

Aus dem  
CharitéCentrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin  
mit Perinatalzentrum und Humangenetik  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Kardiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Felix Berger

## **Habilitationsschrift**

# **Der persistierende Ductus arteriosus des Frühgeborenen - Risikofaktoren, Behandlungseffekte und Outcome**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Kinder- und Jugendmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Hannes Sallmon

Eingereicht: Mai 2020

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Michael Hofbeck, Tübingen

2. Gutachter: Prof. Dr. Matthias Heckmann, Greifswald

“The wind it whispers to the buckeye trees in rhyme...”

*BOB DYLAN (Time Out of Mind 1997)*

## **Inhaltverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1. Historisches	4
1.2. Physiologie des Ductus arteriosus und Pathophysiologie der Persistenz	4
1.3. Klinik und Diagnostik des PDA	6
1.4. Therapeutische Strategien bei Frühgeborenen mit PDA	8
1.5. Fragestellungen	10
<b>2. Eigene Arbeiten</b>	<b>12</b>
2.1. Die Bedeutung der Thrombozytenzahl am ersten Lebenstag für die Entwicklung eines PDA bei sehr unreifen Frühgeborenen	12
2.2. Der Einfluss der Thrombozytenzahl vor und während einer pharmakologischen PDA-Therapie auf den Behandlungserfolg bei sehr unreifen Frühgeborenen	21
2.3. Der spezifische Einfluss reifer und unreifer Thrombozyten auf die PDA-Inzidenz bei sehr unreifen Frühgeborenen	29
2.4. Die Bedeutung des VEGF Polymorphismus rs2010963 für die Inzidenz und den Therapieerfolg bei sehr unreifen Frühgeborenen mit PDA	35
2.5. Orales Paracetamol als „Rescue“-Therapie für sehr unreife Frühgeborene mit PDA	41
2.6. Kardiologisches Follow-up sehr unreifer Frühgeborener nach Entlassung mit PDA	44
2.7. Lungenfunktionsuntersuchungen sehr unreifer Frühgeborener nach pharmakologischem und sekundär-chirurgischem PDA-Verschluss	48
<b>3. Diskussion</b>	<b>57</b>
3.1. Die Bedeutung ausgewählter Risikofaktoren für den spontanen und den pharmakologischen PDA-Verschluss	57
3.2. Ausgewählte klinische und Outcome-orientierte Aspekte verschiedener PDA-Therapien	61
3.3. Schlussfolgerungen und Ausblick	65
<b>4. Zusammenfassung</b>	<b>68</b>
<b>5. Liste der in dieser Arbeit zusammengefassten Publikationen</b>	<b>69</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>84</b>
<b>8. Erklärung</b>	<b>85</b>

## 1. Einleitung

### 1.1 Historisches

Der Ductus arteriosus wurde bereits im 2. Jahrhundert nach Christus von Galen beschrieben, in seiner physiologischen Bedeutung allerdings noch nicht verstanden. Galen vermutete im linken Ventrikel den Sitz der Seele. Basierend auf aristoteletischen Vorstellungen postulierte er die Existenz interventrikulärer Poren, die den Transfer von lebensstiftendem „πνεῦμα“ aus dem rechten in den linken Ventrikel ermöglichen. Dort würde das „πνεῦμα“ beseelt und damit zum „πνεῦμα ζωτικόν“, welches durch die blutleeren Arterien im Körper verteilt werde und die Lebensvorgänge reguliere.<sup>1</sup> Genauere Kenntnisse über die Transition des menschlichen Kreislaufs nach dem intrauterinen Leben und die Bedeutung des Ductus arteriosus konnten erst durch William Harveys bahnbrechende Erkenntnisse gewonnen werden. Die Bezeichnung Ductus arteriosus Botalli ist historisch allerdings nicht korrekt, da Leonardo Botallo nicht den Ductus arteriosus, sondern das Foramen ovale in seinem Werk „*de via sanguinis*“ beschrieb.<sup>2,3</sup> Die Rolle des Sauerstoffs für den Ductusverschluss wurde erstmals 1835 postuliert<sup>2,3</sup> und die der Prostaglandine in den 1970er Jahren gezeigt.<sup>4</sup> Der erste chirurgische Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA) erfolgte durch R. E. Gross und J. P. Hubbard 1938 am Boston Children's Hospital,<sup>5</sup> über den ersten interventionellen PDA-Verschluss berichtete W. Porstmann 1967 an der Berliner Charité.<sup>6</sup>

### 1.2. Physiologie des Ductus arteriosus und Pathophysiologie der Persistenz

Der Ductus arteriosus ist ein entwicklungsabhängig reguliertes Blutgefäß, das sich aus dem linken sechsten Kiemenbogen entwickelt. Pränatal ermöglicht der Ductus arteriosus über einen Rechts-Links-Shunt die Umgehung des Lungenkreislaufs, da das placentare Blut bereits oxygeniert wurde und die Pulmonalzirkulation nicht für die Oxygenierung benötigt wird.<sup>7,8</sup> Mit dem postnatalen Beginn der pulmonalen Ventilation und Oxygenierung kommt es durch die Abnahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes zu

einem vermehrten pulmonalen Blutfluss (Qp). Gleichzeitig steigt nach der Abnabelung der Systemwiderstand an, so dass im Ductus eine Shuntumkehr hin zu einem Links-Rechts-Shunt resultiert.<sup>7,8</sup>

Physiologischerweise verschließt sich der Ductus arteriosus daraufhin in einem mehrstufigen Prozess. Zuerst erfolgt dabei eine Gefäßkonstriktion des Ductus arteriosus. Ein erhöhter arterieller Sauerstoffpartialdruck und verminderte Prostaglandinspiegel nach Abnabelung sind die Haupttrigger dieses funktionellen Ductusverschlusses, an dem zusätzlich weitere vaskuläre Signalwege wie spezifische Ionenkanäle, Stickoxid, Adenosin und natriuretische Peptide beteiligt sind.<sup>7-12</sup> Anschließend kommt es zu einem anatomischen Remodeling, das als definitiver Ductusverschluss bezeichnet wird.<sup>7,8,12</sup> Echtler et al. konnten in einer grundlegenden Arbeit zeigen, dass Thrombozyten eine entscheidende Rolle beim definitiven Ductusverschluss spielen.<sup>13</sup> Zusätzlich erfolgt die Steuerung dieses komplexen proliferativ-fibrotischen Vorgangs durch eingewanderte Subpopulationen mononucleärer Zellen und verschiedene Wachstumsfaktoren, wie z.B. *vascular endothelial growth factor* (VEGF).<sup>14</sup> VEGF induziert die Proliferation ductaler Endothelzellen und vermittelt die Adhesion mononucleärer Zellen an die Ductusintima, die nach Migration in die Media ein Remodeling vaskulärer Myozyten induzieren.<sup>15</sup> Der Ductus arteriosus des Frühgeborenen weist im Gegensatz zu dem Ductus reifgeborener Kinder eine anatomische und biochemische Unreife auf, die ein Ausbleiben des physiologischen Ductusverschlusses begünstigt. So zeigen die PDA Frühgeborener z.B. eine weniger muskularisierte vaskuläre Media, weniger *Vasa vasorum* und weniger organisierte Intimakissen. Zudem besteht eine funktionelle Unreife des zellulären *oxygen sensings*.<sup>8,16,17,18</sup>

Die Persistenz eines relevanten Ductus arteriosus führt zu einer Volumen- und ggf. Druckbelastung des Lungenkreislaufs und zur Vorlasterhöhung des linken Herzens. Ein signifikanter Links-Rechts-Shunt mit pulmonaler Überzirkulation wird als Risikofaktor für

Lungenblutungen und eine verlängerte Beatmungsabhängigkeit bei Frühgeborenen angesehen.<sup>7,8,10</sup> Zur pathophysiologischen Bedeutung des PDA bei der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) Frühgeborener liegen widersprüchliche Daten vor.<sup>7,19</sup> Weitere pathophysiologische Konsequenzen des PDA ergeben sich aus der linksventrikulären Volumenbelastung und einem shuntbedingt verminderten postductalen Blutfluss. Während erstere bei großer Volumenbelastung zur Entstehung einer myokardialen Dysfunktion beiträgt, führt letzterer bei ausgeprägtem *ductal steal* zu einer veränderten Endorganperfusion.<sup>7,8,20</sup> Der *ductal steal* wird daher bei unreifen Frühgeborenen als Risikofaktor für periventrikuläre Leukomalazien (PVL), intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH), nekrotisierende Enterokolitiden (NEC), fokalin-testinale Perforationen (FIP) und ein prärenales Nierenversagen diskutiert.<sup>7-9,20,21</sup> Die Indikation zum therapeutischen Ductusverschluss bei unreifen Frühgeborenen basiert v.a. auf diesen hämodynamischen Erwägungen, obwohl es für eine Outcomeverbesserung durch die verfügbaren PDA-Therapien bisher nur wenige Belege aus kontrollierten Studien gibt.<sup>7,8,22,23</sup>

Unter spezifischen hämodynamischen Bedingungen, wie sie bei ductusabhängigen Herzfehlern oder bei erhöhten pulmonalarteriellen Widerstandswerten vorliegen, besteht ggf. eine Kontraindikation für den therapeutischen Ductusverschluss. In diesen ausgewählten Fällen kann eine medikamentöse (kontinuierliche Prostaglandininfusion) oder interventionelle (PDA-Stent, bei pulmonaler Hypertonie auch als sog. interventioneller reverser Potts Shunt bezeichnet) Therapie zur Sicherstellung der Ductuspersistenz indiziert sein.<sup>24,25,26</sup>

### **1.3. Klinik und Diagnostik des PDA**

Das Ziel der Diagnostik und der klinischen Beurteilung eines PDA ist es, die hämodynamische Relevanz und damit eine mögliche Therapieindikation zu beurteilen. In der klinischen Praxis zeigt sich, bedingt durch einen Mangel an validierten

standardisierten diagnostischen Protokollen, eine hohe Varianz zwischen einzelnen Abteilungen und Ärzten im Hinblick auf die Definition der hämodynamischen Relevanz eines PDA.<sup>7,8,22,23</sup> Für die Diagnose eines hämodynamisch signifikanten PDA (hsPDA) werden daher in der Regel verschiedene klinische und echokardiographische Variablen herangezogen.<sup>7,8,22,23</sup> Zusätzlich setzen manche Abteilungen die *near infrared spectroscopy* (NIRS) und die Bestimmung von Biomarkern (z.B. *brain natriuretic peptide*, BNP, sowie dessen Spaltprodukt NT-pro-BNP) als nichtinvasive Surrogatmarker für die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz eines PDA ein.<sup>7,8,27-30</sup>

Sättigungsschwankungen, *pulsus celer et altus* und ein Herzgeräusch (Systolikum oder systolisch-diastolisches „Maschinengeräusch“) sind häufig zu beobachtende, aber unspezifische klinische Symptome eines hsPDA.<sup>7</sup> Als Folge einer hohen Shuntbelastung treten im Verlauf oft typische Herzinsuffizienzsymptome wie Wachstumsstörungen, Schwitzen und Tachydyspnoe auf. Bei sehr unreifen Frühgeborenen kann ein hsPDA mit einer verlängerten Beatmungsabhängigkeit und einer prolongierten Anwendung nicht-invasiver Atemunterstützungstherapien assoziiert sein.<sup>7,8,10,11</sup>

Die transthorakale Echokardiographie ermöglicht die Visualisierung von Ductusgröße und -anatomie und die dopplersonographische Beurteilung des Shuntflusses bei gleichzeitiger Erfassung echokardiographischer Belastungszeichen.<sup>7,8</sup> Es existieren verschiedene echokardiographische und sonographische Parameter, um die zuvor diskutierten hämodynamischen Auswirkungen eines PDA zu quantifizieren. Beurteilt werden die Funktion und Größe der atrialen und ventrikulären Strukturen (u.a. mittels *left atrium to aortic root ratio*, LA/Ao, *left ventricular ejection fraction*, LVEF; *fractional shortening*, LVFS) sowie Marker der pulmonalen Überzirkulation (z.B. *velocity time integral* des Pulmonalklappenausstroms, pulmonales VTI; Mitralklappeneinstromprofil, *E/A ratio*).<sup>7,8</sup> Zusätzlich ermöglicht die dopplersonographische Untersuchung des Flussprofils in den systemischen Arterien (z.B. Aorta descendens, A. cerebri anterior, A.

mesenterica superior, Truncus coeliacus, Aa. renales) die Beurteilung der hämodynamischen Auswirkungen eines *ductal steal*.<sup>7,31-33</sup> Zukünftig könnten multimodale Scores, die validierte echokardiographische und klinische Parameter beinhalten, zur standardisierten Erfassung der hämodynamischen Relevanz eines PDA eingesetzt werden.<sup>34</sup>

#### **1.4. Therapeutische Strategien bei Frühgeborenen mit PDA**

Die individuellen Indikationen zur Therapie bei hsPDA werden zunehmend kontrovers diskutiert. Die Inzidenz des PDA bei unreifen Frühgeborenen korreliert invers mit dem Gestationsalter und wird, abhängig von der untersuchten Population, mit ca. 30-80 % angegeben.<sup>35,36,37</sup> In historischen Kohorten wurden bis zu 70 % der unreifen Frühgeborenen mit PDA medikamentös therapiert. Demgegenüber steht eine hohe spontane PDA-Verschlussrate, die die Rationale für die im letzten Jahrzehnt zu beobachtende seltenere Anwendung PDA-spezifischer Therapien und eine weniger aggressive Therapiesteuerung darstellt.<sup>7,8,37,38,39</sup>

Für die PDA-spezifische Therapie können medikamentöse, katheterinterventionelle und operative Verfahren eingesetzt werden.<sup>7</sup> Initial erfolgt bei Frühgeborenen mit hsPDA meist eine Pharmakotherapie mit den Cyclooxygenase (COX)-Inhibitoren Ibuprofen oder Indometacin.<sup>7,8</sup> Zunehmend wird auch über den Einsatz von Paracetamol in der Ductustherapie berichtet.<sup>39,40</sup> Die PDA-spezifische Pharmakotherapie kann ggf. durch unterstützende Maßnahmen wie Flüssigkeitsrestriktion, Diuretika- und Atemunterstützungstherapie bzw. maschinelle Beatmung ergänzt werden.<sup>8,39</sup>

Bei der Durchführung einer medikamentösen PDA-Therapie können prinzipiell vier verschiedene Behandlungsansätze unterschieden werden<sup>7,39</sup>: (1) Die prophylaktische Behandlung („*targeted early prophylaxis*“, innerhalb der ersten 6-24 Lebensstunden) bei ausgewählten Frühgeborenen mit sehr hohem Risiko für PDA-Komplikationen

unabhängig vom echokardiographischen Befund, (2) die symptomatische Behandlung („*symptomatic treatment*“, i.d.R. ab dem 6. Lebenstag) bei echokardiographischer und klinischer Diagnose eines hsPDA und (3) die späte oder „*Rescue*“-Therapie des symptomatischen PDA (nach dem 14. Lebenstag, ggf. nach bereits durchgeführter erfolgloser pharmakologischer Therapie).<sup>7,39</sup> Einen neueren Ansatz stellt die Behandlungsstrategie (4) dar, bei der die frühe Behandlung eines ggf. asymptomatischen, hämodynamisch (noch) nicht relevanten PDA mit echokardiographischen Hinweisen auf einen ausbleibenden Ductusverschluss bei ausgewählten Risikopatienten erfolgt („*targeted early treatment*“, innerhalb der ersten 5 Lebenstage).<sup>7,39</sup> In einer australischen Studie zu dieser Option konnte gezeigt werden, dass die Rate der Lungenblutungen unter Indometacinbehandlung signifikant abnahm.<sup>41</sup> In einer französischen Untersuchung an 1513 Frühgeborenen (Gestationsalter < 29 SSW) konnte durch ein echokardiographisches Screening vor dem 3. Lebenstag eine signifikante Reduktion der *in-hospital* Mortalität und der Lungenblutungsrate erreicht werden.<sup>42</sup> Eine kausale Beziehung zwischen dem echokardiographischen Screening und den untersuchten Outcomeparametern konnte in dieser retrospektiven Studie, auch aufgrund signifikanter Gruppenunterschiede, aber nicht gezeigt werden. Ferner bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich anderer Outcomeparameter (NEC, schwerer BPD oder schweren IVH).<sup>42</sup>

Katheterinterventionelle Verfahren und die chirurgische PDA-Ligatur stellen v.a bei ausbleibendem Erfolg einer pharmakologischen Therapie, abhängig von der klinischen Gesamtsituation und der lokalen Verfügbarkeit und Erfahrung, weitere Therapieoptionen dar.<sup>7,8,39,43</sup>

## 1.5. Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit sollen ausgewählte bisher unklare Aspekte des PDA bei sehr unreifen Frühgeborenen adressiert werden:

Basierend auf den tierexperimentellen Daten zur Rolle der Thrombozyten beim Ductusverschluss soll die klinische Relevanz dieser Ergebnisse untersucht werden. Hierzu soll geklärt werden,

- (1) ob eine Thrombozytopenie am ersten Lebenstag mit einer höheren PDA-Inzidenz bei VLBW-Frühgeborenen assoziiert ist.
- (2) Ergänzend soll der Einfluss der Thrombozytenzahl vor und während einer pharmakologischen PDA-Therapie auf den Behandlungserfolg bei VLBW-Frühgeborenen geklärt werden.
- (3) Zudem sollte die spezifische Rolle reifer und unreifer Thrombozyten in der ersten Lebenswoche im Hinblick auf die PDA-Inzidenz untersucht werden.

VEGF spielt eine entscheidende Rolle beim definitiven Ductusverschluss. Zudem existieren Hinweise für genetische Prädispositionen für einen PDA sowie ethnische Unterschiede im Ansprechen auf eine COX-Inhibitor-Therapie.

- (4) Daher soll die klinische Bedeutung des VEGF Polymorphismus rs2010963 für das Auftreten eines PDA und den pharmakologischen Therapieerfolg bei sehr unreifen Frühgeborenen untersucht werden.

Die Therapiestrategien zum PDA-Verschluss bei Frühgeborenen werden mit verschiedenen Nebenwirkungen bzw. Komplikationen in Verbindung gebracht. Einige Autoren zeigen eine erhöhte BPD-Rate bei Kindern nach Ductusligatur, Lungenfunktionsdaten im Verlauf existieren aber kaum. Unklar ist zudem, ob überhaupt bei allen Patienten mit PDA ein definitiver Ductusverschluss angestrebt werden sollte.

Wenige Erfahrungen existieren zudem mit oralem Paracetamol in der Ductustherapie sehr unreifer Frühgeborener.

Daher sollen

- (5) die eigenen Behandlungsergebnisse mit oralem Paracetamol,
- (6) das kinder-kardiologische Follow-up von Kindern, die mit einem hämodynamisch nicht relevanten PDA entlassen wurden und
- (7) der Einfluss einer medikamentösen und sekundär-chirurgischen Ductustherapie auf die Lungenfunktion im postmenstruellen Alter von 48 Wochen untersucht werden.

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Die Bedeutung der Thrombozytenzahl am ersten Lebenstag für die Entwicklung eines PDA bei sehr unreifen Frühgeborenen

#### Publikation 1

**Sallmon H**,\* Weber SC,\* Hüning B, Stein A, Horn PA, Metze BC, Dame C, Bühner C, Felderhoff-Müser U, Hansmann G<sup>#</sup>, Koehne P<sup>#</sup>: Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus. **Pediatrics**. 2012; 130, 3: e623-630. \*geteilte Erst- und <sup>#</sup>geteilte Letztautorenschaft.

Thrombozyten spielen beim definitiven anatomischen Ductusverschluss im Mausmodell eine wichtige Rolle. Die klinische Bedeutung einer Thrombozytopenie für die Entwicklung eines PDA wird hingegen kontrovers diskutiert. In dieser retrospektiven Studie an 1350 *very low birth weight* (VLBW; <1500 g) Frühgeborenen, die 592 *extremely low birth weight* (ELBW; <1000 g) Kinder einschloss, sollte die Bedeutung der Thrombozytenzahl am ersten Lebenstag für die Entwicklung eines PDA untersucht werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich VLBW/ELBW Kinder mit und ohne spontanen Ductusverschluss im Hinblick auf die Thrombozytenanzahl am ersten Lebenstag nicht signifikant voneinander unterscheiden. Ebenso war das Auftreten eines hsPDA unabhängig von der Thrombozytenzahl am ersten Lebenstag. Thrombozytopenien am ersten Lebenstag waren zudem nicht mit einer niedrigeren Erfolgsrate einer späteren pharmakologischen PDA-Therapie assoziiert. Hingegen konnten ein niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht, männliches Geschlecht und das Vorliegen einer Sepsis als Risikofaktoren für das Auftreten eines PDA identifiziert werden.

Pediatrics. 2012 Sep;130(3):e623-30.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2012-0499>

**Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus.**

Sallmon H, Weber SC, Hüning B, Stein A, Horn PA, Metze BC, Dame C, Bühler C, Felderhoff-Müser U, Hansmann G, Koehne P.















## 2.2. Der Einfluss der Thrombozytenzahl vor und während einer pharmakologischen PDA-Therapie auf den Behandlungserfolg bei sehr unreifen Frühgeborenen

### Publikation 2

**Sallmon H**, Weber SC, Dirks J, Schiffer T, Klippstein T, Stein A, Felderhoff-Müser U, Metze B, Hansmann G, Bühler C, Cremer M, Koehne P: Association between Platelet Counts before and during Pharmacological Therapy for Patent Ductus Arteriosus and Treatment Failure in Preterm Infants. **Front Pediatr.** 2018; 6, 41.

Nachdem in der eigenen Kohorte gezeigt wurde, dass die Thrombozytenzahl am ersten Lebenstag keine klinisch bedeutsame Rolle beim Spontanverschluss des Ductus arteriosus spielt, sollte in einer weiteren retrospektiven Studie untersucht werden, ob die Thrombozytenanzahl vor und während einer pharmakologischen Ductustherapie den Therapieerfolg der COX-Hemmer-Therapie bei VLBW-Frühgeborenen mit hsPDA (n=471) beeinflusst. In der untersuchten Kohorte konnte gezeigt werden, dass der Erfolg einer pharmakologischen Ductustherapie unabhängig von der Thrombozytenanzahl vor Beginn der COX-Hemmer-Applikation war. Allerdings zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der Thrombozytenanzahl während der pharmakologischen Therapie und dem erfolgreichen Eintreten des pharmakologischen Ductusverschlusses. Weiterhin konnten ein niedrigeres Geburtsgewicht, ein niedrigeres Gestationsalter und die mütterliche Präeklampsie als zusätzliche signifikante Risikofaktoren für ein Ausbleiben des pharmakologisch-induzierten Ductusverschlusses identifiziert werden.

Front Pediatr. 2018 Mar 7;6:41.

<https://doi.org/10.3389/fped.2018.00041>

**Association between Platelet Counts before and during Pharmacological Therapy for Patent Ductus Arteriosus and Treatment Failure in Preterm Infants.**

Sallmon H, Weber SC, Dirks J, Schiffer T, Klippstein T, Stein A, Felderhoff-Müser U, Metze B, Hansmann G, Bühner C, Cremer M, Koehne P.













### 2.3. Der spezifische Einfluss reifer und unreifer Thrombozyten auf die PDA-Inzidenz bei sehr unreifen Frühgeborenen

#### Publikation 3

**Sallmon H**, Metze B, Koehne P, Opgen-Rhein B, Weiss K, Will JC, Franke CV, Hansmann G, Koestenberger M, Buhrer C, Berger F, Weber SC, Cremer M: Mature and Immature Platelets During the First Week after Birth and Incidence of Patent Ductus Arteriosus. **Cardiol Young**. 2020; 30, 6: 769-773.

In den bisherigen Untersuchungen wurde die Bedeutung der Gesamtthrombozytenzahl für den spontanen und pharmakologischen Ductusverschluss analysiert. Die Gesamtthrombozytenzahl erfasst unreife und reife Thrombozyten, wobei sich unreife Thrombozyten von reifen Thrombozyten hinsichtlich ihrer funktionellen Eigenschaften unterscheiden. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit der spezifische Einfluss der reifen und unreifen Thrombozyten auf die hsPDA-Inzidenz sehr unreifer Frühgeborener innerhalb der ersten Lebenswoche untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Frühgeborene mit hsPDA signifikant niedrigere Werte für reife Thrombozyten und erhöhte Werte für unreife Thrombozyten (*immature platelet fraction*, IPF) am 3. und 7. Lebenstag aufwiesen. Mittels logistischer Regressionsanalyse konnten eine erniedrigte Anzahl der reifen Thrombozyten, ein niedrigeres Geburtsgewicht und ein niedrigeres Gestationsalter als unabhängige Risikofaktoren für einen hsPDA identifiziert werden, während die unreifen Thrombozyten keinen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines hsPDA darstellten.

Cardiol Young. 2020 Jun;30(6):769-773.

<https://doi.org/10.1017/S1047951120000943>

**Mature and immature platelets during the first week after birth and incidence of patent ductus arteriosus.**

Sallmon H, Metze B, Koehne P, Opgen-Rhein B, Weiss K, Will JC, Franke CV, Hansmann G, Koestenberger M, Bührer C, Berger F, Weber SC, Cremer M.









## 2.4. Die Bedeutung des VEGF Polymorphismus rs2010963 für die Inzidenz und den Therapieerfolg bei sehr unreifen Frühgeborenen mit PDA

### Publikation 4

**Sallmon H**, Aydin T, Hort S, Kubinski A, Bode C, Klippstein T, Endesfelder S, Bühner C, Koehne P: Vascular endothelial growth factor polymorphism rs2010963 status does not affect patent ductus arteriosus incidence or cyclooxygenase inhibitor treatment success in preterm infants. **Cardiol Young**. 2019; 29, 7: 893-897.

Genetische Risikofaktoren können den PDA-Verschluss beeinflussen. VEGF spielt eine wichtige Rolle während des physiologischen und des pharmakologisch-induzierten Ductusverschlusses. Polymorphismen des VEGF-Systems wurden bei diversen neonatalen Erkrankungen als Risikofaktoren identifiziert. Daher sollte die Bedeutung des VEGF Polymorphismus rs2010963 für die Inzidenz eines PDA und den pharmakologischen Behandlungserfolg untersucht werden. Hierzu wurden der rs2010963 Status bei sehr unreifen Frühgeborenen (n = 814; < 1,500 g Geburtsgewicht) mittels Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP-) Analyse bestimmt sowie potentielle Assoziationen mit der PDA-Inzidenz und dem Erfolg einer pharmakologischen Ductustherapie untersucht. Es konnte keine Assoziation zwischen dem rs2010963 Genotyp und der Inzidenz eines PDA oder dem Ansprechen auf eine Therapie mit COX-Inhibitoren gefunden werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass der untersuchte Polymorphismus isoliert keine signifikante Rolle beim spontanen oder pharmakologischen Ductusverschluss sehr unreifer Frühgeborener spielt.

Cardiol Young. 2019 Jul;29(7):893-897.  
<https://doi.org/10.1017/S1047951119001033>.

**Vascular endothelial growth factor polymorphism rs2010963 status does not affect patent ductus arteriosus incidence or cyclooxygenase inhibitor treatment success in preterm infants.**

Sallmon H, Aydin T, Hort S, Kubinski A, Bode C, Klippstein T, Endesfelder S, Bühner C, Koehne P.









## **2.5. Orales Paracetamol als „Rescue“-Therapie für sehr unreife Frühgeborene mit PDA**

### Publikation 5

**Sallmon H, Koehne P:** Further Experience with Oral Paracetamol as a Rescue Therapy for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants.

**Pediatr Cardiol.** 2018; 39, 3: 411-412.

Die beiden COX-Inhibitoren Ibuprofen und Indometacin stellen die etablierten pharmakologischen Therapieoptionen für den pharmakologischen Verschluss des Ductus arteriosus bei Frühgeborenen dar. In letzter Zeit konnte gezeigt werden, dass auch Paracetamol den pharmakologischen Ductusverschluss induzieren kann. Hierbei werden sowohl die orale als auch die intravenöse Applikation eingesetzt. Die Wirksamkeit in den ersten Lebenstagen scheint für Paracetamol im Vergleich zu den etablierten Verfahren etwas schlechter zu sein. Unzureichende Erfahrungen existieren allerdings für eine orale Paracetamoltherapie nach erfolgloser Ductustherapie mit Ibuprofen und/oder Indometacin (sog. „Rescue“-Therapie). In der vorliegenden Arbeit wurden die diesbezüglichen Daten aus der eigenen Klinik analysiert. Spätes orales Paracetamol konnte in unserer Kohorte (n=19) bei 11/19 (58 %) einen PDA-Verschluss oder eine signifikante Verkleinerung herbeiführen. Daher könnte die späte Anwendung (> 14 Lebenstage) von oralem Paracetamol eine mögliche therapeutische Alternative zum katheterinterventionellen oder chirurgischen Ductusverschluss bei ausgewählten Frühgeborenen darstellen.

Pediatr Cardiol. 2018 Feb;39(2):411-412.  
<https://doi.org/10.1007/s00246-017-1791-6>

**Further Experience with Oral Paracetamol as a Rescue Therapy for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants.**

Sallmon H, Koehne P.



## **2.6. Kardiologisches Follow-up sehr unreifer Frühgeborener nach Entlassung mit PDA**

### Publikation 6

Weber SC, Weiss K, Bühler C, Hansmann G, Koehne P,\* **Sallmon H\***: Natural history of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants after discharge.

**J Pediatr.** 2015; 167, 5: 1149-51. \*geteilte Letztautorenschaft

Die Indikationen für die Behandlung eines PDA werden kontrovers diskutiert. Zunehmend werden Kinder mit hämodynamisch nicht relevantem PDA aus neonatologischen Kliniken entlassen, ohne dass zuvor ein definitiver therapeutischer Ductusverschluss angestrebt wird. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Kohorte von 68 sehr unreifen Frühgeborenen, die mit PDA nach Hause entlassen wurden, für 36 Monate kinder-kardiologisch nachuntersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sich der PDA bei der Mehrheit der Patienten innerhalb der ersten 24 Lebensmonate spontan verschließt. Fünf Patienten benötigten im Verlauf einen katheterinterventionellen Ductusverschluss und zwei Patienten verstarben an von der Diagnose PDA unabhängigen Ursachen. Diese Daten zeigen, dass eine Entlassung von VLBW-Frühgeborenen mit PDA in der Regel als sicher, regelmäßige kinder-kardiologische Folgeuntersuchungen allerdings als obligat anzusehen sind.

J Pediatr. 2015 Nov;167(5):1149-51.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.06.032>

**Natural History of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants after Discharge.**

Weber SC, Weiss K, Bühner C, Hansmann G, Koehne P, Sallmon H.





## 2.7. Lungenfunktionsuntersuchungen sehr unreifer Frühgeborener nach pharmakologischem und sekundär-chirurgischem PDA-Verschluss

### Publikation 7

Barikbin P\*, **Sallmon H\***, Wilitzki S, Photiadis J, Bühner C, Koehne P, Schmalisch G: Lung function in very low birth weight infants after pharmacological and surgical treatment of patent ductus arteriosus - a retrospective analysis. **BMC Pediatr.** 2017; 17:5. \*geteilte Erstautorenschaft

Die Therapieindikationen und -strategien bei PDA, insbesondere die chirurgische Ligatur, werden im Hinblick auf mögliche Langzeitfolgen kontrovers diskutiert. In dieser Studie wurden Lungenfunktionsanalysen (LFT) von VLBW-Kindern nach erfolgreicher pharmakologischer Ductustherapie und nach sekundärer chirurgischer Ligatur retrospektiv ausgewertet. Es wurden 114 VLBW-Kinder, hiervon 94 ELBW-Patienten (82 %), mit einem medianen postmenstruellen Alter von 48 Wochen untersucht. Alle erhielten initial eine pharmakologische Ductustherapie, bei 40 Patienten (35 %) wurden der PDA im Verlauf ligiert. Die LFT beinhalteten Bestimmungen der Tidalvolumina, Okklusionstestung, Ganzkörperplethysmographie, *SF6 multiple breath washout*, schnelle thorakoabdominale Kompressionstechnik zur Bestimmung des forcierten expiratorischen Flusses ( $V'_{maxFRC}$ ), exhalierendes NO (FeNO) und arterialisierte kapilläre Blutgasanalysen. Am Untersuchungstag wiesen beide Gruppen ein vergleichbares postkonzeptionelles Alter und Gewicht auf, die Kinder der Ligaturgruppe waren aber unreifer bei Geburt und zeigten eine verminderte respiratorische Compliance, niedrigere  $V'_{maxFRC}$ , erhöhte Atemwegsresistance ( $R_{aw}$ ) sowie schlechtere Blutgasanalysewerte. Obwohl die Ductusligatur mit negativeren Lungenfunktionsparametern im Alter von 48 postmenstruellen Wochen assoziiert war, konnte sie in einer multivariaten Analyse nur für die erhöhten  $R_{aw}$ -Werte als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden, während alle anderen Differenzen auf Unterschiede in den Patientencharakteristika zurückführbar waren.

BMC Pediatr. 2017 Jan 6;17(1):5.

<https://doi.org/10.1186/s12887-016-0762-z>

**Lung function in very low birth weight infants after pharmacological and surgical treatment of patent ductus arteriosus - a retrospective analysis.**

Barikbin P, Sallmon H, Wilitzki S, Photiadis J, Bühner C, Koehne P, Schmalisch G.















### **3. Diskussion**

Trotz der hohen Inzidenz besteht bisher kein Konsensus über das optimale Management des PDA bei sehr unreifen Frühgeborenen.<sup>7,8,44-46</sup> Zudem sind weiterhin viele mechanistische Aspekte des spontanen und therapeutischen Ductusverschlusses und deren klinische Bedeutung unklar.<sup>12,47</sup> Die vorliegende Arbeit untersuchte daher ausgewählte Fragestellungen aus zwei übergeordneten Themenkomplexen: 1.) Klinische Bedeutung verschiedener Risikofaktoren für den spontanen und den pharmakologischen PDA-Verschluss (Thrombozytopenie und VEGF Polymorphismus rs2010963), 2.) Ausgewählte klinische und Outcome-orientierte Aspekte verschiedener PDA-Therapien.

#### **3.1. Die Bedeutung ausgewählter Risikofaktoren für den spontanen und den pharmakologischen PDA-Verschluss**

Echtler et. al. konnten in ihrer grundlegenden Arbeit die funktionelle Bedeutung der Thrombozyten für den Ductusverschluss in verschiedenen Tiermodellen zeigen.<sup>13,48</sup> Zusätzlich zu den murinen Ergebnissen zeigten sie in einer retrospektiven Untersuchung an 123 Frühgeborenen, dass Kinder mit Thrombozytopenie am ersten Lebenstag häufiger einen PDA aufwiesen als Kinder mit normalen Thrombozytenwerten. Diese klinischen Ergebnisse wurden aufgrund der geringen Fallzahl der Kinder mit Thrombozytopenie (n=19) und der nur geringen Differenz zwischen den Thrombozytenwerten bei Kindern mit und ohne PDA in einem Letter-to-the-Editor kritisiert, dessen Autoren in einer eigenen, allerdings vergleichbar kleinen Kohorte die klinischen Ergebnisse von Echtler et al. nicht reproduzieren konnten.<sup>49</sup> Wir konnten daraufhin in der bisher größten publizierten Kohorte (n=1350) zeigen, dass VLBW- bzw. ELBW-Frühgeborene mit und ohne spontanen Ductusverschluss keine unterschiedlichen Thrombozytenzahlen am ersten Tag nach Geburt aufwiesen.<sup>50</sup> Die Notwendigkeit einer PDA-Therapie war unabhängig von der Thrombozytenzahl am ersten Lebenstag. Zudem führten Thrombozytopenien in den ersten 24 Lebenstunden

nicht zu einem Versagen einer späteren pharmakologischen Ductustherapie. Hingegen waren ein niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht, männliches Geschlecht und das Vorliegen einer Sepsis mit einer PDA-Diagnose assoziiert.<sup>50</sup>

In einer weiterführenden retrospektiven Analyse untersuchten wir, ob die Thrombozytenanzahl vor und während einer pharmakologischen Ductustherapie den Therapieerfolg der COX-Hemmer-Therapie bei VLBW-Frühgeborenen mit hsPDA (n=471) beeinflusst.<sup>51</sup> In der analysierten Kohorte konnte gezeigt werden, dass der Erfolg einer pharmakologischen Ductustherapie unabhängig von der Thrombozytenanzahl vor Beginn der COX-Hemmer-Applikation war. Allerdings zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der Thrombozytenanzahl unter pharmakologischer PDA-Therapie und dem erfolgreichen Eintreten des Ductusverschlusses. Weiterhin konnten ein niedrigeres Geburtsgewicht, ein niedrigeres Gestationsalter und die mütterliche Präeklampsie als zusätzliche signifikante Risikofaktoren für ein Ausbleiben des pharmakologisch-induzierten Ductusverschlusses identifiziert werden.

Untersuchungen anderer Autoren brachten uneinheitliche Ergebnissen im Hinblick auf die Rolle der Thrombozytenzahl beim Ductusverschluss.<sup>52-61</sup> In kürzlich erschienen Metaanalysen konnte ein insgesamt eher schwacher Zusammenhang zwischen niedrigen Thrombozytenzahlen und dem Ausbleiben eines spontanen bzw. pharmakologischen Ductusverschlusses gezeigt werden.<sup>62,63</sup> Kritisch anzumerken bleibt, dass sich die publizierten Kohorten regional und in den demographischen Parametern z. T. deutlich voneinander unterscheiden. Zudem kann nicht von einem einheitlichen diagnostischen Protokoll ausgegangen werden (unterschiedliche klinische und echokardiographische Parameter und Zeitpunkte der Untersuchung). Auch die eingesetzten therapeutischen Strategien unterschieden sich signifikant. Während z.B. in der Berliner Kohorte nur symptomatische hsPDA mittels COX-Inhibitoren behandelt

wurden,<sup>50,51</sup> erfolgte in der von Clyman et al. publizierten Kohorte eine prophylaktische Indometacinbehandlung ab dem ersten Lebenstag bei allen VLBW-Frühgeborenen.<sup>52</sup> Zusammengefasst sprechen die verfügbaren Ergebnisse für einen nur geringen Einfluss niedriger Thrombozytenzahlen beim Ausbleiben eines spontanen bzw. pharmakologischen Ductusverschlusses bei unreifen Frühgeborenen. Möglicherweise ist aber auch eine eingeschränkte Thrombozytenfunktion, wie sie z.B. bei Sepsis oder sehr unreifen Frühgeborenen beobachtet wird, beim ausbleibenden Verschluss des Ductus arteriosus von Bedeutung.<sup>64-68</sup> Unreife Thrombozyten unterscheiden sich von reifen Thrombozyten hinsichtlich ihrer funktionellen Eigenschaften. Daher untersuchten wir in einer weiteren Analyse den spezifischen Einfluss reifer und unreifer Thrombozyten auf die hsPDA-Inzidenz sehr unreifer Frühgeborener innerhalb der ersten Lebenswoche.<sup>69</sup> Es konnte gezeigt werden, dass Frühgeborene mit hsPDA signifikant niedrigere Werte für reife Thrombozyten und erhöhte Werte für unreife Thrombozyten am 3. und 7. Lebenstag aufwiesen. Mittels logistischer Regressionsanalyse konnten eine erniedrigte Anzahl der reifen Thrombozyten, ein niedrigeres Geburtsgewicht und ein niedriges Gestationsalter als unabhängige Risikofaktoren für einen hsPDA identifiziert werden, während die Anzahl der unreifen Thrombozyten nicht unabhängig prädiktiv für das Auftreten eines hsPDA war.<sup>69</sup>

Für eine insgesamt eher geringe klinische Relevanz der Thrombozyten beim PDA-Verschluss sprechen auch die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten randomisierten Studie, die restriktive und liberale Thrombozytentransfusionsregime bei Frühgeborenen mit PDA verglich. Durch die liberale Transfusionsstrategie konnte kein häufigerer PDA-Verschluss erreicht werden. Allerdings wurden bei den liberal transfundierten Patienten signifikant gehäuft niedriggradige IVH beobachtet.<sup>70</sup>

Neben den bekannten Risikofaktoren für einen ausbleibenden PDA-Verschluss (Infektion, Unreife etc.) scheinen auch genetische Faktoren eine Rolle zu spielen.

Verschiedene syndromale Erkrankungen sind mit einem PDA assoziiert (z.B. Loeys–Dietz-Syndrom, Noonan-Syndrom, Holt–Oram-Syndrom, Rubinstein–Taybi-Syndrom, DiGeorge-Syndrom, Char-Syndrom).<sup>71-73</sup> Genetische Faktoren könnten aber auch in das unterschiedliche Ansprechen Frühgeborener auf eine pharmakologische Therapie involviert sein. So konnte z.B. für Polymorphismen im CYP2C8 und CYP2C9 Gen gezeigt werden, dass diese das Ansprechen auf eine Indometacintherapie bei Frühgeborenen mit PDA beeinflussen.<sup>74-76</sup> Neben dem Prostaglandinsystem spielt VEGF eine wichtige Rolle beim definitiven Ductusverschluss. VEGF-Rezeptoren werden im Ductus arteriosus entwicklungsabhängig reguliert.<sup>14</sup> VEGF induziert die Proliferation der ductalen Endothelzellen und vermittelt die Adhäsion mononucleärer Zellen an die Ductusintima.<sup>15,77</sup> Mononucleäre Zellen migrieren in die Gefäßwand und induzieren dann ein Remodeling myozytärer Mediazellen.<sup>15,77</sup> Zusammen tragen diese Prozesse zum anatomische Remodeling und damit zum definitiven Ductusverschluss bei.

Daten u.a. aus der eigenen Arbeitsgruppe legen nahe, dass VEGF nicht nur in den spontanen, sondern auch in den pharmakologischen Ductusverschluss involviert ist. So konnten wir zeigen, dass Ibuprofen und Indometacin differentielle Effekte auf die Expression von VEGF und VEGF-Rezeptor 1-3 in ductalen und aortalen Endothelzellen ausüben.<sup>78</sup> Diese Ergebnisse könnten auch die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile beider Substanzen mitbedingen. Insbesondere im Hinblick auf die unter früher (prophylaktischer) Indometacingabe beobachtete reduzierte IVH-Rate bei männlichen Frühgeborenen<sup>79</sup> sind weitere mechanistische Untersuchungen zur Wirkweise der COX-Inhibitoren erforderlich.

Polymorphismen im VEGF-Gen konnten bisher mit einigen neonatalen Erkrankungen assoziiert werden (z.B. Retinopathie des Frühgeborenen oder BPD).<sup>80-84</sup> Untersuchung zur Relevanz von VEGF Polymorphismen beim PDA waren bisher allerdings nicht verfügbar. Daher untersuchten wir bei sehr unreifen Frühgeborenen den Einfluss eines

gut beschriebenen VEGF Polymorphismus (rs2010963) auf den spontanen und den pharmakologisch induzierten Ductusverschluss.<sup>85</sup> Dieser Polymorphismus geht mit einer veränderten VEGF-Expression einher. In der von uns untersuchten Kohorte konnte keine Assoziation zwischen dem VEGF Polymorphismus rs2010963 Genotyp und der Inzidenz eines PDA oder dem Ansprechen auf eine PDA-spezifische Therapie mit COX-Hemmern gefunden werden. In einer Untersuchung anderer Autoren konnte allerdings eine Assoziation zwischen PDA-Inzidenz und Polymorphismen in *downstream targets* des VEGF Signalweges gezeigt werden.<sup>86</sup> Zukünftige Analysen könnten i.S. der *precision medicine* dazu beitragen, die Wahrscheinlichkeiten für einen spontanen Ductusverschluss oder ein erfolgreiches Ansprechen von Frühgeborenen auf eine pharmakologische PDA-Therapie vorherzusagen und ggf. differentielle Dosierungsschemata einzusetzen.<sup>73</sup>

### **3.2. Ausgewählte klinische und Outcome-orientierte Aspekte verschiedener PDA-Therapien**

In den letzten Jahren hat, neben den beiden Standardmedikamenten Ibuprofen und Indometacin,<sup>87-90</sup> auch Paracetamol zunehmende Anwendung in der Ductustherapie erfahren.<sup>90</sup> Der Wirkmechanismus scheint hierbei auf einer zumindest partiellen peripheren COX-Hemmung in Endothelzellen zu beruhen.<sup>91</sup> An unserer Klinik erfolgte der Einsatz ausschließlich im Rahmen einer „Rescue“-Therapie nach erfolgloser COX-Inhibitor-Therapie mit Ibuprofen, wobei in der Regel bereits repetitive Zyklen Ibuprofen verabreicht wurden. In einer Analyse der ersten eigenen Erfahrungen mit Paracetamol in der Therapie des hsPDA bei unreifen Frühgeborenen konnten wir zeigen, dass bei 11 von 19 Frühgeborenen unter Paracetamol ein Verschluss bzw. eine Verkleinerung des PDA (dann ohne hämodynamische Relevanz) zu beobachten war. Relevante Nebenwirkungen traten nicht auf.<sup>92</sup> Allerdings ist für Paracetamol genauso wie für Ibuprofen und Indometacin von einer abnehmenden Wirksamkeit mit zunehmendem Lebensalter auszugehen.<sup>7</sup> Diese ist wahrscheinlich durch eine verminderte COX-

Expression nach den ersten zwei Lebenswochen bedingt. Erste klinische Studien deuten auf eine leicht reduzierte Wirksamkeit von frühem Paracetamol bei sehr unreifen Frühgeborenen im Vergleich zu Ibuprofen/Indometacin hin.<sup>93,94</sup> Trotzdem könnte die frühe Paracetamolgabe innerhalb der ersten 2 Lebenswochen eine potenzielle Alternative zu therapeutischem Ibuprofen und Indometacin darstellen, da bislang typische Nebenwirkungen der klassischen COX-Hemmer wie Nierenversagen oder gastrointestinale Blutungen unter Paracetamol nicht gehäuft beobachtet werden konnten.<sup>95-105</sup> Hingegen fehlen bisher belastbare Daten zur neurologischen Entwicklung nach Paracetamolgabe in der Neonatalperiode, insbesondere bei Frühgeborenen. Diese sind aber aufgrund einer diskutierten Assoziation zwischen pränataler Paracetamolexposition und dem späteren Auftreten von Erkrankungen aus dem autistischen Formenkreis (*autism spectrum disorder*) dringend erforderlich.<sup>90,106,107</sup> Zudem bedürfen der optimale Applikationsweg (intravenös oder per os) und die optimale Dosierung weiterer Untersuchungen.<sup>90</sup>

Im letzten Jahrzehnt konnten grundlegende Veränderungen in der Therapie des hsPDA bei Frühgeborenen beobachtet werden. Neben der Einführung von Paracetamol ist zudem ein internationaler Trend hin zu einer weniger häufigen und dann auch weniger invasiven Therapie des PDA zu verzeichnen.<sup>108-110</sup> Während weiterhin Uneinigkeit bezüglich der optimalen pharmakologischen Ductustherapie besteht (*targeted prophylaxis* vs. *targeted early treatment* vs. *symptomatic treatment*, Dosierungsschemata, Zeitpunkt, Definition der hämodynamischen Relevanz) besteht ein genereller Konsensus darüber, dass, wenn eine Behandlung überhaupt als indiziert angesehen wird, ein hsPDA primär pharmakologisch verschlossen werden sollte.<sup>111</sup> In diesem Zusammenhang konnte in vielen Zentren in den letzten Jahren eine abnehmende Ligaturreate verzeichnet werden.<sup>109</sup> Teilweise wird mit einer pharmakologischen Therapie aber kein definitiver Ductusverschluss erreicht, sondern der PDA wird als hämodynamisch nicht (mehr) relevant eingestuft. Wir untersuchten

daher die Fragestellung, ob eine Entlassung von Frühgeborenen mit hämodynamisch nicht signifikantem PDA als sicher anzusehen ist.<sup>112</sup> Im kardiologischen Follow-up von 68 Patienten über 36 Monate zeigte sich eine hohe Spontanverschlussrate des PDA, v.a. innerhalb der ersten 6-12 Monate nach Entlassung. Allerdings benötigten fünf Patienten im Verlauf einen katheterinterventionellen Ductusverschluss und zwei Patienten verstarben an von der Diagnose PDA unabhängigen Ursachen. Andere Autoren berichteten vergleichbare Ergebnisse bei Patienten, die mit offenem Ductus nach Hause entlassen wurden.<sup>113,114</sup> Diese Daten zeigen, dass Entlassungen von VLBW-Frühgeborenen aus der Neonatologie mit hämodynamisch nicht signifikantem PDA unter regelmäßiger kinder-kardiologischer Kontrolle in der Regel als sicher anzusehen sind.

Bei ausgeprägter hämodynamischer und angenommener klinischer Relevanz des PDA (z.B. andauernde Beatmungsabhängigkeit) stellt die chirurgische Ductusligatur nach wie vor eine etablierte Therapieoption für den definitiven PDA-Verschluss dar.<sup>115</sup> In diesen Situationen wird ein sehr großes Shuntvolumen mit Links-Rechts-Shunt als ursächlich für ein erschwertes respiratorisches Weaning angesehen.<sup>116</sup> Die negativen Folgen einer Langzeitbeatmung bei Frühgeborenen sind sehr gut untersucht. Eine prolongierte und intensive Beatmungstherapie ist insbesondere mit einer erhöhten Rate an moderater oder schwerer BPD assoziiert.<sup>117</sup> Daher kann im Einzelfall die Entscheidung zum operativen PDA-Verschluss als indiziert angesehen werden. Andererseits konnte in mehreren Untersuchungen eine Assoziation zwischen der PDA-Ligatur und einem schlechteren neurologischen und respiratorischen Outcome gezeigt werden. Eine primäre Ductusligatur (ohne vorherige pharmakologische Therapie) gilt daher mittlerweile als obsolet.<sup>111</sup> Bezüglich des respiratorischen Outcomes nach sekundärer Ductusligatur wird v.a. eine erhöhte BPD-Rate postuliert.<sup>116</sup> Wir untersuchten deshalb Lungenfunktionsparameter in einer Kohorte von 114 VLBW Frühgeborenen, die wegen eines hsPDA therapiert wurden.<sup>118</sup> Bei 40 dieser Patienten wurde der hsPDA sekundär chirurgisch ligiert. Die Patienten mit PDA-Ligatur zeigten im Vergleich zu den erfolgreich

pharmakologisch therapierten Patienten (n=74) eine verminderte respiratorische Compliance, eine niedrigere V'maxFRC, eine erhöhte Atemwegsresistance ( $R_{aw}$ ) und schlechtere Blutgasanalysewerte. Obwohl die Ductusligatur mit negativeren Lungenfunktionsparametern im Alter von 48 postmenstruellen Wochen assoziiert war, konnte sie in einer multivariaten Analyse nur für die erhöhten  $R_{aw}$ -Werte als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden, während alle anderen Differenzen auf Unterschiede in den Patientencharakteristika zurückführbar waren. Diese Daten zeigen, dass die chirurgische Ductusligatur, mit Ausnahme der wahrscheinlich durch chirurgisch bedingte Paresen des N. laryngeus recurrens<sup>119</sup> verursachten erhöhten Atemwegsresistance der oberen Atemwege ( $R_{aw}$ ), nicht als unabhängiger Risikofaktor für die eingeschränkten Lungenfunktionsparameter angesehen werden kann.<sup>118</sup> Vielmehr konnten Faktoren wie Unreife und die Beatmungsdauer als Risikofaktoren identifiziert werden. Insbesondere die bei BPD deutlich veränderten Lungenfunktionsparameter Tidalvolumen, Compliance und FRC<sup>120</sup> waren in unserer Untersuchung unabhängig von der Ligatur.<sup>118</sup>

Die Arbeitsgruppe von Weisz et al. konnte zeigen, dass die PDA-Ligatur nach Korrektur für potentielle *confounder* nicht mit einer erhöhten respiratorischen Morbidität oder einem verschlechterten neurologischen Outcome assoziiert war.<sup>121,122</sup> Es zeigte sich sogar eine erhöhte Mortalität bei längerer Exposition gegenüber einem hsPDA bei den nicht-ligierten Kindern. Die Autoren postulierten daher, dass viele der bisher berichteten Assoziationen zwischen PDA-Ligatur und negativen Outcome auf *bias by indication* beruhen könnten.<sup>121,123</sup> Diese Ergebnisse sprechen einerseits für eine weitere Berechtigung der chirurgischen PDA-Ligatur in der Differentialtherapie des PDA und legen gleichzeitig eine Assoziation zwischen der Dauer der Exposition gegenüber einem hsPDA und einem schlechteren Outcome nahe.

### 3.3. Schlussfolgerungen und Ausblick

Im letzten Jahrzehnt konnte ein Paradigmenwechsel im Management Frühgeborener mit PDA beobachtet werden.<sup>26,38</sup> Eine hohe Spontanverschlussrate, auch bei sehr unreifen Frühgeborenen, rechtfertigt in vielen Fällen ein abwartendes Verhalten. Auch die PDA-TOLERATE Studie (*TO LEave it alone or Respond And Treat Early*), die bei Kindern < 28 Wochen eine frühe PDA-Therapie mit einer abwartenden Strategie verglich, konnte keine Outcomeverbesserung durch eine frühe PDA-Therapie zeigen.<sup>124</sup> Dennoch legen mehrere Beobachtungen einen therapeutischen Benefit einer PDA-Therapie bei ausgewählten Frühgeborenen nahe.

So konnte bei 137 Frühgeborenen, die für die PDA-TOLERATE Studie gescreent, aber nicht in diese eingeschlossen wurden, eine niedrigere Mortalität und für solche mit einem Behandlungsbeginn vor dem 6. Lebenstag sogar ein zusätzlich verbessertes respiratorisches Outcome unter Standardtherapie gezeigt werden.<sup>125</sup> Clyman et al. berichteten zudem kürzlich, dass bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 28 Wochen die Exposition gegenüber einem moderaten bis großen hsPDA über 7-13 Tage das Risiko für eine BPD signifikant erhöht.<sup>126</sup> In ausgewählten Fällen scheint also ein möglichst schneller Verschluss mit kürzerer Exposition gegenüber einem hsPDA von Vorteil zu sein.<sup>115,121,126</sup> Daten aus dem *California Perinatal Quality Care Collaborative* sprechen zudem für einen positiven Einfluss einer COX-Hemmer-Therapie auf die Mortalität von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 400 und 749 g.<sup>127</sup> Insbesondere diese Gruppe extrem unreifer Frühgeborener hat allerdings auch das höchste Risiko für ein Versagen der pharmakologischen Therapie.<sup>94</sup>

Zusammenfassend kann daher festgehalten werden, dass die Indikation für einen definitiven Ductusverschluss kritisch zu stellen ist. Bei ausgewählten Frühgeborenen mit sehr hohem Risiko für PDA-assoziierte Komplikationen bzw. bei Patienten mit sehr großem hsPDA und deutlicher klinischer Beeinträchtigung sollte aber weiterhin ein

therapeutischer Ductusverschluss angestrebt werden. Die weitere Analyse spezifischer klinischer und genetischer Risikofaktoren stellt eine Voraussetzung für die Entwicklung einer individuell-adaptierten PDA-Therapie dar. Die vorliegende Arbeit ergänzt die verfügbaren Daten zur klinischen Bedeutung einer Thrombozytopenie als Risikofaktor für ein Ausbleiben des PDA-Verschlusses. So konnte ein Einfluss der Thrombozytenzahl innerhalb der ersten Lebenswoche auf den pharmakologischen PDA-Verschluss gezeigt werden.<sup>50,51</sup> Zudem scheint eine niedrige Anzahl insbesondere reifer Thrombozyten mit einem Ausbleiben des PDA-Verschlusses assoziiert zu sein.<sup>69</sup> Hingegen zeigte sich in unserer Kohorte kein Einfluss des untersuchten VEGF Polymorphismus rs2010963 auf die PDA-Verschlußrate.<sup>85</sup>

Wenn eine PDA-Therapie als indiziert angesehen wird, ist bei vielen Frühgeborenen eine pharmakologische Therapie ausreichend.<sup>7,8</sup> Diese erfolgt in der Regel mit den COX-Inhibitoren Indometacin oder Ibuprofen.<sup>87-89</sup> Paracetamol bietet hier eine neue zusätzliche Option auch in der späten „Rescue“-Therapie.<sup>92</sup> Weitere Untersuchungen, insbesondere zum neurologischen Outcome, sind aber erforderlich, bevor eine frühe oder eine *Rescue*-Therapie mit Paracetamol generell empfohlen werden kann.<sup>90</sup>

Weiterhin konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass eine Entlassung Frühgeborener aus der stationären Betreuung auch bei Vorliegen eines hämodynamisch nicht signifikanten PDA unter regelmäßiger kinder-kardiologischer Kontrolle als sicher anzusehen ist.<sup>112</sup> Das Zusammenspiel zwischen PDA-Exposition und Therapie, Atemunterstützung und BPD sollte aber weiter untersucht werden, um eine möglichst genaue Indikationsstellung für die PDA-Therapien zu ermöglichen.<sup>116,118</sup> Pulmonalvaskuläre Erkrankungen, insbesondere die pulmonale Hypertonie im Rahmen der BPD, stellen hierbei besonders prognoserelevante Komplikationen dar, die weitere Untersuchungen erfordern.<sup>128-130</sup>

Für den definitiven Ductusverschluss stehen neben der chirurgischen Ligatur mittlerweile auch katheterinterventionelle Verfahren, die zunehmend auch bei sehr kleinen Frühgeborenen (< 1000 g) Anwendung finden, zur Verfügung.<sup>43,131</sup> Diese könnten in Zukunft eine weniger invasive Alternative zur Ligatur bei ausgewählten Frühgeborenen darstellen.<sup>132-134</sup> Erste Daten deuten auf ein vorteilhaftes respiratorisches Kurzzeit-Outcome nach katheterinterventionellem PDA-Verschluss im Vergleich zur chirurgischen Ligatur hin.<sup>135</sup> Eine endgültige Bewertung der katheterinterventionellen Verschlussverfahren in der PDA-Therapie sehr unreifer Frühgeborener ist zum gegebenen Zeitpunkt aber noch nicht möglich.<sup>134</sup>

#### **4. Zusammenfassung**

Im letzten Jahrzehnt konnte ein Paradigmenwandel im Management Frühgeborener mit persistierendem Ductus arteriosus (PDA) hin zu einer selteneren und weniger invasiven Therapie beobachtet werden. Dennoch legen mehrere Beobachtungen einen therapeutischen Benefit einer PDA-Therapie bei ausgewählten Frühgeborenen nahe. Die Kenntnis spezifischer Risikofaktoren stellt eine Voraussetzung für die Entwicklung einer individuell-adaptierten PDA-Therapie dar. Die vorliegende Arbeit ergänzt die verfügbaren Daten zur klinischen Bedeutung einer Thrombozytopenie als Risikofaktor für ein Ausbleiben des PDA-Verschlusses. So kann ein Einfluss der Thrombozytenzahl innerhalb der ersten Lebenswoche auf den pharmakologischen PDA-Verschluss gezeigt werden. Zudem ist eine niedrige Anzahl insbesondere reifer Thrombozyten mit einem Ausbleiben des PDA-Verschlusses in der ersten Lebenswoche assoziiert. Hingegen zeigte sich kein Einfluss des zusätzlich untersuchten VEGF Polymorphismus rs2010963 auf die PDA-Verschussrate. In der Regel erfolgt eine PDA-Therapie primär pharmakologisch mittels Indometacin oder Ibuprofen. Paracetamol bietet eine neue zusätzliche Option auch in der späten „Rescue“-Therapie des PDA. Die vorliegende Arbeit präsentiert die diesbezüglichen Erfahrungen aus der eigenen Klinik. Immer häufiger werden Frühgeborene nach medikamentöser Therapie mit hämodynamisch nicht signifikantem PDA nach Hause entlassen. In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass dieses Vorgehen unter regelmäßiger kinder-kardiologischer Kontrolle als sicher anzusehen ist. Für den definitiven Ductusverschluss stehen die chirurgische Ligatur und neuerdings auch katheterinterventionelle Verfahren zur Verfügung. Die PDA-Ligatur wird insbesondere im Hinblick auf mögliche respiratorische Langzeitfolgen kontrovers diskutiert. Daher wurden Lungenfunktionsanalysen bei Frühgeborenen nach erfolgreicher pharmakologischer Ductustherapie und nach sekundärer chirurgischer Ligatur durchgeführt. Die hier vorliegende Arbeit diskutiert die Ergebnisse der zusammengefassten Publikationen und ihre Implikationen für die PDA-Therapie sehr unreifer Frühgeborener und die weitere Forschung.

## 5. Liste der in dieser Arbeit zusammengefassten Publikationen

1. **Sallmon H**,\* Weber SC,\* Hüning B, Stein A, Horn PA, Metze BC, Dame C, Bühler C, Felderhoff-Müser U, Hansmann G<sup>#</sup>, Koehne P<sup>#</sup>: Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus. **Pediatrics**. 2012; 130, 3: e623-630. \*geteilte Erst- und <sup>#</sup>geteilte Letztautorenschaft.
2. **Sallmon H**, Weber SC, Dirks J, Schiffer T, Klippstein T, Stein A, Felderhoff-Müser U, Metze B, Hansmann G, Bühler C, Cremer M, Koehne P: Association between Platelet Counts before and during Pharmacological Therapy for Patent Ductus Arteriosus and Treatment Failure in Preterm Infants. **Front Pediatr**. 2018; 6, 41.
3. **Sallmon H**, Metze B, Koehne P, Opgen-Rhein B, Weiss K, Will JC, Franke CV, Hansmann G, Koestenberger M, Bühler C, Berger F, Weber SC, Cremer M: Mature and Immature Platelets During the First Week after Birth and Incidence of Patent Ductus Arteriosus. **Cardiol Young**. 2020; 30, 6: 769-773.
4. **Sallmon H**, Aydin T, Hort S, Kubinski A, Bode C, Klippstein T, Endesfelder S, Bühler C, Koehne P: Vascular endothelial growth factor polymorphism rs2010963 status does not affect patent ductus arteriosus incidence or cyclooxygenase inhibitor treatment success in preterm infants. **Cardiol Young**. 2019; 29, 7: 893-897.
5. **Sallmon H**, Koehne P: Further Experience with Oral Paracetamol as a Rescue Therapy for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. **Pediatr Cardiol**. 2018; 39, 3: 411-412.
6. Weber SC, Weiss K, Bühler C, Hansmann G, Koehne P,\* **Sallmon H**\*: Natural history of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants after discharge. **J Pediatr**. 2015; 167, 5: 1149-51. \*geteilte Letztautorenschaft
7. Barikbin P\*, **Sallmon H**\*, Wilitzki S, Photiadis J, Bühler C, Koehne P, Schmalisch G: Lung function in very low birth weight infants after pharmacological and surgical treatment of patent ductus arteriosus - a retrospective analysis. **BMC Pediatr**. 2017; 17: 5. \*geteilte Erstautorenschaft

## 6. Literaturverzeichnis

1. Claudii Galeni Opera omnia. I–XX. Hrsg. von Karl Gottlob Kühn, Leipzig 1821–1833.
2. Obladen M. History of the ductus arteriosus: 1. Anatomy and spontaneous closure. *Neonatology* 2011;99:83-9.
3. Obladen M. History of the ductus arteriosus: 2. Persisting patency in the preterm infant. *Neonatology* 2011;99:163-9.
4. Elliott RB, Starling MB. The effect of prostaglandin F2 alpha in the closure of the ductus arteriosus. *Prostaglandins* 1972;2:399-403.
5. Gross GW, Hubbard JP. Surgical ligation of patent ductus arteriosus. *JAMA* 1939;112:723-731.
6. Porstmann W, Wierny L, Warnke H. Der Verschluss des Ductus arteriosus persistens ohne Thorakotomie. 1. Mitteilung. *Thoraxchirurgie* 1967;15:199-203.
7. Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Clin Perinatol* 2016;43:113-129.
8. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125:1020-30.
9. Hooper SB, Polglase GR, Roehr CC. Cardiopulmonary changes with aeration of the newborn lung. *Pediatr Respir Rev* 2015;16:147-50.
10. Antonucci R, Bassareo P, Zaffanello M, et al. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: new insights into pathogenesis and clinical management. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2010;23(S3):34–37.
11. Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr* 2015;169:863-72.
12. Deshpande P, Baczynski M, McNamara PJ, Jain A. Patent ductus arteriosus: The physiology of transition. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:225-231.

13. Echtler K, Stark K, Lorenz M, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* 2010;16:75-82.
14. Weber SC, Rheinlaender C, Sarioglu N, et al. The expression of VEGF and its receptors in the human ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2008;64:340-5.
15. Waleh N, Seidner S, McCurnin D, et al. Anatomic closure of the premature patent ductus arteriosus: The role of CD14+/CD163+ mononuclear cells and VEGF in neointimal mound formation. *Pediatr Res* 2011;70:332-8.
16. Hong Z, Kutty S, Toth PT, Marsboom G, et al. Role of dynamin-related protein 1 (Drp1)-mediated mitochondrial fission in oxygen sensing and constriction of the ductus arteriosus. *Circ Res* 2013;112:802-815.
17. Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda A, et al. Prostaglandin E2 inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling. *Circulation* 2014;129:487-496.
18. Weber SC, Gratopp A, Akanbi S, et al. Isolation and Culture of Fibroblasts, Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells from the Fetal Rat Ductus Arteriosus. *Pediatr Res* 2011;70:236-241.
19. Clyman RI. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Semin Perinatol* 2018;42:235-242.
20. Rios DR, Bhattacharya S, Levy PT, McNamara PJ. Circulatory Insufficiency and Hypotension Related to the Ductus Arteriosus in Neonates. *Front Pediatr* 2018;6:62.
21. Shepherd J, Hsu KH, Noori S. Variable role of patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:273-277.
22. Juszczak E, Gupta S. Continued uncertainty regarding treatment of patent ductus arteriosus in premature infants and the role of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:267-272.
23. Ngo S, Profit J, Gould JB, Lee HC. Trends in Patent Ductus Arteriosus Diagnosis and Management for Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2017;139,pii: e20162390.

24. Akkinapally S, Hundalani SG, Kulkarni M, et al. Prostaglandin E1 for maintaining ductal patency in neonates with ductal-dependent cardiac lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 27;2:CD011417.
25. Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, et al. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102 Suppl 2:ii42-8.
26. Sallmon H, Berger F, Weber SC, et al. Interventional creation of an endogenous reverse Potts shunt in an infant with pulmonary hypertension and genetic surfactant disorder – a case report. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020, im Druck.
27. El Hajjar M, Vaksman G, Rakza T, et al. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F419-22.
28. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, et al. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics* 2015;135:e510-25.
29. Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics* 2008; 121:142-7.
30. Chock VY, Rose LA, Mante JV, Punn R. Near-infrared spectroscopy for detection of a significant patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2016;80:675-680.
31. Heuchan AM, Young D. Early colour Doppler duct diameter and symptomatic patent ductus arteriosus in a cyclo-oxygenase inhibitor naïve population. *Acta Paediatr* 2013;102:254-7.
32. Pees C, Walch E, Obladen M, et al. Echocardiography predicts closure of patent ductus arteriosus in response to ibuprofen in infants less than 28 week gestational age. *Early Hum Dev* 2010;86:503-8.

33. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;127:774-9.
34. Kindler A, Seipolt B, Heilmann A, et al. Development of a Diagnostic Clinical Score for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus. *Front Pediatr* 2017;5:280.
35. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. *Pediatrics* 1993;91:540-5.
36. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, et al. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. *Pediatrics* 2009; 123: 674-81.
37. Koch J, Hensley G, Roy L, et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006; 117: 1113-21.
38. Bixler GM, Powers GC, Clark RH, et al. Changes in the Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus from 2006 to 2015 in United States Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr* 2017;189:105-112.
39. Koehne P, Sallmon H. Persistierender Ductus arteriosus des Frühgeborenen – Therapiestrategien. *Neonatologie Scan* 2019;08:31–140
40. Terrin G, Conte F, Oncel MY, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F127-36.
41. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, et al. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F99-F104.
42. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, et al. Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality Among Extremely Preterm Infants. *JAMA* 2015;313:2441-8.

43. Sallmon H, Berger F, Koehne P, et al. Different indications for transcatheter and surgical patent ductus arteriosus closure in preterm infants less than 2 kg. *Int J Cardiol* 2018;266,83.
44. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist? *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:272-7.
45. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol* 2012;36:123-9.
46. Reese J, Laughon MM. The Patent Ductus Arteriosus Problem: Infants Who Still Need Treatment. *J Pediatr* 2015;167:954-6.
47. Hung YC, Yeh JL, Hsu JH. Molecular Mechanisms for Regulating Postnatal Ductus Arteriosus Closure. *Int J Mol Sci* 2018;19(7).
48. Clyman R, Chemtob S. Vessel remodeling in the newborn: platelets fill the gap. *Nat Med* 2010;16:33-5.
49. Fujioaka K, Morioka I, Miwa A, et al. Does thrombocytopenia contribute to patent ductus arteriosus? *Nat Med* 2011;17:29-30.
50. Sallmon H, Weber SC, Hüning BM, et al. Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2012;130:e623-630.
51. Sallmon H, Weber SC, Klippstein T, et al. Platelet counts during pharmacological ductus arteriosus closure and treatment failure. *Front Pediatr* 2018;6:41.
52. Shah NA, Hills NK, Waleh N, et al. Relationship between circulating platelet counts and ductus arteriosus patency after indomethacin treatment. *J Pediatr* 2011;158:919-923.e1-2.
53. Kulkarni VV, Dutta S, Sundaram V, Saini SS. Preterm Thrombocytopenia and Delay of Ductus Arteriosus Closure. *Pediatrics* 2016;138. pii: e20161627.
54. Olukman O, Ozdemir R, Karadeniz C, et al. Is there a relationship between platelet parameters and patency of ductus arteriosus in preterm infants? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017;28:8-13

55. Murphy DP, Lee HC, Payton KS, Powers RJ. Platelet count and associated morbidities in VLBW infants with pharmacologically treated patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:2045-8.
56. Bas-Suárez MP, González-Luis GE, Saavedra P, Villamor E. Platelet counts in the first seven days of life and patent ductus arteriosus in preterm very low-birth-weight infants. *Neonatology* 2014;106:188-94.
57. Brunner B, Hoeck M, Schermer E, et al. Patent ductus arteriosus, low platelets, cyclooxygenase inhibitors, and intraventricular hemorrhage in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 2013;163:23-8.
58. Dani C, Poggi C, Fontanelli G. Relationship between platelet count and volume and spontaneous and pharmacological closure of ductus arteriosus in preterm infants. *Am J Perinatol* 2013;30:359-64.
59. Alyamac Dizdar E, Ozdemir R, Sari FN, et al. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early Hum Dev* 2012;88:813-6.
60. Demirel G, Yılmaz A, Vatansever B, Tastekin A. Is high platelet distribution width in the first hours of life can predict hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm newborns? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019:1-5.
61. Akar S, Karadag N, Gokmen Yildirim T, et al. Does platelet mass influence the effectiveness of ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:3786-9.
62. Mitra S, Chan AK, Paes BA, Thrombosis, Hemostasis in Newborns (THIN) Group. The association of platelets with failed patent ductus arteriosus closure after a primary course of indomethacin or ibuprofen: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30:127-33.
63. Simon SR, van Zogchel L, Bas-Suárez MP, et al. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* 2015;108:143-51.

64. Sallmon H, Weber SC, von Gise A, et al. Ductal Closure in Neonates: A Developmental Perspective on Platelet-Endothelial Interactions. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22:242-4.
65. Meinarde L, Hillman M, Rizzotti A, et al. C-reactive protein, platelets, and patent ductus arteriosus. *Platelets* 2016;27:821-823.
66. Kahvecioglu D, Erdevé O, Akduman H, et al. Influence of platelet count, platelet mass index, and platelet function on the spontaneous closure of ductus arteriosus in the prematurity. *Pediatr Neonatol* 2018;59:53-57.
67. Sallmon H, Barikbin P, Koehne P, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of patent ductus arteriosus: not quite ready for prime time. *Cardiol Young* 2015;25:139-40.
68. Hou HT, Xi-Zhang, Wang J, et al. Altered plasma proteins released from platelets and endothelial cells are associated with human patent ductus arteriosus. *J Cell Physiol* 2019;234:6842-6853.
69. Sallmon H, Metze B, Koehne P, et al. Mature and Immature Platelets During the First Week after Birth and Incidence of Patent Ductus Arteriosus. *Cardiol Young* 2020; 30,6:769-773.
70. Kumar J, Dutta S, Sundaram V, et al. Platelet Transfusion for PDA Closure in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2019;143. pii: e20182565.
71. Bökenkamp R, DeRuiter MC, van Munsteren C, Gittenberger-de Groot AC. Insights into the pathogenesis and genetic background of patency of the ductus arteriosus. *Neonatology* 2010;98:6-17.
72. Satoda M, Zhao F, Diaz GA, et al. Mutations in TFAP2B cause Char syndrome, a familial form of patent ductus arteriosus. *Nat Genet* 2000;25:42-6.
73. Lewis TR, Shelton EL, Van Driest SL, et al. Genetics of the patent ductus arteriosus (PDA) and pharmacogenetics of PDA treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:232-238.
74. Rooney SR, Shelton EL, Aka I, et al. CYP2C9\*2 is associated with indomethacin treatment failure for patent ductus arteriosus. *Pharmacogenomics* 2019;20:939-946.

75. Smith CJ, Ryckman KK, Bahr TM, Dagle JM. Polymorphisms in CYP2C9 are associated with response to indomethacin among neonates with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2017;82:776-780.
76. Durrmeyer X, Hovhannisyanyan S, Médard Y, et al. Are cytochrome P450 CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms associated with ibuprofen response in very preterm infants? *PLoS One* 2010 23;5:e12329.
77. Clyman RI, Seidner SR, Kajino H, et al. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R199-206.
78. Sallmon H, Akanbi S, Weber SC, et al. Ibuprofen and indomethacin differentially regulate vascular endothelial growth factor and its receptors in ductus arteriosus endothelial cells. *Cardiol Young* 2018;28:432-437.
79. Ment LR, Vohr BR, Makuch RW, et al. Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *J Pediatr* 2004;145:832-4.
80. Ali AA, Hussien NF, Samy RM, Hussein KA. Polymorphisms of Vascular Endothelial Growth Factor and Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2015;52:245-53.
81. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, et al. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1467-75.
82. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, et al. Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2008;64:682-8.
83. Fujioka K, Shibata A, Yokota T, et al. Association of a vascular endothelial growth factor polymorphism with the development of bronchopulmonary dysplasia in Japanese premature newborns. *Sci Rep* 2014;25;4:4459.
84. Mahlman M, Huusko JM, Karjalainen MK, et al. Genes Encoding Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A) and VEGF Receptor 2 (VEGFR-2) and Risk for Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology* 2015;108:53-9.

85. Sallmon H, Aydin T, Hort S, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphism rs2010963 status does not affect patent ductus arteriosus incidence or cyclooxygenase inhibitor treatment success in preterm infants. *Cardiol Young* 2019;29:893-897.
86. Dagle JM, Ryckman KK, Spracklen CN, et al. Genetic variants associated with patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *J Perinatol* 2019;39:401-408.
87. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD000174.
88. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD004213.
89. 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*. 2020;2:CD003481.
90. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD010061.
91. Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J* 2008;22:383-90.
92. Sallmon H, Koehne P. Further Experience with Oral Paracetamol as a Rescue Therapy for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatr Cardiol* 2018;39:411-412.
93. Liebowitz M, Kaempf J, Erdeve O, et al. Comparative effectiveness of drugs used to constrict the patent ductus arteriosus: a secondary analysis of the PDA-TOLERATE trial (NCT01958320). *J Perinatol* 2019;39:599-607.
94. Dani C, Mosca F, Cresi F, Lago P, Lista G, Laforgia N, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants born at 23-24 weeks' gestation: Should we pay more attention? *Early Hum Dev* 2019;135:16-22.

95. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, et al. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics* 2011;128:e161821.
96. Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, et al. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F94.
97. Özdemir OM, Dogan M, Kücüktaşci K, et al. Paracetamol therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a chance before surgical ligation. *Pediatr Cardiol* 2014;35:276-9.
98. Nadir E, Kassem E, Foldi S, et al. Paracetamol treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol* 2014;34:748-9.
99. Kessel I, Waisman D, Lavie-Nevo K, et al. Paracetamol effectiveness, safety and blood level monitoring during patent ductus arteriosus closure: a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:1719-21.
100. El-Khuffash A, James AT, Cleary A, et al. Late medical therapy for patent ductus arteriosus using intravenous paracetamol. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F253-6.
101. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: A randomized controlled trial. *J Pediatr* 2014;164:510-4.
102. Dang D, Wang D, Zhang C, et al. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: A randomized controlled trial. *Plos ONE* 2013;8:e77888.
103. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 2013;103:166-9.
104. Roofthoof DW, van Beynum IM, de Klerk JC, et al. Limited effects of intravenous paracetamol on patent ductus arteriosus in very low birth weight infants with

- contraindications for ibuprofen or after ibuprofen failure. *Eur J Pediatr* 2015;174:1433-40.
105. Tekgunduz KS, Ceviz N, Demirelli Y, et al. Intravenous paracetamol for patent ductus arteriosus in premature infants: a lower dose is also effective. *Neonatology* 2013;104:6-7.
106. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol* 2016;45:1987-1996.
107. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics* 2017; 140, pii: e20163840.
108. Sankar MN, Bhombal S, Benitz WE. PDA: To treat or not to treat. *Congenit Heart Dis* 2019;14:46-51.
109. Reese J, Scott TA, Patrick SW. Changing patterns of patent ductus arteriosus surgical ligation in the United States. *Semin Perinatol* 2018;42:253-261.
110. Sehgal A, McNamara PJ. International perspective on management of a patent ductus arteriosus: Lessons learned. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:278-284.
111. Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 23;1:CD006181.
112. Weber SC, Weiss K, Buhner C, et al. Natural history of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants after discharge. *J Pediatr* 2015;167:1149-51
113. Herrman K, Bose C, Lewis K, et al. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F48-50.
114. Romagnoli V, Pedini A, Santoni M, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants born before 30 weeks' gestation: high rate of spontaneous closure after hospital discharge. *Cardiol Young* 2018;28:995-1000.

115. Weisz DE, Giesinger RE. Surgical management of a patent ductus arteriosus: Is this still an option? *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:255-266.
116. Clyman RI. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Semin Perinatol* 2018 Jun;42(4):235-242.
117. Jobe AH. Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol* 2016;33:1076-8.
118. Barikbin P, Sallmon H, Wilitzki S, et al. Lung function in very low birth weight infants after pharmacological and surgical treatment of patent ductus arteriosus - a retrospective analysis. *BMC Pediatr* 2017;17:5.
119. Engeseth MS, Olsen NR, Maeland S, et al. Left vocal cord paralysis after patent ductus arteriosus ligation: A systematic review. *Paediatr Respir Rev* 2018;27:74-85.
120. Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, et al. Development of lung function in very low birth weight infants with or without bronchopulmonary dysplasia: longitudinal assessment during the first 15 months of corrected age. *BMC Pediatr* 2012;12:37
121. Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, et al. Association of Patent Ductus Arteriosus Ligation with Death or Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants. *JAMA Pediatr* 2017;171:443-449.
122. Weisz DE, Mirea L, Resende MHF, et al. Outcomes of Surgical Ligation after Unsuccessful Pharmacotherapy for Patent Ductus Arteriosus in Neonates Born Extremely Preterm. *J Pediatr* 2018;195:292-296.
123. Weisz DE, Mirea L, Shah PS. Surgery and neurodevelopmental impairment: need for time-dependent covariates to correct for confounding by indication. *JAMA Pediatr* 2014;168:1168-9.
124. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr* 2019;205:41-48.e6.

125. Liebowitz M, Katheria A, Sauberan J, et al. Lack of Equipoise in the PDA-TOLERATE Trial: A Comparison of Eligible Infants Enrolled in the Trial and Those Treated Outside the Trial. *J Pediatr* 2019;213:222-226 e222.
126. Clyman RI, Hills NK, Liebowitz M, Johng S. Relationship between Duration of Infant Exposure to a Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus Shunt and the Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia or Death Before 36 Weeks. *Am J Perinatol* 2020;37:216-223.
127. Hagadorn JI, Bennett MV, Brownell EA, et al. Covariation of Neonatal Intensive Care Unit-Level Patent Ductus Arteriosus Management and In-Neonatal Intensive Care Unit Outcomes Following Preterm Birth. *J Pediatr* 2018;203:225-233 e221.
128. Philip R, Nathaniel Johnson J, et al. Effect of patent ductus arteriosus on pulmonary vascular disease. *Congenit Heart Dis* 2019;14:37-41
129. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102 Suppl 2:ii49-56.
130. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:879-901.
131. Mitchell CC, Rivera BK, Cooper JN, et al. Percutaneous closure of the patent ductus arteriosus: opportunities moving forward. *Congenit Heart Dis* 2019;14:95-99.
132. Zahn EM, Peck D, Phillips A, et al. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Premature Newborns: Early Results and Midterm Follow-Up. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2429-2437.
133. Sathanandam S, Balduf K, Chilakala S, et al. Role of Transcatheter patent ductus arteriosus closure in extremely low birth weight infants. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;93:89-96.

134. McElhinney DB. Small and preterm infants: The shrinking frontier of transcatheter patent ductus arteriosus closure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:1066-1068.
135. Regan W, Benbrik N, Sharma SR, et al. Improved ventilation in premature babies after transcatheter versus surgical closure of patent ductus arteriosus. *Int J Cardiol* 2020;311:22-27.

## 7. Danksagung

Mein größter Dank gebührt den Mitstreitern auf dem Weg zu dieser Arbeit. Hierbei sind insbesondere Frau PD Dr. Petra Koehne, Herr Prof. Dr. Georg Hansmann, Herr Dr. Sven Christian Weber und Frau Silke Wilitzki zu nennen. Ohne ihre freundschaftliche, kritische und motivierende Begleitung, die vielen Diskussionen und die unzählbaren großen und kleinen Hilfen hätte diese Arbeit nicht entstehen können.

Herrn Prof. Dr. Felix Berger, dem Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Kardiologie der Charité und der Klinik für angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin (DHZB), möchte ich besonders herzlich für die konstante und vorbehaltlose Förderung meiner Tätigkeit danken. Zudem danke ich ihm für die Möglichkeit, diese Arbeit abzuschließen und meine klinische und wissenschaftliche Ausbildung in der Kinderkardiologie fortsetzen zu können. Dank gebührt ebenso Herrn Prof. Dr. Christoph Bühner, dem Direktor der Klinik für Neonatologie der Charité, für die sehr lehrreiche Zeit in seiner Klinik und die kontinuierliche Unterstützung meiner Arbeit. Nicht zuletzt möchte ich Prof. Dr. Martha Sola-Visner (Boston), PD Dr. Malte Cremer (Berlin), Prof. Dr. Christof Dame (Berlin), Dr. Hayashi Taiyu (Tokio), Dr. Stephan Henning (Berlin), Prof. Dr. Martin Köstenberger (Graz), Prof. Dr. Stella Kourembanas (Boston), Dr. Anja Kubinski (Berlin), Maria Lorenz (Berlin), Bernd Opgen-Rhein (Berlin), Dr. Oliver Polley (Königs-Wusterhausen), Prof. Dr. Charles Christoph Roehr (Oxford), Dr. Shindo Takahiro (Tokio), Dr. Verena Varnholt (Mannheim), Dr. Alexander von Gise (Hannover), Dr. Heimke von Osten (Greifswald), Dr. Katja Weiss (Berlin), Dr. Joachim C. Will (Berlin) und Dr. Julius Woile (Berlin) für ihre Anteilnahme und Förderung herzlichst danken. Zudem soll die Bedeutung der Beiträge, die alle bisher nicht genannten Autoren der hier zusammengefassten Publikationen geleistet haben, nicht ohne Erwähnung bleiben. Abschließend möchte ich meiner Mutter und den Menschen danken, die mich mit Liebe und Vertrauen durchs Leben begleiten. Ihr musstet häufig während der Fertigstellung dieser Arbeit auf mich verzichten und habt mich immer daran erinnert, dass es im Leben auch andere Freuden als die Wissenschaft gibt.

## 8. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....  
Datum

.....  
Dr. med. Hannes Sallmon