

## 5 Diskussion

### Prävalenz

Der PDA ist das häufigste kardiale Problem Frühgeborener (Overmeire 2005). Besonders häufig betroffen sind Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g (VLBW) und einem Gestationsalter von weniger als 28 SSW, hier liegt die Prävalenz am 3. LT bei über 70% (Evans 1993, Reller 1993, Obladen 2005). Die Prävalenz eines PDA in der Population von 617 VLBW-Kindern, die während des Zeitraums von 6 Jahren zwischen Februar 1998 und Dezember 2003 in der Klinik für Neonatologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum stationär behandelt wurden, betrug 30%. In der vorliegenden Arbeit wird im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung der Verlauf von 182 VLBW-Kindern verglichen, die aufgrund eines als hämodynamisch relevant eingestuften PDA eine medikamentöse Therapie mit Indometacin oder Ibuprofen erhielten.

Da es sich um einen historischen Vergleich zweier Gruppen handelt, habe ich nach statistischer Beratung (s. Anhang) bewusst auf das Berechnen einer univariaten Statistik verzichtet.

### Klinisches Profil

Die Indometacingruppe (n=89) und die Ibuprofengruppe (n=93) unterschieden sich zu Beginn der Therapie nur geringfügig im klinischen Profil. In der Indometacingruppe wurde die Therapie zwar erst am 4. Lebenstag begonnen und damit einen Tag später als in der Ibuprofengruppe, ein Einfluss auf die Effektivität der Behandlung ist hierdurch aber nicht zu erwarten (Merritt 1981, Clyman 1996). Vielmehr liegt der Therapiebeginn in beiden Behandlungsgruppen innerhalb des üblichen Zeitrahmens, in dem der therapeutische Einsatz von Cyclooxygenase-Hemmern zur Ductusintervention begonnen wird (Overmeire 1997, Pezzati 1999, Overmeire 2000, Patel 2000, Lago 2002, Su 2003, Desfrere 2005). Eine Prophylaxe, d.h. ein Einsatz von Cyclooxygenase-Hemmern innerhalb der ersten 24 Lebensstunden, ist bei keinem Kind erfolgt. Die grundlegenden klinischen Parameter wie Geburtsgewicht, Gestationsalter und Lungenreifung waren identisch, ebenso das Auftreten der beiden am häufigsten mit einem PDA assoziierten Erkrankungen RDS und IVH. Die Meinungen bezüglich der Definition eines hämodynamisch relevanten PDA sind uneinheitlich (Mellander 1983, Iyer 1994, Kluckow 1995). Wir legten innerhalb dieser Studie als Kriterien zur Bewertung der Interventionsbedürftigkeit eines PDA einen RI von mehr als 0,84, einen

FiO<sub>2</sub> von mindestens 0,3, eine LA:AO Ratio von mehr als 1,3 sowie einen Ductusdurchmesser von mindestens 1,5 mm zugrunde. Dies entspricht den Ergebnissen neuester umfangreicher Studien. So liegt gemäß Kluckow/Evans bei einem Ductusdurchmesser von  $\geq 1,5$  mm während der ersten 6 Lebensstunden ein interventionsbedürftiger PDA vor. Danach ist es ab dieser Größe unwahrscheinlich, dass sich der PDA im Verlauf spontan verschließt (Kluckow 1995). Dieses Kriterium erfüllten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit einem Durchmesser im Median von 2,5 mm über 85% der Kinder beider Gruppen. 2 Kriterien oder mehr wurden in der Indometacingruppe von 79% der Kinder und in der Ibuprofengruppe von 94% der Kinder erfüllt. Der einzige Unterschied vor Therapiebeginn bestand in der LA:AO Ratio, die in der Ibuprofengruppe deutlich häufiger erhöht war. Bei den ansonsten sehr vergleichbaren Gruppendaten könnte die Abweichung dieses hämodynamischen Parameters durch Messungsungenauigkeiten infolge einer Fehlposition des Schallkopfes mit falsch negativen Ergebnissen erklärt werden (Singer 2005).

### **Therapieverlauf und Erfolgsraten**

Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns wird keine kausale Beurteilung der Therapieeffektivität von Indometacin und Ibuprofen vorgenommen, sondern der klinische Verlauf und das Outcome beider Gruppen beschrieben und mit den Ergebnissen prospektiver randomisierter Studien verglichen. Grundsätzlich wird ein Vergleich von Literaturergebnissen dadurch erschwert, dass häufig schon keine klare Definition einer „erfolgreichen Behandlung“ gegeben ist. So haben nur wenige Studien explizit beschrieben, ob damit nur der komplette Verschluss oder auch ein partieller Verschluss ohne hämodynamische Relevanz gemeint ist (Quinn 2002, Lee 2003, Desfrere 2004). Zudem erfolgte in vielen Studien keine echokardiographische Verlaufs- bzw. Erfolgsbeurteilung nach Intervention. Im Gegensatz dazu ist dies die Stärke unserer Population. Entsprechend der Studie von Lee et al. wurden in der vorliegenden Arbeit sowohl der komplette als auch der partielle Verschluss als Therapieerfolg bewertet, wenn dadurch die hämodynamische Situation für den Patienten dauerhaft verbessert wurde. In allen Studien wird die Erfolgsrate nach Abschluss des ersten Zyklus beurteilt, aber es bestehen Unterschiede bezüglich der Einbeziehung von späteren Wiedereröffnungen. Während Wiedereröffnungen in unserer Untersuchung und den meisten Studien (Lago 2002, Lee 2003, Desfrere 2004, Smyth 2004) von der Erfolgsrate abgezogen werden, sind diese bei anderen Studien als initiale Verschlüsse bewertet (Su 2003).

Nach Abschluss des ersten Therapiezyklus beträgt die Erfolgsrate laut Literatur nach Indometacingabe 66-74% und nach Ibuprofengabe 70-76% (Thomas 2005, Overmeire 2000) und liegt damit höher als in unseren Untersuchungsgruppen (Indometacingruppe 63%, Ibuprofengruppe 55%). Dies lässt sich nicht auf eine kürzere Indometacinbehandlung und damit geringere kumulative Indometacindosis zurückführen, da in unserer Studie ein verlängertes Indometacinregime angewandt wurde. In Studien, die ein kurzes mit einem verlängerten Indometacinregime verglichen, zeigten sich keine besseren Verschlussraten, jedoch eine geringere Tendenz zur Wiedereröffnung des PDA (Herrera 2001). Auch diese ließ sich anhand unserer Indometacingruppe nicht beobachten. So betrug die Wiedereröffnungsrate nach dem 1. Zyklus Indometacin 25%. Das Ibuprofenregime entsprach der allgemein verwendeten Standarddosierung. Ein wesentlicher Unterschied zu den vorgenannten Arbeiten, der einen erheblichen Einfluss auf die Erfolgsrate der Therapie besitzt, besteht im mittleren Gestationsalter der Kinder. Auch in den prospektiven Studien, die ausschließlich VLBW-Kinder untersucht haben, liegt das mittlere GA mit 27,4–29,3 SSW deutlich über dem unserer Studienpopulation (Cotton 1978, Overmeire 1997, Lago 2002, Shaffer 2002, Lee 2003, Su 2003, Smyth 2004). Einzig Patel et al. vergleichen ähnlich unreife Kinder (n=33) mit einem mittleren Gestationsalter von 26 Wochen. Die Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Gestationsalter ist vielfach nachgewiesen (Narayanan 2000, Overmeire 2000, Quinn 2002) und die niedrige Erfolgsrate in unserer Studienpopulation lässt sich durch das geringere Gestationsalter hinreichend erklären. Innerhalb unserer Studiengruppe liegt die Erfolgsrate bei reiferen Kindern (> 27,0 SSW) deutlich höher und beträgt für die Indometacingruppe 90% und für die Ibuprofengruppe 87%. Die Erfolgsrate der Kinder mit einem GA von weniger als 27 SSW liegt dagegen nur bei 65% und 58%. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien mit der gleichen Unterteilung hinsichtlich des GA (81% vs. 60%) (Gersony 1983, Hammermann 1995). Eine mögliche Erklärung hierfür liefern erste Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen, wonach am sehr unreifen Ductusgewebe vor allem die Hemmung der erweiternden Wirkung von NO eine entscheidende Rolle zu spielen scheint. Wohingegen die Hemmung der Cyclooxygenase-Produktion erst mit zunehmendem Reifealter an Einfluss für den Ductusverschluss gewinnt (Momma 1999, Seidner 2001, Wright 2001).

Bei ausbleibendem Behandlungserfolg wurde als Folgebehandlung entweder ein 2. Zyklus oder eine operative Ligatur durchgeführt. Letzteres geschah in der Indometacingruppe in 23% der Fälle und damit häufiger als in der Ibuprofengruppe mit 7%. Die Gründe für die häufigere Entscheidung zur operativen Folgebehandlung nach erfolglosem 1. Indometacinzyklus sind einerseits in der höheren

Rate infektbedingter Wiedereröffnungen zu sehen. Andererseits ließ das nach erfolglosem 1. Indometacinzyklus aufgrund des prolongierten Therapieregimes fortgeschrittene Lebensalter der Patienten keine hohen Erfolgsraten eines 2. Indometacinzyklus erwarten. Ansonsten erfolgte die Entscheidung zur Ligatur häufig vor dem Hintergrund eines „schlechten klinischen Zustandes“ nach dem Ermessen des behandelnden Arztes. Im Falle der weiteren medikamentösen Behandlung durch einen 2. Zyklus Cyclooxygenase-Hemmern lag die Verschlussrate bei Indometacin in ähnlicher Höhe (62%) wie beim 1. Zyklus, während bei Ibuprofen nur 33% auf die Behandlung ansprachen. Dieser Unterschied spiegelt die Tatsache wider, dass in der Ibuprofengruppe auch sehr kranke Kinder einen 2. Zyklus erhielten, während diese Kinder in der Indometacingruppe größtenteils bereits nach dem 1. Zyklus operiert wurden. Gerade bei diesen sehr unreifen, untergewichtigen und kranken Kindern sprach aber die medikamentöse Behandlung weniger an, vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien (Obeyesekere 1980, Overmeire 2000, Overmeire 2005).

Die gesamte Erfolgsrate nach Beendigung der Behandlung liegt bei 73% in der Indometacingruppe und bei 68% in der Ibuprofengruppe. Ebenso ähnelten sich die Gewichtsentwicklung der Kinder sowie die Dauer der Hospitalisation. Eine unterschiedliche Effektivität der medikamentösen Behandlungsformen lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten, was den Ergebnissen prospektiver Studien entspricht (Patel 1995, Mosca 1997, Overmeire 1997, Pezzati 1999, Overmeire 2000, Lago 2002, Su 2003).

### **Komplikationen**

Nebenwirkungen und Komplikationen traten in der Indometacingruppe wie in der Ibuprofengruppe mit ähnlicher Häufigkeit (23% vs. 20%) auf, entgegen der Beschreibung in vielen Studien (Ohlsson 2003, Thomas 2005, Overmeire 2005). Die häufigste Nebenwirkung in beiden Gruppen war die Thrombozytopenie (11% vs. 9%). In den meisten Fällen bestand dabei ein klarer zeitlicher Zusammenhang zu einer manifesten Infektion (8 von 10 Kindern der Indometacingruppe, 3 von 8 Kindern der Ibuprofengruppe). Eine höhergradige IVH trat in beiden Gruppen bei 8% der Patienten auf, 3% bzw. 5% lagen in zeitlichem Zusammenhang zur medikamentösen Therapie.

Die Berechnung der Diurese beider Gruppen während des ersten Therapietages im Vergleich zum Vortag ergab deutliche Unterschiede. Während die Diurese innerhalb der Ibuprofengruppe kontinuierlich anstieg (6%), zeigte sich in der Indometacingruppe eine Diuresesenkung von 19%. Eine Erholung bis hin zum Ausgangswert erfolgte aber noch während des weiteren

Therapieverlaufs. Diese Entwicklung entspricht den Ergebnissen randomisierter Studien, welche bis zum 4. Tag der Indometacintherapie einen signifikanten Abfall der Diurese zeigten (Overmeire 1997). Insgesamt war die Nierenfunktion in beiden Gruppen aber kaum eingeschränkt. Eine Erhöhung des Kreatininwertes trat in den Gruppen jeweils bei 3% der Kinder auf. Eine Oligurie wurde unter der Indometacintherapie lediglich in 2% der Fälle beobachtet, unter Ibuprofen dagegen überhaupt nicht. Diese Werte liegen, insbesondere im Fall von Indometacin, deutlich unterhalb vieler Literaturangaben (15-80% Oligurie nach Indometacin und 1-7% Oligurie nach Ibuprofen: Overmeire 1997, Pezzati 1999, Lago 2002, Su 2003). Andere Studien, in denen wie in unserer Klinik ein verlängertes Indometacinregime angewandt wurde, wiesen dagegen ebenfalls mäßige renale Nebenwirkungen auf (Hammermann 1990, Lee 2001, Herrera 2005). Ein Grund für die geringe Häufigkeit von Oligurien mag das niedrige Gestationsalter der untersuchten Kinder sein, das mit einer interindividuell veränderten Pharmakokinetik und -dynamik einhergehen kann (Aranda 1997, Overmeire 2001, Shaffer 2002, Desfrere 2005, Overmeire 2005).

Eine BPD, definiert als O<sub>2</sub>-Abhängigkeit am 28. LT, trat in unserer Studie in der Indometacin- und Ibuprofengruppe gleich häufig auf (65% vs. 66%), während in zwei vergleichbaren Studien ein signifikanter Anstieg der BPD-Inzidenz nach Ibuprofen beobachtet wurde (Overmeire 1997, Overmeire 2000). Dies sollte jedoch kritisch betrachtet werden, da beide Studien vom gleichen Autor durchgeführt wurden und dieses Ergebnis von keiner weiteren Studie gestützt wird. Zudem ist die BPD-Diagnose nach der Definition von Bancalari (1979) aufgrund des frühen Untersuchungszeitpunkts nur eingeschränkt möglich (Thomas 2005). Nach der Definition von Shennan (1988), welche eine O<sub>2</sub>-Abhängigkeit in der 36. Woche voraussetzt, ist in unserer Studienpopulation sogar eine geringe Erhöhung der BPD-Inzidenz in der Indometacingruppe im Vergleich zur Ibuprofengruppe zu beobachten (37% vs. 31%).

Die Autoren einiger Studien assoziierten eine Indometacinbehandlung mit der Entwicklung einer NEC (Grosfeld 1996, Fujii 2002), jedoch konnte bislang kein kausaler Zusammenhang bewiesen werden (Obladen 2005). So wurde in einer kürzlich veröffentlichten Studie nachgewiesen, dass zwar ein PDA ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer NEC ist, eine Indometacinbehandlung aber nicht zu einer signifikanten Risikoerhöhung führt (Dollberg 2005). Dem entsprechend kam es auch in dieser Studie während der Behandlung mit Indometacin, verglichen mit der Ibuprofenbehandlung, nicht zu einer signifikanten Inzidenzerhöhung (5% vs.

2%). Betrachtet man den gesamten klinischen Verlauf, ergeben sich für beide Gruppen gleiche NEC-Raten (11% vs. 12%).

Die Rate der Komplikationen, welche im Rahmen eines operativen Ductusverschlusses eintraten, betragen 21% in der Indometacingruppe und 36% in der Ibuprofengruppe. Insbesondere das häufige Auftreten von Pneumothoraces zeigt, dass eine Ligatur keine gefahrlose Alternative zur medikamentösen Ductusbehandlung darstellt. In der Indometacingruppe sind 9 Kinder (10%) während des Studienzeitraums verstorben, in der Ibuprofengruppe 8 Kinder (9%). Dies entspricht einer Überlebensrate von 90% bzw. 91% und unterscheidet sich damit nicht von der mittleren Überlebensrate von 92% bei der Gesamtheit aller Kinder dieses Gestationsalters (Baud 1998).

### **Neurologisches Langzeitergebnis**

Bisher gibt es kaum Ergebnisse zum neurologischen Langzeitergebnis nach einer Ductusintervention mit Cyclooxygenaseinhibitoren. Lediglich in einer Studie von Schmidt et al. wurde die neurologische Entwicklung von 1202 ELBW-Kindern nach prophylaktischer Indometacingabe untersucht (Schmidt 2001). Entsprechende Untersuchungen nach einer Ductusintervention mit Ibuprofen existieren nicht. Diese Studie vergleicht somit erstmalig zwei Populationen bezüglich des neurologischen Langzeitoutcomes nach Ductusintervention mit Indometacin und Ibuprofen.

Die in dieser Studie erhobenen Untersuchungsergebnisse zeigen im korrigierten Alter von 12 Monaten im Median keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die anhand des Griffith-Score ermittelten Werte, welche eine umfassende Bewertung sowohl motorischer als auch sensorischer und persönlich-sozialer Fähigkeiten beinhalten, liegen in beiden Gruppen im Median innerhalb der Norm (Griffiths EQ: 92 in der Indometacingruppe vs. 95 in der Ibuprofengruppe, Normbereich: 85-115). Auch die Ergebnisse der speziell die motorische Entwicklung beurteilenden EMPP-Untersuchung lassen kaum Unterschiede zwischen den Gruppen nach Indometacin- und Ibuprofenbehandlung erkennen. Nach Morgan et al. besteht für Ergebnisse von mindestens 3-4 Punkten ein positiv prädiktiver Wert von 91% bezüglich der Entwicklung einer Zerebralparese (CP). Unter Berücksichtigung dieses cut-offs läge in unserer Studie ein erhöhtes Risiko somit für 29% der Indometacingruppe bzw. 32% der Ibuprofengruppe vor. Die Inzidenz einer CP in unserer Studienpopulation wäre deutlich höher als diejenige von Kindern gleichen Alters und Gewichts ohne sonographische Auffälligkeiten (Inzidenz: 13%) (Pinto-Martin 1995). Andererseits stellen

Punktwerte zwischen 3 und 4 lediglich Grenzwerte dar und müssen somit vorsichtig bewertet werden. So bestätigte sich in einer Studie von Sanghavi et al. zwar die hohe Sensitivität und Spezifität dieser Grenze, jedoch zeigte sich eine starke Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der Vorerkrankungsrate der jeweiligen Population. Es ergab sich im Gegensatz zu Morgans Studie in einer unselektierten Population ein positiv prädiktiver Wert von lediglich 7%. Ein durch Studien nachgewiesener und international anerkannter cut-off konnte somit bisher nicht definiert werden. Im Rahmen unserer Studie wurden Ergebnisse ab einem Punktwert von über 4 als prädiktiv für das Bestehen motorischer Beeinträchtigungen gewertet. Die Rate der Kinder mit einem EMPP-Ergebnis von über 4 Punkten ist in beiden Gruppen unserer Studienpopulation vergleichbar (16% der Indometacingruppe vs. 13% der Ibuprofengruppe) und entspricht der allgemein erwarteten Inzidenz. Im Langzeitvergleich zeigt sich nun, dass die 3 Kinder der Indometacingruppe (4%) sowie die 2 Kinder der Ibuprofengruppe (3%), welche im Follow-up nach 2 Jahren nicht frei laufen konnten, tatsächlich hohe EMPP-Werte von mehr als 4 Punkten aufweisen. Auch bei den übrigen 8 bzw. 7 Kindern mit EMPP-Werten von über 4 zeigen sich nach 2 Jahren motorischen Einschränkungen, jedoch sind diese auf die obere Extremität begrenzt. Diese Kinder sowie alle Kinder mit EMPP-Werten von weniger als 5 Punkten konnten im Alter von 2 Jahren frei laufen. Die tatsächliche CP-Rate unserer Studienpopulation liegt somit deutlich unterhalb der nach Morgan et al. erwarteten Inzidenz mit einem EMPP-Grenzwert von 3-4 Punkten.

Ein Unterschied zwischen den Gruppen besteht jedoch hinsichtlich der Rate derjenigen Kinder mit schweren Entwicklungsverzögerungen anhand des Griffith-Score ( $EQ < 88$ ) und der Bayley-Skala ( $< 70$ ), welche neben der Motorik auch die kognitive und soziale Sprache sowie das soziale Verhalten bewerten. Danach beträgt die Rate innerhalb der Indometacingruppe 31% gegenüber 25% innerhalb der Ibuprofengruppe. Eine mögliche Ursache für diese Differenz könnte die nach Indometacingabe beeinträchtigte cerebrale Durchblutung und dadurch reduzierte cerebrale Sauerstoffversorgung sein (Edwards 1990, Ohlsson 2000). In der Studie von Schmidt et al. erhoffte man sich durch die Senkung der Rate schwerer IVH und PVL nach prophylaktischer Gabe einen Ausgleich der negativen Folgen der cerebralen Minderversorgung und somit verbesserte Langzeitergebnisse. Dies konnte jedoch nicht bestätigt werden (Schmidt 2001). Die therapeutische Indometacin- oder Ibuprofengabe, welche in unserer Studie verwendet wurde, ist hingegen nicht mit einer Senkung dieser Komplikationen assoziiert. Die Rate schwerer IVH und PVL ist aber in der Indometacin- und Ibuprofengruppe gleich. Es besteht insbesondere kein Unterschied bezüglich der

Häufigkeit dieser Komplikationen innerhalb der schwer beeinträchtigten Kinder (Griffiths EQ <88); bei jeweils nur einem Kind beider Gruppen wurde im klinischen Verlauf eine IVH  $\geq$  III° oder PVL nachgewiesen. Weitere neonatale Erkrankungen, welche stark mit dem Auftreten entwicklungsneurologischer Beeinträchtigungen assoziiert sind, sind BPD und ROP (Singer 1997, Schmidt 2003). Von allen untersuchten Parametern wurde im Zusammenhang eines verminderten Langzeitergebnisses lediglich eine BPD vermehrt festgestellt (Indometacin:7, Ibuprofen:4 Kinder). Insgesamt war aber die BPD-Rate, ebenso wie die Rate der anderen Komplikationen, in beiden Gruppen gleich. Somit scheint der Einfluss dieser Erkrankungen mit negativer Beeinträchtigung des neurologischen Langzeitergebnisses nicht ursächlich für das in unserer Studie tendenziell günstigere Ergebnis nach Ibuprofengabe. Eine weitere Ursache dieser Tendenz könnte der unterschiedliche Einfluss beider Medikamente auf die cerebrale Autoregulation sein. Während nach Ibuprofengabe eine Verbesserung dieser Funktion und somit ein Schutz vor organischem Schaden bei Minderperfusion beobachtet wurde, sank die cerebrale Kompensationsfähigkeit nach Indometacingabe (Leffler 1985, Chemtob 1990, Chemtob 1991, Mosca 1997, Ohlsson 2000, Patel 2000). Zu dieser Problematik existieren bisher jedoch ausschließlich Tierstudien. Insgesamt sind die Langzeitergebnisse beider Gruppen sehr ausgeglichen, 97% der Kinder beider Gruppen können im Alter von 2 Jahren frei laufen, 81% (Indometacin) bzw. 84% (Ibuprofen) ohne erkennbare Einschränkungen. Die beschriebenen Ungleichmäßigkeiten betreffen lediglich eine sehr geringe Anzahl von Kindern. So wäre für die Darstellung eines signifikanten Unterschiedes der Anzahl schwer beeinträchtigter Kinder in unserer Studie eine Fallzahl von 180 Kindern pro Gruppe erforderlich.

### **Responder und Non-Responder**

Aufgrund der sehr großen Ähnlichkeit zwischen der Indometacingruppe und der Ibuprofengruppe hinsichtlich des klinischen Profils vor Intervention, der Indikationsstellung zur Intervention (anhand übereinstimmender Kriterien), wie im klinischen Verlauf wurden beide Gruppen zusammengefasst. Anhand der logistischen Regression wurden verschiedene Parameter bezüglich ihrer Diskriminierung zwischen Respondern und Non-Respondern untersucht. Die deutlichsten Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern bestanden bei Gestationsalter und Geburtsgewicht. Die Responder sind im Median über eine Woche reifer und mehr als 100g schwerer als die Non-Responder. In einem Großteil der Literatur wird ausschließlich die Abhängigkeit des



Therapieerfolges vom Gestationsalter beschrieben (Overmeire 2000, Quinn 2000, Overmeire 2005), das Geburtsgewicht wurde nur selten als eigenständiger Parameter untersucht (Shaffer 2002). Bei der vorliegenden Arbeit wurde mittels logistischer Regression ein isolierter Einfluss des Geburtsgewichts auf die Verschlussrate nachgewiesen. Dies entspricht der allgemeinen Erfahrung, dass ELBW-Kinder (<1000g) kaum auf eine Therapie mit Cyclooxygenase-Hemmern (Overmeire 2005) ansprechen. Dieser Effekt wurde zum Teil auf die hohe Schwankungsbreite in der Plasmakonzentration zurückgeführt und konnte durch eine Dosisanpassung kompensiert werden (Shaffer 2002). Erste Untersuchungen mit einem erhöhten Dosisregime (20-10-10 mg/kg/KG Ibuprofen) zeigten höhere Erfolgsraten bei sehr unreifen Frühgeborenen (Desfrere 2005). Jedoch wurde nur eine sehr geringe Patientenzahl in die Studie einbezogen, so dass die Daten für eine Therapieempfehlung nicht ausreichen. Weiterhin war auffällig, dass bereits vor Therapiebeginn die späteren Responder die deutlich stabileren Kinder waren. Die Ergebnisse des CRIB-Scores lagen im Median zwei Punkte unter denen der Non-Responder. Insbesondere bestätigte sich ein Unterschied im RDS-Grad (2 vs. 3), der auch in vergleichbaren Studien als aussagekräftiger Vorhersagewert bewertet wurde (Cotton 1987, Clyman 1998, Su 2003). Im Verlauf der Behandlung traten bei Non-Respondern häufiger respiratorische Probleme auf. Deutlichster klinischer Parameter ist die Inzidenz der BPD, die am 28. LT bei allen Non-Respondern bestand gegenüber einer Rate von 50% bei den Respondern. So geht die Mehrzahl der Autoren prospektiver Studien von einer verbesserten Lungenfunktion nach entweder medikamentösem oder operativem Verschluss des PDA aus (Gerhardt 1980, Yeh 1981, Szymankiewicz 2004). Dieser positive Effekt konnte jedoch nicht beobachtet werden, wenn der Ductusverschluss erst nach 2 Wochen erreicht wurde (Carboni 1997). Auch Fowlie et al. beschreiben als einen wesentlichen Grund für eine erhöhte BPD-Inzidenz die Überflutung der Lunge während der ersten 10 Lebenstage (Fowlie 2003). Dies könnte auch eine Ursache für die regelhafte BPD bei den Non-Respondern unserer Studie sein, bei denen der Ductus im Mittel erst am 17. LT operativ verschlossen wurde mit einer medianen PDA-Dauer von 8 Tagen, gegenüber einem medikamentösen Ductusverschluss am 7.-8. LT und einer PDA-Dauer von 4 Tagen bei den Respondern. Eine restriktive Flüssigkeitszufuhr zur Vermeidung übermäßiger Volumenbelastung wurde während des gesamten Studienzeitraums bei allen Kindern durchgeführt. Ebenso zeigt sich im neurologischen Langzeitvergleich ein tendenziell besseres Outcome der Responder: lediglich 11% der Kinder weisen nach 12 Monaten EMPP-Werte von mehr als 4 Punkten auf, wohingegen die Rate der Non-Responder 28% beträgt. Dies wird durch den Griffiths´

EQ nach 12 Monaten bekräftigt (R: 96 vs. NR: 90). Bei der Evaluierung der zugrunde liegenden Ursachen darf aber nicht nur das unterschiedliche Therapieansprechen, es muss auch der Gesundheitsstatus vor Therapiebeginn der Responder und Non-Responder, der für letztere Gruppe schlechter war, berücksichtigt werden. Eine abschließende Aussage über den Einfluss einzelner Faktoren auf das Langzeitoutcome innerhalb dieser retrospektiven Studie ist daher nicht möglich. Die von uns ermittelten Ergebnisse können auf Grund der geringen Patientenzahlen leider nur als richtungsweisend verstanden werden. So wäre, ähnlich wie für einen Outcome-Vergleich nach Indometacin- und Ibuprofentherapie, eine höhere Fallzahl von insgesamt 190 Kindern erforderlich. Differenzen zwischen den beiden Cyclooxygenase-Hemmern ließen sich somit nur durch große, randomisierte Studien mit validierten entwicklungsneurologischen Endpunkten erkennen.