem CrP (< 10 mg/l) und Sistieren der Symptomatik die antibiotische Therapie kann bei Sistieren der Symptomatik nach 48 Std. beendet werden (55).

Beatmung: Frühzeitige endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung zur Reduktion der Darmblähung und Stabilisierung des Kreislaufs, eine non-invasive nasopharyngeale Beatmung ist in diesen Fällen kontraindiziert.

Kreislauftherapie: Schnelle und adäquate Behandlung des Schocks; hoher Volumenbedarf und Katecholamine zur Unterstützung des Blutdruckes werden häufig benötigt. Hämatokrit-Werte sollten > 30 - 40% gehalten werden (70-72).

3.2 Chirurgische Therapie:

Indikation zur chirurgischen Therapie (Laparotomie/Peritonealdrainage)

Absolute Indikation: Perforation (Pneumoperitoneum) (51, 73, 74).

Relative Indikation: Dilatierte Darmschlingen, persistierende Darmschlinge, die 24 h und länger fixiert in Abdomenübersichtsaufnahme sichtbar bleibt, portalvenöses Gas, palpabler Bauchtumor, Bauchwanderythem, klinisches Fortschreiten der Erkrankung (75). Bauchwanderythem, Azidose und Hypotension zusammen sind Prädiktoren der Notwendigkeit zur Operation (76).

Da die Entscheidung zur Operation individuell je nach Fortschreiten des Krankheitsbildes, klinischem Zustand und Reifegrad des Kindes gefällt werden muss, ist die frühzeitige Einbindung der Kinderchirurgie essentiell (siehe oben).

Chirurgische Maßnahmen:

Unverändert steht die Frage „Laparotomie oder Peritonealdrainage“ im Vordergrund. Die beiden großen randomisierten Studien in Großbritannien und den USA haben keinen Vorteil einer der beiden Vorgehensweisen herausarbeiten können (77). Aktuell berichtet eine Übersicht von 655 US-Centern mit 17159 NEK-Fällen (Inzidenz 9%), dass von 8935 operierten Patienten 69% laparotomiert, 14% drainiert und anschl. laparotomiert und 17% nur drainiert wurden (78). In Europa bevorzugen 27% der Kinderchirurgen die Peritonealdrainage, davon 2/3 nur als vorübergehende Maßnahme; sonst erfolgt auch hier primär eine Laparotomie, zu 30% mit Patch zur Vermeidung eines abdominalen Kompartiments; nur in 8% wird die laparoskopische Evaluation erwogen (79). Die Letalität beträgt 29-31% bei den laparotomierten, 34-35% bei Drainage und anschl. Laparotomie und 50-56% bei ausschließlicher Drainage (58, 60). Die Kosten für das Sozialsystem pro Patient steigen von der isolierten Peritonealdrainage (275 000 Dollar) über die Laparotomie (350 000 Dollar) bis zur Peritonealdrainage mit anschl. Laparotomie (400 000 Dollar) an (80).

Die Peritonealdrainage alleine kann brettseitig erfolgen, belässt die Gangrän, macht eine spätere Laparotomie schwieriger und wird deshalb v.a. für Kinder < 1000 g respektive sehr unreife, nicht operable Kinder empfohlen. In bis zu 80% erfolgt später doch eine Laparotomie (81). Zwei prospektive randomisierte Studien haben für die ersten 100 - 200 Tage postoperativ auch als temporäre, vorbereitende Maßnahme keinen Vor- oder Nachteil gegenüber der primären Laparotomie nachweisen können (73, 74, 81). Die Langzeitergebnisse müssen abgewartet werden, da der in situ belassene nekrotische Darm durch die persistierende Inflammation zu einer Beeinträchtigung des Wachstums und der Entwicklung führen könnte (82). Auch bei FIP/SIP bringt eine Drainage keinen Vorteil (83).

Laparotomie heißt weiterhin meist Resektion und Stomaanlage (84). Vorteil ist die Resektion der Gangrän, Nachteil der aufwändige Eingriff mit ggf. weiterer Resektion.

Die ausschließliche Stomaanlage hat sich bei multifokalem oder pan-enteralem Befall bewährt und vermeidet primär ausgedehnte Resektionen (85). Kurzer entlastender Eingriff, keine unnötige Resektion, selbst avital erscheinende Abschnitte können sich gelegentlich erholen, „minimal handling“ (86). In Verbindung mit Debridement der Bauchhöhle vorteilhaft (87). Es erfolgt jedoch keine vollständige Unterbrechung der bakteriellen Translokation, eine Resektion ist meist sekundär erforderlich.

Das „clip and drop“-Verfahren mit routinemäßigem second look nach 1-2 Tagen wird vereinzelt bei multifokaler Ausdehnung erwähnt. Auch die primäre Anastomose wird nur in einzelnen Publikationen relevant häufig eingesetzte Maßnahme beschrieben (88-90). Evtl. führt diese allerdings zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthalts, insbesondere wenn man die Reanastomose-OP bei Stomaanlage berücksichtigt (91) (E 4). Primäre oder frühe Anastomose sind Prädiktoren für Überleben bei Kindern mit Kurzdarmsyndrom (92). Es gibt jedoch relevante Anastomosenprobleme (91). In Einzelfällen praktikabel (93), auch bei Kindern < 1000 g (94), aber kein Vorteil als Stabilisierungsmaßnahme (81). Eine randomisierte Studie „Stoma vs. Anastomose“ (STAT TRIAL) läuft (95).

4. Rehabilitation, postoperative Therapie

Der optimale Zeitpunkt zur Wiederaufnahme der Ernährung ist nicht bekannt. Traditionell wurde eine Nahrungskarenz von 10 Tagen nach Beginn einer ausschließlich konservativen Therapie, bis keine Zeichen einer bakteriellen Infektion mehr bestehen, empfohlen. Das Ausmaß der Erkrankung und das klinische Bild sollten bei der Entscheidung berücksichtigt werden. Eine lange Nahrungskarenz kann zu einer Darmatrophie führen. Ein früherer Nahrungsbeginn ist evtl. möglich, wenn 3 Tage lang kein Gas in der Portalvene mehr nachzuweisen ist (96) oder bei größeren Frühgeborenen mit max. Bell Stadium II. Bei Patienten mit NEK Stadium I und negativ bleibendem CrP kann die antibiotische Therapie frühzeitig beendet und der enterale Nahrungsaufbau begonnen werden (82).

Nach ausschließlicher Peritonealdrainage vorsichtige Prüfung der Passage, klinisch oder radiologisch (Magendarmpassage).

Bei Anus praeter im Gesunden ist ein früherer Beginn der enteralen Ernährung möglich, abhängig vom duodenogastralen Reflux und der Darmpassage zum Anus praeter. Bei fehlenden Infektionszeichen kann das vorsichtige Umfüllen des Stoma-Stuhles in den abführenden Schenkel erfolgen. Dies prüft die Durchgängigkeit und konditioniert den stillgelegten Abschnitt. Nach 90 min Stuhlsammlung im Beutel findet sich eine signifikante bakterielle Besiedelung (97). Stuhlumfüllung kann signifikante Komplikationen auslösen – beispielweise Darmwandperforationen -, daher muss eine sorgfältige Abwägung des Vorteils vs. Risiko erfolgen (98). Bei Rückfluss oder neuen Infektionszeichen sollte das Stuhlumfüllen beendet werden. Das Umfüllen kann aber ggf. bei hohem Stoma die Gewichtszunahme verbessern (siehe unten bei Kurzdarmsyndrom) (99). Frühe enterale Gabe von Fett (Fischölmischung) verbessert die Proteinabsorption (100). Sechs bis zwölf Wochen nach Stomaanlage erfolgt der radiologische Nachweis der Durchgängigkeit des abführenden Darmes und die Planung der AP-Rückverlagerung ggf. mit Resektion sekundär atretischer oder stenosierter Abschnitte.

Stomarückverlagerungen </>8 Wochen postoperativ führen nicht zu signifikant unterschiedlichen Verläufen (Zeit bis zur vollen enteralen Ernährung, Komplikationen) (101, 102)

Bei V.a. post NEK Strikturen sollte initial ein Kolon-KE durchgeführt werden, da sich hier die höchsten Strikturraten bis 30% finden (103). Eine obere Darmpassage hat dagegen eine geringere Sensitivität. Negative Untersuchungen schließen aber eine Striktur nicht aus, wenn weiterhin Symptome bestehen. (104).

Leider fehlt bei vielen Aspekten des NEK Managements ein Consensus und Chirurgen sind sich insbesondere uneinig über die chirurgische Behandlung komplexer Fälle und das postoperative Management (79).

5. Prävention

Eine Vielzahl an Interventionen wurde zur Prävention der NEK untersucht, wobei die meisten der Studien zu kleine Teilnehmerzahlen hatten, um eine Aussage über einen signifikanten Effekt bei einer Inzidenz von 6 -10% zu treffen.

Präventionsmaßnahmen mit größeren Teilnehmerzahlen:

5.1 Präpartale mütterliche Betamethason-Prophylaxe zur fetalen Lungenreife bei drohender Frühgeburt: Wirksamkeit in Bezug auf die Senkung der NEK-Rate (Metaanalyse von acht RCTs mit kumuliert 1675 Kindern) RR 0.46, 95% CI 0.29-0.74 (105). NEK war bei diesen Studien nicht primäres Zielkriterium.

5.2 Ernährung mit Muttermilch bzw. gespendeter Frauenmilch: RR 0,34 [95% CI 0,12-0,99]; für bestätigte NEK (radiologisch, chirurgisch oder Autopsie) RR 0,25 [95% CI 0,06-0,98] (106-111). NEK war in diesen Studien nicht primäres Zielkriterium. Donormilch reduziert ebenfalls das Risiko einer NEK im Vergleich zu Formulanahrung, wobei letztere zu einem kurzzeitig besseren Wachstum führte. Allerdings war in dieser Studie die Donormilch nicht mit Frauenmilchverstärker angereichert (108). In den USA mit sehr viel höheren NEK Raten als in Deutschland konnte eine signifikante NEK-Reduktion in Kalifornien durch vermehrte Einrichtung von Frauenmilchbanken erreicht werden, interessanterweise aber auch in den Zentren, die keine Donormilch verwendeten. Die Stillraten bei ELBW-Kindern stieg in der Zeit in allen Zentren und insgesamt in den USA und auch die Zahl an Laktationsberaterinnen (112). Vermutlich sollte ähnlich wie bei der psychologischen Unterstützung auch eine Rate an ausgebildeten Laktationsberaterinnen pro 100 Frühgeborenen < 1500g gefordert werden.

Unpasteurisierte Muttermilch erhöht das Risiko einer postnatalen CMV Infektion. Ein erhöhtes Risiko für eine NEK ist bisher nicht berichtet, wobei viele Immunkomponenten der Muttermilch durch Pasteurisierung zerstört bzw, reduziert werden (IgA, IgG, T- und B-Zellen, Makrophagen und Lymphozyten) (113). Es gibt noch keine Studie mit ausreichender Fallzahl, um das NEK Risiko bei Pasteurisieren zu belegen. (31, 114).

5.3 Früher Nahrungsbeginn: Auch wenn mehr als 90% der Frühgeborenen unter 1500 g mit NEK (Bell Stadium \geq II) enteral ernährt waren (2), reduziert lange parenterale Ernährung mit spätem Beginn der enteralen Ernährung oder langsame Nahrungssteigerung in randomisierten Studien die NEK-Inzidenz nicht. Die bisherigen Studien konnten für einen frühen enteralen Nahrungsbeginn weder ein erhöhtes noch ein vermindertes Risiko für NEK nachweisen, wobei alle Studien eine nicht ausreichende Fallzahl aufwiesen (115) (E 3a). In Deutschland ist seit vielen Jahren ein früher enteraler Nahrungsbeginn in den ersten Lebenstagen üblich, ohne dass sich die Inzidenz der NEK oder die Mortalität entscheidend von anderen westlichen Ländern unterscheidet.

5.4 Nahrungssteigerung: Die optimale Rate der Nahrungssteigerung ist unbekannt (116) Eine Cochrane Analyse von 2014 fand keine Evidenz, dass eine Verzögerung progressiver enteraler Ernährung über vier Tage hinaus das NEK Risiko für sehr unreife und /oder VLBW Frühgeborenen, einschließlich SGA, verringert. Die Evidenz aus bisherigen randomisierten Studien lässt vermuten, dass eine Steigerung der enteralen Ernährung um 30- 35 ml/kg/die das NEK-Risiko nicht steigert (117, 118).

5.5 Standardisierter Nahrungsaufbau (versus nicht-standardisierten Aufbau) nur retrospektive Analysen (119).

5.6 Probiotika In den aktuellen Cochrane-Meta-Analysen sind Probiotika bei sehr kleinen Frühgeborenen mit einer signifikanten Reduktion der NEK Inzidenz assoziiert (RR 0,61 (95% CI 0,48-0,77), $p < 0,0001$) (120, 121). Interessanterweise zeigte sich hier nur eine Kombination aus mehreren Probiotika (RR 0,37 (95% CI 0,25-0,54)) sowie Monopräparate basierend auf *Lactobacillus species* (RR 0,45 (95% CI 0,27 – 0,75)) effektiv, während Monopräparate basierend auf *Bifidobacterium species* oder *Saccharomyces boulardii* keinen protektiven Effekt zeigten (113, 114). Ähnlich ineffektiv zeigten sich auch weitere Monopräparate wie das einzige untersuchte Pilz-Präparat *S. boulardii* (4 randomisierte Studien, $n=776$) (RR 0,98 (95% CI 0,14 – 6,87)) (122-125) *B. animalis ssp. lactis* BB12 (126-130) und *L. sporogenes* (131) sowie *L. reuteri* ($n=1616$; RR 0,71 (95% CI 0,43-1,19), $p=0,2$) (132-134) und *L. rhamnosus* GG ($n=878$; RR 0,46 (95% CI 0,16-1,3), $p=0,14$) (133, 135, 136). Auch aktuelle große, gut gemachte Studien sind weiterhin widersprüchlich. Während sich ein gewisser Effekt für ein Kombinationspräparat fand, (137), zeigte ein Monopräparat basierend auf *Bifidobacterium breve* keinen Effekt (138). Ein großes Problem aller Meta-Analysen ist, dass sie unterschiedliche Studienpräparate zusammenfassen müssen und die Beweiskraft der einzelnen Arbeiten nur eingeschränkt berücksichtigen können (139). Besonders deutlich wird dieses Problem in der Meta-Analyse von Thomas et al. (140). Die Autoren analysieren hier unter anderem den Effekt der Probiotika in Abhängigkeit des Durchführungsortes der Studie mit dem Ergebnis eines eindeutig protektiven Effektes in asiatischen Studien ($n=672$, RR=0,35 (95% CI 0,13-0,92) und einem fehlenden in europäischen Studien ($n=1265$, RR 0,88 (95%CI 0,65-1,19). Es ist daher weiterhin wünschenswert, dass die Wirksamkeit individueller Präparate gezielt analysiert wird (139).

Zusammenfassend kann man basierend auf der aktuellen prospektiven Studienlage aber sagen, dass Monopräparate eher keinen protektiven Effekt hinsichtlich der Entwicklung einer NEK haben im Gegensatz zu Kombinationspräparaten.

Vielversprechend, auch wenn nur durch eine prospektive Studie untersucht, zeigten sich folgende Kombinationspräparate: *Bifidusbacterium bifidum* plus *Lactobacillus acidophilus* (141, 142), *B. breve* plus *L. casei* (143), und *B. infantis* plus *L. acidophilus* (144).

Große retrospektive Vorher/Nacher- Analysen unterstützen diese Beobachtung. Insbesondere für die fixe Kombination aus *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidusbacterium infantis* fand sich eine Reduktion der NEK-Rate von 5,2 auf 1,4% (n=1224) (145), von 6,2 auf 4% (n=1742) (146), sowie von 3,4 auf 1,7 % (n=10890, Denkel et al. 2016). Allerdings – auch wenn in diesen Studien zahlreiche Confounder berücksichtigt wurden –, fand in allen diesen Kollektiven die enterale Ernährung keinen Eingang. Die beiden aktuellsten Studien zu dem Kombinationspräparat aus *L. acidophilus* und *B. infantis*, in denen auch die enterale Ernährung berücksichtigt wurde, fanden dagegen keinen von der Nahrung unabhängigen Effekt (n=463) (147) und (n=1288) (148). Tatsächlich fand sich in beiden Kollektiven nur in Kombination mit Muttermilchernährung eine signifikante Reduktion der NEK.

Nebenwirkungen der Probiotika sind eher selten und auf Kreuzkontamination anderer Patienten (138) und nosokomiale Infektionen durch Probiotika limitiert (149-152). Abgesehen von diesen unerwünschten Wirkungen sollte bei der Verwendung von Probiotika auch immer beachtet werden, dass es sich letztendlich bei den verwendeten Präparaten meist um Nahrungsergänzungsmittel handelt, an die vielfach nicht dieselben Sicherheitsanforderungen bezüglich Inhalt, Zusammensetzung und Reinheit wie bei Medikamenten gestellt werden (153, 154).

Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage und der Beweiskraft der vorliegenden Arbeiten können probiotische Präparate, deren Effektivität in klinischen Studien belegt wurde, eingesetzt werden, insbesondere in Risikokollektiven mit einer hohen lokalen NEK-Inzidenz. Eine generelle und uneingeschränkte Empfehlung ist aufgrund der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage nicht möglich. Allerdings sind Probiotika in Bezug auf die Prävention einer NEK neben der Gabe von Mutter- bzw. Frauenmilch derzeit die einzige evidenz-basierte Option. Dosis, Dauer und Typ der Probiotika, die verwendet werden sollen, unterliegen einer individuellen Abwägung, da es hierzu weiterer Studien bedarf. Die Kombination aus *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidusbacterium infants* scheint jedoch am vielversprechendsten zu sein insbesondere im Zusammenspiel mit Muttermilch.

5.7 Lactoferrin ist besonders in Kolostrum vorhanden, und die Konzentration nimmt im Laufe der Stilldauer ab. Evidenz mäßiger bis niedriger Qualität weist darauf hin, dass orales Lactoferrin mit oder ohne Probiotika das Risiko einer LOS und NEK Grad II oder höher bei Frühgeborenen reduzieren könnte ohne wesentliche Nebenwirkungen. Nach Beendigung von zurzeit noch laufenden Studien mit > 6000 Frühgeborenen wird dies vermutlich mit ausreichender Evidenz bestätigt oder auch nicht. Die optimale Dosis und Typ des Lactoferrin (human oder bovin) und das Langzeitoutcome müssen ebenfalls noch geklärt werden (155, 156).

Basierend auf der aktuellen Datenlage kann zur Gabe von Lactoferrin keine Aussage getroffen werden.

5.8 Glutamin: Eine Cochrane-Analyse von 12 Studien (6 parenterale, 6 enterale Gabe) fand keinen Unterschied bezüglich Mortalität und Morbidität, einschließlich NEK (157).

5.9 Präbiotika: In den bisherigen Studien konnte nur eine vermehrte Kolonisation mit Bifidusbakterien nachgewiesen werden. Es gibt keine Studien zur NEK-Reduktion.

5.10 Enterale Antibiotikaprophylaxe: Die Studien zu dieser Prophylaxe sind älteren Datums wie auch die entsprechende Cochrane-Metanalyse (25). Es fand sich allerdings eine absolute Risikoreduktion [RR 0.47 (95%CI 0.28- 0.78) NNT 10 (6,25) mit signifikanter Reduktion der NEK assoziierten Mortalität [RR 0.32 (95CI: 0.10-0.96), number needed to treat NNT 14 (8,100)]. Aufgrund des Risikos der Selektion multiresistenter Keime wird sie zurzeit aber nicht generell empfohlen. Bei ungewöhnlich hoher lokaler NEK-Inzidenz (wie in der Studie von Siu. (158)) mit Gram positiven Erregern kann eine orale Vancomycin Prophylaxe neben anderen Maßnahmen aber eventuell sinnvoll sein.

5.11 Arginin-Supplementation: In einer Studie (159) konnte durch Arginin-Supplementation eine Reduktion der NEK Inzidenz nachgewiesen werden, wobei die Inzidenz in der Kontrollgruppe sehr hoch war (27%) und die Studie für eine erwartete Inzidenz von 6% zu wenig Probanden enthielt (160). Eine generelle Empfehlung kann daher nicht abgegeben werden (161). Eine kontrollierte Studie zur Arginin-supplementierten Ernährung von Erwachsenen mit Sepsis zeigt eine erhöhte Sterblichkeit in der Verumgruppe. Neuere Studien vermuten, dass ein Arginin-Defizit im Rahmen der Auseinandersetzung mit einem bakteriellen Agens eine adäquate Immunantwort des Frühgeborenen limitiert. (162, 163). Daten aus dem Mausmodell legen darüber hinaus nahe, dass ein Argininmangel möglicherweise zu einer unzureichenden Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) führt und damit zu einer relativen intestinalen Minderperfusion im Rahmen einer Infektabwehr (164).

5.12 Veränderung es Magen-pHs, sei es durch Ansäuern der Nahrung mit HCl (165) oder Routineanwendung von H2-Blockern ist obsolet, da es das NEK-Risiko erhöht (166, 167).

5.13 Einläufe mit Glycerin bzw. Glycerinzäpfchen: Metaanalysen weisen auf eine mögliche Assoziation für ein erhöhtes NEK Risiko hin.(168).

5.14 Orale Immunglobuline: Ein protektiver Effekt kann aus den bisherigen Studien nicht abgeleitet werden. Eine isolierte IgA Gabe ist bisher nicht untersucht (169).

6. Prognose

6.1 Die Letalität beträgt 15-30% (s.o.) und ca. 25% aller wegen einer NEK operierten Neugeborenen müssen längerfristig parenteral ernährt werden. 10 % aller Neugeborenen mit NEK haben längerfristig Ernährungs-, Verdauungs- und Gedeihprobleme infolge von Resorptionsstörungen bzw. eines Kurzdarmsyndroms (8%) (s.u.) (170). Postoperativ besteht im längerfristigen Verlauf das Risiko eines Ileus durch Briden und Stenosen.

6.2 Kurzdarmsyndrom (KDS): Wenn weniger als 20 - 30% des Dünndarms verbleiben oder wenn Dickdarm reseziert wurde, ist das Risiko für ein KDS sehr hoch, und das Management unterscheidet sich wesentlich von Patienten, die nicht über Monate von einer parenteralen

Ernährung abhängig sind. Bei Kindern mit KDS besteht ein hohes Risiko für Leberversagen und Sepsis. Die Inzidenz liegt in ausländischen Studien bei max. 20% der Patienten mit NEK. Somit sind nur wenige Kinder pro Jahr betroffen. Daher ist es sinnvoll, diese Kinder von Beginn an multidisziplinär in einem Zentrum mit Erfahrung mit dem Krankheitsbild zu versorgen, um die Morbidität und Mortalität zu senken (171). Bei Kindern, die post-NEK mit KDS verbleiben oder primär ein sehr hohes Risiko haben, sollte eine möglichst zeitnahe Reanastomosierung, wenn nicht primäre Anastomosierung sowie ein Nahrungsaufbau mit abgepumpter Muttermilch angestrebt werden (171). Außerdem hat sich zumindest in einer kleinen Fallserie mit 30 Kindern eine kontinuierliche enterale Ernährung sowie eine möglichst frühe und vollständige Umfüllung des Anus praeter Beutel-Inhaltes als kontinuierliche Gabe in den distalen Schenkel als prognostisch günstig gezeigt (99). Alternativ besteht die Möglichkeit auch Muttermilch oder andere adaptierte Nahrungen zu verwenden. Da es hierzu allerdings keinerlei Daten gibt und es völlig unklar ist, wie sich diese Nahrungen auf die einzelnen Darmabschnitte auswirken, sollte dies nur erfolgen, sofern kein Stuhl zum Umfüllen vorhanden ist. Für Patienten mit persistierendem Kurzdarmsyndrom existieren verschiedene Methoden der operativen Darmverlängerung. Die Dünndarmtransplantation ist derzeit wegen der noch nicht gelösten Abstoßungsproblematik als experimentell zu betrachten und nur wenigen Patienten vorbehalten.

6.3 Cholestase: Das Risiko einer Cholestase ist erhöht, besonders bei postoperativ verzögertem Nahrungsaufbau. Taurinhaltige Aminosäurelösungen verringern dieses Risiko (172, 173), wobei alle in Deutschland für Neugeborene zugelassenen Aminosäurelösungen Taurin enthalten. Neuere Arbeiten weisen darauf hin, dass die Verwendung einer auf Fischöl basierenden Fettemulsion das Risiko der Cholestase bei parenteraler Ernährung senkt (174) und evtl. als Therapieversuch eingesetzt werden kann. Die Datenlage ist unzureichend, rechtfertigt aber evtl. einen Heilversuch. In Deutschland ist eine intravenöse Lipidmischung, die auch Fischöle enthält (SMOF), für Neugeborene zugelassen, nicht aber die reine Fischölemulsion (Omegaven). Die Empfehlungen zur parenteralen Ernährung Früh- und Neugeborener sollten beachtet und eine zu hohe Lipidzufuhr vermieden werden.

6.4 Entwicklungsneurologie: Kinder mit einer NEK, die einen operativen Eingriff erforderlich macht, haben ein höheres Risiko für entwicklungsneurologische Einschränkungen als Kinder gleichen Geburtsgewichts oder Gestationsalters mit NEK aber ohne Operation. Dies ist vermutlich eine Folge der Schwere der Erkrankung (175, 176), aber Einzelfallberichte und Tiermodelle lassen eine neurologische Schädigung auch allein durch die Narkose vermuten. Neugeborene mit NEK oder FIP/SIP, die operiert werden mussten, hatten im MRT signifikant mehr zerebrale Schädigungen als Neugeborenen mit konservativ behandelter NEK/FIP, auch nach Berücksichtigung möglicher Confounder (177). Im Rahmen einer NEK kommt es vor allem zu einer Störung der Myelinisierung der mehr rostralen oder zentralen Regionen des unreifen Hirnstammes als Folgeschaden der Inflammation. Dies führt zu einer verspäteten oder beeinträchtigten neuralen Überleitung. Die mehr peripher gelegenen Regionen bleiben dagegen ausgespart (178). Auch die auditorischen Funktionen des Hirnstammes können beeinträchtigt sein (179).

Autoren:

Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény, Klinikum der Universität München, Perinatalzentrum Innenstadt, Neonatologie, Maistr. 11, 80337 München (Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin)

- federführend; e-mail: Genzel@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Andreas Jenke, Ev. Krankenhaus Oberhausen, Klinik für Kinder und Jugendliche, Virchowstr. 20, 46047 Oberhausen (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin)

Prof. Dr. med. Walter Mihatsch, Helios Klinikum Pforzheim, Klinik für Kinder und Jugendliche, Kanzlerstraße 2-6, 75175 Pforzheim (Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin)

Prof. Dr. Dr. med. Peter Schmittenbecher, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Kinderchirurgische Klinik, Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe (Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie)

Letzte Aktualisierung:

10/2017

Nächste Überprüfung geplant:

2022

Literatur

1. Boccia D, Stolfi I, Lana S, Moro ML. Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. *Eur J Pediatr*. 2001;160(6):385-91.
2. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *The Lancet*. 2006;368(9543):1271-83.
3. Jeschke E, Biermann A, Gunster C, Bohler T, Heller G, Hummler HD, et al. Mortality and Major Morbidity of Very-Low-Birth-Weight Infants in Germany 2008-2012: A Report Based on Administrative Data. *Front Pediatr*. 2016;4:23.
4. Juhl SM, Hansen ML, Fonnest G, Gormsen M, Lambæk ID, Greisen G. Poor validity of the routine diagnosis of necrotising enterocolitis in preterm infants at discharge. *Acta Paediatr*. 2016:n/a-n/a.
5. Patel RM, Kandever S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med*. 2015;372(4):331-40.
6. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006;20(6):498-506.
7. Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, Hackam DJ. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock*. 2007;27(2):124-33.
8. Nino DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016.
9. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, Jilling T, Cleveland DS, Lorenz RG, et al. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: modeling the innate immune response. *Am J Pathol*. 2015;185(1):4-16.
10. Sampath V, Menden H, Helbling D, Li K, Gastonguay A, Ramchandran R, et al. SIGIRR genetic variants in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1530-4.
11. Hartel C, Hemmelmann C, Faust K, Gebauer C, Hoehn T, Kribs A, et al. Tumor necrosis factor-alpha promoter -308 G/A polymorphism and susceptibility to sepsis in very-low-birth-weight infants. *Crit Care Med*. 2011;39(5):1190-5.
12. Willems R, Krych L, Rybicki V, Jiang P, Sangild PT, Shen RL, et al. Introducing enteral feeding induces intestinal subclinical inflammation and respective chromatin changes in preterm pigs. *Epigenomics*. 2015;7(4):553-65.
13. Gordon PV. Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant. *PediatrRes*. 2009;65(2):138-44.
14. Okuyama H, Kubota A, Oue T, Kuroda S, Ikegami R, Kamiyama M. A comparison of the clinical presentation and outcome of focal intestinal perforation and necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates. *Pediatr Surg Int*. 2002;18(8):704-6.
15. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, McDonald S, Stoll BJ, Stevenson DK, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics*. 2006;117(4):e680-e7.
16. Kawase Y, Ishii T, Arai H, Uga N. Gastrointestinal perforation in very low-birthweight infants. *Pediatr Int*. 2006;48(6):599-603.
17. Attridge JT, Clark R, Gordon PV. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set (3): antenatal steroids have no adverse association with spontaneous intestinal perforation. *J Perinatol*. 2006;26(11):667-70.
18. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Shankaran S, et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 2001;344(2):95-101.
19. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics*. 2004;114(6):1649-57.
20. Kelleher J, Salas AA, Bhat R, Ambalavanan N, Saha S, Stoll BJ, et al. Prophylactic indomethacin and intestinal perforation in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1369-77.
21. Chan KY, Leung KT, Tam YH, Lam HS, Cheung HM, Ma TP, et al. Genome-wide expression profiles of necrotizing enterocolitis versus spontaneous intestinal perforation in human intestinal tissues: dysregulation of functional pathways. *Ann Surg*. 2014;260(6):1128-37.
22. Gephart SM, Spitzer AR, Effken JA, Dodd E, Halpern M, McGrath JM. Discrimination of GutCheck(NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2014;34(6):468-75.
23. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic Exposure in the Newborn Intensive Care Unit and the Risk of Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr*. 2011;159(3):392-7.

24. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):58-66.
25. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(1):CD000405.
26. Regev RH, Reichman B. Prematurity and intrauterine growth retardation--double jeopardy? *Clin Perinatol*. 2004;31(3):453-73.
27. Ree IM, Smits-Wintjens VE, Rijntjes-Jacobs EG, Pelsma IC, Steggerda SJ, Walther FJ, et al. Necrotizing enterocolitis in small-for-gestational-age neonates: a matched case-control study. *Neonatology*. 2014;105(1):74-8.
28. Al Tawil K, Sumaily H, Ahmed IA, Sallam A, Al Zaben A, Al Namshan M, et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants. *J Neonatal Perinatal Med*. 2013;6(2):125-30.
29. Christensen RD, Yoder BA, Baer VL, Snow GL, Butler A. Early-Onset Neutropenia in Small-for-Gestational-Age Infants. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1259-67.
30. Wallenstein MB, Arain YH, Birnie KL, Andrews J, Palma JP, Benitz WE, et al. Red blood cell transfusion is not associated with necrotizing enterocolitis: a review of consecutive transfusions in a tertiary neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2014;165(4):678-82.
31. Patel AL, Trivedi S, Bhandari NP, Ruf A, Scala CM, Witowitch G, et al. Reducing necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants using quality-improvement methods. *J Perinatol*. 2014;34(11):850-7.
32. Marin T, Josephson CD, Kosmetatos N, Higgins M, Moore JE. Feeding preterm infants during red blood cell transfusion is associated with a decline in postprandial mesenteric oxygenation. *J Pediatr*. 2014;165(3):464-71.e1.
33. Martin FG, Saenz de Pipaon M, Perez Rodriguez J, Jimenez JQ. Risk factors for the development of necrotizing enterocolitis: a case-control study. *J Neonatal Perinatal Med*. 2013;6(4):311-8.
34. Derienzo C, Smith PB, Tanaka D, Bandarenko N, Campbell ML, Herman A, et al. Feeding practices and other risk factors for developing transfusion-associated necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev*. 2014;90(5):237-40.
35. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants. *Jama*. 2016;315(9):889-97.
36. Baxi AC, Josephson CD, Iannucci GJ, Mahle WT. Necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease: the role of red blood cell transfusions. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(6):1024-9.
37. Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):332-40.
38. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID, III, the National Institute of Child H, Human Development Neonatal Research N. Patent ductus arteriosus therapy: Impact on neonatal and 18-month outcome. *Pediatrics*. 2009;123(2):674-81.
39. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;4:CD003481.:CD003481.
40. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:Cd003481.
41. Fisher JG, Bairdain S, Sparks EA, Khan FA, Archer JM, Kenny M, et al. Serious congenital heart disease and necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Am Coll Surg*. 2015;220(6):1018-26.e14.
42. Bain J, Benjamin DK, Jr., Hornik CP, Benjamin DK, Clark R, Smith PB. Risk of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants with isolated atrial and ventricular septal defects. *J Perinatol*. 2014;34(4):319-21.
43. Aly H, Massaro AN, Hammad TA, Narang S, Essers J. Early nasal continuous positive airway pressure and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;124(1):205-10.
44. Sim K, Shaw AG, Randell P, Cox MJ, McClure ZE, Li MS, et al. Dysbiosis anticipating necrotizing enterocolitis in very premature infants. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):389-97.
45. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1-7.
46. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-200.
47. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet*. 2016;387(10031):1928-36.

48. Di Napoli A, Di Lallo D, Perucci CA, Schifano P, Orzalesi M, Franco F, et al. Inter-observer reliability of radiological signs of necrotising enterocolitis in a population of high-risk newborns. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004;18(1):80-7.
49. Tam AL, Camberos A, Applebaum H. Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: Predictive value of radiologic findings. *J Pediatr Surg.* 2002;37(12):1688-91.
50. Muller A, Schurink M, Bos AF, Hulzebos CV, Martijn A, Hulscher JB, et al. Clinical importance of a fixed bowel loop in the treatment of necrotizing enterocolitis. *Neonatology.* 2014;105(1):33-8.
51. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore AM, Kim JH, et al. Necrotizing Enterocolitis: Review of State-of-the-Art Imaging Findings with Pathologic Correlation. *Radiographics.* 2007;27(2):285-305.
52. Dordelmann M, Rau G, Bartels D, Linke M, Derichs N, Behrens C, et al. Evaluation of portal venous gas detected by ultrasound examination for diagnosis of NEC. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008:adc.
53. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, et al. Necrotizing Enterocolitis: Assessment of Bowel Viability with Color Doppler US. *Radiology.* 2005;235(2):587-94.
54. Garbi-Goutel A, Brevaut-Malaty V, Panuel M, Michel F, Merrot T, Gire C. Prognostic value of abdominal sonography in necrotizing enterocolitis of premature infants born before 33 weeks gestational age. *J Pediatr Surg.* 2014;49(4):508-13.
55. Pourcyrus M, Korones SB, Yang W, Boulden TF, Bada HS. C-Reactive Protein in the Diagnosis, Management, and Prognosis of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics.* 2005;116(5):1064-9.
56. Hällström M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *J Pediatr Surg.* 2006;41(4):792-8.
57. Benkoe T, Reck C, Pones M, Weninger M, Gleiss A, Stift A, et al. Interleukin-8 predicts 60-day mortality in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2014;49(3):385-9.
58. Benkoe TM, Mechtler TP, Weninger M, Pones M, Rebhandl W, Kasper DC. Serum levels of interleukin-8 and gut-associated biomarkers in diagnosing necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatr Surg.* 2014;49(10):1446-51.
59. Remon J, Kampanatkosol R, Kaul RR, Muraskas JK, Christensen RD, Maheshwari A. Acute drop in blood monocyte count differentiates NEC from other causes of feeding intolerance. *J Perinatol.* 2014;34(7):549-54.
60. Neu J. Necrotizing Enterocolitis. In: Neu J, Polin RA, editors. *Gastroenterology and Nutrition.* 1. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 281-92.
61. Ikhtaire S, Shajib MS, Reinisch W, Khan WI. Fecal calprotectin: its scope and utility in the management of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2016;51(5):434-46.
62. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Karampetsou N, Koutaki D, Gkioka E, Perrea DN, et al. Calprotectin levels in necrotizing enterocolitis: a systematic review of the literature. *Inflamm Res.* 2016.
63. Zoppelli L, Guttel C, Bittrich HJ, Andree C, Wirth S, Jenke A. Fecal calprotectin concentrations in premature infants have a lower limit and show postnatal and gestational age dependence. *Neonatology.* 2012;102(1):68-74.
64. Dabritz J, Jenke A, Wirth S, Foell D. Fecal phagocyte-specific S100A12 for diagnosing necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2012;161(6):1059-64.
65. Reisinger KW, Kramer BW, Van der Zee DC, Brouwers HA, Buurman WA, van Heurn E, et al. Non-invasive serum amyloid A (SAA) measurement and plasma platelets for accurate prediction of surgical intervention in severe necrotizing enterocolitis (NEC). *PloS one.* 2014;9(6):e90834.
66. Stewart CJ, Nelson A, Treumann A, Skeath T, Cummings SP, Embleton ND, et al. Metabolomic and proteomic analysis of serum from preterm infants with necrotising enterocolitis and late-onset sepsis. *Pediatr Res.* 2016;79(3):425-31.
67. Autmizguine J, Hornik CP, Benjamin DK, Jr., Laughon MM, Clark RH, Cotten CM, et al. Anaerobic antimicrobial therapy after necrotizing enterocolitis in VLBW infants. *Pediatrics.* 2015;135(1):e117-25.
68. Blackwood BP, Hunter CJ, Grabowski J. Variability in Antibiotic Regimens for Surgical Necrotizing Enterocolitis Highlights the Need for New Guidelines. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(2):215-20.
69. Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(8):CD007448.
70. Bell EF. When to transfuse preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(6):F469-F73.
71. Bishara N, Ohls RK. Current Controversies in the Management of the Anemia of Prematurity. *Semin Perinatol* 2009;33(1):29-34.
72. Von Kohorn I, Ehrenkranz RA. Anemia in the Preterm Infant: Erythropoietin Versus Erythrocyte Transfusion--It's not that Simple. *Clin Perinatol.* 2009;36(1):111-23.
73. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med.* 2006;354(21):2225-34.

74. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2008;248(1):44-51.
75. Rangel SJ, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. In: Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, Skinner MA, editors. *Principles and Practise of Pediatrics Surgery.* 22005.
76. Munaco AJ, Veenstra MA, Brownie E, Danielson LA, Nagappala KB, Klein MD. Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis. *Am Surg.* 2015;81(5):438-43.
77. Rao SC, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):Cd006182.
78. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg.* 2014;218(6):1148-55.
79. Zani A, Eaton S, Puri P, Rintala R, Lukac M, Bagolan P, et al. International survey on the management of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2015;25(1):27-33.
80. Stey A, Barnert ES, Tseng CH, Keeler E, Needleman J, Leng M, et al. Outcomes and costs of surgical treatments of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2015;135(5):e1190-7.
81. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, Kiely EM, Pierro A. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *J Pediatr Surg.* 2010;45(2):324-8; discussion 8-9.
82. Blakely ML, Gupta H, Lally KP. Surgical management of necrotizing enterocolitis and isolated intestinal perforation in premature neonates. *Semin Perinatol.* 2008;32:122-6.
83. Stokes SM, Iocono JA, Draus JM, Jr. Peritoneal drainage as the initial management of intestinal perforation in premature infants. *Am Surg.* 2014;80(9):851-4.
84. Gfroerer S, Fiegel H, Schloesser RL, Rolle U. Primary laparotomy is effective and safe in the treatment of necrotizing enterocolitis. *World J Surg.* 2014;38(10):2730-4.
85. Thyoka M. The outcome of critically ill neonates undergoing laparotomy for necrotising enterocolitis in the neonatal intensive care unit: a 10-year review. *J Pediatr Surg.* 2014;49(8):4.
86. Luzzatto C, Previtera C, Boscolo R, Katende M, Orzali A, Guglielmi M. Necrotizing enterocolitis: late surgical results after enterostomy without resection. *Eur J Pediatr Surg.* 1996;6(2):92-4.
87. Sharma R, Tepas J, Hudak M, Pieper P, Teng RJ, Raja S, et al. Neonatal gut injury and infection rate: impact of surgical debridement on outcome. *Pediatr Surg Int.* 2005;21(12):977-82.
88. Ron OD, M; Kiely, E; Pierro, A; Hall, NJ; Ade-Ajayi N. Outcomes of the "clip and drop" technique for multifocal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2009;44(4):5.
89. Pang KC, NS; Wong, BP; Liu, KK. The clip and drop back technique in the management of multifocal necrotizing enterocolitis: a single centre experience. *Eur J Pediatr Surg.* 2012;22(1):5.
90. Guelfand MS, M.; Olivos, M.; Ovale, A. . Primary anastomosis in necrotizing enterocolitis: the first option to consider. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(7):3.
91. Hofman FN, Bax NM, van dZDC, Kramer WL. Surgery for necrotising enterocolitis: primary anastomosis or enterostomy? *Pediatr Surg Int.* 2004;20(7):481-3.
92. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Reyén L, Herzog F, Merjanian M, Olivares-Serrano N, et al. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. *J Pediatr.* 2004;145(2):157-63.
93. Singh M, Owen A, Gull S, Morabito A, Bianchi A. Surgery for intestinal perforation in preterm neonates: anastomosis vs stoma. *J Pediatr Surg.* 2006;41(4):725-9.
94. Hall NJ, Curry J, Drake DP, Spitz L, Kiely EM, Pierro A. Resection and Primary Anastomosis Is a Valid Surgical Option for Infants With Necrotizing Enterocolitis Who Weigh Less Than 1000 g. *Archives of Surgery.* 2005;140(12):1149-51.
95. Hall NJ, Eaton S, Pierro A. Royal Australasia of Surgeons Guest Lecture. Necrotizing enterocolitis: prevention, treatment, and outcome. *J Pediatr Surg.* 2013;48(12):2359-67.
96. Bohnhorst B, Muller S, Dordelmann M, Peter CS, Petersen C, Poets CF. Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatr.* 2003;143(4):484-7.
97. Pataki IS, J.; Varga, P.; Berkes, A.; Nagy, A.; Muprhy, F.; Morabito, A.; Rakoczy, G.; Cserni, T. Recycling of bowel content: the importance of the right timing. *J Pediatr Surg.* 2013;48(3):5.
98. Haddock CA, Stanger JD, Albersheim SG, Casey LM, Butterworth SA. Mucous fistula refeeding in neonates with enterostomies. *J Pediatr Surg.* 2015;50(5):779-82.

99. Richardson L, Banerjee S, Rabe H. What is the evidence on the practice of mucous fistula refeeding in neonates with short bowel syndrome? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(2):267-70.
100. Yang Q, Ayers K, Chen Y, O'Shea TM. Early enteral fat supplementation improves protein absorption in premature infants with an enterostomy. *Neonatology.* 2014;106(1):10-6.
101. Struijs MC, Sloots CE, Hop WC, Tibboel D, Wijnen RM. The timing of ostomy closure in infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(7):667-72.
102. Veenstra MAN, K.; Danielson, L.; Klein, C.;. Timing of ostomy reversal in neonates with necrotizing enterocolitis. *eur J Pediat Surg.* 2015;25(3):4.
103. Phad N, Trivedi A, Todd D, Lakkundi A. Intestinal Strictures Post-Necrotising Enterocolitis: Clinical Profile and Risk Factors. *J Neonatal Surg.* 2014;3(4):44.
104. Wiland EL, South AP, Kraus SJ, Meinzen-Derr J. Utility of gastrointestinal fluoroscopic studies in detecting stricture after neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(6):789-94.
105. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004454.:CD004454.
106. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2007;27(7):428-33.
107. Good M, Sodhi CP, Hackam DJ. Evidence-based feeding strategies before and after the development of necrotizing enterocolitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(7):875-84.
108. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:Cd002971.
109. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(1):F11-F4.
110. Meinzen-Derr J. Breast-feeding improves gut maturation compared with formula feeding in preterm babies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(6):720-4.
111. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009;29(1):57-62.
112. Kantorowska A, Wei JC, Cohen RS, Lawrence RA, Gould JB, Lee HC. Impact of Donor Milk Availability on Breast Milk Use and Necrotizing Enterocolitis Rates. *Pediatrics.* 2016;137(3).
113. Ewaschuk JB, Unger S, Harvey S, O'Connor DL, Field CJ. Effect of pasteurization on immune components of milk: implications for feeding preterm infants. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011;36(2):175-82.
114. Stock K, Griesmaier E, Brunner B, Neubauer V, Kiechl-Kohlendorfer U, Trawoger R. Pasteurization of breastmilk decreases the rate of postnatally acquired cytomegalovirus infections, but shows a nonsignificant trend to an increased rate of necrotizing enterocolitis in very preterm infants--a preliminary study. *Breastfeed Med.* 2015;10(2):113-7.
115. Bombell S, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD001970.
116. McGuire W, Bombell S. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD001241.
117. McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:Cd001241.
118. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:Cd001970.
119. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(2):F147-F51.
120. Robinson J. Cochrane in context: probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014;9(3):672-4.
121. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014;9(3):584-671.
122. Xu L, Wang Y, Wang Y, Fu J, Sun M, Mao Z, et al. A double-blinded randomized trial on growth and feeding tolerance with *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in formula-fed preterm infants. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(3):296-301.
123. Serce O, Benzer D, Gursoy T, Karatekin G, Ovali F. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* on necrotizing enterocolitis or sepsis in very low birth weight infants: a randomised controlled trial. *Early Hum Dev.* 2013;89(12):1033-6.

124. Demirel G, Erdeve O, Celik IH, Dilmen U. *Saccharomyces boulardii* for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized, controlled study. *Acta Paediatr.* 2013;102(12):e560-5.
125. Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, Sevastiadou S, Triandafilidou A, Ekonomidou C, et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev.* 2003;74(2):89-96.
126. Hays S, Jacquot A, Gauthier H, Kempf C, Beissel A, Pidoux O, et al. Probiotics and growth in preterm infants: A randomized controlled trial, PREMAPRO study. *Clin Nutr.* 2016;35(4):802-11.
127. Mihatsch WA, Vossbeck S, Eikmanns B, Hoegel J, Pohlandt F. Effect of *Bifidobacterium lactis* on the Incidence of Nosocomial Infections in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology.* 2010;98(2):156-63.
128. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Schmidt S, Mueller M, Possner M, et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Microbiol.* 2006;44(11):4025-31.
129. Stratiki Z, Costalos C, Sevastiadou S, Kastanidou O, Skouroliaou M, Giakoumatou A, et al. The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Hum Dev.* 2007;83(9):575-9.
130. Cooper PA, Bolton KD, Velaphi SC, Pecquet S, Steenhout P. Randomized trial to evaluate effects of *Bifidobacterium lactis* capsules on incidences of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatric Academic Societies meeting; San Diego, CA2015.* p. 3849.74.
131. Sari FN, Dizdar EA, Oguş S, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(4):434-9.
132. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodriguez VA, Rondon MA, Bastidas JA, et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics.* 2012;130(5):e1113-20.
133. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, Palermo F, Cota F, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol.* 2011;31(1):63-9.
134. Oncel MY, Arayici S, Sari FN, Simsek GK, Yurttutan S, Erdeve O, et al. Comparison of *Lactobacillus reuteri* and nystatin prophylaxis on *Candida* colonization and infection in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(15):1790-4.
135. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis.* 2006;42(12):1735-42.
136. Dani C, Biadaoli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics Feeding in Prevention of Urinary Tract Infection, Bacterial Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. a prospective double-blind study. *Biol Neonate.* 2002;82(2):103-8.
137. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirotta M, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2013;132(6):1055-62.
138. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR, Probiotics in Preterm Infants Study Collaborative G. *Bifidobacterium breve* BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10019):649-60.
139. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr.* 2012;31(1):6-15.
140. Thomas JP, Raine T, Reddy S, Belteki G. Probiotics for the prevention of necrotising enterocolitis in very low-birth-weight infants: a meta-analysis and systematic review. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).* 2017.
141. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008;122(4):693-700.
142. Saengtawesin V, Tangpolkaiwalsak R, Kanjanapattankul W. Effect of oral probiotics supplementation in the prevention of necrotizing enterocolitis among very low birth weight preterm infants. *J Med Assoc Thai.* 2014;97 Suppl 6:S20-5.
143. Braga TD, da Silva GA, de Lira PI, de Carvalho Lima M. Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;93(1):81-6.
144. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2005;115(1):1-4.

145. Guthmann F, Arlettaz Mieth RP, Bucher HU, Buhner C. Short courses of dual-strain probiotics appear to be effective in reducing necrotising enterocolitis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2016;105(3):255-9.
146. Hartel C, Pagel J, Rupp J, Bendiks M, Guthmann F, Rieger-Fackeldey E, et al. Prophylactic use of *Lactobacillus acidophilus*/*Bifidobacterium infantis* probiotics and outcome in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2014;165(2):285-9.e1.
147. Repa A, Thanhaeuser M, Endress D, Weber M, Kreissl A, Binder C, et al. Probiotics (*Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum*) prevent NEC in VLBW infants fed breast milk but not formula. *Pediatr Res*. 2015;77(2):381-8.
148. Samuels N, van de Graaf R, Been JV, de Jonge RC, Hanff LM, Wijnen RM, et al. Necrotising enterocolitis and mortality in preterm infants after introduction of probiotics: a quasi-experimental study. *Sci Rep*. 2016;6:31643.
149. Dani C, Coviello CC, Corsini II, Arena F, Antonelli A, Rossolini GM. *Lactobacillus* Sepsis and Probiotic Therapy in Newborns: Two New Cases and Literature Review. *AJP reports*. 2016;6(1):e25-9.
150. Bertelli C, Pillonel T, Torregrossa A, Prod'hom G, Fischer CJ, Greub G, et al. *Bifidobacterium longum* bacteremia in preterm infants receiving probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):924-7.
151. Brecht M, Garg A, Longstaff K, Cooper C, Andersen C. *Lactobacillus* Sepsis following a Laparotomy in a Preterm Infant: A Note of Caution. *Neonatology*. 2016;109(3):186-9.
152. Jenke A, Ruf EM, Hoppe T, Heldmann M, Wirth S. *Bifidobacterium septicaemia* in an extremely low-birthweight infant under probiotic therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(3):F217-8.
153. Lewis ZT, Shani G, Masarweh CF, Popovic M, Frese SA, Sela DA, et al. Validating bifidobacterial species and subspecies identity in commercial probiotic products. *Pediatr Res*. 2016;79(3):445-52.
154. Marcobal A, Underwood MA, Mills DA. Rapid determination of the bacterial composition of commercial probiotic products by terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(5):608-11.
155. Manzoni P, Meyer M, Stolfi I, Rinaldi M, Cattani S, Pagni L, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates: a randomized clinical trial. *Early Hum Dev*. 2014;90 Suppl 1:S60-5.
156. Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD007137.
157. Moe-Byrne T, Brown JVE, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(4).
158. Siu YK, Ng PC, Fung SCK, Lee CH, Wong MY, Fok TF, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of oral vancomycin in prevention of necrotising enterocolitis in preterm, very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79:F105-F9.
159. Haas C, Genzel-Boroviczeny O, Koletzko B. Losses of vitamin A and E in parenteral nutrition suitable for premature infants. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(9):906-12.
160. Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, et al. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr*. 2002;140(4):425-31.
161. Shah P, Shah V. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *CochraneDatabaseSystRev*. 2007(3):CD004339.
162. Badurdeen S, Mulongo M, Berkley JA. Arginine depletion increases susceptibility to serious infections in preterm newborns. *Pediatr Res*. 2015;77(2):290-7.
163. Mitchell K, Lyttle A, Amin H, Shaireen H, Robertson HL, Lodha AK. Arginine supplementation in prevention of necrotizing enterocolitis in the premature infant: an updated systematic review. *BMC Pediatr*. 2014;14:226.
164. Yazji I, Sodhi CP, Lee EK, Good M, Egan CE, Afrazi A, et al. Endothelial TLR4 activation impairs intestinal microcirculatory perfusion in necrotizing enterocolitis via eNOS-NO-nitrite signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(23):9451-6.
165. Carrion V, Egan EA. Prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;11:317-23.
166. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-Blocker Therapy and Higher Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2006;117(2):e137-e42.
167. Chandrasekaran M, Fleming P. Question 1: does the use of ranitidine increase the risk of NEC in preterm infants? *Arch Dis Child*. 2014;99(4):390-2.
168. Livingston MH, Shawyer AC, Rosenbaum PL, Williams C, Jones SA, Walton JM. Glycerin enemas and suppositories in premature infants: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(6):1093-106.

169. Foster JP, Seth R, Cole MJ. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth weight neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(4).
170. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, Ziegler TR, Stoll BJ, Eunice Kennedy Shriver NNRN. Very low birth weight preterm infants with surgical short bowel syndrome: incidence, morbidity and mortality, and growth outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 2008;122(3):e573-82.
171. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, Dicanzio J, Richardson DS, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr.* 2001;139(1):27-33.
172. Spencer AU, Yu S, Tracy TF, Aouthmany MM, Llanos A, Brown MB, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005;29(5):337-43.
173. Moss RL, Das JB, Raffensperger JG. Necrotizing enterocolitis and total parenteral nutrition-associated cholestasis. *Nutrition.* 1996;12(5):340-3.
174. Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, et al. Safety and Efficacy of a Fish-Oil-Based Fat Emulsion in the Treatment of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease. *Pediatrics.* 2008;121(3):e678-e86.
175. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(3):F193-F8.
176. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental Outcomes of Very Low-Birth-Weight Infants With Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review of Observational Studies. *Archives of Pediatrics Adolescent Medicine.* 2007;161(6):583-90.
177. Merhar SL, Ramos Y, Meinzen-Derr J, Kline-Fath BM. Brain magnetic resonance imaging in infants with surgical necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation versus medical necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2014;164(2):410-2.e1.
178. Jiang ZD, Wang C, Chen C. Neonatal necrotizing enterocolitis adversely affects neural conduction of the rostral brainstem in preterm babies. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(11):2277-85.
179. Ping LL, Jiang ZD. Comparison of brainstem auditory evoked response at different click rates between preterm babies after neonatal necrotizing enterocolitis and healthy preterm babies. *Neonatology.* 2014;106(4):317-22.