

4 Ergebnisse

4.1 *Klinisches Profil der Patienten vor PDA- Intervention*

Die Patienten mit Indometacin-Behandlung unterscheiden sich in keinem grundlegenden Ausgangsparameter von denen mit Ibuprofen-Behandlung. Details und Zahlenwerte sind in **Tabelle 2** aufgeführt. Beide Gruppen umfassen vergleichbare Patientenzahlen mit ähnlichem Geburtsgewicht, Gestationsalter, Kopfumfang und Körperlänge, auch der CRIB-Score zur Einstufung des kindlichen Mortalitätsrisikos unterscheidet sich kaum zwischen beiden Gruppen. Die Geschlechtsverteilung ist in der Indometacingruppe vollkommen ausgeglichen, in der Ibuprofengruppe kommen etwas mehr Knaben vor. Dagegen sind in der Indometacingruppe Mehrlinge häufiger. Die vermehrten Plazentaentzündungen in der Indometacingruppe müssen vor dem Hintergrund unterschiedlicher Dokumentationsverfahren im Rahmen wechselnder Zuständigkeiten in der Paidopathologie kritisch gesehen werden. Beide Gruppen glichen sich im Auftreten intraventrikulärer Blutungen. Ferner gab es zwischen den Gruppen keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer abgeschlossenen Lungenreifungsinduktion mittels Celestan[®]-Gabe, des Auftretens eines RDS \geq Grad 3 sowie einer Surfactant-Therapie. Trotzdem war die mittlere inspiratorische Sauerstoffkonzentration in der Indometacingruppe höher.

In Ergänzung zu den beiden Hauptgruppen sind 5 Patienten aufgeführt, die primär ligiert wurden. Diese Gruppe unterscheidet sich von den Hauptgruppen bereits durch einen deutlich höheren CRIB-Score. Das Geburtsgewicht und das Gestationsalter sind geringer, die Inzidenz an RDS-Erkrankungen ist erhöht.

Tabelle 2: Klinisches Profil der Patientengruppen vor PDA-Intervention.

Erhobene Parameter	Indometacin (n = 89)	Ibuprofen (n = 93)	Primäre Ligatur (n = 5)
Geburtsgewicht, g	845 (465/1490)	850 (530/1490)	762 (718/1240)
Gestationsalter, SSW	26,0 (23,6/31,0)	26,2 (23,0/34,5)	25,4 (24,3/32,0)
Körperlänge, cm	34 (27/43)	34 (26/42)	34 (32/38)
Kopfumfang, cm	23,5 (20/28,5)	24,5 (19,9/34)	23,0 (22,5/26)
Männlich, n (%)	45 (51%)	61 (66%)	5 (100%)
Mehrlinge, n (%)	38 (43%)	24 (26%)	1 (20%)
CRIB- Score	6,0 (0/15)	5,0 (0/15)	9,0 (5/10)
Plazentaentzündung , n (%)	29 (33%)	39 (42%)	2 (40%)
Vollst. Lungenreife, n (%)	62 (70%)	62 (67%)	3 (60%)
RDS ≥ grade 3, n (%)	36 (40%)	34 (37%)	4 (80%)
Surfactant- Therapie, n (%)	65 (73%)	67 (72%)	5 (100%)
Maximum FiO₂	0,60 (0,21/1,00)	0,44 (0,21/1,00)	0,93 (0,53/1,00)
IVH ≥ grade 2, n (%)	9 (10%)	11 (12%)	4 (80%)

Die Werte sind als Anzahl (Prozent) oder als Median (min/max) angegeben.

4.2 Indikation zur PDA-Intervention

Die Indikation zur PDA-Behandlung wurde vor dem Hintergrund echokardiographischer und klinischer Kriterien gestellt. Die wichtigsten Parameter zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz sind in **Tabelle 3** aufgeführt. Zusammenfassend erfüllten bei Therapiebeginn in der Indometacingruppe 70 Kinder (79%) mindestens 2 Kriterien, in der Ibuprofengruppe 87 Kinder (94%). 13 der 16 Kinder in der Indometacingruppe, die nur ein Kriterium erfüllten, hatten zu Beginn des 1. Zyklus einen vergrößerten Ductusdurchmesser (Range 1,5-4,5 mm). Von zwei Kindern der Indometacingruppe und von einem Kind der Ibuprofengruppe liegen keine Daten vor.

Die deutlichsten Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden in der Häufigkeit einer vergrößerten LA:AO Ratio, die in der Indometacingruppe bei 28 Kindern (32%), in der Ibuprofengruppe bei 59 Kindern (63%) auftrat. In beiden Gruppen wurde bei 25% der Kinder keine Untersuchung der LA:AO Ratio vor Beginn der medikamentösen Ductusintervention dokumentiert. Eine Angabe zum Resistance-Index (RI) fehlt bei 13 Kindern der Indometacingruppe und bei 8 Kindern der Ibuprofengruppe. Bezüglich des zusätzlichen Sauerstoffbedarfs und der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Nach Abschluss des ersten Zyklus erfolgte eine erneute Echokardiographie. Für einen zweiten Behandlungszyklus galten die gleichen Indikationskriterien wie für den ersten Zyklus. Die Rate der Kinder, die 2 Parameter der hämodynamischen Relevanz aufwies, sank in der Indometacingruppe auf unter 70%, während alle Kinder, die einen 2. Ibuprofenzyklus erhielten, mindestens 2 dieser Kriterien erfüllte. Neben der durchschnittlichen Größe des Ductusdurchmessers unterschieden sich beide Gruppen auch bezüglich der LA:AO Ratio. Eine vergrößerte LA:AO Ratio als Ausdruck der kardialen Volumenbelastung lag nur bei 2 von 13 Kindern (15%) der Indometacingruppe vor, wurde aber im Gegensatz dazu von der Mehrzahl der Ibuprofengruppe erfüllt. Messwerte dieses Parameters fehlten jedoch in 2 Fällen der Indometacingruppe und in 7 Fällen der Ibuprofengruppe.

Tabelle 3: Kriterien zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz eines PDA

	Vor dem erstem Zyklus		Vor dem zweitem Zyklus	
Kriterien	Indometacin	Ibuprofen	Indometacin	Ibuprofen
Anzahl der Patienten	89	93	13	36
Alter (Tage) Diagnose PDA, Median (range)	3 (1/18)	2 (1/31)	14 (8/25)	10 (3/25)
Ductusdurchmesser $\geq 1,5$ mm	76 (85%)	81 (87%)	7/13 (54%)	28 (78%)
LA:AO Ratio $\geq 1,4$	28 (32%)	59 (64%)	2 (15%)	21 (58%)
RI $\geq 0,85$	45 (51%)	48 (52%)	6 (46%)	19 (53%)
FiO ₂ $\geq 0,3$	33 (37%)	31 (33%)	7 (54%)	20 (56%)
Beatmung	54 (61%)	52 (56%)	8 (62%)	23 (64%)
Kein Kriterium erfüllt	1 (1%)	0	1 (8%)	0
1 Kriterium erfüllt	16 (18%)	5 (5%)	1 (8%)	0
≥ 2 Kriterien erfüllt	70 (79%)	87 (94%)	9 (69%)	36 (100%)

Die Werte sind als Anzahl (Prozent) angegeben

4.3 Therapieverlauf

4.3.1 Zeitpunkt der Intervention

Die Behandlung wurde in der Regel einen Tag nach Diagnosestellung begonnen und erfolgte in der Indometacingruppe im Mittel einen Lebenstag (LT) später als in der Ibuprofengruppe (**Tabelle 4**). Im Zeitraum des Indometacinregimes (1998-2001) wurde ein hämodynamisch relevanter PDA später diagnostiziert als in den Folgejahren mit Ibuprofenbehandlung. Während in der Indometacingruppe lediglich bei einem Kind am ersten LT ein PDA diagnostiziert wurde, war dies bei 8 Kindern in der Ibuprofengruppe der Fall.

Tabelle 4: Therapie-Zeitpunkt 1. und 2. Zyklus

Therapie/Zeitpunkt	Indometacin (n = 89)	Ibuprofen (n = 93)	Prim. Ligatur (n = 5)
Nur ein Zyklus, n (%)	76 (85%)	57 (61%)	-
mehr als ein Zyklus, n (%)	13 (15%)	36 (39%)	-
LT Beginn erster Zyklus bzw. primärer Ligatur, Median (min/max)	4 (2/19)	3 (1/32)	3 (2/8)
LT Beginn zweiter Zyklus, Median (min/max)	15 (9/26)	11 (4/26)	-

Im Verlauf der Behandlung wurden in der Indometacingruppe im Median 8 Gaben pro Zyklus verabreicht mit einer kumulativen Dosis von 1,1 mg/kg KG. Dies entspricht einer dreimaligen Dosis von 0,2 mg/kg und 6 Folge-Dosen von 0,1 mg/kg KG. Bei einem Kind musste die Therapie auf Grund abfallender Thrombozytenwerte nach einer Dosis abgebrochen werden. In einem weiteren Fall wurde die Therapie nach der 2. Dosis wegen einer akuten Ileumperforation beendet.

Innerhalb der Ibuprofengruppe betrug die Anzahl der Gaben pro Zyklus im Median 3 bei einer kumulativen Dosis von 20 mg/kg KG. Dies ergab sich aus einer Anfangsdosis von 10 mg/kg KG und zwei weiteren Dosen von 5 mg/kg KG. Bei 3 Kindern erfolgte vor Beendigung des 2. bzw. 3. Zyklus mangels Verschlussstendenz die Ligatur.

4.4 Klinischer Verlauf nach PDA-Intervention

4.4.1 Klinische Verlaufparameter

Der Verlauf nach PDA-Intervention wurde mit Hilfe zahlreicher klinischer Parameter dokumentiert und ist im Einzelnen in **Tabelle 5** aufgeführt. Bezüglich der PDA-Dauer, der Beatmungsparameter sowie des Auftretens von IVH, PVL und NEC bestanden keine Unterschiede zwischen den Hauptgruppen mit Indometacin- oder Ibuprofenbehandlung. Eine ROP wurde während der Indometacin-Behandlung deutlich häufiger als während der Ibuprofen-Behandlung diagnostiziert (36% vs. 17%). Dabei trat eine behandlungsbedürftige ROP in der Indometacingruppe bei 9 Kindern (11%) und in der Ibuprofengruppe bei 3 Kindern (4%) auf. Auf Grund uneinheitlicher Dokumentationsverfahren sind diese Werte aber nur bedingt aussagekräftig. Eine vollständig orale

Ernährung sowie die Entlassung aus der Krankenhausbehandlung wurde in der Ibuprofengruppe im Median wenige Tage früher erreicht als in der Indometacingruppe, bei allerdings vergleichbarer Gewichtsentwicklung der Kinder. Die kürzere Hospitalisationsdauer in der Ibuprofengruppe lässt sich zum Teil durch die im Rahmen der DRG-Einführung erfolgten Bestrebungen zur Verkürzung der Liegezeiten erklären.

Die Gruppe mit primärer Ligatur hatte schlechtere Beatmungsparameter und eine längere Hospitalisationsdauer. Die Gewichtsentwicklung verlief entsprechend der Hauptgruppen.

Tabelle 5: Vergleich des klinischen Verlaufs der Gruppen nach PDA-Intervention

Erhobene Parameter	Indometacin	Ibuprofen	Prim. Ligatur
Überlebende, n (%)	78 (88%)	82 (88%)	5 (100%)
PDA Dauer (hämodynamisch relevant), Tage	4 (1/19)	4 (2/69)	13 (4/25)
Reduktion des zusätzlichen O ₂ -Bedarfs nach Intervention $\geq 5\%$, n (%)	20 (26%)	23 (28%)	-
Extubation nach Intervention, Tage	5 (0/38)	5 (0/97)	5 (2/10)
Dauer der maschinellen Beatmung, Tage	14 (0/50)	10 (0/110)	16 (16/31)
Zusätzlicher O ₂ -Bedarf am 28. LT, n (%)	54 (69%)	59 (72%)	4 (80%)
Zusätzlicher O ₂ -Bedarf nach 36 Wochen, n (%)	31 (40%)	27 (33%)	4 (80%)
Gesamter zusätzlicher O ₂ Bedarf, Tage	40 (0/209)	36 (0/173)	91 (87/106)
IVH $\geq 2^\circ$, n (%)	13 (17%)	16 (20%)	2 (40%)
PVL, n (%)	7 (9%)	6 (7%)	0
ROP $\geq \text{II}^\circ$, n (%)	9 (12%)	3 (4%)	2 (40%)
NEC, n (%)	10 (13%)	11 (13%)	0
Vollständig oral ernährt, LT	33 (11/126)	25 (10/69)	29 (25/59)
Geburtsgewicht wiedererlangt, LT	11 (1/27)	12 (1/26)	13 (8/16)
Geburtsgewicht verdoppelt, LT	65,5 (20/98)	63 (47/98)	77 (62/86)
Hospitalisationsdauer, LT	87 (42/207)	74 (42/174)	123 (121/179)

Sofern nicht anders angeben, sind die Werte als Median (range) dargestellt, die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Überlebenden

4.4.2 Verschlussraten

Die Bewertung des Therapieerfolgs der PDA-Behandlung erfolgte anhand der erneuten Beurteilung der hämodynamischen Relevanz nach der Therapie. Dennoch wurde nicht nur der vollständige Verschluss des Ductus, sondern auch dessen Verkleinerung mit Verlust der hämodynamischen Relevanz als Therapieerfolg gewertet. Die Erfolgsrate nach dem 1. Zyklus war bei Indometacin geringfügig höher als bei Ibuprofen, detaillierte Daten sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Während unmittelbar nach der Behandlung mit Indometacin bei 88% der Kinder der Ductus hämodynamisch nicht mehr relevant oder verschlossen war, war dies in der Ibuprofengruppe nur bei 72% der Kinder zu beobachten.

Als weiteres Kriterium für den Behandlungserfolg galt die Reduktion des Sauerstoffbedarfs um mindestens 5% nach Therapie (FiO_2), welche in beiden Behandlungsgruppen mit ähnlicher Häufigkeit erreicht wurde (23% vs. 18%, **Tabelle 5**). Nach dem 1. Zyklus Indometacin wurde bei 11 Kindern in der Indometacingruppe und bei 26 Kindern innerhalb der Ibuprofengruppe keine Verbesserung festgestellt, d.h. es bestand ein unverändert hämodynamisch relevanter PDA bei diesen Patienten. Im weiteren Verlauf kam es in mehreren Fällen, insbesondere im Zusammenhang mit Infektionen, zur Wiedereröffnung oder Bedeutungszunahme eines Ductus, der nach dem ersten Zyklus bereits verschlossen oder als nicht mehr relevant eingestuft worden war. Eine solche Verschlechterung trat in der Indometacingruppe bei 22 Kindern und in der Ibuprofengruppe bei 16 Kindern auf. Somit konnte bei 56 (62%) Kindern der Indometacingruppe und 51 Kindern (55%) der Ibuprofengruppe nach dem 1. Zyklus ein dauerhafter Behandlungserfolg erreicht werden. Bei ausbleibendem Erfolg des ersten Behandlungszyklus wurde bei 23% der Kinder der Indometacingruppe und lediglich bei 7% der Ibuprofengruppe eine Ductusligatur durchgeführt. Ein zweiter medikamentöser Behandlungszyklus führte bei 10 der 13 Kinder (77%) in der Indometacingruppe und bei 22 der 36 Kinder (61%) in der Ibuprofengruppe zu einem Verschluss bzw. einem Restductus ohne hämodynamische Relevanz. Nachfolgend traten 2 Wiedereröffnungen in der Indometacingruppe und 10 in der Ibuprofengruppe auf. Ein Kind der Ibuprofengruppe wurde trotz eines offenen Ductus auf Grund infauster Prognose nicht operiert und verstarb später, ein weiteres verstarb während des 2. Zyklus bei offenem PDA. Ein dritter Zyklus führte in der Indometacingruppe bei einem weiteren Kind zum Erfolg, in der Ibuprofengruppe wurde hingegen bei keinem von 4 Kindern eine Besserung erreicht.

Tabelle 6: PDA- Verschlussraten unter medikamentöser Behandlung

Erhobene Parameter	Indometacin	Ibuprofen
<u>1. Zyklus</u>	n = 89	n = 93
Erfolg (Verschluss/Verkleinerung), n (%)	78 (50/28) (88%)	67 (34/33) (72%)
Ductus offen, n (%)	11 (12%)	26 (28%)
Wiedereröffnung nach Verschluss/nach Verkleinerung, n	12/10	3/13
Ligiert, n (%)	20 (23%)	6 (7%)
<u>2. Zyklus</u>	n = 13	n = 36
Erfolg (Verschluss/Verkleinerung), n (%)	10 (8/2) (77%)	22 (4/18) (61%)
Ductus offen, n (%)	3 (23%)	14 (39%)
Wiedereröffnung nach Verschluss/nach Verkleinerung, n	2/0	1/9
Mit offenem DA verstorben, n (%)	0	2 (1%)
Ligiert, n (%)	4 (31%)	18 (50%)
<u>3. Zyklus</u>	n = 1	n = 4
Erfolg (Verschluss/Verkleinerung), n (%)	1 (0/1) (100%)	1 (0/1) (25%)
Ductus offen, n (%)	0	3 (75%)
Wiedereröffnung nach Verschluss/nach Verkleinerung, n	0	0/1
Ligiert, n (%)	0	4 (100%)

Bei Abschluss der medikamentösen Behandlung war der Ductus bei 65 Kindern (73%) der Indometacingruppe und bei 63 Kindern der Ibuprofengruppe (68%) ohne Operation verschlossen oder ausreichend verkleinert (**Tabelle 7**). Insgesamt lag die PDA-Verschlussrate nach mehreren medikamentösen Therapiezyklen nicht wesentlich über derjenigen nach Ende des ersten Zyklus. Bei Entlassung gab es in der Indometacingruppe noch ein Kind mit messbarer hämodynamischer Relevanz des Ductus, verglichen mit 3 Kindern in der Ibuprofengruppe. Der klinische Zustand dieser Kinder war trotz echokardiographisch messbarer hämodynamischer Einschränkungen stabil, so dass zunächst von weiteren Therapiemaßnahmen abgesehen wurde. 2 Kinder der

Ibuprofengruppe verstarben während der Therapie bei offenem DA. Es handelte sich zum einen um ein Kind mit einem GA von 24+3 SSW, das während des zweiten Ibuprofenzyklus am 5. LT im Rahmen einer BPD an massiven Lungenblutungen verstarb. Zum anderen verstarb ein Kind mit einem GA von 24+4 SSW. Es erlag an seinem 26. LT, ebenfalls während des zweiten Ibuprofenzyklus, einer PVL.

Bei allen weiteren Todesfällen innerhalb des stationären Aufenthaltes der Kinder sowie während der Nachsorge war der DA zum Todeszeitpunkt bereits verschlossen, die Ductustherapie wird daher als Erfolg gerechnet.

Tabelle 7: Therapieergebnis bei Entlassung

Ergebnis bei Entlassung	Indometacin (n=89)	Ibuprofen (n =93)
Erfolg (Verschluss/Verkleinerung), n (%)	65 (44/21) (73%)	63 (34/29) (68%)
Davon verstorben während station. Aufenthalt	9	6
Davon verstorben während Follow-up	2	3
Ligiert, n (%)	24 (27%)	28 (30%)
Mit offenem Ductus verstorben, n (%)	0	2 (2%)

4.4.3 Todesursachen

Insgesamt sind im gesamten Untersuchungs- und Nachsorgezeitraum sowohl in der Indometacingruppe als auch in der Ibuprofengruppe jeweils 11 Kinder verstorben. 2 Kinder der Ibuprofengruppe verstarben innerhalb der Behandlung mit offenem DA (**Tabelle 7**), doch auch die Todeszeitpunkte von einigen Kindern mit verschlossenem DA liegen während oder bis zu 10 Tage nach der Therapie. Es handelt sich dabei um 3 Kinder der Indometacingruppe und um ein weiteres Kind der Ibuprofengruppe. Von diesen Kindern erlag in der Indometacingruppe ein Kind intraoperativ bei Mekoniumileus einer unstillbaren Blutung, ein anderes Kind starb an den Folgen einer ausgeprägten Peritonitis bei einer NEC III°. Beim dritten Kind führte eine progrediente Kardiomyopathie mit Herzrhythmusstörungen im Rahmen einer BPD schließlich zum Herzversagen. Das Kind der Ibuprofengruppe verstarb an einer Herzbeutelamponade. Die übrigen

Todesfälle traten mehrere Wochen oder Monate nach erfolgreicher Beendigung der Ductustherapie auf. Eine Auflistung der verschiedenen Todesursachen zeigt **Tabelle 8**.

Tabelle 8: Todesursachen

Todesursache	Indometacin (Todeszeitpunkt)	Ibuprofen (Todeszeitpunkt)
Herzbeutelamponade	0	1 (12.LT)
Lungenblutung	0	1 (4. LT)
BPD	2 (20./52. LT)	3 (14./90./142. LT)
PPHN	2 (60./154. LT)	1 (6. LM)
NEC	1 (13.LT)	0
Abdominelle Ursachen (Mekoniumileus, fokale intestinale Perforation)	1 (10. LT)	1 (50. LT)
Sepsis	2 (15./56.LT)	0
IVH	1 (33.LT)	1 (36. LT)
PVL	0	1 (26. LT)
Syndrom (Wolf-Hirschhorn/unbekannt)	2 (5./6. LM)	0
Unbekannt	0	2 (nach Entlassung)
Verstorbene, n (%)	11 (12%)	11 (12%)

Werte sind angegeben als Anzahl, LT: Lebenstag, LM: Lebensmonat

4.4.4 Neurologische Langzeitergebnisse

Die neurologischen Verlaufsuntersuchungen wurden im korrigierten Alter von 12, 20 und 24 Monaten durchgeführt, die Hörschwellen-Untersuchung fand bereits kurz vor Entlassung der Kinder statt. Im Laufe des gesamten Untersuchungszeitraums verstarben in beiden Gruppen jeweils 11 Kinder, so dass in der Indometacingruppe die entwicklungsneurologischen Daten von insgesamt 78 Kindern und in der Ibuprofengruppe von 82 Kindern mit einbezogen werden konnten. Einzelne Daten konnten auf Grund von Verlegung einiger Kinder während des stationären Aufenthalts oder wegen Umzugs der Eltern nicht erhoben werden. Eine Übersicht über vorhandene Ergebnisse ist den **Abbildungen 3-4** zu entnehmen.

Abbildung 3: Follow-up: Indomethacin-Therapie (1/1998-3/2001)

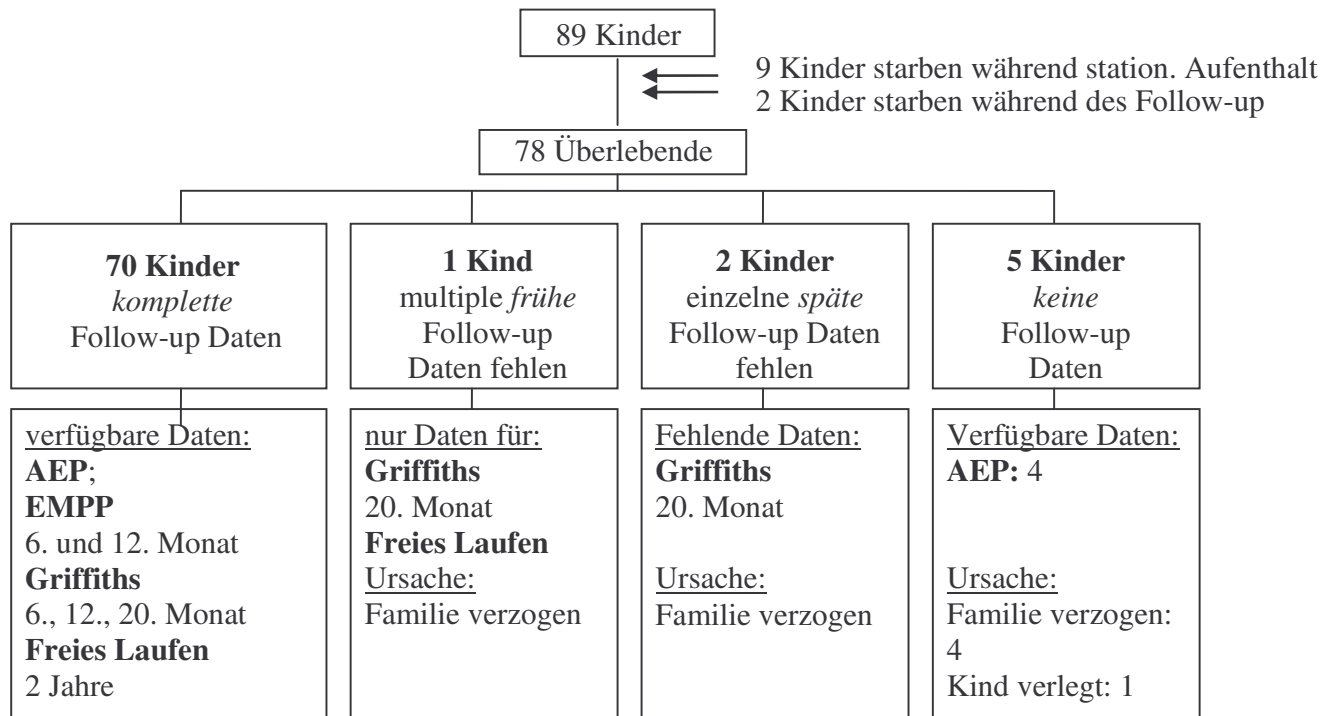
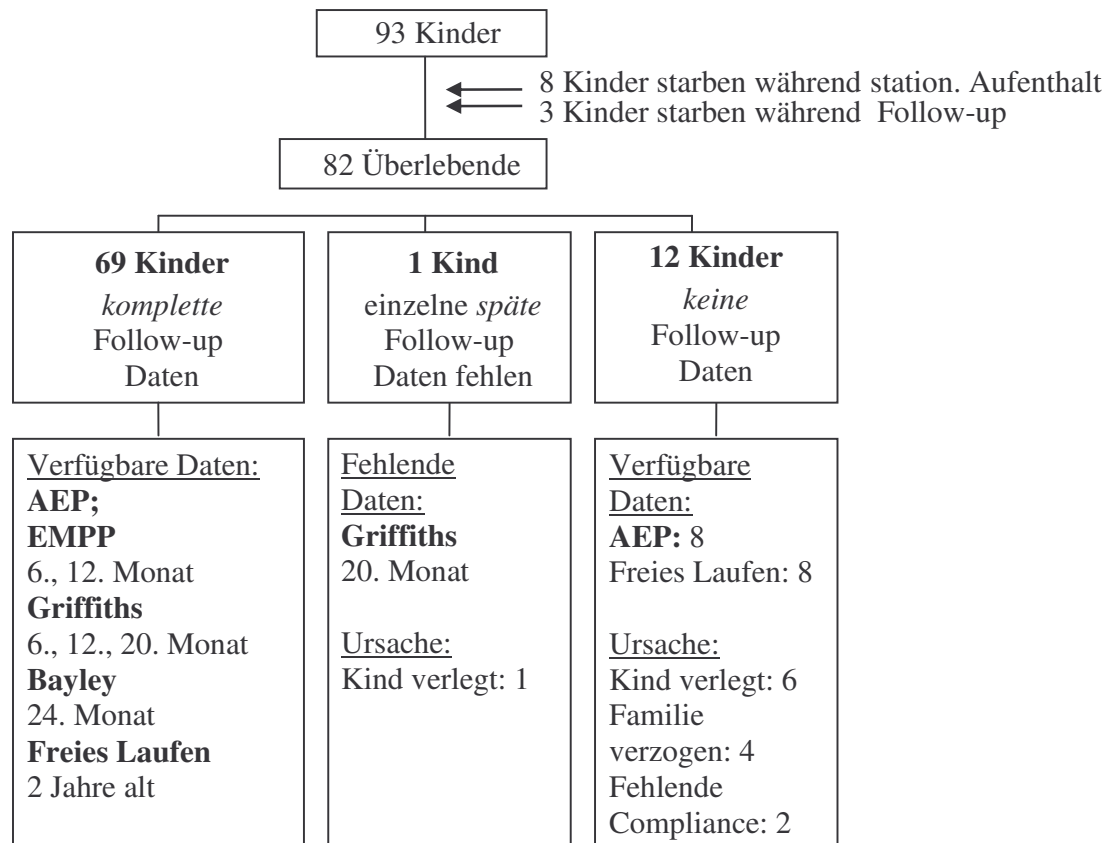


Abbildung 4: Follow-up: Ibuprofen-Therapie (3/2001-12/2003)



Eine vollständige Datenerhebung war somit bei 70 Kindern (90%) der Indometacingruppe und bei 69 Kindern (84%) der Ibuprofengruppe möglich. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, beziehen sich im Folgenden die Ergebnisse der Nachuntersuchungen ausschließlich auf die Kinder mit vollständigem Follow-up (**Tabelle 9**).

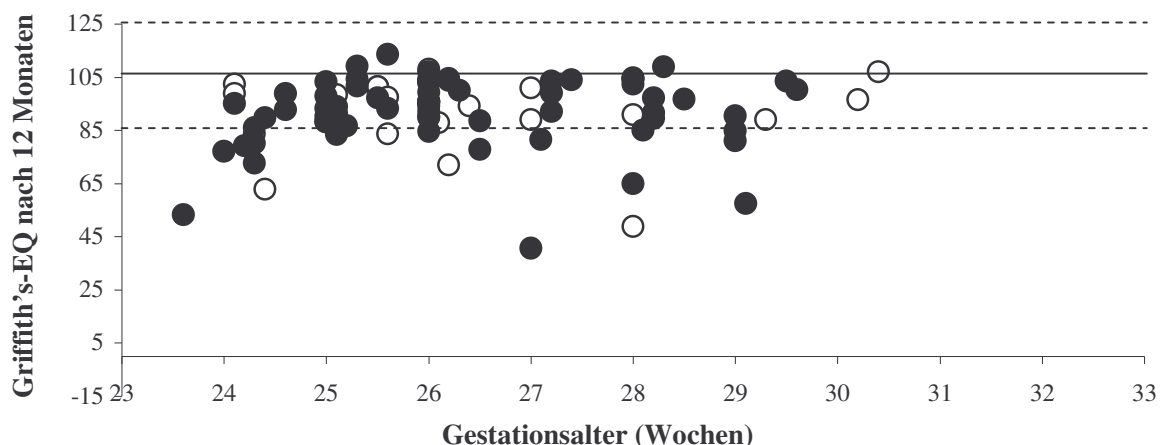
Tabelle 9: Entwicklungsneurologische Parameter nach Ductusintervention

Entwicklungsparameter	Indometacin	Ibuprofen
Komplettes Follow-up, n	70	69
Hörschwelle bds. < 35dB, n (%)	55 (79%)	54 (78%)
Hörschwelle einseitig \geq 35dB, n (%)	8 (11%)	6 (9%)
Hörschwelle bds. \geq 35dB, n (%)	7 (10%)	9 (13%)
EMPP 12 Monate	2 (1/3)	2 (1/3)
EMPP 12 Monate > 4, n (%)	11 (16%)	9 (13%)
Griffiths 12 Monate	94,4 (87,1/102,7)	94,8 (89/100,6)
Griffiths 12 Monate < 85, n (%)	15 (21%)	9 (13%)
Griffiths 20 Monate	91,8 (84/96,8)	94,4 (87,6/101,5)
Bayley 24 Monate	-	86 (68/97,3)
Griffiths 20 Monate < 88 oder Bayley MDI 24 Monate < 70, n (%)	22 (31%)	17 (25%)
Davon IVH/ PVL/ ROP/ BPD \geq III°, n	2/1/4/9	1/2/2/5
Freies Laufen 24 Monate, n (%)	67 (96%)	67 (97%)
Davon: keine neurologischen Defizite, n	57	58
Davon: partielle Defizite (obere Extremität), n	10	9
Starke Defizite (kein freies Laufen 24 Monate), n (%)	3 (4%)	2 (3%)

Sofern nicht anders angegeben, Werte als Median (range) dargestellt. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Kinder mit vollständigem Follow-up.

Die Untersuchungsergebnisse der Hörschwellen innerhalb beider Gruppen gleichen sich. Eine ein- bzw. beidseitige Einschränkung der Hörleistung wurde bei 21% der Indometacingruppe und bei 22% der Ibuprofengruppe festgestellt. Bezüglich der mittels EMPP erhobenen Parameter besteht zwischen den Kindern der Indometacin- und Ibuprofengruppe im korrigierten Alter von 12 Monaten im Median kein Unterschied. Insbesondere gilt dies hinsichtlich des Anteils der Kinder, die den Grenzwert überschreiten (>4), der mit hoher Wahrscheinlichkeit eine motorische Einschränkung anzeigt (16% vs. 13%). Der Griffith EQ wurde nach 12 und 20 Monaten erhoben. 70 Kinder der Indometacingruppe und 69 Kinder der Ibuprofengruppe wurden nach 12 Monaten untersucht (**Abbildung 5**). Der mediane Griffith EQ der Indometacin- und der Ibuprofengruppe unterscheiden sich nicht (94,4 vs. 94,8). Leicht erhöht in der Indometacingruppe ist jedoch die Rate derjenigen Kinder, deren EQ weniger als 85 beträgt und somit unter der 2. SD liegt (21% vs. 13%).

Abbildung 5: Gestationsalter versus Griffith's EQ. Indometacingruppe (schwarz) und Ibuprofengruppe (weiß).



Im Jahr 2004 erfolgte eine Umstellung des Untersuchungsschemas von der Griffiths-Skala (20. Monat) zum Bayley-Test (24. Monat). So wurden bis zum Jahr 2004 20 Kinder der Ibuprofengruppe anhand der Griffiths-Skala bewertet, 11 Kinder sowohl nach Griffiths als auch nach Bayley, weitere 38 Kinder ausschließlich nach Bayley untersucht. Die Werte der somit 49 anhand der Bayley-Skala bewerteten Kinder liegen im Median bei 86 und damit im unteren Normbereich (85-115). Die Rate schwerer Entwicklungsverzögerung (Griffiths <88 , Bayley <70) beträgt in der Indometacingruppe 31% und in der Ibuprofengruppe 25%. Sehr ähnlich ist die Anzahl derjenigen Kinder beider Gruppen, die im Alter von 2 Jahren frei laufen konnten (96% vs. 97%). Von diesen Kindern haben

57 Kinder der Indometacingruppe (81%) und 58 Kinder der Ibuprofengruppe (84%) keinerlei erkennbare motorisch-neurologische Einschränkungen, jeweils 10 (14%) bzw. 9 (13%) Kinder weisen leichte Defizite, z.B. auf die obere Extremität begrenzt, auf. 3% bzw. 4% der Kinder können im Alter von 2 Jahren nicht laufen.

4.5 *Komplikationen*

Während des stationären Aufenthaltes traten bei 28% der Kinder mit der Ductustherapie assoziierte Komplikationen auf, von denen die maßgeblichen Werte in **Tabelle 10** aufgeführt sind. Wesentliche Unterschiede zwischen der Indometacin- und der Ibuprofengruppe bestanden nicht. Bei vergleichbaren Kreatininwerten in beiden Gruppen trat eine Oligurie ausschließlich in der Indometacingruppe auf. Eines der zwei davon betroffenen Kinder litt bereits an einem akuten Mekoniumileus und verstarb in den Folgetagen.

Tabelle 10: Komplikationen und Nebenwirkungen.

	Indometacin	Ibuprofen	Primäre Ligatur
Patienten mit Komplikationen insgesamt	25 (28%)	26 (28%)	2 (40%)
Patienten mit Komplikationen bei medikamentöser Behandlung	20 (23%)	19 (20%)	0
Oligurie (≤ 1 ml/kg/h)	2 (2%)	0	-
Max. Kreatinin ($\geq 1,5$ mg/dl)	3 (3%)	3 (3%)	0
Thrombozytopenie (≤ 50.000/nl)	10 (11%)	8 (9%)	-
IVH (neu / Zunahme) \geq II°	7 (8%)	7 (8%)	0
NEC	4 (5%)	2 (2%)	0
Infektbedingte Wiedereröffnung	19 (6%)	13 (1%)	0

Werte sind als Anzahl (Prozent) angegeben

Zu einer Wiedereröffnung in direktem zeitlichen Zusammenhang mit einer Infektion kam es bei 19 Kindern der Indometacingruppe und 13 der Ibuprofengruppe. Die Thrombozytopenien in beiden Gruppen folgten häufig den Infektionen in kurzem zeitlichem Abstand. Dies betraf 8 der 10 Thrombozytopenien in der Indometacingruppe und 3 der 8 Thrombozytopenien in der

Ibuprofengruppe. Ein Therapieabbruch aufgrund von Komplikationen war bei 5 Kindern der Indometacingruppe und bei 2 Kindern der Ibuprofengruppe erforderlich.

Operationsbedingte Komplikationen traten in 26% (57 Ligaturen, davon 15 Komplikationen) der Operationen auf, zumeist fand sich postoperativ intrapleurale Luft ohne Mediastinalverschiebung (**Tabelle 11**). In 11% der Operationen kam es zu einem Spannungspneumothorax. Bei einem Kind trat postoperativ eine Recurrensparese auf. Kardiale, pulmonale oder cerebrale Blutungen traten im Rahmen der Operationen nicht auf, ebenso wurden keine Wundinfektionen beobachtet.

Tabelle 11: Komplikationen bei operativer Behandlung

	Indometacin	Ibuprofen	Primäre Ligatur
Patienten mit Komplikationen bei operativer Behandlung	5 (21%)	10 (36%)	2 (40%)
Spannungspneumothorax	3 (13%)	3 (11%)	1 (20%)
Intrapleurale Luft	5 (21%)	10 (36%)	2 (40%)
Intraoperative Blutung	0	0	0
Pulmonale Blutung	0	0	0
Recurrensparese	1 (5%)	0	0
Wundinfektion	0	0	0

Werte sind angegeben als Anzahl (Prozent)

4.5.1 Diurese während der medikamentösen Behandlung

Von allen in der Studie erfassten Kindern wurde die Flüssigkeitsein- und -ausfuhr der ersten 15 Lebenstage bzw. während der Behandlung mit Cyclooxygenasehemmern erhoben. Die Diurese wurde während der ersten 10 Lebenstage in Bezug auf das Geburtsgewicht und danach in Bezug auf das aktuelle Körpergewicht berechnet. Diese Rationale ergibt sich aus dem Wiedererlangen des GG am 11. LT. Der Verlauf von Lebenstag 3 bis 15 wurde jeweils für die beiden Hauptgruppen einzeln berechnet und in **Abbildung 6** dargestellt. Es finden sich keine signifikanten Abweichungen zwischen beiden Gruppen. In **Abbildung 7** wird die Diurese der Kinder beider Gruppen in Abhängigkeit vom Therapiezeitpunkt gegenübergestellt. Die erste Gabe erfolgte am Therapietag 0. Die Berechnung der Diurese am Therapietag 1 im Vergleich zu Therapietag 0 ergab in der Ibuprofengruppe eine Steigerung von 6%, während die Diurese innerhalb der Indometacingruppe am Therapietag 1 um 19% sank.

Abbildung 6: Diureseleistung von LT 3 bis 15 unter Indometacin- bzw. Ibuprofentherapie.

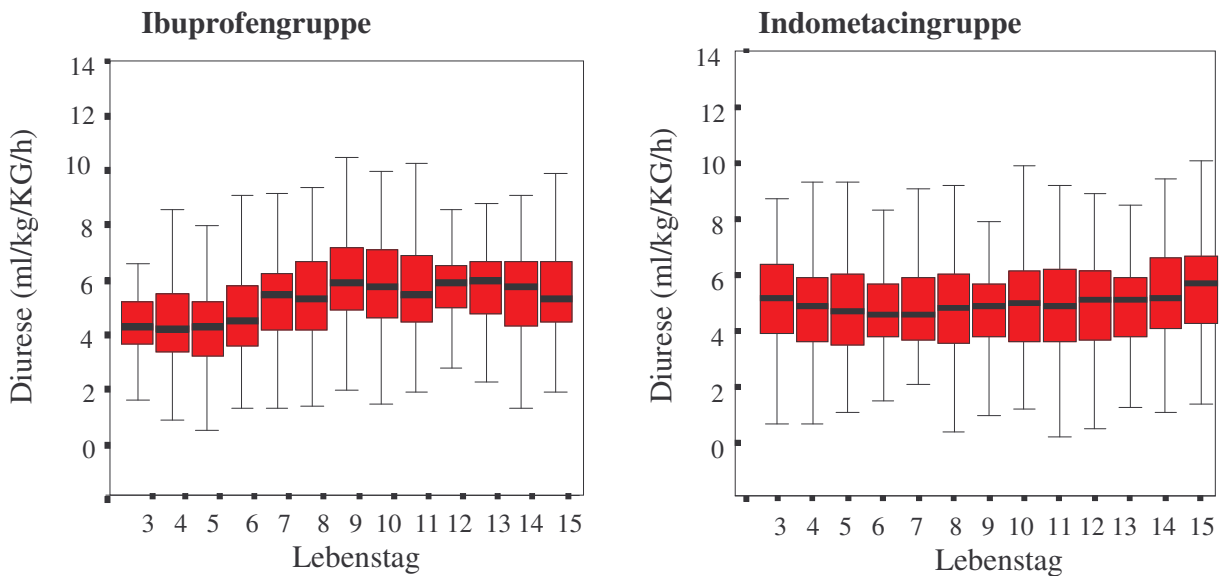
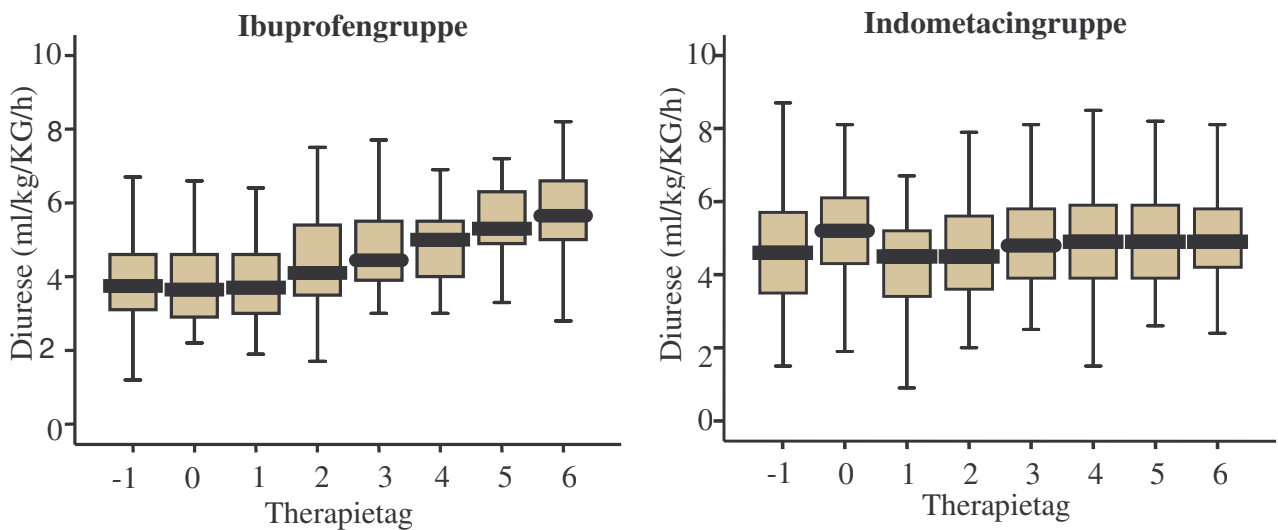


Abbildung 7: Diurese zu Therapiebeginn



An Therapietag 0: erste medikamentöse Dosis. Box = Quartilen, Whiskers = range. Ausreißer ober- und unterhalb der 3-fachen Streuung werden nicht berücksichtigt.

4.6 Vergleich Responder und Non-Responder

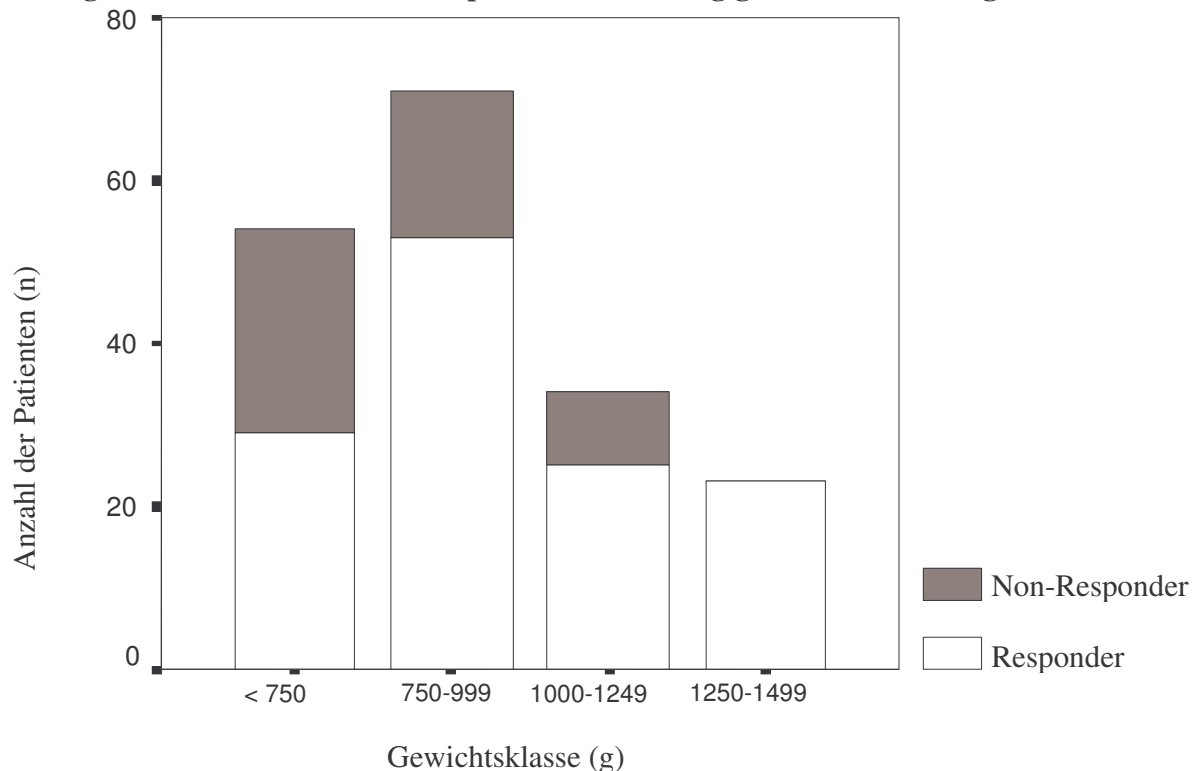
Kinder mit medikamentös erfolgreich behandeltem Ductus wurden als Responder (R) bezeichnet. Falls im Zeitraum des stationären Aufenthalts eine operative Behandlung (Ligatur) erforderlich war, zählten sie zur Gruppe der Non-Responder (NR). Zwei nicht ligierte Kinder der Ibuprofengruppe werden zur Gruppe der NR gezählt. Eines dieser Kinder verstarb während der Therapie mit offenem PDA und bei dem Zweiten wurde auf Grund einer infausten Prognose auf eine Ligatur verzichtet.

In den Gruppen mit Indometacin- und Ibuprofenbehandlung bestand eine so weitgehende Analogie, dass für den Vergleich von Respondern und Non-Respondern beide Gruppen zusammengefasst wurden. Einzelne Daten sind in den **Tabellen 12 - 15** am Ende dieses Kapitels aufgeführt. Bezüglich ihres Einflusses auf den Therapieerfolg einer medikamentösen Ductusintervention wurden mittels logistischer Regression folgende Parameter überprüft: Geburtsgewicht, Gestationsalter, maximale FiO₂-Konzentration vor Therapie, Alter zum Zeitpunkt der Intervention, PDA-Durchmesser und RDS-Grad.

4.6.1 Geburtsgewicht

Anhand der logistischen Regression stellte sich heraus, dass von den überprüften Faktoren allein das Geburtsgewicht einen Einfluss auf den Behandlungserfolg hatte (Regressionskoeffizient B= -0,004). Das Ergebnis ist signifikant (p= 0,001). Das Geburtsgewicht lag mit im Median 760g bei den Non-Respondern mehr als 100g unter dem der Responder. Die folgende **Abbildung 8** stellt die Häufigkeit der Therapieversager (grau) in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht dar. Während in der Gruppe der bei Geburt unter 750g schweren Kinder der Anteil der Non-Responder bei nahezu 50% liegt, nimmt er mit steigendem Geburtsgewicht ab. In der Gruppe der Kinder mit einem Geburtsgewicht von über 1250g beträgt der Anteil der Responder dagegen 100%.

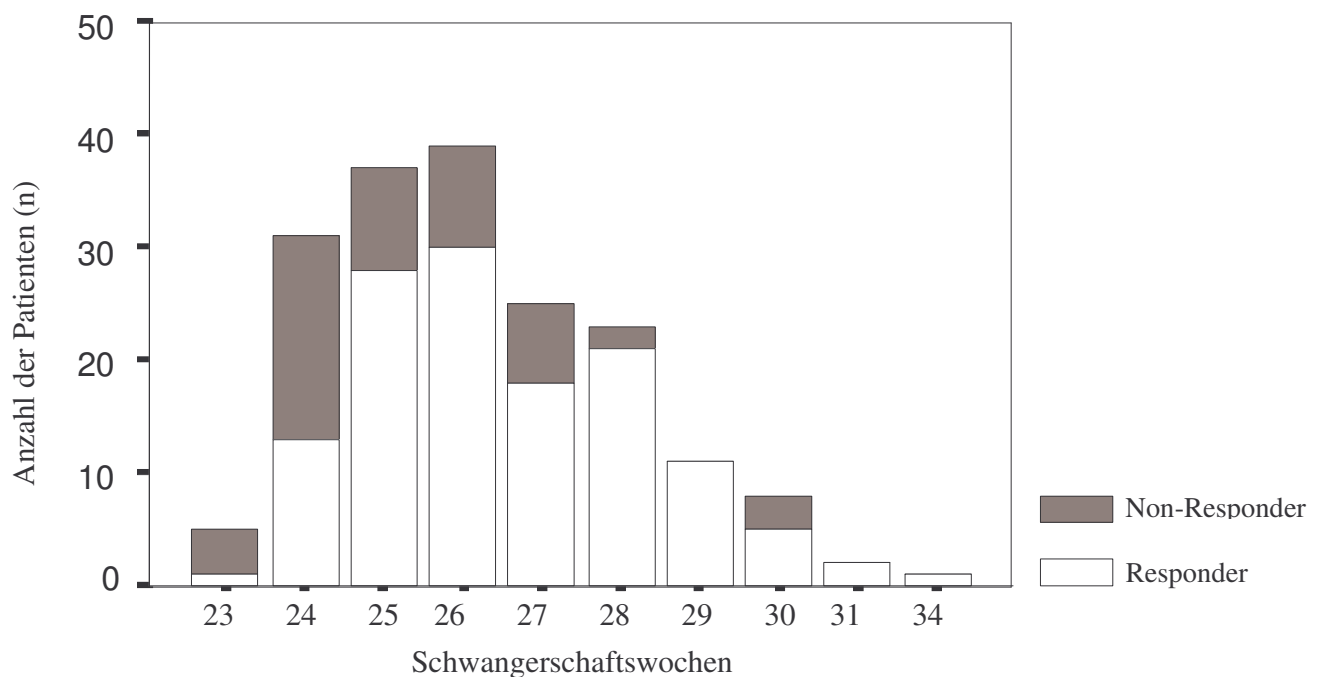
Abbildung 8: Verhältnis von Non-/Respondern in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht.



4.6.2 Gestationsalter

In ähnlichem Maße wie dies beim Geburtsgewicht zu beobachten war, bestand auch bezüglich des Gestationsalters ein deutlicher Unterschied zwischen den Respondern und Non-Respondern. Die Responder sind mit einem medianen Alter von 26,3 SSW bei Geburt über eine Woche älter als die Non-Responder (25,1 SSW). Bei der logistischen Regression wurde jedoch wegen der starken Korrelation zum Geburtsgewicht auf eine Einbeziehung dieser Werte verzichtet. Das Verhältnis von Respondern und Non-Respondern in Abhängigkeit vom Gestationsalter wird in **Abbildung 9** dargestellt. Während in der 24. SSW die Non-Responder noch einen Anteil von über 50% ausmachen, verändert sich dieses Verhältnis bei steigendem Gestationsalter deutlich zugunsten der Responder. Mehr als 90% der Kinder mit einem GA von über 28 SSW sprachen auf die medikamentöse Therapie an. Trotzdem gab es in der 30. SSW 3 von 8 Kindern (38%), die zusätzlich ligiert werden mussten. 2 dieser Kinder stammen aus der Indometacin-, das dritte aus der Ibuprofengruppe.

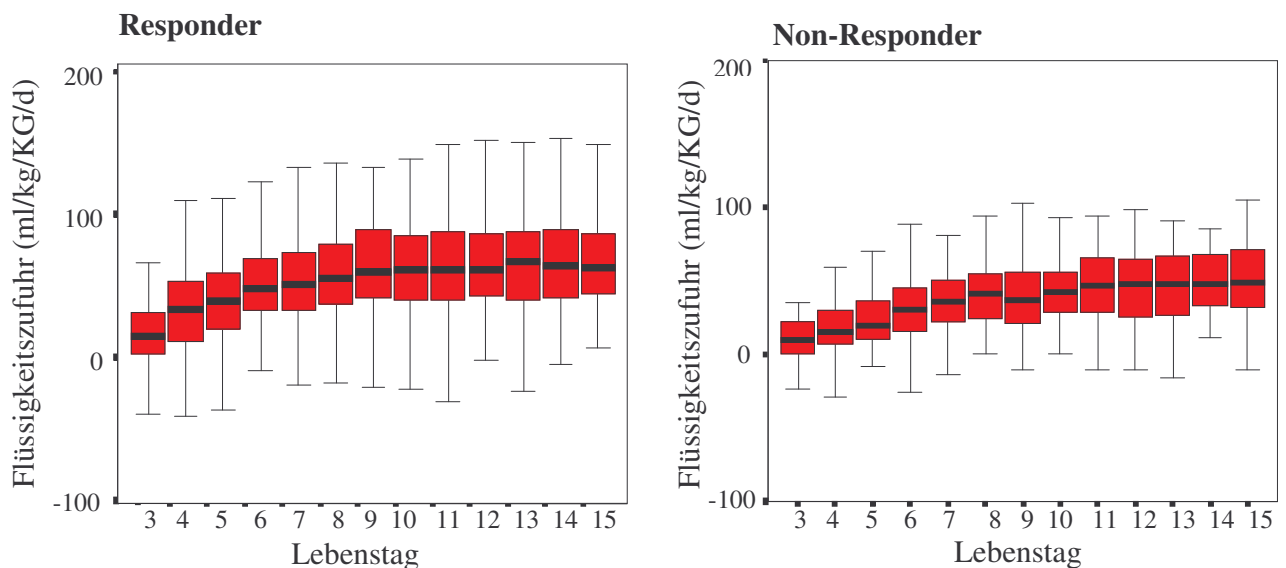
Abbildung 9: Darstellung des Verhältnisses von Non-Respondern und Respondern in Abhängigkeit vom Gestationsalter.



4.6.3 Flüssigkeitsrestriktion

Eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr ist mit einer Verzögerung des PDA-Verschlusses sowie häufigeren Wiedereröffnungen assoziiert. Eine Gegenüberstellung der Flüssigkeitseinfuhr im Verlauf der Lebenstage 3 bis 15 aller Responder und Non-Responder ist in **Abbildung 10** dargestellt. Daraus ergibt sich, dass beide Gruppen eine vergleichbare Flüssigkeitsmenge erhielten. Somit stand das Ansprechen auf die Therapie nicht in Zusammenhang mit einem unterschiedlichen Flüssigkeitsregime.

Abbildung 10: Vergleich der Flüssigkeitszufuhr zwischen Respondern und Non-Respondern.



4.6.4 Verlaufparameter

Klinisches Profil vor Intervention

Im Vergleich zu der gesamten Studienpopulation handelt es sich bei den Respondern bereits vor Intervention um die stabileren Kinder (**Tabelle 12**). Dies wird deutlich am höheren CRIB-Score, höheren FiO_2 -Bedarf und schwereren RDS-Grad der Non-Responder vor Ductusintervention. Interessanterweise gibt es bezüglich des Ductusdurchmessers vor Therapiebeginn keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Neben den beiden Hauptgruppen ist im rechten Anteil der Tabelle die gesamte Studienpopulation zusammengefasst. Zur Erfassung signifikanter Unterschiede

zwischen den Respondern und Non-Respondern diente der Mann-Whitney-Test, lediglich zur Berechnung der RDS- Erkrankungen wurden Kreuztabellen und der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewendet. Resultate wurden dann als statistisch signifikant eingestuft, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% lag ($p < 0,05$). Dies trifft zu für das Geburtsgewicht, das Gestationsalter, den CRIB-Score und den Grad der RDS-Erkrankung. Statistisch nicht signifikant sind die Parameter maximaler FiO_2 sowie PDA-Durchmesser vor Therapiebeginn.

Tabelle 12: Klinisches Profil vor Behandlung bei Respondern und Non-Respondern.

Kriterien	Indometacingruppe		Ibuprofengruppe		Gesamte Studienpopulation		
	R	NR	R	NR	R	NR	-
Anzahl, n	65	24	63	30	128	54	P-Wert
GG, g	865 (465/1490)	780 (465/1220)	975 (530/1490)	755 (532/1125)	880 (465/1490)	760 (465/1200)	0,001
GA, SSW	26 (24,0/31,0)	25,1 (23,6/30,6)	26,4 (23,0/34,5)	25,3 (23,4/30,2)	26,3 (23,0/34,5)	25,1 (23,4/30,6)	0,001
CRIB score	5,5 (0/13)	7 (1/15)	5 (1/12)	7 (1/15)	5 (0/13)	7 (1/15)	0,005
Max. FiO_2	0,50 (0,21/1,0)	0,70 (0,21/1,0)	0,43 (0,21/1,0)	0,52 (0,21/1,0)	0,45 (0,21/1,0)	0,60 (0,21/1,0)	0,137
RDS-Grad	2 (0/4)	3 (0/4)	2 (0/4)	3 (0/4)	2 (0/4)	3 (0/4)	0,017
PDA-Durchmesser, mm	2,5 (1/4,5)	2,5 (2/3,5)	2,5 (1/5)	2,6 (1/4,3)	2,5 (1/6)	2,6 (1/4,3)	0,533

Die Werte sind in Median (range) angegeben

Therapieregime

Bezüglich des Alters bei Beginn der medikamentösen Ductustherapie unterschieden sich die Gruppen der Responder und Non-Responder nicht voneinander. Eine Gegenüberstellung (Tabelle 13) hinsichtlich der Therapiedauer zeigte, dass der Therapieerfolg der Responder sich zumeist bereits nach dem ersten Zyklus einstellte (82%) und nach einem zweiten oder mehr Zyklen lediglich noch 18% mit einem Ductusverschluss reagierten.

Tabelle 13: Therapieregime bei Respondern und Non-Respondern

Kriterien	Indometacingruppe		Ibuprofengruppe		Gesamte Studienpopulation	
	R (n = 65)	NR (n = 24)	R (n = 63)	NR (n = 30)	R (n = 128)	NR (n = 54)
Anzahl, n	R (n = 65)	NR (n = 24)	R (n = 63)	NR (n = 30)	R (n = 128)	NR (n = 54)
Alter bei Intervention	4 (2/19)	4 (2/11)	3 (1/27)	3 (1/32)	4 (1/27)	3,5 (1/32)
ein Zyklus, n (%)	56 (86%)	20 (83%)	51 (81%)	6 (20%)	105 (82%)	28 (42%)
mehr als ein Zyklus, n (%)	9 (14%)	4 (17%)	14 (22%)	22 (73%)	23 (18%)	26 (58%)

Werte angegeben als Median (range), sofern nicht anders gekennzeichnet

Klinisches Profil im Verlauf

Die Dauer, während der ein hämodynamisch relevanter PDA bestand, betrug bei den Non-Respondern der Indometacingruppe im Median 3 Tage mehr und bei den Non-Respondern der Ibuprofengruppe 7 Tage mehr als bei den Respondern der jeweiligen Gruppe. Die erfassten Beatmungsparameter fallen bei den Non-Respondern signifikant schlechter aus ($p < 0,05$) als bei den Respondern (**Tabelle 14**). Noch am 28. LT bedurften alle der bis zu diesem Zeitpunkt überlebenden Non-Responder ($n=49$) zusätzlichen Sauerstoff, während dies lediglich für die Hälfte der Responder zu diesem Zeitpunkt zutraf. Auch nach Erreichen eines chronologischen Alters von 36 Wochen war der Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff innerhalb der Non-Responder mit nahezu 60% gegenüber 20% der Responder noch stark erhöht.

Bezüglich der Komplikationsparameter $IVH \geq 2^\circ$, PVL und NEC unterscheiden sich die Gruppen nicht. Zum Auftreten einer ROP hingegen kam es signifikant häufiger bei den Non-Respondern.

Während ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Zeitpunktes besteht, an welchem die Kinder ihr Geburtsgewicht wiedererlangten, fand bis zum Erreichen des zweifachen Geburtsgewichts eine Angleichung beider Gruppen statt. Ebenfalls kein Unterschied besteht hinsichtlich des Erreichens einer vollständig enteralen Nahrungszufuhr. Die Non-Responder wurden im Median 3 Wochen später entlassen als die Responder.

Tabelle 14: Klinisches Profil während der Behandlung bei Respondern und Non-Respondern

Kriterien	Indometacingruppe		Ibuprofengruppe		Gesamte Studienpopulation		
	R (n = 65)	NR (n = 24)	R (n = 63)	NR (n = 30)	R (n = 128)	NR (n = 54)	p- Wert
Anzahl, n							
PDA-Dauer, Tage	4 (1/16)	7 (3/19)	3 (2/69)	10 (4/25)	4 (1/69)	8 (3/25)	0,001
Beatmung nach Intervention (Tage)*	1,5 (0/38)	5,5 (1/27)	0 (0/97)	6 (0/53)	0 (0/97)	6 (0/53)	0,001
Reduktion zusätzl. O ₂ -Bedarf ≥ 5%	17 (26%)	3 (13%)	15 (24%)	8 (27%)	32 (25%)	11 (20%)	0,572
Beatmungsdauer gesamt, Tage	8 (0/46)	17 (10/50)	4 (0/110)	19 (6/67)	4 (0/110)	19 (6/67)	0,001
CPAP-Unterstützung, Tage	19 (0/41)	30 (2/75)	5 (0/38)	18 (0/63)	18 (0/41)	24 (0/75)	0,004
Zusätzlicher O ₂ -Bedarf, Tage	30 (0/114)	82 (15/209)	21 (0/106)	74 (7/173)	23 (0/114)	79 (7/209)	0,001
Zusätzlicher O ₂ -Bedarf 28. LT	33 (53%)	21 (100%)	31 (49%)	28 (100%)	64 (50%)	49 (100%)	0,001
Zusätzlicher O ₂ -Bedarf 36. Woche	16 (26%)	15 (71%)	11 (18%)	16 (53%)	27 (21%)	31 (63%)	0,001
Vollständig oral ernährt, LT	29 (11/72)	41 (27/126)	23 (10/69)	27 (17/65)	26 (19/72)	33 (17/126)	0,005
Geburtsgewicht wiedererlangt, LT	11 (1/27)	11 (3/22)	13 (1/26)	7 (1/18)	12 (1/27)	9 (1/22)	0,003
Geburtsgewicht verdoppelt, LT	64 (20/85)	71 (43/98)	63 (52/98)	63 (47/87)	63 (20/98)	66 (43/98)	0,434
IVH ≥ 2°	10 (16%)	4 (17%)	12 (19%)	6 (20%)	22 (17%)	10 (19%)	0,804
PVL	4 (4%)	3 (13%)	4 (6%)	2 (7%)	8 (6%)	5 (9%)	0,572
ROP	18 (28%)	14 (58%)	5 (8%)	11 (37%)	23 (18%)	25 (46%)	0,001
NEC	6 (9%)	4 (17%)	10 (16%)	1 (3%)	16 (13%)	5 (9%)	0,410
Hospitalisation, Tage	87 (38/181)	122 (20/207)	75 (38/110)	105 (20/174)	80 (38/181)	109 (20/207)	0,001
Überlebende	60 (94%)	20 (83%)	60 (95%)	25 (83%)	119 (93%)	45 (83%)	0,47

Die Werte sind in Median (range) bzw. Anzahl (Prozent) angegeben *Die Angabe bezieht sich auf die Beatmungsdauer nach Beendigung der medikamentösen Therapie bzw. nach der Ligatur

Neurologisches Langzeitergebnis

Beim Vergleich der Sterberaten von Respondern (R) und Non-Respondern (NR) innerhalb der ersten 2 Lebensjahre zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Responder (R:7% vs. NR:24%). Die folgende Aufstellung (**Tabelle 15**) bezieht sich auf die Kinder mit vollständigem Follow-up (R:90% vs. NR:78%). Dabei zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen lediglich beim EMPP- sowie beim Griffiths' EQ-Test im Lebensalter von 12 Monaten. Die Gruppe der Non-Responder weist besonders in Bezug auf EMPP-Werte von > 4 eine erhöhte Rate auf (R:11% vs. NR:28%). Bei den Untersuchungen nach 20 Monaten (Griffiths' EQ) sowie nach 24 Monaten (Bayley-Test und freies Laufen) sind keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

Tabelle 15: neurologisches Langzeitergebnis bei Respondern (R) und Non-Respondern (NR) der gesamten Studienpopulation

	R (n=128)	NR (n=54)	P-Wert
Tod innerhalb von 24 Monaten, n (%)	9 (7%)	13 (24%)	0.003
Kinder mit Follow-up, n (%)	119 (93%)	41 (76%)	-
Komplettes Follow-up, n (%)	107 (90%)	32 (78%)	n.s.
Hörschwelle \geq 35dB, n (%)	25 (23%)	6 (19%)	n.s.
EMPP 12 Monate > 4, n (%)	12 (11%)	9 (28%)	0.03
Griffiths' EQ 12 Monate	96 (90/102)	90 (89/96)	0.002
Griffiths' EQ 20 Monate	92 (84/100)	93 (90/97)	n.s.
Bayley MDI 24 Monate	90 (70/98)	80 (56/88)	n.s.
Griffiths' EQ 20 Monate < 88 oder Bayley MDI 24 Monate < 70, n (%)	30 (28%)	7 (22%)	n.s.
Freies Laufen 24 Monate, n (%)	102 (95%)	30 (94%)	n.s.

Werte beziehen sich ausschließlich auf Kinder mit kompletten Follow-up Daten. Sie sind angegeben als Median (range), sofern nicht anders gekennzeichnet. n.s. = nicht signifikant.