

## 6 Zusammenfassung

Ein persistierender Ductus Arteriosus ist das häufigste kardiale Problem von sehr kleinen Frühgeborenen und kann zu kardiopulmonalem Versagen sowie einer cerebralen, mesenterialen und renalen Minderdurchblutung führen. Hieraus ergeben sich mögliche Komplikationen eines persistierenden Ductus Arteriosus wie die intraventrikuläre Blutung und nekrotisierende Enterokolitis. Die Behandlung erfolgt primär medikamentös mit Cyclooxygenase-Hemmern. Etabliert für diese Indikation ist Indometacin, die Behandlung ist aber mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden. Für Ibuprofen wurde eine vergleichbare Effektivität bei zum Teil geringeren Einschränkungen der Durchblutungssituation nachgeschalteter Organe nachgewiesen. Es fehlen jedoch umfangreiche Vergleichsstudien mit der Hochrisikogruppe der ELBW- und VLBW-Kinder (Geburtsgewicht weniger als 1000g bzw. 1500g), insbesondere gibt es keine Langzeitergebnisse. Die vorliegende Arbeit vergleicht retrospektiv den klinischen Verlauf, die Komplikationen und das neurologische Langzeitergebnis von 182 Kindern (Gestationsalter <35 SSW/Median: 28 SSW, Geburtsgewicht <1500g/Median: 850g) mit Indometacin- oder Ibuprofenbehandlung. Die Verschlussrate betrug in der Indometacingruppe 72% gegenüber 68% in der Ibuprofengruppe und ist mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar. Eine Einteilung abhängig vom Gestationsalter ergab für Kinder mit einem Gestationsalter von weniger als 27 SSW eine Erfolgsrate von 65%, wohingegen die Erfolgsrate bei einem Gestationsalter von mehr als 27 SSW bis zu 90% betrug. Eine Ligatur war erforderlich bei 27% in der Indometacingruppe vs. 30% in der Ibuprofengruppe, 22 Kinder sind im Untersuchungszeitraum verstorben. Im klinischen Verlauf ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der Gewichtsentwicklung und der respiratorischen Parameter. Jedoch unterschieden sich die Indometacin- und Ibuprofengruppe in der Hospitalisationsdauer. Besonders hinsichtlich der Inzidenz der bronchopulmonalen Dysplasie (65% vs. 66%) ergaben sich in dieser Studie keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. So konnten wir einen zuvor von van Overmeire et al. beobachteten Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Ibuprofen und einem vermehrten Auftreten von einer bronchopulmonalen Dysplasie nicht bestätigen. Die Komplikationsrate lag bei 23% in der Indometacingruppe und bei 20% in der Ibuprofengruppe. Die Nierenfunktion war in beiden Gruppen nur geringfügig beeinträchtigt (3%), eine Oligurie trat während der Behandlung bei 2% der Kinder der Indometacingruppe, jedoch bei keinem Patienten der Ibuprofengruppe auf. Diese Werte liegen

insbesondere nach Indometacingabe unter denen der aktuellen Literatur. Die Rate von nekrotisierender Enterokolitis betrug 5% und 2% (Indometacin vs. Ibuprofen). Eine Gegenüberstellung der Kinder, die auf die medikamentöse Therapie ansprachen (Responder), und der ligierten Kinder (Non-Responder) ergab, dass es sich bei den Respondern schon vor Beginn der Therapie um die älteren und gesünderen Kinder handelte (GA: 26,3 vs. 25,1 SSW; GG: 880g vs. 760g; CRIB-Score: 5 vs. 7; RDS-Grad: 2 vs. 3). Neben der Abhängigkeit des Therapieerfolges vom GA konnte in der vorliegenden Arbeit mittels logistischer Regression auch ein isolierter Einfluss des Geburtsgewichts auf die Verschlussrate nachgewiesen werden.

In dieser Studie wurde erstmalig die neurologische Langzeitentwicklung nach Ductusintervention mit Indometacin und Ibuprofen verglichen. Dokumentierte Untersuchungen erfolgten an Hand der Griffith-Scale (6, 12, 20 Monate), des Bayley-Tests (2 Jahre) sowie des Early Motor Pattern Profiles (EMPP) (6, 12 Monate). Nach allen Verfahren ergaben sich im Median keine Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen. So betrug der Griffiths EQ nach 20 Monaten im Median 92 (Indometacin) vs. 94 (Ibuprofen). Es zeigte sich jedoch in der Ibuprofengruppe mit 25% nach 24 Monaten ein tendenziell günstigeres Ergebnis bezüglich des Auftretens schwerer neurologischer Beeinträchtigungen an Hand des Griffith-Scale und des Bayley-Tests (vs. 31% in der Indometacingruppe). Diese Untersuchungen bewerten vorrangig die kognitive und soziale Sprache sowie das soziale Verhalten. Kein Unterschied zeigte sich hingegen bezüglich grober Motorik - 97% der Kinder beider Gruppen konnten im Alter von 2 Jahren frei laufen.

Zusammenfassend wurden im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Indometacin und Ibuprofen bezüglich Verschluss- und Komplikationsrate sowie des Langzeitverlaufs festgestellt. Deutlich wurde jedoch das schlechte Ansprechen der ELBW-Kinder bzw. der Kinder mit einem GA von weniger als 27 SSW auf die medikamentöse Therapie. Insbesondere ein zweiter Rescue-Zyklus war in dieser Patientengruppe selten erfolgreich und führte somit zu einer zeitlichen Verzögerung bis zum operativen Verschluss des Ductus. Diese Verlängerung der PDA-Dauer ist mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert und könnte auch ursächlich für das schlechtere neurologische Langzeitoutcome in dieser Gruppe sein. Zur Optimierung des Therapieerfolgs sollte es daher Ziel zukünftiger prospektiver Studien sein, die Effektivität von Cyclooxygenase-Hemmern speziell für dieses Patientenkollektiv (<27. SSW) zu untersuchen, um gegebenenfalls eine Anpassung der Dosis bzw. des Therapieregimes zu ermöglichen.