

Aus der Klinik für Neonatologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vergleich der Erfolgsrate der Ductustherapie bei Frühgeborenen  
<1500g an zwei Perinatalzentren der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Inken Prühs

aus Berlin

Datum der Promotion: 14. Februar 2014

# INHALT

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	I
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	III
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	IV
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	V
<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1. Entdeckung des Ductus arteriosus Botalli .....	1
1.2. Bedeutung des Ductus arteriosus für den fetalen Kreislauf.....	1
1.3. Embryogenese und postnatale Verschlussmechanismen.....	3
1.4. Der Persistierende Ductus arteriosus (PDA) .....	4
1.4.1. Ursachen .....	4
1.4.2. Auswirkungen auf den Organismus .....	4
1.5. Diagnostik eines PDA .....	5
1.5.1. Klinische Symptome .....	5
1.5.2. Echokardiographie und Dopplersonographie .....	6
1.6. Therapie eines PDA.....	7
1.6.1. Medikamentöse Therapie .....	7
1.6.2. Operativer Verschluss .....	9
1.6.3. Prophylaktische Therapie .....	10
1.7. Nebenwirkungen verschiedener Therapien .....	11
1.7.1. COX-Hemmer .....	11
1.7.2. Operativer Verschluss .....	11
1.8. Langzeit-Outcome nach Ductustherapie.....	12
<b>2. Fragestellung</b> .....	14
<b>3. Methoden</b> .....	16
3.1. Studiendesign .....	16
3.1.1. Kollektiv .....	16
3.1.2. Diagnostik des hämodynamisch signifikanten PDA.....	16
3.1.3. Therapiezyklus .....	17
3.2. Datenerhebung/Datenaufbereitung .....	17
3.3. Datenanalyse und Dateninterpretation .....	22
3.3.1. Statistik.....	23

<b>4. Ergebnisse</b> .....	24
4.1. Populationen .....	24
4.2. Klinisches Profil der Kinder beider Standorte vor COX-Hemmer-Therapie.....	26
4.3. Klinische Verlaufparameter und -beobachtung .....	27
4.4. PDA-Diagnostik und Behandlungskriterien.....	29
4.5. Therapieregime.....	32
4.5.1. Therapieverlauf .....	36
4.6. Therapieergebnisse.....	39
4.7. Komplikationen .....	40
4.7.1. Nebenwirkungen der COX-Hemmer-Therapie .....	40
4.7.2. Komplikationen der sekundären Ligatur .....	42
4.7.3. Todesursachen .....	43
4.8. Vergleich der Responder und Non-Responder beider Standorte.....	43
4.8.1. Klinisches Profil vor PDA-Intervention .....	43
4.8.2. Klinischer Verlauf während der PDA-Intervention und danach .....	46
4.8.3. Therapie des PDA.....	48
4.9. Einfluss von Ibuprofen auf die totale Bilirubinkonzentration.....	49
4.10. Outcome unter der Therapie mit beiden COX-Hemmern.....	50
<b>5. Diskussion</b> .....	52
5.1. Populationen .....	52
5.2. Diagnostik, Therapieregime und Therapieerfolg.....	53
5.3. Behandlung mit zwei COX-Hemmern .....	58
5.4. Responder versus Non-Responder.....	59
5.5. Komplikationen der jeweiligen Therapie und Kurzzeit-Outcome .....	61
5.6. Stärken und Schwächen der Studie.....	65
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	68
<b>7. Abstract</b> .....	70
<b>8. Literaturverzeichnis</b> .....	72
<b>9. Danksagung</b> .....	88
<b>10. Eidesstattliche Erklärung</b> .....	89
<b>11. Lebenslauf</b> .....	90
<b>12. Publikationsliste</b> .....	93

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1:</i> Fetalen Kreislauf .....	2
<i>Abbildung 2:</i> Übersicht zur Häufigkeit eines PDA und seiner Therapie bei 717 VLBW-Kindern am CVK im Zeitraum von 01/04 bis 12/08.....	24
<i>Abbildung 3:</i> Übersicht zur Häufigkeit eines PDA und seiner Therapie bei 382 VLBW-Kindern am CCM im Zeitraum von 01/04 bis 12/08 .....	25
<i>Abbildung 4:</i> Die Diagnosekriterien LA:Ao-Ratio und RI für einen hsPDA .....	31
<i>Abbildung 5:</i> Übersicht zur medikamentösen Therapie und Ligatur nach Misserfolg am CVK und CCM .....	32
<i>Abbildung 6:</i> Abhängigkeit des LT der ersten COX-Hemmer-Gabe (a) und der Dauer der hämodynamischen Signifikanz des PDA (b) vom LT der Diagnose .....	35
<i>Abbildung 7:</i> Flussdiagramm Therapiezyklen CVK.....	36
<i>Abbildung 8:</i> Flussdiagramm Therapiezyklen CCM .....	37
<i>Abbildung 9:</i> Abhängigkeit des Verhältnisses Responder/Non-Responder vom Gestationsalter .....	46

## TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1:</i>	Initiale Charakteristika aller aufgenommenen VLBW-Kinder .....	26
<i>Tabelle 2:</i>	Vergleich klinisches Profil der Therapiegruppen am CVK und CCM vor PDA-Intervention .....	27
<i>Tabelle 3:</i>	Vergleich des klinischen Verlaufs der Therapiegruppen am CVK und CCM, I...	28
<i>Tabelle 4:</i>	Vergleich des klinischen Verlaufs der Therapiegruppen am CVK und CCM, II .	29
<i>Tabelle 5:</i>	Die Diagnosekriterien Durchmesser, FiO <sub>2</sub> und Beatmungsform für einen hsPDA .....	30
<i>Tabelle 6:</i>	Charakteristika der PDA-Intervention .....	34
<i>Tabelle 7:</i>	PDA-Verschlussraten nach jedem Zyklus.....	38
<i>Tabelle 8:</i>	Vergleich der Therapieergebnisse am CVK und CCM.....	40
<i>Tabelle 9:</i>	Komplikationen während der COX-Hemmer-Therapie.....	41
<i>Tabelle 10:</i>	Komplikationen bei sekundärer Ligatur.....	42
<i>Tabelle 11:</i>	Todesursachen während des stationären Aufenthaltes.....	43
<i>Tabelle 12:</i>	Klinisches Profil der Responder und Non-Responder an beiden Standorten vor PDA-Therapie .....	45
<i>Tabelle 13:</i>	Vergleich des klinischen Verlaufs der Responder und Non-Responder, I.....	47
<i>Tabelle 14:</i>	Vergleich des klinischen Verlaufs der Responder und Non-Responder, II .....	48
<i>Tabelle 15:</i>	Unterschiede der PDA-Therapie bei Respondern und Non-Respondern.....	49
<i>Tabelle 16:</i>	Vergleich der Bilirubinkonzentrationen und der Phototherapie .....	50
<i>Tabelle 17:</i>	Therapie mit beiden COX-Hemmern .....	51

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<i>A.</i>	Arteria (Arterie)
<i>AD</i>	Anno Domini
<i>Ao</i>	Aorta
<i>BNP</i>	B-Typ natriuretisches Peptid
<i>BPD</i>	Bronchopulmonale Dysplasie
<i>CCM</i>	Campus Charité Mitte
<i>COX</i>	Cyclooxygenase
<i>CPAP</i>	Continuous Positive Airway Pressure
<i>CRIB</i>	Clinical Risk Index for Babies
<i>CRP</i>	C-reaktives Protein
<i>CVK</i>	Campus Virchow-Klinikum
<i>DA</i>	Ductus arteriosus
<i>DIC</i>	Disseminierte intravasale Gerinnung
<i>DOL</i>	Day of Life
<i>FiO<sub>2</sub></i>	Fraction of inspired oxygen (inspiratorische Sauerstoffkonzentration)
<i>FIP</i>	Fokale intestinale Perforation
<i>GA</i>	Gestationsalter
<i>GG</i>	Geburtsgewicht
<i>hsPDA</i>	Hämodynamisch signifikanter persistierender Ductus arteriosus
<i>Ibu</i>	Ibuprofen
<i>ICR</i>	Interkostalraum
<i>Indo</i>	Indometacin
<i>IVH</i>	Intraventrikuläre Blutung
<i>KG</i>	Körpergewicht
<i>KI</i>	Konfidenzintervall
<i>LA</i>	Linkes Atrium
<i>LT</i>	Lebenstag
<i>max</i>	Maximal
<i>min</i>	Minimal
<i>NApH</i>	Nabelarterien-pH
<i>NEC</i>	Nekrotisierende Enterokolitis

<i>NR</i>	Non-Responder
<i>NSAID</i>	Non-steroidal anti-inflammatory drugs (nichtsteroidale Antiphlogistika)
<i>O<sub>2</sub></i>	Sauerstoff
<i>PDA</i>	Persistierender Ductus arteriosus
<i>PFC</i>	Persistierender fetaler Kreislauf
<i>PFO</i>	Persistierendes Foramen ovale
<i>PG</i>	Prostaglandin
<i>PHT</i>	Persistierende Pulmonale Hypertonie
<i>PT</i>	Phototherapie
<i>PVL</i>	Periventriculäre Leukomalazie
<i>R</i>	Responder
<i>RDS</i>	Respiratory Distress Syndrome (Atemnotsyndrom)
<i>RI</i>	Resistance Index
<i>ROP</i>	Frühgeborenenretinopathie
<i>SCM</i>	Severe Cutaneous Manifestations (Schwere Hautmanifestationen bei Sepsis)
<i>SSW</i>	Schwangerschaftswoche
<i>TBC</i>	Totale Bilirubinkonzentration
<i>TGF-<math>\beta</math></i>	Transforming Growth Factor- $\beta$
<i>THAM</i>	Trishydroxyaminomethan
<i>VEGF</i>	Vascular Endothelial Growth Factor
<i>VLBW</i>	Very Low Birth Weight (< 1500g)
<i>vs.</i>	Versus

## **1. Einleitung**

### **1.1. Entdeckung des Ductus arteriosus Botalli**

In Galens Schriften von 131 A.D. ist erstmalig über das Vorhandensein des Ductus arteriosus Botalli (DA) zu erfahren, auch wenn die Bedeutung dieser Struktur danach weiterhin für lange Zeit unklar blieb (1). Trotzdem trug seine Entdeckung weitestgehend zum Verständnis über den fetalen Blutkreislauf und die Veränderungen im neonatalen Kreislauf bei, die durch Harvey 1628 konstatiert wurden (2). Fälschlicherweise wurde Botallo im 17. Jahrhundert die Entdeckung der Bedeutsamkeit des DA zugesprochen, als dieser sich lediglich über das Vorhandensein des längst bekannten Foramen ovale geäußert hatte (3, 4). Die genaue Untersuchung seines histologischen Aufbaus durch Virchow machte den DA für die weitere Forschung interessant (5). Deren Gegenstand ist heute vor allem die Entschlüsselung derjenigen Vorgänge, die zu seinem Verschluss führen. Die hierdurch gewonnenen Erkenntnisse zur Pathogenese und Pathophysiologie eines persistierenden Ductus sollen Rückschlüsse für eine erfolgreichere Behandlung Frühgeborener ermöglichen. Im Folgenden werden seine Bedeutung und Funktion, assoziierte Pathologien und verschiedene Therapiemöglichkeiten dargestellt.

### **1.2. Bedeutung des Ductus arteriosus für den fetalen Kreislauf**

Der fetale Blutkreislauf unterscheidet sich vom neonatalen durch Strukturen, die die Versorgung des Kindes mit sauerstoffreichem Blut aus dem mütterlichen Kreislauf sicherstellen. Zwei wichtige derartige Strukturverbindungen sind das Foramen ovale und der DA, über die das angereicherte Blut unter Umgehung der Lungenstrombahn in den Körperkreislauf geführt wird. Ein Drittel des von der Plazenta stammenden Blutes gelangt über die Vena cava inferior in den rechten Vorhof, wo über das Foramen ovale die Speisung des linken Atriums und damit der Aorta erfolgt. Dieses Blut ermöglicht die Versorgung der oberen Extremität und des Gehirns.



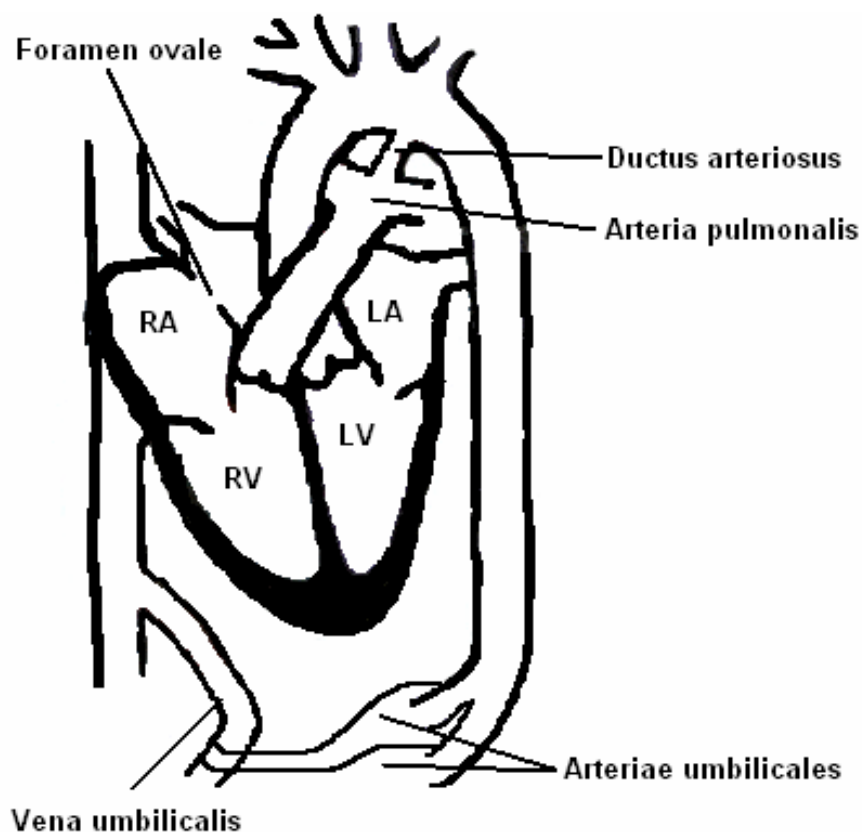


Abb. 1: Fetaler Kreislauf

RA = Rechtes Atrium, RV = Rechter Ventrikel, LA = Linkes Atrium, LV = Linker Ventrikel.

Der DA stellt eine Verbindung zwischen dem Pulmonalisstamm und dem deszendierenden Anteil des Aortenbogens dar, der zwei Drittel des Herzzeitvolumens, hauptsächlich kohlenstoffdioxidreiches Blut aus der Vena cava superior, vom rechten Ventrikel direkt in die Aorta befördert. Lediglich 8% davon passieren die Lunge, die, weil intrauterin noch nicht entfaltet, einen erhöhten Widerstand aufweist. Dieses im letzten Teil des Aortenbogens vereinigte Mischblut versorgt im Verlauf die untere Körperhälfte, bis es über die zwei Umbilikalarterien zum erneuten Austausch wieder in die Plazenta gelangt. Nur so kann bei noch funktionsunfähiger Lunge eine ausreichende Versorgung aller Organe mit Sauerstoff (O<sub>2</sub>) und Nährstoffen intrauterin sichergestellt werden (6-8).

### **1.3. Embryogenese und postnatale Verschlussmechanismen**

Embryonal entwickelt sich der DA aus der sechsten Pharyngealbogenarterie der linken Seite und hat damit dieselbe Herkunft wie andere größere Arterien (9). Seine Besonderheiten zeigen sich aber in seiner Fähigkeit zur Weiterdifferenzierung und seiner Morphologie, die schlussendlich bei seinem postnatalen Verschluss helfen. Die dicke, weniger Elastin enthaltene Tunica media, die teilweise aus zwei Schichten bestehende Lamina elastica interna und die sehr dünne Intima stellen entscheidende Charakteristika und Unterschiede zu anderen Arterien dar (10). Histologisch enthält die Tunica media eine dicke Muskelschicht, die wie eine Spiralhelix angeordnet ist und den Ductus in zwei Richtungen umspinnt (11).

Im zweiten Trimester der Schwangerschaft finden strukturelle Veränderungen am DA statt, die zusammen mit der Ausbildung proliferierender intimaler Kissen zur Verkleinerung des duktales Lumens führen (12, 13).

Postnatal bewirkt die Trennung des kindlichen vom mütterlichen Kreislauf physiologische Veränderungen. Die vasodilatative Funktion des niedrigen Sauerstoffpartialdruckes in utero, der von der Plazenta produziert und daher stärker konzentrierten Prostaglandine (PG), v. a. PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub>, und des Stickstoffmonoxids fallen weg (14-16). Mit Einsetzen der Atmung steigt der Blutfluss im Lungengefäßbett bei abfallendem pulmonalen Gefäßwiderstand. Gleichzeitig kommt es zur Druckerhöhung im großen Kreislauf. Der erhöhte pulmonale Blutfluss führt zu gesteigerten Druckverhältnissen im linken Vorhof, im rechten Vorhof lässt sich wegen des verringerten Blutflusses in der Vena cava inferior ein niedriger Druck messen. Aufgrund der veränderten Druckverhältnisse versiegt der Rechts-links Shunt über DA und Foramen ovale (7). Diese funktionelle Umstrukturierung des DA ist nach 10-72 Stunden abgeschlossen (17).

Der erhöhte Sauerstoffpartialdruck führt zu einem gesteigerten Kalziumeinstrom in die Zelle und bewirkt so eine Kontraktion der glatten Muskelzellen und dadurch eine lokale Hypoxie in der Wand des DA (18). Der vermehrt produzierte Vasokonstriktor Endothelin-1 trägt dazu maßgeblich bei (19). Infolge der Hypoxie kommt es zum morphologischen Verschluss des DA (20). Sie bewirkt mit Produktion und Ausschüttung von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Transforming Growth Factor-β (TGF-β) eine Apoptose der glatten Muskelzellen und unterhält so die Umwandlung des DA in das Ligamentum arteriosum ohne Lumen (21), die erst 2-3 Wochen postnatal abgeschlossen ist (22).

Auch den Thrombozyten wird durch die Bildung eines Thrombozytenpfropfes und Verlegung des Lumens des DA eine wichtige Rolle beim Ductusverschluss zugesprochen (23).

## **1.4. Der Persistierende Ductus arteriosus (PDA)**

### **1.4.1. Ursachen**

Physiologisch ist bei > 95% der Neugeborenen, die bei Geburt mehr als 1500g wiegen, die funktionelle Phase des Ductusverschlusses innerhalb der ersten 72 Lebensstunden abgeschlossen (22). Bleibt bis zu diesem Zeitpunkt eine ansatzweise Kontraktion oder Verkleinerung des Lumens aus, spricht man vom Persistierenden Ductus arteriosus, PDA. Dabei wird der „hämodynamisch signifikante“ (hsPDA) vom nicht therapiebedürftigen PDA unterschieden, der keine klinische Bedeutung hat. Besonders hoch ist die Prävalenz eines PDA bei Frühgeborenen: Für Very Low Birth Weight-Kinder (VLBW), die unserem Patientenkollektiv entsprechen, ergaben sich Häufigkeiten von 60% (< 28. SSW) bis 72% (24, 25). Trotzdem kommt es bei den meisten VLBW-Kindern innerhalb des ersten Lebensjahres zu einem Spontanverschluss des Ductus (26).

Es lassen sich verschiedene Gründe für das unphysiologische Fortbestehen des DA über die ersten 72 Lebensstunden hinaus nennen. Zum einen können die einzelnen Schritte sowohl des funktionellen als auch des anatomischen Verschlusses gestört sein (27). Besonders Frühgeborene weisen postnatal zum einen höhere Prostaglandinkonzentrationen auf und reagieren zudem auf diese besonders sensibel (28).

Ein Atemnotsyndrom (RDS), das mit erhöhtem Widerstand in der Lungenstrombahn und erniedrigtem Sauerstoffpartialdruck einhergeht, kann ebenfalls den Verschluss des DA verzögern. Dieser Befund scheint mit dem Surfactantmangel zusammenzuhängen. Frühgeborene ohne RDS zeigen ähnliche PDA-Verschlusszeiten wie reife Neugeborene (22) und die perinatale Gabe von Steroiden wirkt protektiv (29, 30). Neben einem RDS ist der Befund einer sehr unreifen Lunge, zusammen mit hohem Sauerstoffbedarf und aggressiver Beatmung, häufig mit dem Auftreten eines PDA verknüpft (31, 32).

Systemische Infektionen, von denen unreifere Kinder häufiger betroffen sind, können durch die Sekretion proinflammatorischer Zytokine und vasodilatativer Prostaglandine auch zu Wiedereröffnungen eines bereits verschlossenen DA führen (33).

### **1.4.2. Auswirkungen auf den Organismus**

Viele Erkrankungen Frühgeborener sind mit dem Auftreten eines PDA assoziiert. Alleine oder verstärkt durch ein RDS kann der PDA ein Lungenödem bedingen (22). Zunächst entsteht aufgrund des postnatal höheren Druckes in der Aorta ein Links-rechts Shunt über den DA, der zu einer pulmonalen Drucksteigerung und zu einer Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf führt. Der kolloidosmotische Druck des Blutes wird überschritten. Vermehrter

Flüssigkeitsaustritt in das Lungengewebe und reduzierte Oxygenierung des Blutes sind die Folge. Um eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff sicherzustellen, muss häufig beatmet werden. Steigender Sauerstoff- und Beatmungsbedarf kann so zu einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) führen, bei deren Entstehung ein enger Zusammenhang zum PDA vermutet wird (34). In Abhängigkeit von einem großen Ductushunt und einem erhöhten pulmonalen Blutfluss ist auch die Entwicklung einer pulmonalen Blutung bzw. eines hämorrhagischen Lungenödems zu sehen (35).

Ein großer Ductus kann durch einen erniedrigten systemischen Blutfluss im Rahmen des „ductal steal“ Phänomens zu einer verminderten Durchblutung postduktaler Organe führen (36). Diese Minderperfusion und damit einhergehend eine unzureichende Sauerstoffversorgung von nachgeschalteten Organen kann sich in der Ausbildung von intraventrikulären Blutungen (IVH) (37), einer periventrikulären Leukomalazie (PVL) (38), einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) (32) sowie einer Nierenschädigung mit Oligurie und Kreatininerhöhung äußern (39).

Die statistische Assoziation von Mortalität und PDA lässt einen schnellen Ductusverschluss als notwendig erscheinen (40). Vor diesem Hintergrund wurde in den bisherigen Studien stets versucht alle Kinder mit PDA medikamentös oder chirurgisch erfolgreich zu therapieren. Daher lassen sich keine sicheren Aussagen über den tatsächlichen Zusammenhang – Ursache oder Folge – dieser Erkrankungen und dem Auftreten eines PDA machen.

## **1.5. Diagnostik eines PDA**

### **1.5.1. Klinische Symptome**

Die klinischen Symptome des PDA machen sich in Abhängigkeit von der Ductusgröße, dem Shuntvolumen, dem Druckgradienten über dem Ductus und damit der Auswirkung auf die nachgeschalteten Gefäße bzw. ihrer Fähigkeit einen turbulenten Fluss über den PDA zu erzeugen, bemerkbar (41, 42). Der Begriff „klinische Symptome“ umfasst dabei alle subjektiv festgestellten Veränderungen des Organismus und basiert auf Erfahrungen pathologische Veränderungen erkennen zu können. Objektive diagnostische Methoden werden im späteren Teil dieser Arbeit erläutert.

Klinisch lässt sich ein PDA besonders durch verschiedene Veränderungen am kardiovaskulären System diagnostizieren. Als spezifisch für den PDA, aber nicht außerordentlich sensitiv, gelten ein systolisches-diastolisches Maschinengeräusch im 2. ICR links, ein hyperaktives Präkordium, kräftige periphere sowie hebende Pulse (Pulsus celer et altus), Hypotension und Hepatomegalie (43). Als wiederum sensitiv aber nicht spezifisch erwiesen sich in derselben Studie Tachykardie,

Tachypnoe und eine schlechte respiratorische Situation mit zunehmendem Sauerstoffbedarf bzw. maschineller Atemunterstützung. Eine große Pulsdruckamplitude gilt laut Ratner et al. nicht als sicheres Zeichen für das Vorhandensein eines PDA. Niedrige systolische und diastolische Blutdruckwerte sollten allerdings näher betrachtet werden, da beide einen proportionalen Anstieg nach erfolgreicher Ductustherapie zeigten (44).

Zu den radiologischen Zeichen gehören eine große Herzsilhouette mit Vergrößerung des linken Herzens und eine Überwässerung der Lunge im Rahmen eines Lungenödems (45).

Ein PDA, der zunächst klinisch stumm bleibt und Symptome erst nach dem echokardiographischen Nachweis eines Links-rechts Shuntes zeigt, wird als 'silent' in der Literatur beschrieben (46). Dabei wird davon ausgegangen, dass klinische Symptome allein nicht zur sicheren Diagnose eines PDA führen (47). Bis auf das Vorhandensein eines Herzgeräusches werden alle genannten klinischen Zeichen als unzuverlässig erachtet und der nicht-invasiven Echokardiographie durch die Möglichkeit der frühen Diagnose eine wichtigere Rolle zugesprochen (48).

### **1.5.2. Echokardiographie und Dopplersonographie**

Heutzutage bilden Echokardiographie und die Sonographie wichtiger peripherer Arterien eine sinnvolle Kombination, um routinemäßig einen PDA sicher zu erkennen und Aussagen über seine hämodynamische Bedeutung zu machen (45). Einheitliche Kriterien, Empfehlungen über Kriterienkombinationen sowie Grenzwerte von Parametern, mit deren Hilfe sich eindeutig eine Indikation zur Behandlung stellen und ein PDA als „hämodynamisch signifikant“ erklären ließe, existieren nicht (49).

Mittels der Echokardiographie wird der Ductus mit Größe (Durchmesser und Länge) zunächst direkt dargestellt, die Farbdopplerechokardiographie bewertet den Blutfluss und das Shuntvolumen des Ductus. Dopplersonographisch wird zudem die Durchblutung der cerebralen, mesenterialen und renalen Gefäße auf Minderperfusion untersucht (36).

Als die wichtigsten echokardiographischen Diagnosekriterien sind Durchmesser/Größe des PDA, die Detektion eines Shuntflusses und seiner Richtung, das Verhältnis vom Durchmesser des linken Vorhofs zur Aortenwurzel (LA:Ao-Ratio), das linksventrikuläre Schlagvolumen, der Fluss in der Vena cava superior und die diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels bei linksatrialer Volumenbelastung zu nennen (50-53). Die Untersuchungen der mittleren, systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeit sowie des Pulsatilitäts- und des Resistance Index' (RI) von Aorta descendens, A. cerebri anterior, A. mesenteria superior und A. renalis lassen sich dopplersonographisch durchführen und können aussagekräftige Ergebnisse bezüglich

der hämodynamischen Verhältnisse und der Störungen des Blutflusses liefern (54-57). Ein großer PDA kann sich in einem fehlenden oder retrograden Fluss äußern. Eine diastolische Flussverringerng deutet auf einen kleinen Ductus hin. Das gilt nicht nur für die Flussverhältnisse in den Cerebralarterien, die zum ersten Mal 1988 zur Klärung der hämodynamischen Signifikanz eines PDA bestimmt wurden, sondern auch für die anderen genannten peripheren Arterien, vor allem der Aorta descendens (58-60).

Darüber hinaus hat sich die Bestimmung von Biomarkern als objektive Methode zur Diagnose eines PDA herausgestellt. Das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) wirkt als Regulator des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und des Blutdrucks, indem es in den Ventrikeln von den Myokardzellen als Reaktion auf gesteigertes Volumen und Druck gebildet wird (61). Während sein Auftreten im Blut des Erwachsenen auf eine Herzinsuffizienz hindeuten kann, wird die Möglichkeit der Bestimmung dieses Markers im Blut von Frühgeborenen als Ausdruck der hämodynamischen Belastung durch einen PDA noch diskutiert (62).

## **1.6. Therapie eines PDA**

Die Diagnose wird heutzutage zusammenfassend auf der Grundlage klinischer und echokardiographischer Kriterien gestellt. Ob ein PDA behandlungsbedürftig ist, entscheidet sich entsprechend seiner klinischen Bedeutsamkeit und seiner hämodynamischen Relevanz. Die hämodynamische Signifikanz eines PDA lässt sich dabei als Blutvolumenfluss über einen Links-rechts Shunt definieren, der einerseits ausreicht, um über das „ductal steal“ Phänomen zu einer verminderten postduktalen Organdurchblutung und andererseits aufgrund der pulmonalen Überflutung zu einer Rechtsherzbelastung zu führen.

Man unterscheidet den

- sehr kleinen, klinisch irrelevanten, „silent duct“,
- kleinen, klinisch irrelevanten, partiell verschlossenen DA,
- deutlich offenen, hämodynamisch relevanten und damit behandlungsbedürftigen DA,
- großen DA mit Rechts-links Shunt und pulmonaler Hypertonie (PHT).

### **1.6.1. Medikamentöse Therapie**

Medikamente, die die Synthese der ductusrelaxierenden Prostaglandine und besonders PGE<sub>2</sub> einschränken, dienen dem pharmakologischen Ductusverschluss postnatal. Ein Eingriff in den Prostaglandinstoffwechsel lässt sich am einfachsten durch die Hemmung der Cyclooxygenasen

(COX) vollziehen, die die Umwandlung der Arachidonsäure zu Prostaglandinen sowie Leukotrienen, Thromboxanen und Prostazyklin bewirken. Als wichtigste Vertreter der COX-Hemmer, die für die Unterbrechung dieser Stoffwechselprozesse und damit in der Ductustherapie von entscheidender Bedeutung sind, lassen sich Indometacin und Ibuprofen nennen.

Seit den 70ern wird Indometacin zur Behandlung des PDA eingesetzt (63, 64), obwohl es in Europa bis auf Großbritannien nur „off-label“ verordnet werden kann. Es handelt sich um ein nicht-steroidales Antiphlogistikum (NSAID). Seine Wirksamkeit in Bezug auf einen erfolgreichen Ductusverschluss wird in zahlreichen Studien mit 70-90% der eingeschlossenen Fälle angegeben (65).

Da bisher nur wenige große Studien zur Wirksamkeit von unterschiedlichen Dosierungsregimen von Indometacin existieren, lassen sich keine generellen Empfehlungen zu Dosierung und Therapiedauer geben. Meistens werden 3 Gaben mit einer Dosis von jeweils 0,2mg/kg/KG im Abstand von 12 Stunden verabreicht. In anderen Studien stellte sich die Verabreichung von 3 Dosen zu jeweils 0,1mg/kg/KG alle 24 Stunden als sinnvoll heraus (66). Rosito et al. verglichen ihr konventionelles Therapieschema (0,2 – 0,1 – 0,1mg/kg/KG, alle 24 Stunden, Infusionsdauer 4 Stunden) mit einem neuen Protokoll, wobei Indometacin bei gleicher Dosierung alle 12 Stunden über 30min verabreicht wurde. Darunter zeigte sich ein nicht-signifikanter Trend zu höheren PDA-Verschlussraten (67).

Herrera et al. zeigten bei trotz unterschiedlicher Therapiedauer mit wenigen (mind. 3) oder mehreren (mind. 4) Gaben gleiche Verschlussraten. Nach erhöhter akkumulierter Indometacindosis und längerer Therapiedauer ließ sich ein gesteigertes Risiko für das Auftreten einer NEC, nicht aber einer Oligurie nachweisen (66, 68). Eine Verbesserung der PDA-Verschlussrate (98,5%) könnte allerdings durch ein eskalierendes Dosierungsregime erreicht werden. Dabei werden zunächst 3 Dosen zu 0,2mg/kg/KG alle 12 Stunden verordnet, anschließend wird bei noch offenem Ductus die Indometacindosis schrittweise auf bis zu 1mg/kg/KG gesteigert (69). In der Regel wird mit einer „frühen“, präsymptomatischen Indometacintherapie zwischen dem 1. und 3. Lebenstag (LT) unabhängig vom Dosierungsregime begonnen.

Ibuprofen ist als weiterer nicht-selektiver COX-Hemmer seit 2004 für die medikamentöse Ductustherapie bei Frühgeborenen in Europa zugelassen. Es handelt sich um einen nicht-steroidalen Entzündungshemmer, der zur Gruppe der Propionsäurederivate gehört und ein Racemat aus einem S(+)- und R(-)-Enantiomer darstellt (70). Als wasserunlöslicher Wirkstoff ist er an Lysin oder THAM (Pedeo®) gebunden. Die Halbwertszeit von Ibuprofen zeigt mit bis zu 30 Stunden eine Abhängigkeit vom GA und ist länger als jene von Indometacin (71).

Erste klinische Untersuchungen mit Ibuprofen wurden seit 1995 durchgeführt (72). Daher existiert zur Pharmakokinetik dieser relativ neuen medikamentösen Therapieoption mit dem derzeit standardmäßigen Ibuprofendosierungsregime von 10-5-5mg/kg/KG im Abstand von 24 Stunden nur eine dünne Datenlage im Vergleich zu Indometacin. Desfrere et al. konnten allerdings zeigen, dass mit abnehmendem Reifealter der Frühgeborenen die PDA-Verschlussrate unter Verwendung des Standardregimes sinkt und dass die effektivste Dosierung mit höheren Erfolgsraten bei unreiferen Kindern (GA < 27 SSW) vermutlich bei 20-10-10mg/kg/KG liegt (73). Mit zunehmendem postnatalen Lebensalter sollten ebenfalls höhere Dosierungen erwogen werden, da im Zuge der Ausreifung des Cytochrom-P450-Systems die Umwandlung der COX-Hemmer schneller erfolgt (74). Die Auswirkungen sogenannter adaptiver Ibuprofendosierungsregime sind allerdings noch nicht ausreichend untersucht (71).

Studienergebnisse zweier großer Metaanalysen zeigten dieselbe Wirksamkeit für Ibuprofen wie für Indometacin bezüglich der PDA-Verschlussrate bei einer signifikant geringeren Inzidenz von Oligurien und niedrigeren maximalen Kreatininkonzentrationen unter Ibuprofen (75, 76). Im Vergleich zu Indometacin scheint Ibuprofen seltener zu vorübergehenden Nebenwirkungen wie Hypoperfusionen in cerebralen, mesenterialen und renalen Arterien zu führen und erhöht darüber hinaus die cerebrale Autoregulation, die die Sauerstoffversorgung des Gehirns sicherstellt (77-80).

Die orale Gabe von Ibuprofen, die zur Ductusbehandlung nicht zugelassen ist, scheint ähnlich wirksam zu sein und war in der jüngsten Studie von Gokmen et al. sogar effizienter als die intravenöse Verabreichung bei VLBW-Kindern (81-83).

### **1.6.2. Operativer Verschluss**

Die chirurgische Ligatur galt ab 1938 lange Zeit als Goldstandard für die Ductustherapie (84). Erst 1976 entdeckte man, dass die Hemmung der Prostaglandin-Synthese zur Konstriktion des PDA führt (63). Seitdem werden COX-Hemmer zum medikamentösen Verschluss erfolgreich eingesetzt. Die Ligatur gilt nach wie vor als erfolgreiche Therapiemöglichkeit bei Frühgeborenen mit einem hämodynamisch signifikanten PDA mit Erfolgsraten von 98-100% (85-87), wird aber in der Regel nur noch bei erfolglos pharmakotherapierten Patienten und bei Kontraindikationen gegen diese Medikamentengruppe als Rescuetherapie eingesetzt (27, 88). Das geht einher mit der Erkenntnis, dass körperliche Unreife und ein späterer Therapiebeginn ( $\geq 10$ . LT) mit höheren Versagerraten der medikamentösen Therapie assoziiert sind (89-92). Misserfolge im Zusammenhang mit dem chirurgischen Verschlussversuch wurden u.a. von Koehne et al.



beschrieben (87). Diese und weitere Komplikationen, die mit dem chirurgischen Ductusverschluss einhergehen, werden im späteren Teil der Arbeit aufgeführt.

Den etablierten Zugang zum Herzen stellt heutzutage die Thorakotomie dar, obwohl das thorakoskopische Vorgehen seit den 90er Jahren eine sinnvolle Alternative mit kürzerer Operationsdauer, schnellerer Erholung und kürzerer Hospitalisationsdauer bei größeren Kindern zu sein scheint (93). Darüber hinaus kommen seit ersten Untersuchungen im Jahre 1967 bei einem kleinen PDA auch interventionelle Verschlussmethoden zum Einsatz (94). Der Transkatheter-Coil-Verschluss wird dabei v.a. zum Verschluss eines kleinen PDA angewandt (95), während der Amplatzer-Occluder bei einem mittelgroßen Durchmesser infrage kommt (96). Die letztgenannten Interventionsmethoden werden vorrangig bei Kindern > 2000g eingesetzt.

### **1.6.3. Prophylaktische Therapie**

Neben der Therapie eines bereits diagnostizierten PDA besteht die Möglichkeit der prophylaktischen Behandlung. Metaanalysen zur prophylaktischen Therapie mit Indometacin und Ibuprofen zeigten signifikante Reduktionen der Inzidenzen eines symptomatischen PDA und der PDA-Ligatur (97, 98). Indometacin reduziert vor allem das Auftreten schwerer intraventrikulärer Hämorrhagien. Die Verhinderung intraventrikulärer Blutungen geht allerdings mit einer Verringerung der cerebralen Perfusion einher, wodurch sich das Risiko für eine Gehirnschämie erhöhen könnte (99). Für weitere Kurzeitergebnisse zeigten sich keine Verbesserungen, vor allem nicht für das Auftreten der BPD, was die These, dass der PDA zu einem großen Teil allein für ihr Auftreten verantwortlich sei, nicht stützt. Auf das neurologische Langzeit-Outcome nach medikamentöser Prophylaxe wird im weiteren Verlauf der Arbeit eingegangen. Eine einheitliche Vorgehensweise für die prophylaktische Behandlung ist nicht etabliert: Zeit und Dosisregime variieren in Literatur und Praxis.

Bezüglich der Frage, ob Ibuprofen sich als genauso wirksam wie Indometacin in der Reduktion der IVH-Inzidenz erweist, konnten Gournay et al. nur eine insignifikante Verringerung von 23% bei Placebo- auf 11% bei prophylaktisch mit Ibuprofen behandelten Kindern (<28. SSW) nachweisen (100). Allerdings wurden in dieser Studie unter prophylaktischer Anwendung von Ibuprofen mehrere Fälle einer schweren pulmonalen Hypertonie beobachtet, die zum Studienabbruch führten. Aufgrund dessen sollte Ibuprofen nicht prophylaktisch, d.h. innerhalb der ersten 24 Lebensstunden zum PDA-Verschluss eingesetzt werden.

Eine einzige randomisiert-kontrollierte Studie zur prophylaktischen Ligatur ohne vorherige Ausprägung eines symptomatischen PDA und ohne vorherige medikamentöse Therapie stammt

von Cassady et al. (101). Es wurde darin gezeigt, dass Kinder <1000g, die einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf haben, nach der prophylaktischen PDA-Ligatur seltener eine NEC entwickeln. Eine erneute Analyse dieser Studie in jüngster Zeit deckte allerdings auch ein gesteigertes Risiko für eine höhergradige BPD auf (102). Die Tatsache, dass heute den zu behandelnden Kindern andere Therapieoptionen zur Verfügung stehen, macht eine prophylaktische PDA-Ligatur obsolet.

## **1.7. Nebenwirkungen verschiedener Therapien**

### **1.7.1. COX-Hemmer**

Als Nebenwirkungen der Behandlung mit Indometacin lassen sich eine Verminderung des cerebralen, mesenterialen und renalen Blutflusses nennen (99, 103). Verminderte Durchblutung und Oxygenierung der nachgeschalteten Organe bedingen zum Beispiel eine verminderte Versorgung des Gehirns, gastrointestinale Hämorrhagien und Nierenfunktionseinschränkungen mit Oligurie und erhöhten Kreatininwerten (104-106).

Im gleichen Zusammenhang wird die Ausbildung einer NEC diskutiert (107, 108). Sharma et al. konnten das vermehrte Auftreten einer NEC nicht bestätigen, sondern fanden eher vermehrt gastrointestinale Perforationen unter früher prophylaktischer Gabe von Indometacin, während eine spätere Verabreichung (> 12-24 Lebensstunden) protektiv wirkte (109). Gastrointestinale Perforationen wurden bereits in den 1980er Jahren als eine Nebenwirkung der Indometacinbehandlung beobachtet (110). Allerdings ist die Unterscheidung einer intestinalen Perforation und einer NEC nicht immer eindeutig möglich, was bei der Interpretation dieser Aussage beachtet werden sollte. Nach der jüngsten Aktualisierung der Metaanalyse zum Vergleich beider COX-Hemmer ergab sich eine signifikant niedrigere NEC-Rate unter Ibuprofentherapie (76).

Ibuprofen stellt sich aufgrund der bisherigen Forschungsergebnisse als nebenwirkungsärmer dar. Allerdings konnte eine Verdrängung von Bilirubin aus seiner Albuminbindung und damit eine Konzentrationserhöhung des unkonjugierten Bilirubins unter Ibuprofenbehandlung gezeigt werden (111).

### **1.7.2. Operativer Verschluss**

Trotz der bereits beschriebenen signifikant höheren Erfolgsrate bei chirurgischer Ductusbehandlung kommt es vor allem bei besonders unreifen Frühgeborenen häufig zum Auftreten von Komplikationen. Die sekundäre Ligatur eines hsPDA nach erfolgloser

medikamentöser Therapie geht einher mit einem deutlich erhöhten Risiko für Pneumothorax, Frühgeborenenretinopathie (ROP), BPD und Rekurrensparese (112-114). Thoraxdeformitäten können als eine Nebenwirkung im Zusammenhang mit der lateralen Thorakotomie bei der konventionellen offenen OP auftreten. Diese Erkenntnis führte dazu, dass man Operationsmethoden untersuchte, die das Risiko der Thoraxskoliose durch andere Zugangswege senken sollten (115). Die video-assistierte Thorakoskopie stellt eine solche Methode dar. Sie gilt als sichere, effektive und geringfügig traumatische Methode (116). Widersprüchliche Aussagen bezüglich der Komplikationsrate lassen allerdings noch Raum für Diskussionen (93).

Insgesamt sollte man vor dem Hintergrund genannter Nebenwirkungen die Möglichkeit der chirurgischen Intervention erst sekundär nach erfolgloser medikamentöser Behandlung erwägen.

### **1.8. Langzeit-Outcome nach Ductustherapie**

Es existieren viele Studien über die kurzfristigen Auswirkungen der PDA-Behandlung bei Frühgeborenen. Untersuchungen zur Langzeitentwicklung nach Therapie wurden bisher nur wenige veröffentlicht, u.a. weil Verlaufsdaten häufig nicht erhoben worden bzw. verfügbar sind. Rheinländer et al. verglichen 2010 erfolgreich COX-Hemmer-therapierte Kinder mit Non-Respondern im korrigierten Alter von 24 Monaten und stellten keine Unterschiede im neurologischen Langzeit-Outcome fest. Es zeigten sich auch zwischen den COX-Hemmer-Therapiegruppen (Indometacin/Ibuprofen) keine Unterschiede (117). Die COX-Hemmer-Behandlung erfolgte dabei therapeutisch.

Die wenigen Studien, die sich mit der neurologischen Langzeitentwicklung Frühgeborener nach Ductusintervention befassen, untersuchen Patienten, die eine prophylaktische Therapie erhielten. Erste Informationen über die Langzeiteffekte einer prophylaktischen Indometacintherapie gehen auf Ment et al. zurück. Dabei zeigten sich u.a. positive kognitive Effekte in einer Untergruppe von Kindern im korrigierten Alter von 4,5 Jahren, deren Muttersprache Englisch war (118). Die Metaanalyse von Fowle et al. aus dem Jahr 2010 brachte hervor, dass die prophylaktische Gabe von Indometacin keinen Effekt auf die neurologische Langzeitentwicklung im Alter von korrigiert 18-36 Lebensmonaten hat (97). In die Metaanalyse von Ohlsson et al. von 2011 zur prophylaktischen Gabe von Ibuprofen ließen sich keine Daten zum Langzeit-Outcome einschließen (98).

Frühgeborene mit einem Gewicht <1250g wurden jüngst in einer prospektiven Studie auf ihr neurologisches Outcome im Alter von 2 Jahren sowie Veränderungen ihrer Hirnstrukturen nach unterschiedlichen chirurgischen Interventionen untersucht und die Ergebnisse mit einer

Kontrollgruppe ohne Operationen verglichen. Dabei zeigte sich, dass die operierten Kinder ein erhöhtes Risiko für neurologische Veränderungen aufwiesen, mit einem kleineren Hirnvolumen und häufigeren Verletzungen der weißen Substanz. Zudem wurden Kinder mit PDA-Ligatur als eine Untergruppe separat bewertet. Diese zeigten ähnliche neurologische Langzeitbefunde wie nicht operierte Kinder trotz stärkerer Unreife (119). Kabra et al. schätzten die PDA-Ligatur als starken Risikofaktor für neurosensorische Beeinträchtigungen im korrigierten Alter von 18 Monaten ein (112). Ob der Ligatur die Rolle des Markers oder des Verursachers für das schlechtere Langzeit-Outcome zugesprochen wird, bedarf noch der Klärung.

## 2. Fragestellung

Trotz der vergleichsweise niedrigen Rate sehr kleiner Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht von < 1500g (VLBW) in den europäischen Ländern (1-2%) stellt ihre adäquate Behandlung heutzutage eine bedeutende Herausforderung für die Neonatologie dar (120). Immer mehr dieser kleinen Kinder überleben, sind allerdings prädisponiert in den ersten Lebenswochen schwere Erkrankungen wie IVH, PDA, PVL, ROP und BPD zu entwickeln und tragen damit erheblich zur Gesamtmorbidität und -mortalität bei. Ein PDA scheint mit dem Auftreten dieser für VLBW-Frühgeborene typischen Pathologien in Wechselwirkung zu stehen und eine Reduktion seiner Inzidenz könnte daher zu einer Verbesserung des Kurzzeit-Outcomes dieser Kinder beitragen. Hinsichtlich der neurologischen Langzeitauswirkungen nach PDA-Diagnose und -Therapie besteht allerdings weiterhin Forschungsbedarf. Bisher existieren Studien vor allem zu Langzeitauswirkungen von prophylaktischen Therapieansätzen, die in den meisten Fällen keine Verbesserungen aufzeigen konnten. Durch die Arbeitsgruppe von Frau PD Dr. Petra Koehne konnte gezeigt werden, dass sich das neurologische Langzeit-Outcome nach Therapie mit den COX-Hemmern Indometacin und Ibuprofen nicht unterscheidet (117).

Ein komplikationsärmeres Kurz- und Langzeitüberleben der sehr kleinen Frühgeborenen mit einem hsPDA erhofft man durch einen frühzeitigen primär medikamentösen Ductusverschluss zu erreichen. Ein Goldstandard bezüglich einer einheitlichen Therapie (Medikamente, Therapiebeginn, -dauer, Dosierungsschemata) ist, trotz vieler Studien, bisher jedoch nicht etabliert.

In der vorgelegten Arbeit soll ein Therapieregimevergleich an zwei Perinatalzentren der Charité helfen, Unterschiede, die die Ductustherapie betreffen, aufzudecken.

Diese Betrachtung ist v.a. vor dem Hintergrund interessant, weil im Jahr 2008 der administrative Zusammenschluss der Neonatologischen Kliniken des Campus Virchow-Klinikum (CVK) und des Campus Mitte (CCM) der gemeinsamen Einrichtung Charité – Universitätsmedizin Berlin stattfand. Ein vergleichender Blick auf das unterschiedliche PDA-Therapieregime vor diesem Zeitpunkt an beiden Campi ist daher durchaus lohnenswert. Ermöglicht und erwünscht ist der Vergleich derzeitiger Erfahrungen der Zentren in Diagnostik und Therapie sowie ihre Prüfung auf Evidenz und Effizienz, um Abläufe zu optimieren und Behandlungserfolge zu verbessern. Dabei geht es nicht um Vereinheitlichung, sondern um das Erarbeiten sinnvoller Konzepte. Seit 2010 existieren nach Schließung der Geburtshilfe und Neonatologie am Campus Benjamin-

Franklin nur noch diese zwei Perinatalzentren der Charité unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Christoph Bühner, die Level-1-Zentren darstellen.

Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Betrachtung und der deskriptive Vergleich von CVK und CCM in Bezug auf das Vorgehen bei der Therapie eines hsPDA bei VLBW-Kindern, die im Zeitraum von 2004 bis 2008 primär medikamentös behandelt wurden. Dabei soll nicht der Vergleich der Ergebnisse unter der Therapie mit entweder Indometacin oder Ibuprofen im Vordergrund stehen, sondern des allgemeinen Therapieregimes, der daraus resultierenden Komplikationen und des kurzfristigen Outcomes. Anschließend sollen die Erkenntnisse im Kontext der vorhandenen Literatur zu unterschiedlichen Therapiealgorithmen und deren Wirksamkeit kritisch diskutiert werden.

Im Einzelnen steht die Erörterung folgender Fragen im Vordergrund:

- Unterscheiden sich die Kinder, welche am CVK behandelt wurden, von den CCM-Kindern bezüglich ihres klinischen Profils?
- Welche Unterschiede zeigen sich bei den angewandten Therapieregimen?
- Durch welche Eigenschaften zeichnen sich Therapieresponder und Therapieversager aus und unterscheiden sich diese an den Campi?
- Lassen sich die Erkenntnisse zum Therapieergebnis mit Indometacin oder Ibuprofen auch für den Campus Mitte replizieren oder gibt es Unterschiede?
- Wie unterscheidet sich die Gruppe, die beide Medikamente erhielt, im klinischen Profil, Kurzzeit-Outcome und Therapieergebnis von den Gruppen mit Monotherapie?
- Zeigen sich an beiden Campi unter Ibuprofen höhere Gesamtbilirubinkonzentrationen als unter Indometacin?

## **3. Methoden**

### **3.1. Studiendesign**

Im Folgenden werden die Methoden näher beschrieben, die einen Vergleich des Ductus-therapieregimes an den zwei Perinatalzentren der Charité – CVK und CCM – ermöglichten.

Wir bedienten uns des Modells der retrospektiven Studie, die eine Untersuchung bereits existenter klinischer Daten erlaubte. Es handelte sich um eine Fall-Kontroll-Studie, für die die Zahl der Fälle und Kontrollen durch zeitliche Beschränkung zu Beginn der Analyse festgelegt und die Verteilung der Therapieerfolge und -misserfolge im Nachhinein ermittelt wurde.

Bereits im Vorfeld der Studie, d.h. bei stationärer Aufnahme der Patienten in die Klinik für Neonatologie, wurde die elterliche Zustimmung zur Datenerhebung eingeholt. Ihre Durchführung ist durch die Ethikkommission gebilligt worden.

#### **3.1.1. Kollektiv**

In die Studie einbezogen wurden alle VLBW-Kinder, die in den Jahren 2004 bis 2008 am CVK oder CCM aufgrund eines hsPDA postnatal eine Behandlung mit einem COX-Hemmer erhielten. Dabei waren für unsere Erhebung lediglich die Kinder von Bedeutung, die zunächst medikamentös entweder mit Indometacin oder Ibuprofen behandelt wurden. Dazu wurden alle VLBW-Kinder sowohl am CVK als auch am CCM vor Therapiebeginn zunächst im Median zwischen dem 2. LT und dem 5. LT auf einen hsPDA echokardiographisch untersucht. Bei Nachweis eines hsPDA wurde die entsprechende Therapie mit einem der beiden COX-Hemmer eingeleitet. Von allen 717 VLBW-Kindern, die im Studienzeitraum am CVK stationär behandelt wurden, konnten 170 eingeschlossen werden. Im Vergleich dazu waren es von 382 Kindern am CCM 118. Kinder ohne oder mit nicht-hämodynamisch signifikantem PDA wurden aus der Untersuchung ebenso ausgeschlossen wie Kinder, die primär ligiert wurden. An beiden Campi lag uns jeweils eine Akte zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht vor. Ein CCM-Kind erhielt die COX-Hemmer-Therapie nicht an der Charité und wurde daher in die retrospektive Betrachtung nicht eingeschlossen.

#### **3.1.2. Diagnostik des hämodynamisch signifikanten PDA**

Als hämodynamisch signifikant wurde ein offener Ductus eingestuft, bei dem neben einem vorhandenen Links-rechts Shunt noch mindestens eines der folgenden Kriterien, die

Beatmungssituation, die echokardiographischen und schädelsonographischen Parameter betreffend, nachgewiesen werden konnte:

- PDA-Durchmesser  $\geq 1,5\text{mm}$ ,
- LA:Ao-Ratio  $\geq 1,4$ ,
- reduzierter enddiastolischer Fluss in A. cerebri anterior mit einem RI  $\geq 0,85$ ,
- $\text{FiO}_2 \geq 0,3$ ,
- mechanische Beatmung.

Stets erfolgte zur Diagnosesicherung eines hämodynamisch signifikanten PDA und zum Ausschluss eines ductusabhängigen Vitiums an beiden Campi eine echokardiographische Untersuchung bevor eine Therapie eingeleitet wurde.

Außerdem wurden regelmäßig eine Evaluation der Flussverhältnisse in den Hirnarterien mittels Farbdoppler sowie eine Bewertung der Beatmungsparameter durchgeführt.

### **3.1.3. Therapiezyklus**

Nachdem ein hsPDA bei VLBW-Kindern nachgewiesen werden konnte, wurde die Therapie mit einem COX-Hemmer eingeleitet, wobei wahlweise Ibuprofen oder Indometacin parenteral eingesetzt wurden. Die Therapie galt als erfolgreich, wenn der Ductus in der anschließenden echokardiographischen Untersuchung entweder geschlossen oder anhand der oben genannten Kriterien als nicht mehr hämodynamisch signifikant eingestuft werden konnte. In allen anderen Fällen wurden ein oder mehrere weitere COX-Hemmer-Zyklen durchgeführt. Nach wiederholt erfolgloser medikamentöser Therapie wurde bei weiterhin nachgewiesener hämodynamischer Relevanz des PDA eine sekundäre chirurgische Ductusligatur durchgeführt. Diese wurde direkt auf der Intensivstation über einen links-lateralen Zugang in einer Zeit von 15-45min durch zwei Kinderkardiochirurgen vorgenommen. Auch wenn ein Abbruch der COX-Hemmer-Therapie stattfand, wurden die Kinder von uns als medikamentös behandelt betrachtet und in die Auswertung miteinbezogen. Kinder mit Kontraindikationen für den Einsatz von COX-Hemmern und einer primären Ligatur wurden von der Studie ausgeschlossen.

## **3.2. Datenerhebung/Datenaufbereitung**

Die während der stationären Behandlung dokumentierten Daten konnten aus den Patientenakten erhoben werden, die im Altarchiv der Charité am Rohrdamm in Berlin einlagern. Sie wurden mithilfe des Microsoft Programms Excel 2003 aufbereitet und verwaltet.



Von allen in die Studie eingeschlossenen Kindern am CVK und CCM wurden Geburtsdaten, maternale Daten, klinische Verlaufsparameter, Daten zur Therapie, assoziierte Komplikationen, Daten zur sekundären Ligatur und zum kurzfristigen Outcome erhoben.

Im Folgenden sind die untersuchten Parameter einzeln aufgeführt:

### **Geburtsdaten/kindliche Daten**

- Alter bei Aufnahme auf die neonatologische Station in Stunden
- In-/Outborn
- Geburtsjahr
- Gestationsalter in Wochen und Tagen
- Geburtsgewicht in g
- Geburtslänge in cm
- Kopfumfang bei Geburt in cm
- Perzentilen für Geburtsgewicht, -länge, -kopfumfang
- Geschlecht
- Einling/Mehrling
- NapH
- Apgar 5./10. Lebensminute
- Surfactant, Häufigkeit der Gaben
- CRIB, der Clinical Risk Index for Babies von 1993, ist ein Score, der das Risiko der perinatalen Mortalität von Frühgeborenen angibt. Bei seiner Berechnung werden folgende Parameter berücksichtigt: Geburtsgewicht, Gestationsalter, max. Basendefizit (mmol/l), min./max. FiO<sub>2</sub> in den ersten 12 Lebensstunden über mindestens 15min, kongenitale Fehlbildungen (121).
- Blutgruppe, Rhesusfaktor, direkter Coombs-Test, Eluat, Blutaustauschtransfusion

### **Maternale Daten**

- Alter bei Geburt des Kindes
- Lungenreife, vollständig
- Entbindungsmodus – spontan, primäre oder sekundäre Sectio
- Ausbildung
- Ethnische Zugehörigkeit
- Familienstand – verheiratet, geschieden, liiert, Witwe

- Blutgruppe, Rhesusfaktor

### **Klinische Verlaufparameter**

- RDS, Respiratory Distress Syndrome, (deutsche Bezeichnung ANS Atemnotsyndrom) ist eine akute Erkrankung der Lungen Frühgeborener während der ersten Lebensstage, die durch Surfactantmangel und strukturelle Lungenunreife ursächlich bedingt ist. Es werden nach Giedion von 1973 vier röntgenologische Grade unterschieden (122). Pränatale Kortikosteroid- und postnatale Surfactantapplikation begünstigen den Verlauf eines RDS.
- BPD, Bronchopulmonale Dysplasie, ist eine durch Lungenunreife bedingte chronische Lungenerkrankung mit typischen Veränderungen im Röntgenbild. Sie ist durch eine lang anhaltende Sauerstoffabhängigkeit gekennzeichnet und wird nach Jobe in verschiedene Grade von mild (zusätzlicher Sauerstoffbedarf  $FiO_2 > 0,21$  am 28. LT) über moderat (wie milde Form und  $FiO_2 < 0,3$  in der 36. Woche Postkonzeptionsalter) bis schwer (wie milde Form und  $FiO_2 \geq 0,3$  in der 36. Woche Postkonzeptionsalter oder Atemunterstützung in Form von positiver Druckbeatmung oder CPAP) eingeteilt (123).
- Gesamtbilirubinkonzentration
  - Lebenstag maximale Konzentration
  - Dauer der Phototherapie in Stunden, Lebenstag Therapiestart und -ende
- Zusätzlicher  $O_2$ -Bedarf in Tagen
- CPAP-Atemunterstützung in Tagen
- Beatmungsdauer in Tagen
- CPAP-Atemunterstützung im Alter von 36+0 Wochen post conceptionem
- Mechanische Beatmung im Alter von 36+0 Wochen post conceptionem
- Lebenstag Ende zusätzlicher  $O_2$ -Bedarf
- Lebenstag Ende CPAP-Atemunterstützung
- Lebenstag Ende mechanische Beatmung
- Maximales  $FiO_2$  vor der ersten COX-Hemmer-Dosis seit Geburt
- Maximales  $FiO_2$  direkt vor/nach der ersten/letzten COX-Hemmer-Dosis 1./2./3./4. COX-Hemmer-Zyklus
- Beatmungsstatus direkt vor/nach der ersten/letzten COX-Hemmer-Dosis 1./2./3./4. COX-Hemmer-Zyklus
- ROP, Frühgeborenenretinopathie, Einteilung der Frühgeborenenretinopathie mittels der Internationalen Klassifikation (ICROP) von 1984 in 5 Schweregrade (124).
  - Grad/Datum/Lokalisation/Art der Intervention – Kryo- oder Lasertherapie

- Ventrikulomegalie, Bestimmung mittels Schädelsonographie
  - Datum/Lebenstag Erstdiagnose
- PVL, Periventrikuläre Leukomalazie, Diagnose mittels Schädelsonographie (125).
  - Datum/Lebenstag Erstdiagnose
- Anfallsleiden bei Entlassung
- Hydrozephalus bei Entlassung - Shuntrelevanz
- Mikrozephalus bei Entlassung

### **Therapie**

- Lebenstag echokardiographische hsPDA-Diagnose
- Art der PDA-Intervention
  - Indometacin mit/ohne sekundäre Ligatur
  - Ibuprofen mit/ohne sekundäre Ligatur
  - Beide COX-Hemmer mit/ohne sekundäre Ligatur
- Anzahl Zyklen Indometacin/Ibuprofen
- Dauer 1./2./3./4. Zyklus Indometacin/Ibuprofen
- Datum/Lebenstag 1.Gabe/weiterführende Gaben 1./2./3./4. Zyklus Indometacin/Ibuprofen
- Dosis aller Gaben 1./2./3./4. Zyklus Indometacin/Ibuprofen

### **Sekundäre Ligatur**

- Datum/Lebenstag
- Operateur
- OP-Dauer
- Liegedauer der Thoraxdrainage
- Maximales FiO<sub>2</sub> vor Ligatur, aber nach COX-Hemmer-Therapie
- Maximales FiO<sub>2</sub> am Tag der Ligatur
- Postoperative Komplikationen
  - Pneumothorax mit/ohne Spannungskomponente/Lebenstag/Lokalisation Seite
  - Lokale Blutung
  - Lungenblutung
  - Nervenparalyse

## **COX-Hemmer assoziierte Komplikationen**

- IVH, Intraventrikuläre Blutung, Gradeinteilung nach der Papile-Klassifikation von 1978 (126).
  - Schweregrad/Lokalisation/Datum erstes/zweites Ereignis
  - Maximaler Schweregrad
- NEC, Nekrotisierende Enterokolitis, Gradeinteilung nach Bell von 1978 (127).
  - Datum erstes/zweites/drittes Ereignis
  - Therapieart – konservativ mit Nahrungskarenz, Antibiotikatherapie oder operativ
- FIP, Fokale intestinale Perforation
  - Datum erstes/zweites Ereignis
- Thrombozytopenie  $\leq 50.000/\text{nl}$ 
  - Datum/Lebenstag/minimale Thrombozytenzahl
- Nierenfunktionseinschränkung  $\geq 1,5\text{mg/dl}$  Kreatinin-Konzentration
  - Datum/Lebenstag/genauere Kreatinin-Konzentration
- Oligurie  $\leq 1\text{ml/kg/h}$  Urinausscheidung
  - Datum/Lebenstag
- Sepsis
  - Datum/Lebenstag
  - Klinische Symptomatik
  - Erhöhte Infektionsparameter: CRP, Leukozyten, I:T-Ratio, Interleukin-6
  - Keimnachweis, Lokalisation Keim
  - Antibiotikatherapie
- SCM, Schwere Hautmanifestation im Rahmen der Sepsis
- DIC, Disseminierte intravasale Gerinnung
  - Datum/Lebenstag
- PHT, Persistierende Pulmonale Hypertonie, das PFC-Syndrom ist gekennzeichnet durch eine mangelnde Umstellung des fetalen Kreislaufs mit weiterhin erhöhten Drücken in der Lungenstrombahn und einem Rechts-links Shunt über das Persistierende Foramen ovale (PFO) oder PDA.
  - Datum/Lebenstag/Therapieform
- Pulmonale Hämorrhagie
  - Datum/Lebenstag

## Outcome

- Lebenstag Entlassung/Verlegung
- Verstorben/Todesursache
- Hospitalisationsdauer in Tagen
- Therapieerfolg – hämodynamische Relevanz PDA
  - Echokardiographie nach 1./2./3./4. COX-Hemmer-Zyklus
  - Datum PDA-Verschluss nach 1./2./3./4. COX-Hemmer-Zyklus
  - Datum Wiedereröffnung/Vergrößerung nach 1./2./3./4. COX-Hemmer-Zyklus
  - Wiedereröffnung PDA durch Infektion
  - PDA offen/hämodynamisch signifikant bei Entlassung
  - Spontanverschluss
  - Dauer hämodynamische Relevanz des PDA in Tagen
  - Erfüllung Bewertungskriterien hämodynamische Relevanz vor 1. COX-Hemmer-Zyklus
  - Maximaler PDA-Durchmesser in mm vor 1. COX-Hemmer-Zyklus
  - Regelmäßige echokardiographische Untersuchungen vor, während, nach COX-Hemmer-Therapie bis Nachweis PDA-Verschluss mit Bestimmung von vorhandenem Shunt, Shuntrichtung, LA:Ao-Ratio, Ductusdurchmesser, Flussverlust cerebral
  - Regelmäßige sonographische Untersuchung des Schädels mit Bestimmung des RI in der A. cerebri anterior

### **3.3. Datenanalyse und Dateninterpretation**

Zunächst verglichen wir die klinischen Profildaten und PDA-Verschlussraten der CVK- und CCM-Population. Anschließend wurden Therapieresponder (R) und Non-Responder (NR) an jedem Campus gegenübergestellt, gesondert auf signifikante Unterschiede untersucht sowie Ursachen für das Nichtansprechen der Therapie analysiert. Die Vergleiche erfolgten dabei unter besonderer Berücksichtigung der verschiedenen Therapieregime an beiden Campi.

Vergleich CVK/CCM:

- VLBW-Populationen im Vergleich zu Kindern mit hsPDA
- Klinisches Profil Patientenpopulation
- Therapieregime
  - COX-Hemmer
  - Ligatur
- Komplikationen
- Kurzzeit-Outcome
- Todesursachen
- Responder/Non-Responder

### **3.3.1. Statistik**

Nach Erhebung der Daten bedienten wir uns der Programme SPSS, Version 18 (SPSS inc., Chicago, Illinois, USA), und Microsoft® Excel 2003 zur Auswertung.

Zur Analyse der Daten dienten die Methoden der empirischen Statistik. Ihre Verteilung war nicht normal, weshalb nicht-parametrische Tests verwendet wurden. In Kreuztabellen wurden für qualitative Merkmale absolute und prozentuale Werte für alle gültigen Fälle  $n$  berechnet. Quantitative Merkmale wurden als Median mit Minimum und Maximum dargestellt.

Statistische Berechnungen erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige quantitative Variablen und dem Chi-Quadrat-Test für unabhängige qualitative Variablen. Wenn eine erwartete Fallzahl  $n < 5$  war, wurde anstelle des Chi-Quadrat-Tests der Fisher-Exact-Test angewendet. Für den Therapieerfolg führten wir eine bivariate Risikoanalyse durch und bestimmten durch Schätzung des gemeinsamen Quotenverhältnisses nach Mantel-Haenszel die Odds-Ratio und das 95%-Konfidenzintervall in der Vierfeldertafel. Außerdem bedienten wir uns des Modells der logistischen Regression, um die Unabhängigkeit univariat erhobener signifikanter Ergebnisse von anderen Variablen zu testen.

Statistische Signifikanz lag vor bei einem  $p$ -Wert unter 0,05. Der  $p$ -Wert des Chi-Quadrat-Tests wurde bis auf drei Stellen, das 95%-Konfidenzintervall bis auf zwei Stellen, und die Odds-Ratio bis auf eine Stelle hinter dem Komma berechnet und notiert. Neben Tabellen wurden Diagramme und Graphiken zur Veranschaulichung der Ergebnisse genutzt.

Es erfolgte eine statistische Beratung durch Herrn Dipl. Math. Klaus Lenz. Unterstützung bei der Durchführung der Berechnungen und Interpretation der Ergebnisse erhielten wir durch den Datenanalytiker Herrn Boris Metze.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Populationen

Insgesamt erfüllten von 717 VLBW-Kindern am CVK und 382 VLBW-Kindern am CCM 170 (24%) bzw. 118 (31%) Kinder die festgelegten Behandlungskriterien und erhielten aufgrund eines hsPDA zunächst eine medikamentöse Therapie mit COX-Hemmern. Eine sekundäre chirurgische Intervention wurde bei 94 dieser Kinder nach erfolgloser COX-Hemmer Behandlung als notwendig erachtet. Kinder, die aufgrund eines PDA behandelt wurden, waren im Median ca. 2 Wochen unreifer und 200g leichter als alle im Untersuchungszeitraum aufgenommenen VLBW-Kinder. Darüber hinaus waren im Vergleich zu den CCM-Kindern die CVK-Kinder ca. eine Woche unreifer und leichter. Dies galt sowohl für alle aufgenommenen VLBW-Kinder, als auch für diejenigen Kinder mit Ductusintervention. Am CCM überlebten insgesamt signifikant mehr VLBW-Kinder als am CVK (93% vs. 89%; *Tabelle 1*).

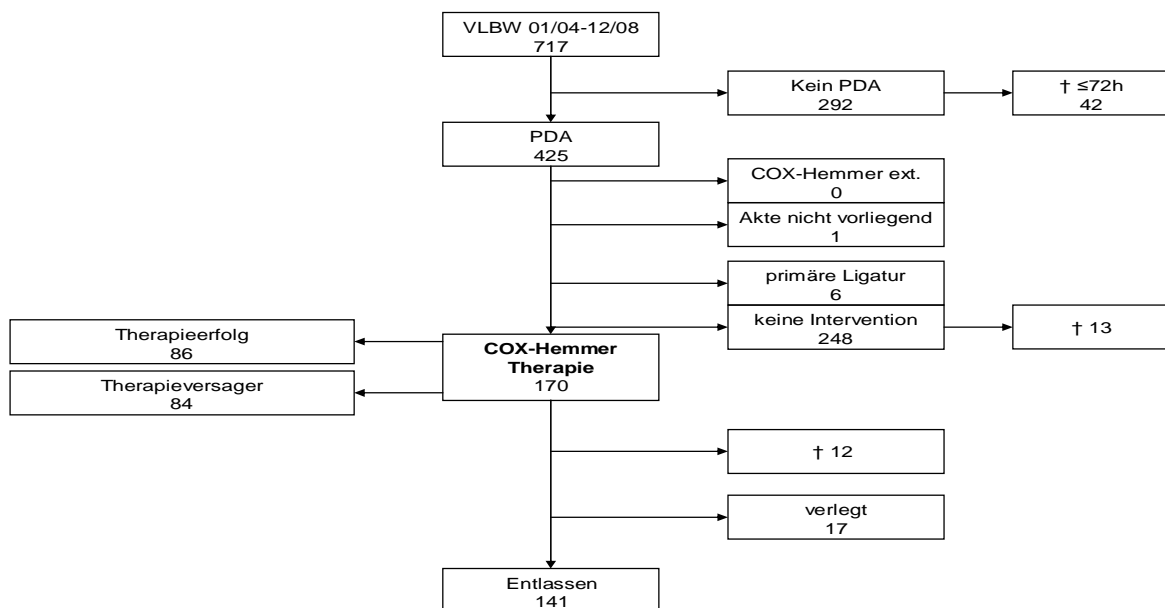


Abb. 2: Übersicht zur Häufigkeit eines PDA und seiner Therapie bei 717 VLBW-Kindern am CVK im Zeitraum von 01/04 bis 12/08

Die Werte entsprechen der Anzahl der behandelten VLBW-Kinder, ext. = extern, † = verstorben.

Bei 425 CVK-Kindern konnte echokardiographisch ein persistierender Ductus arteriosus nachgewiesen werden. Davon stellte er sich bei 248 Kindern als hämodynamisch nicht bedeutsam und folglich nicht interventionsbedürftig heraus.

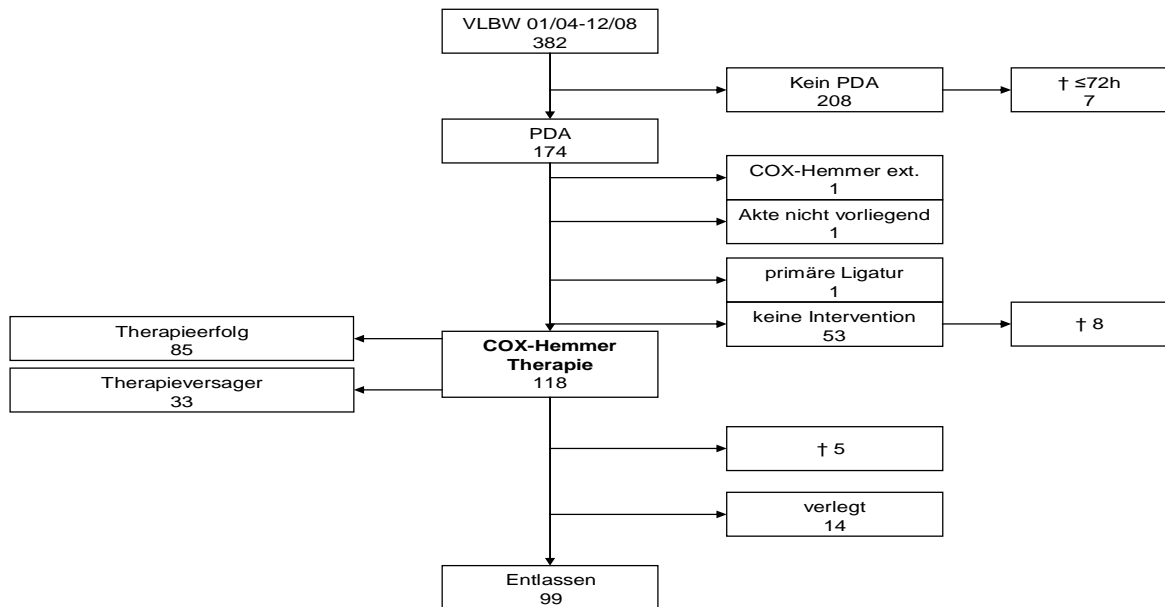


Abb. 3: Übersicht zur Häufigkeit eines PDA und seiner Therapie bei 382 VLBW-Kindern am CCM im Zeitraum von 01/04 bis 12/08

Die Werte entsprechen der Anzahl der behandelten VLBW-Kinder. ext. = extern, † = verstorben.

Am CCM erfolgte bei 53 VLBW-Kindern mit hämodynamisch unbedeutsamen PDA keine Therapie. Ein CCM-Kind mit behandlungsbedürftigem PDA erhielt extern vor dem stationären Aufenthalt an der Charité eine COX-Hemmer-Therapie. Das extern medikamentös behandelte Kind wurde von der Studie ebenso ausgeschlossen wie primär ligierte Kinder, deren Anzahl sich auf 6 am CVK und 1 am CCM beschränkte. 2 Akten lagen zur Datenerhebung nicht vor.



Parameter	CVK (n = 717)	CCM (n = 382)
GA, SSW (Wochen, Tage)	27,4 (21,0/36,3)*	28,3 (23,1/39,3)*
GG, g	1015 (300/1495)*	1050 (400/1690)*
Überlebensrate, n (%)	638 (89%)*	356 (93%)*

*Tabelle 1:* Initiale Charakteristika aller aufgenommenen VLBW-Kinder

Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen (Prozent) oder als Median (min/max) dargestellt.

\* = statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$  für den Vergleich beider Standorte.

#### 4.2. Klinisches Profil der Kinder beider Standorte vor COX-Hemmer-Therapie

Vor Therapiebeginn mit einem COX-Hemmer ließen sich abgesehen von den bereits genannten Unterschieden das Gestationsalter und Geburtsgewicht betreffend keine wesentlichen Unterschiede für die CVK- und CCM-Patientengruppen konstatieren. Die CVK-Kinder wiesen einen höheren CRIB-Score als Ausdruck eines höheren perinatalen Mortalitätsrisikos auf. Pränatal erhielten 65% der CVK- und 60% der CCM-Kinder eine vollständige Lungenreifeinduktion. Bei 95% der interventionsbedürftigen Kinder am CVK und 85% der Kinder am CCM war postnatal eine Surfactant-Substitution notwendig. Ein zusätzlicher Sauerstoffbedarf während des stationären Aufenthaltes war bei allen CVK- und 117 CCM-Kindern gegeben, lediglich ein mit Ibuprofen behandeltes CCM-Kind konnte davon ausgenommen werden. Im Median ergab sich ein maximaler zusätzlicher Sauerstoffbedarf am CVK von 0,5, am CCM von 0,4. Zur Häufigkeit des Auftretens eines RDS können keine repräsentativen Aussagen gemacht werden, da besonders am CCM in vielen Fällen erst nach Surfactantgabe eine röntgenologische Evaluation des Schweregrades vorgenommen wurde. Maternale Daten konnten bis auf das mütterliche Alter im Median wegen unvollständiger Datenerhebung nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Dabei fällt auf, dass vor allem am CCM weniger Wert auf mütterliche Herkunft, Ausbildung und Familienstand gelegt wurde, da auf die Angabe dieser Information in der Akte des Kindes häufiger verzichtet wurde (*Tabelle 2*).

Parameter	CVK			CCM		
	Indo (n = 110)	Ibu (n = 60)	Gesamt (n = 170)	Indo (n = 83)	Ibu (n = 35)	Gesamt (n = 118)
<b>GA, SSW</b>	25,6 (23,2/32,0)	25,2 (23,3/32,0)	25,4* (23,2/32,0)	26,4 (23,1/30,1)	27,0 (23,4/34,2)	26,4* (23,1/34,2)
<b>GG, g</b>	795 (270/1460)	785 (481/1490)	795 (270/1490)	814 (400/1480)	856 (540/1480)	830 (400/1480)
<b>Körperlänge, cm</b>	33 (23,5/42)	33 (27/41)	33 (23,5/42)	34 (25/41)	35 (28/41)	34 (25/41)
<b>Kopfumfang, cm</b>	24 (18/30)	24 (20/28)	24* (18/30)	24 (20,5/29)	24 (21/30)	24* (20,5/30)
<b>CRIB-Score</b>	6 (0/15)	7 (1/14)	6* (0/15)	5 (0/17)	4 (0/17)	5* (0/17)
<b>Apgar 5min</b>	7 (1/9)	7 (2/9)	7 (1/9)	7 (4/9)	7 (4/9)	7 (4/9)
<b>NaPH</b>	7,30 (6,78/7,5)	7,30 (6,86/7,5)	7,30 (6,78/7,5)	7,30 (6,93/7,46)	7,28 (7,02/7,43)	7,30 (6,93/7,43)
<b>Lungenreife, vollst., n(%)</b>	71 (65%)	39 (65%)	110 (65%)	53 (64%)	18 (51%)	71 (60%)
<b>Surfactant-Gabe, n (%)</b>	103 (94%)	59 (98%)	162* (95%)	74 (89%)	26 (74%)	100* (85%)
<b>Maximales FiO<sub>2</sub></b>	0,47 (0,21/1)	0,55 (0,26/1)	0,50* (0,21/1)	0,45 (0,21/1)	0,4 (0,21/1)	0,40* (0,21/1)
<b>Männlich, n (%)</b>	60 (55%)	33 (55%)	93 (55%)	48 (58%)	16 (46%)	64 (54%)
<b>Mehrlinge, n (%)</b>	37 (34%)	30 (50%)	67 (39%)	29 (35%)	17 (49%)	46 (39%)
<b>IVH ≥ II°, n (%)</b>	9 (8%)	13 (22%)	22 (13%)	15 (18%)	5 (14%)	20 (17%)
<b>Mütterliches Alter, Jahre</b>	30 (17/45)	33 (17/49)	31 (17/49)	29 (16/40)	32 (19/41)	30 (16/41)

Tabelle 2: Vergleich klinisches Profil der Therapiegruppen am CVK und CCM vor PDA-Intervention

Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen (Prozent) oder als Median (min/max) dargestellt. vollst. = vollständig (2 Gaben Celestan), \* = statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$  für den Vergleich der Gesamtpopulation am CVK und CCM.

#### 4.3. Klinische Verlaufparameter und -beobachtung

Am CVK zeigten sich im Vergleich zum CCM statistisch eindeutige Unterschiede in Form eines längeren zusätzlichen O<sub>2</sub>-Bedarfs und einer höheren Beatmungsdauer. Niedrige Prävalenzen für pulmonale Blutungen, Ventrikulomegalie und PVL, aber auch FIP und NEC ließen sich vor Therapie sowie im Verlauf an beiden Campi feststellen. Im Gegensatz dazu fiel die

vergleichsweise hohe Prävalenz für eine ROP  $\geq$  II° am CVK auf (43% vs. 26%), die allerdings nur bei 20% der Kinder behandlungsbedürftig war, während am CCM in 52% der Fälle eine Therapie erfolgte. Die initiale PDA-Größe erwies sich am CVK mit einem Durchmesser von 2,8mm als signifikant größer gegenüber einer Weite von 2,5mm am CCM. An beiden Campi ließ sich eine ähnliche Hospitalitätsdauer feststellen. Dabei fällt auf, dass die mit Ibuprofen behandelten Kinder geringfügig länger stationär blieben (Tabelle 3).

Parameter	CVK			CCM		
	Indo (n = 110)	Ibu (n = 60)	Gesamt (n = 170)	Indo (n = 83)	Ibu (n = 35)	Gesamt (n = 118)
<b>Zusätzlicher O<sub>2</sub>-Bedarf, Tage</b>	47 (2/205)	61,5 (1/155)	51* (1/205)	45 (1/151)	39 (0/118)	41,5* (0/151)
<b>CPAP-Dauer, Tage</b>	23 (0/109)	22 (0/57)	23* (0/109)	31 (0/82)	31 (2/57)	31* (0/82)
<b>Beatmungsdauer, Tage</b>	18 (0/162)	17 (0/72)	18* (0/162)	10 (0/102)	16 (0/50)	12* (0/102)
<b>Pulmonale Blutung, n (%)</b>	2 (1,8%)	0	2 (1,2%)	1 (1,2%)	0	1 (0,8%)
<b>IVH <math>\geq</math> II°, n (%)</b>	18 (16%)	16 (27%)	34 (20%)	21 (25%)	8 (23%)	29 (25%)
<b>Ventrikulomegalie, n (%)</b>	12 (11%)	9 (15%)	21 (12%)	6 (7%)	5 (14%)	11 (9%)
<b>PVL, n (%)</b>	10 (9%)	4 (7%)	14 (8%)	6 (7%)	7 (20%)	13 (11%)
<b>FIP, n (%)</b>	4 (4%)	1 (1,7%)	5 (3%)	7 (8%)	2 (6%)	9 (8%)
<b>NEC, n (%)</b>	13 (12%)	7 (12%)	20 (12%)	10 (12%)	5 (14%)	15 (13%)
<b>ROP <math>\geq</math> II°, n (%)</b>	38 (35%)	35 (58%)	73* (43%)	21 (25%)	10 (29%)	31* (26%)
<b>PDA –Durchmesser vor Therapie, mm</b>	2,6 (1,3/5)	3 (1,5/4,6)	2,8* (1,3/5)	2,5 (1/5)	2,1 (1/5)	2,5* (1/5)
<b>Hospitalisation, Tage</b>	84 (3/205)	92 (8/164)	85,5 (3/205)	83 (7/178)	85 (29/228)	85 (7/228)
<b>Verstorbene, n (%)</b>	8 (7%)	4 (7%)	12 (7%)	4 (5%)	1 (3%)	5 (4%)
<b>Verlegung, n (%)</b>	15 (14%)	2 (3,3%)	17 (10%)	11 (13%)	3 (9%)	14 (12%)

Tabelle 3: Vergleich des klinischen Verlaufs der Therapiegruppen am CVK und CCM, I

Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen (Prozent) oder als Median (min/max) dargestellt. \* = statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$  für den Vergleich der Gesamtpopulation am CVK und CCM.

Eine BPD wurde am CVK signifikant häufiger diagnostiziert. Zudem waren am CVK etwa 39% aller BPD höhergradig (moderat bis schwer), am CCM dagegen nur 18%. Bei Entlassung wiesen am CCM mehr Kinder einen Mikrozephalus auf und hatten Krampfanfälle (Tabelle 4).

Parameter	CVK			CCM		
	Indo (n = 110)	Ibu (n = 60)	Gesamt (n = 170)	Indo (n = 83)	Ibu (n = 35)	Gesamt (n = 118)
<b>Überlebende, n (%)</b>	102 (93%)	56 (93%)	158 (93%)	79 (95%)	34 (97%)	113 (96%)
<b>Zusätzlicher O2-Bedarf am 28. LT, n (%)</b>	81 (79%)	48 (86%)	129* (82%)	55 (70%)	21 (62%)	76* (67%)
<b>Zusätzlicher O2-Bedarf nach 36 Wochen, n (%)</b>	40 (39%)	21 (38%)	61* (39%)	10 (13%)	9 (26%)	19* (17%)
<b>BPD gesamt, n (%)</b>	80 (78%)	48 (86%)	128* (81%)	56 (71%)	21 (62%)	77* (68%)
<b>Mikrozephalus<sup>#</sup>, n (%)</b>	18 (18%)	11 (20%)	29* (18%)	29 (37%)	14 (41%)	43* (38%)
<b>Hydrozephalus<sup>#</sup>, n (%)</b>	6 (6%)	2 (3,6%)	8 (5%)	3 (4%)	2 (6%)	5 (4%)
<b>Krampfanfälle<sup>#</sup>, n (%)</b>	3 (3%)	0	3* (2%)	8 (10%)	1 (2,9%)	9* (8%)

Tabelle 4: Vergleich des klinischen Verlaufs der Therapiegruppen am CVK und CCM, II

Ergebnisse sind als absolute Zahlen (Prozent in kursiven Klammern) dargestellt und beziehen sich auf die Überlebenden. Es handelt sich um Parameter, die sich nur bei entlassenen Kindern bzw. bei Kindern, die in einem korrigierten Reifealter von 36 Wochen noch stationär behandelt werden, berechnen lassen. <sup>#</sup> = bei Entlassung, \* = statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$  für den Vergleich der Gesamtpopulation am CVK und CCM.

#### 4.4. PDA-Diagnostik und Behandlungskriterien

Anhand der in Tabelle 5 und Abbildung 4 genannten Kriterien wurde ein PDA als hämodynamisch signifikant eingestuft und die Indikation zur Intervention gestellt. Die Echokardiographie diente als entscheidende diagnostische Untersuchungsmethode. An beiden Perinatalzentren der Charité erfolgte bei unserer Population in den ersten Lebenstagen stets eine echokardiographische Evaluation der kardialen Situation bzw. eines eventuell bestehenden PDA. Der Zeitpunkt dieser ersten Untersuchung unterschied sich jedoch an beiden Campi. Am CVK fand das erste Echo im Median am 2. LT statt (Range 1.-10. LT). Länger als bis zum 5. LT wurde selten gewartet. Am CCM erfolgte es erst am 5. LT (Range 1.-24. LT). Auf eine

Bestimmung des PDA-Durchmessers wurde dabei stets geachtet. Bei nahezu allen untersuchten Kindern beider Campi konnte vor Therapiebeginn ein mindestens 1,5mm großer PDA diagnostiziert werden. Bei 15% bzw. 14% der Kinder am CVK und 27% bzw. 33% am CCM wurden weder die LA:Ao-Ratio noch der RI untersucht. Bezüglich der LA:Ao-Ratio zeigten 80% der daraufhin am CVK untersuchten Kinder und 72% der CCM-Kinder mit Werten von  $\geq 1,4$  eine Volumenbelastung des linken Vorhofs. Ca. 40% der untersuchten Kinder an beiden Campi wiesen einen erhöhten RI  $\geq 0,85$  auf. Dokumentiert wurden vor fast jedem ersten medikamentösen COX-Hemmer-Einsatz auch der  $FiO_2$  und die Beatmungsform. Auffällig ist, dass am CVK nahezu doppelt so viele Kinder mit hsPDA wie am CCM einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf mit einer  $FiO_2$  von mindestens 0,3 hatten und beatmet wurden. Insgesamt erfüllten am CVK 3 Kinder ein, 27 Kinder zwei und 140 Kinder drei und mehr Kriterien zur Ductusintervention. Am CCM waren es 22 Kinder mit einem erfüllten Kriterium, 48 Kinder mit zwei und 48 Kinder mit drei und mehr erfüllten Kriterien.

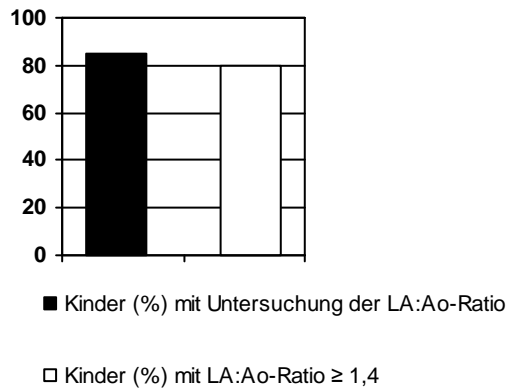
Kriterien	CVK			CCM		
	Indo (n = 110)	Ibu (n = 60)	Gesamt (n = 170)	Indo (n = 83)	Ibu (n = 35)	Gesamt (n = 118)
<b>Untersuchung PDA-Durchmesser, n (%)</b>	110 (100%)	60 (100%)	170 (100%)	83 (100%)	35 (100%)	118 (100%)
<b>PDA-Durchmesser <math>\geq 1,5</math>mm, n (%)</b>	107 (97%)	60 (100%)	167 (98%)	80 (96%)	33 (94%)	113 (96%)
<b>Untersuchung <math>FiO_2</math>, n (%)</b>	110 (100%)	60 (100%)	170 (100%)	83 (100%)	33 (94%)	116 (98%)
<b><math>FiO_2 \geq 0,3</math>, n (%)</b>	34 (31%)	22 (37%)	56* (33%)	15 (18%)	3 (9%)	18* (15%)
<b>Untersuchung Beatmungsform, n (%)</b>	110 (100%)	60 (100%)	170 (100%)	83 (100%)	35 (100%)	118 (100%)
<b>Beatmung, n (%)</b>	102 (93%)	48 (80%)	150* (88%)	33 (40%)	18 (51%)	51* (43%)

*Tabelle 5:* Die Diagnosekriterien Durchmesser,  $FiO_2$  und Beatmungsform für einen hsPDA

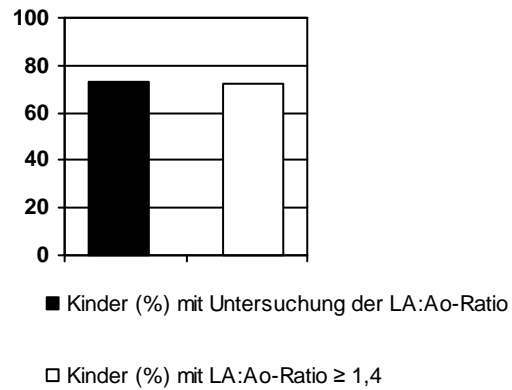
Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. \* = statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$  für den Vergleich der Gesamtpopulation am CVK und CCM. Angegeben ist die Anzahl der Kinder, bei denen eine Untersuchung der o.g. Diagnosekriterien erfolgte, sowie derjenigen, die die Grenzwerte für eine Therapieindikation erfüllten bzw. überschritten.

## LA:Ao-Ratio

CVK

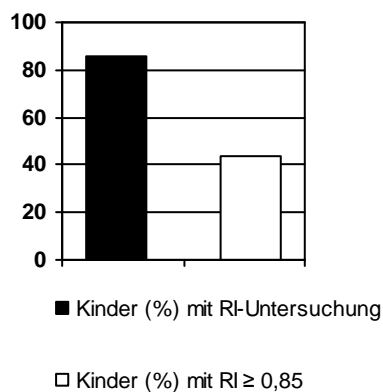


CCM



## RI

CVK



CCM

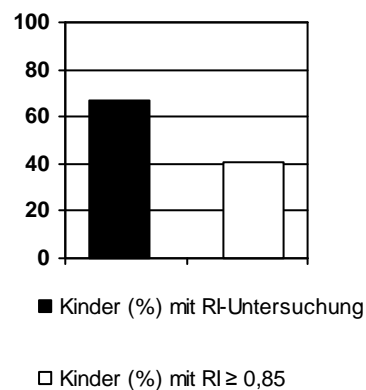


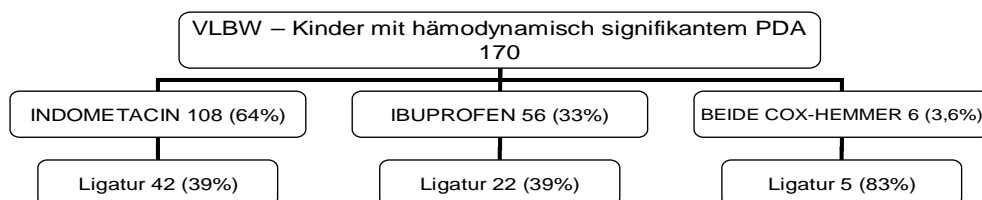
Abb. 4: Die Diagnosekriterien LA:Ao-Ratio und RI für einen hsPDA

Die erste Säule in den Balkendiagrammen stellt die Prozentanteile aller auf eine vergrößerte LA:Ao-Ratio und RI untersuchten Kinder am Gesamtkollektiv der aufgrund eines hsPDA behandelten Kinder dar. Die zweite Säule zeigt den prozentualen Anteil der Kinder, die die Grenzwerte für eine Therapieindikation erfüllten, bezogen auf alle untersuchten Kinder (100%).

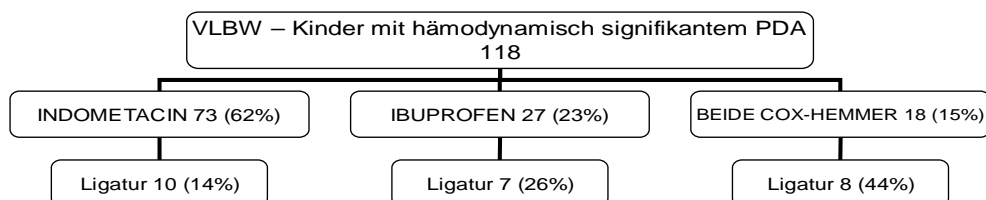
#### 4.5. Therapieregime

Die in die Studie einbezogenen VLBW-Kinder wurden an beiden Campi zunächst mit jeweils einem der beiden zur Verfügung stehenden COX-Hemmer behandelt und wurden dementsprechend für unsere Auswertung entweder der Indometacin- oder der Ibuprofengruppe zugeordnet. Bis Ende 2004 wurde am CVK ausschließlich mit Ibuprofen therapiert. Nachdem die ersten Daten zur möglichen Erhöhung des freien Bilirubins unter Ibuprofentherapie veröffentlicht wurden, änderte sich 2005 das Therapieregime am CVK dahingehend, dass Indometacin als einzige medikamentöse Option erwogen wurde. Ab Mitte 2007 bis zum Ende des Studienzeitraumes wurde, wenn auch selten, wieder Ibuprofen eingesetzt. Im Gegensatz dazu wurde am CCM Ibuprofen in den ersten Jahren nur in 2 Fällen verordnet. Ab Mitte 2006 wurden Indometacin und Ibuprofen etwa gleich häufig angewandt. In einigen Fällen wurde nach erfolgloser Initialbehandlung für einen weiteren Therapiezyklus der jeweils alternative COX-Hemmer gewählt. Erfolgte eine Therapie mit beiden COX-Inhibitoren, so orientierte sich die Gruppenzuordnung dieser Kinder an dem zuerst verabreichten Medikament. Der in *Abbildung 5* dargestellte Sachverhalt gibt daher nicht die tatsächliche Einteilung der Therapiegruppen wieder.

##### CVK



##### CCM



*Abb. 5:* Übersicht zur medikamentösen Therapie und Ligatur nach Misserfolg am CVK und CCM

Die Werte entsprechen der Anzahl der behandelten VLBW-Kinder. Die Prozentzahlen (auf Ligaturebene) beschreiben den Anteil der ligierten an den zunächst nur medikamentös behandelten Kindern.

Von den 6 Kindern am CVK und 18 Kindern am CCM, die beide Medikamente erhielten, wurden 2 (CVK) bzw. 10 Kinder (CCM) der Indometacin- und 4 (CVK) bzw. 8 Kinder (CCM) der Ibuprofengruppe zugeordnet. Daraus ergab sich folgende Therapiegruppeneinteilung: An beiden Campi erhielten etwa 2/3 der VLBW-Kinder Indometacin (CVK 65%, CCM 70%, in absoluten Zahlen 110 vs. 83) und nur 1/3 Ibuprofen (CVK 35%, CCM 30%, in absoluten Zahlen 60 vs. 35). Für die Verteilung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,4$ ).

Die Indometacintherapie erfolgte an beiden Campi über 5 Tage mit einer kumulativen Dosis von 0,9mg/kg/KG. Die ersten 3 Gaben mit einer Dosis von jeweils 0,2mg/kg/KG wurden in 12-Stunden-Abständen verabreicht, danach erfolgte eine Erhaltungstherapie mit 0,1mg/kg/KG/Gabe über 3 Tage im Abstand von 24 Stunden. Die Ibuprofentherapie folgte dem Standarddosierungsregime von 10 – 5 – 5mg/kg/KG im Abstand von 24 Stunden über 3 Tage. Als Abbruchkriterien galten die im Kapitel **4.7.1. „Nebenwirkungen der COX-Hemmer-Therapie“** genannten Ereignisse und der Tod. Nach Therapieabbruch oder -versagen wurde bei weiter bestehendem hsPDA in der Folge eine sekundäre Ligatur angestrebt, die am CVK im Median am 18. und am CCM am 21. LT stattfand. Am CVK wurden die Kinder der Indometacingruppe früher (17. LT) ligiert als am CCM (27. LT; *Tabelle 6*).

Am CVK erfolgte die Diagnose eines als therapiebedürftig eingestuften PDA schon am 4. LT, während dieser am CCM erst nach 5 ½ Lebenstagen gesichert wurde. Dafür fand die Einleitung der medikamentösen Therapie dort im Median bereits nach 12 Stunden statt, am CVK vergingen im Mittel 24 Stunden (*Tabelle 6*). Die erste COX-Hemmer-Dosis wurde immer erst nach der Diagnose eines hsPDA verabreicht. *Abbildung 6a* demonstriert diese Abhängigkeit. Die erste COX-Hemmer-Gabe erfolgte am CCM stets zeitnah nach der erstmaligen hsPDA-Diagnose. Für das CVK lässt sich ebenfalls eine Gerade erahnen, auch wenn sich 4 Punkte nicht darauf abbilden lassen (siehe rote Rauten in *Abbildung 6a*). 3 von diesen Kindern galten zunächst als respiratorisch stabil ohne maschinelle Beatmung und nur geringem zusätzlichen O<sub>2</sub>-Bedarf. Ein Kind wurde mit Flüssigkeitsrestriktion therapiert bis nach mehrfacher Wiedereröffnung ein medikamentöser Verschlussversuch unumgänglich wurde. Bei 5 CCM-Kindern und einem CVK-Kind (siehe blaue Dreiecke und blaue Raute in *Abbildung 6a*) zeigte sich erst im späteren Verlauf ein behandlungsbedürftiger PDA, dessen Behandlung auch umgehend eingeleitet wurde. Trotz später Diagnose eines hsPDA sprach der Ductus bei diesen Kindern gut auf die medikamentöse Therapie an, so dass sich keine verlängerte hämodynamische Relevanz ergab (siehe blaue Dreiecke und blaue Raute in *Abbildung 6b*).



5 CVK-Kinder und ein CCM-Kind mit früher PDA-Diagnose wiederum zeigten eine länger anhaltende Therapiebedürftigkeit des PDA (siehe lila Rauten und lila Dreieck in *Abbildung 6b*). Bei einem Kind lässt sich die längere PDA-Dauer mit einer verzögerten Therapieentscheidung aufgrund wiederholter Infektionen, dem Verdacht auf NEC und einer Besiedlung mit Ureaplasmen im Trachealsekret erklären. Ein weiteres Kind wurde erfolglos mit 2 COX-Hemmer-Zyklen behandelt, so dass nach Wiedereröffnung und der Diagnose einer PHT mit Herzvergrößerung die chirurgische PDA-Versorgung im DHZB erfolgte. 3 Kinder (2 CVK/1 CCM) erhielten nach erfolglosen COX-Hemmer-Zyklen keine weitere Therapie bis zur Entlassung. Genauso wurde nach Abbruch der COX-Hemmer-Therapie wegen NEC-Symptomatik, GI-Perforation und einer geplanten Laparatomie bei einem weiteren Kind verfahren. Sie alle hatten nach COX-Hemmer-Therapie keine Verbesserung der PDA-Situation gezeigt.

Zykluszahl/Beginn	CVK			CCM		
	Indo (n = 110)	Ibu (n = 60)	Gesamt (n = 170)	Indo (n = 83)	Ibu (n = 35)	Gesamt (n = 118)
ein Zyklus, n (%)	77 (70%)	25 (42%)	102 (60%)	45 (54%)	16 (46%)	61 (52%)
> ein Zyklus, n (%)	33 (30%)	35 (58%)	68 (40%)	38 (46%)	19 (54%)	57 (48%)
LT Diagnose hsPDA	4 (1/34)	4 (2/21)	4* (1/34)	6 (2/55)	4 (2/26)	5,5* (2/55)
LT Beginn 1. Zyklus	5 (2/45)	5 (2/24)	5* (2/45)	6 (2/55)	5 (2/27)	6* (2/55)
Zyklusdauer 1. Zyklus, Tage	5 (1/7)	3 (1/3)	4 (1/7)	5 (2/11)	3 (1/5)	5 (1/11)
Anzahl Gaben 1. Zyklus	6 (1/8)	3 (3/3)	6 (1/8)	6 (2/13)	3 (1/5)	6 (1/13)
LT Ligatur	17 (7/36)	18 (5/121)	18 (5/121)	27 (11/51)	16 (7/26)	21 (7/51)
Intervall letzte COX- Hemmer-Gabe LT Ligatur	3 (0/27)	3 (1/108)	3 (0/108)	3 (0/11)	2,5 (0/9)	3 (0/11)

*Tabelle 6:* Charakteristika der PDA-Intervention

Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen (Prozent) oder als Median (min/max) dargestellt. \* = statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$  für den Vergleich der Gesamtpopulation am CVK und CCM.

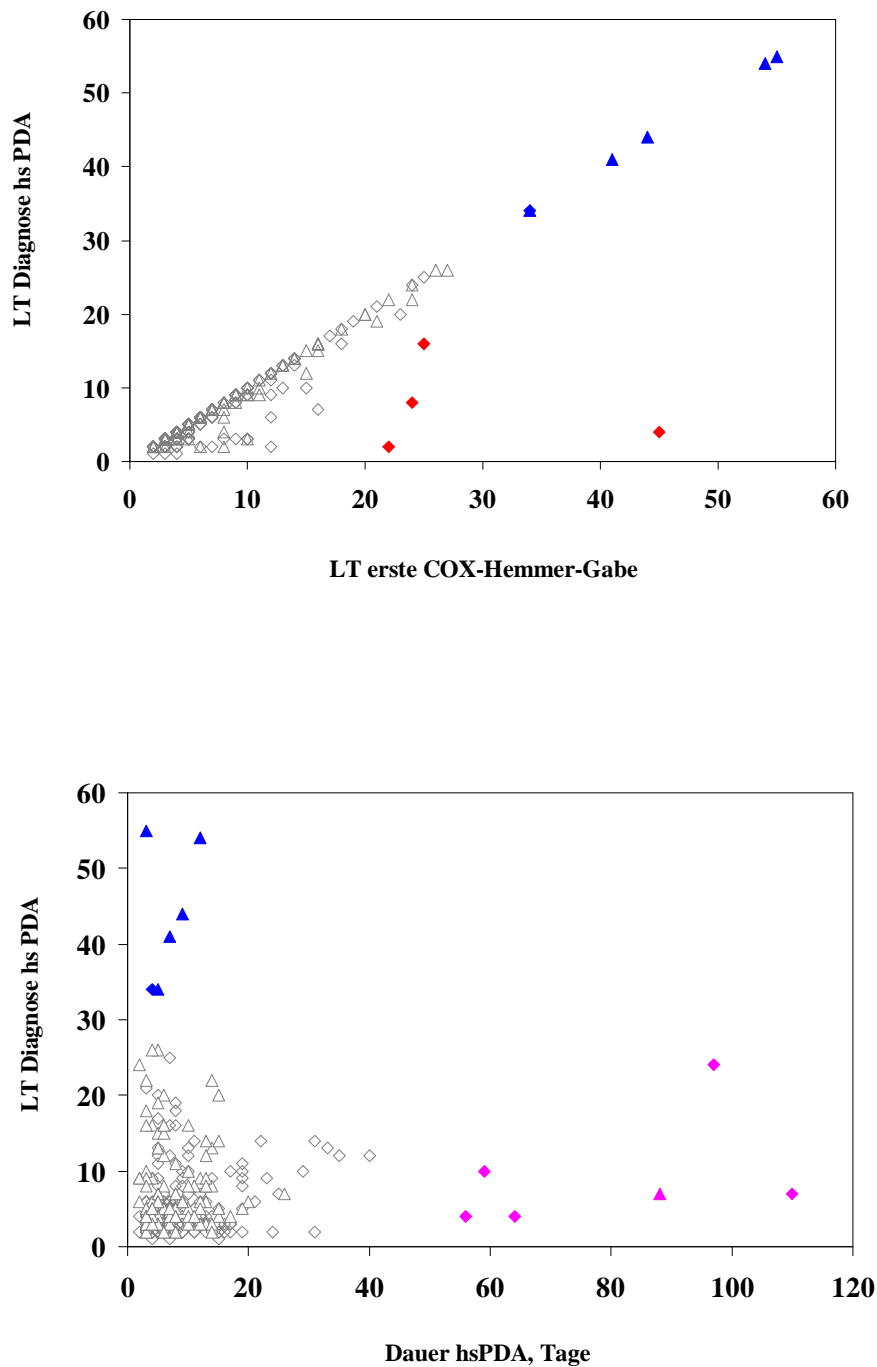


Abb. 6: Abhängigkeit des LT der ersten COX-Hemmer-Gabe (a) und der Dauer der hämodynamischen Signifikanz des PDA (b) vom LT der Diagnose

Jedes Kind wird durch ein Symbol repräsentiert. Gelegentlich kommt es zu Überlagerungen von Symbolen, da zwei oder mehr Kinder dieselben Werte aufweisen. Raute = CVK-Kind, Dreieck = CCM-Kind. Zur Erklärung der unterschiedlichen farblichen Symbolkennzeichnung siehe Text.

### 4.5.1. Therapieverlauf

Ein Zyklus mit Indometacin oder Ibuprofen galt als erfolgreich, wenn während des Zyklus' oder nach Zyklusende mittels Echokardiographie ein Verschluss oder eine Verkleinerung auf einen unbedeutenden Restshunt nachgewiesen werden konnte. Ob dieser Zyklus zu einem dauerhaften Erfolg führte, zeigte sich jedoch erst im Verlauf. Kinder nach erfolglosen Zyklen wurden einem weiteren Zyklus oder der sekundären Ligatur genauso zugeführt, wie Kinder mit hämodynamisch relevanten Wiedereröffnungen des Ductus (Abbildung 7, 8). Die Entscheidung hierüber wurde häufig individuell vom zuständigen Oberarzt getroffen.

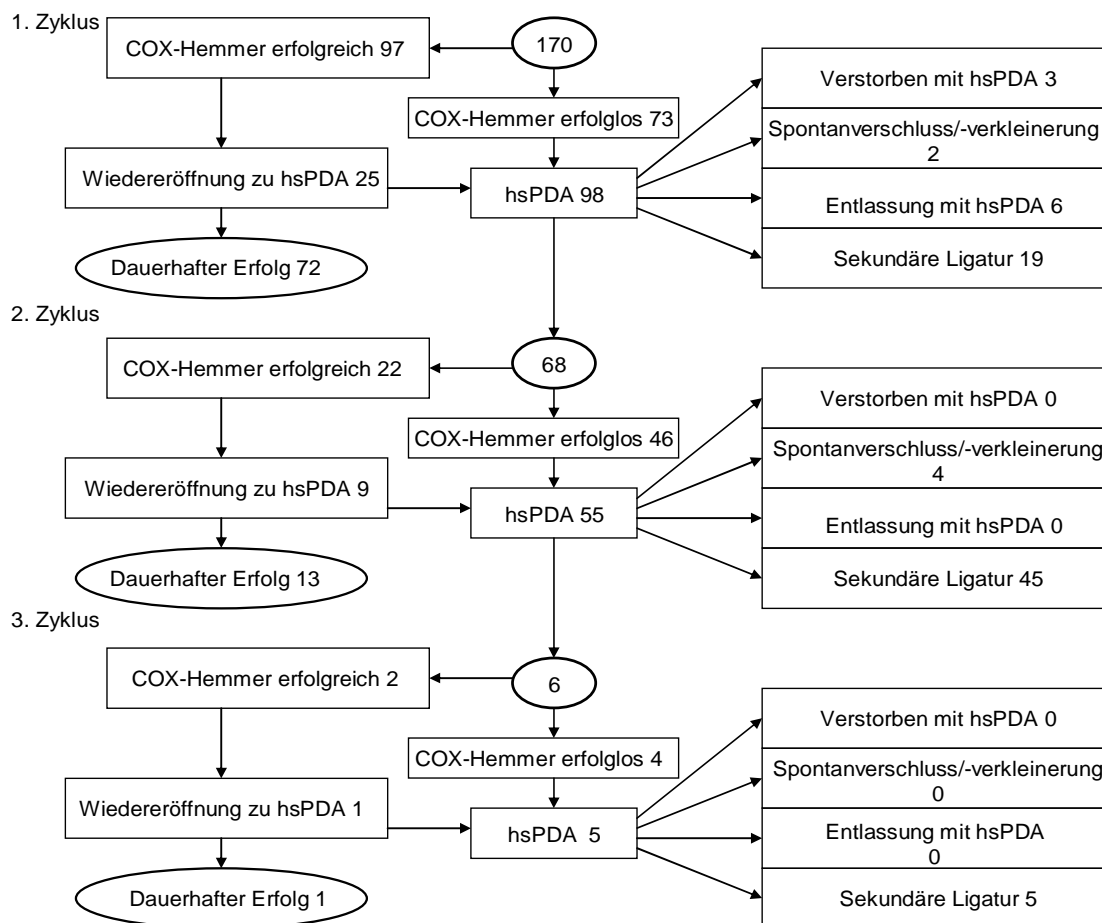


Abb. 7: Flussdiagramm Therapiezyklen CVK

Die Zahlen entsprechen den behandelten VLBW-Kindern. Alle 170 Kinder erhielten einen ersten COX-Hemmer-Zyklus.

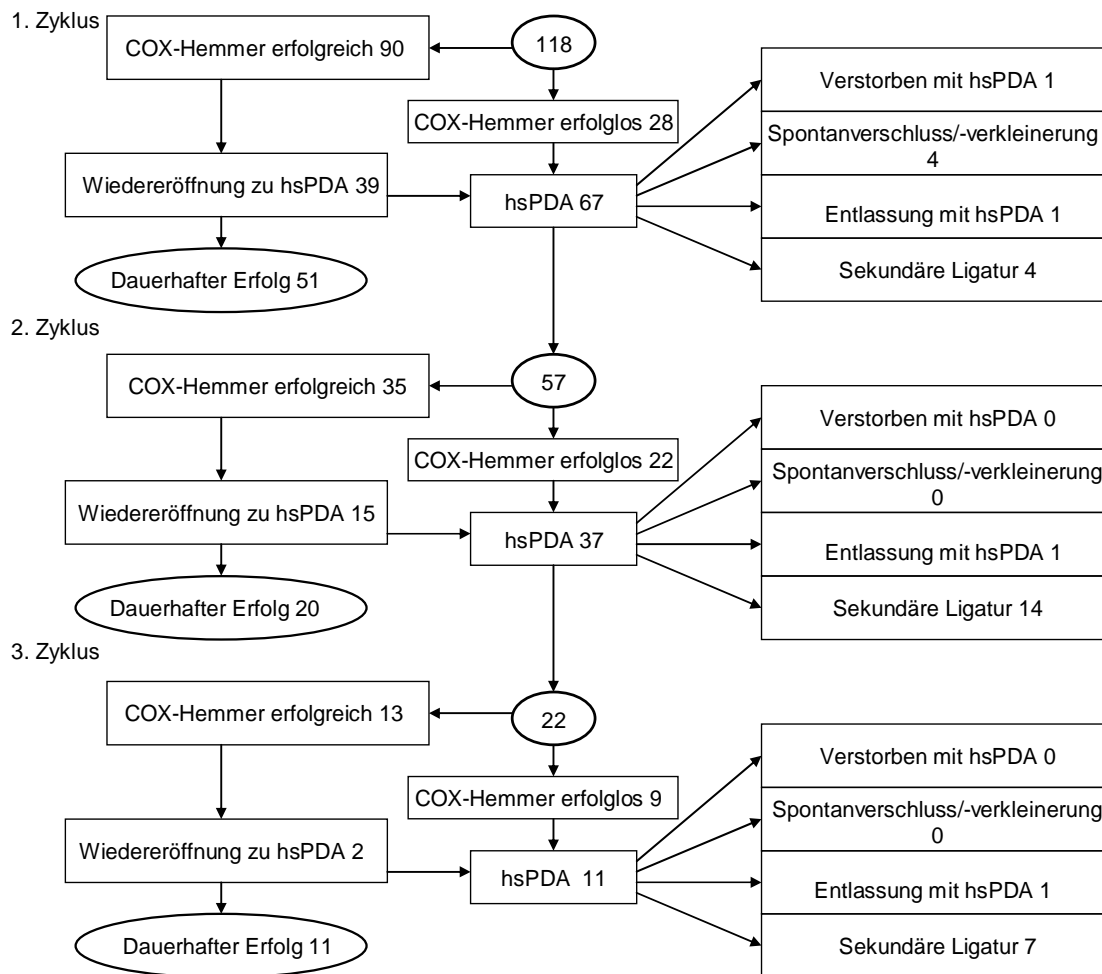


Abb. 8: Flussdiagramm Therapiezyklen CCM

Die Zahlen entsprechen den behandelten VLBW-Kindern. Alle 118 Kinder erhielten einen ersten COX-Hemmer-Zyklus. 3 Kinder erhielten einen 4. COX-Hemmer-Zyklus, der hier nicht dargestellt ist.

Es ließen sich Unterschiede bei der Anzahl der Therapiezyklen feststellen. Während am CVK maximal 3 Zyklen stattfanden, wurde am CCM in 3 Fällen ein 4. Zyklus durchgeführt. Dieser 4. Zyklus ermöglichte bei allen 3 Kindern einen dauerhaften Verschluss bzw. Verkleinerung des PDA auf einen Restshunt ohne hämodynamische Bedeutung. 15 VLBW-Aufnahmen am CVK und 8 am CCM erhielten im Verlauf der Therapie weder weitere COX-Hemmer-Zyklen noch eine sekundäre Ligatur. Diese Kinder bedurften aufgrund einer Verbesserung der Beatmungssituation mit Extubation und verringertem zusätzlichem Sauerstoffbedarf oder Tod keiner weiteren therapeutischen Intervention. Häufig kam es bei diesen Kindern langfristig zu Spontanverschlüssen bzw. -verkleinerungen des Ductus. 6 CVK- und 3 CCM-Kinder wiesen vor

Entlassung bzw. Verlegung noch einen hsPDA auf. Bei 2 CVK-Kindern war vor Entlassung keine Bewertung der hämodynamischen Verhältnisse erfolgt. Eines verstarb kurz nach dem Zyklus. Beim anderen Kind stellte nach mehreren Tagen die echokardiographische Kontrolle im Verlauf eine Spontanverkleinerung zum hämodynamisch irrelevanten PDA fest. Beide wurden als Therapieversager gewertet (Abbildung 7 und 8, Tabelle 7).

Parameter	CVK			CCM		
	Indo	Ibu	Gesamt	Indo	Ibu	Gesamt
<b>1. Zyklus Anzahl, n</b>	110	60	170	83	35	118
<b>COX-Hemmer erfolgreich (Verschluss/Verkleinerung), n (%)</b>	66 (33/33) (60%)	31 (13/18) (52%)	97* (46/51) (57%)	69 (41/28) (83%)	21 (12/9) (60%)	90* (53/37) (76%)
<b>Dauerhafter Erfolg ohne relevante Wiedereröffnung, n (%)</b>	48 (44%)	24 (40%)	72 (42%)	38 (46%)	13 (37%)	51 (43%)
<b>Sekundäre Ligatur, n (%)</b>	18 (16%)	1 (1,7%)	19* (11%)	2 (2,4%)	2 (6%)	4* (3%)
<b>2. Zyklus Anzahl, n</b>	33 (30%)	35 (57%)	68 (40%)	38 (46%)	19 (54%)	57 (48%)
<b>COX-Hemmer erfolgreich (Verschluss/Verkleinerung), n (%)</b>	11 (5/6) (33%)	11 (5/6) (31%)	22* (10/12) (32%)	26 (18/8) (68%)	9 (3/6) (47%)	35* (21/14) (61%)
<b>Dauerhafter Erfolg ohne relevante Wiedereröffnung, n (%)</b>	7 (21%)	6 (17%)	13* (19%)	14 (37%)	6 (32%)	20* (35%)
<b>Sekundäre Ligatur, n (%)</b>	25 (76%)	20 (57%)	45* (66%)	7 (18%)	7 (37%)	14* (25%)
<b>3. Zyklus Anzahl, n</b>	1 (3%)	5 (14%)	6* (9%)	16 (42%)	6 (32%)	22* (39%)
<b>COX-Hemmer erfolgreich (Verschluss/Verkleinerung), n (%)</b>	0	2 (0/2) (40%)	2 (0/2) (33%)	9 (5/4) (56%)	4 (2/2) (67%)	13 (7/6) (59%)
<b>Dauerhafter Erfolg ohne relevante Wiedereröffnung, n (%)</b>	0	1 (20%)	1 (17%)	7 (44%)	4 (67%)	11 (50%)
<b>Sekundäre Ligatur, n (%)</b>	1 (100%)	4 (80%)	5 (83%)	6 (37,5)	1 (17%)	7 (32%)

Tabelle 7: PDA-Verschlussraten nach jedem Zyklus

Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Die Prozente beziehen sich dabei immer auf alle im jeweiligen Zyklus behandelten Kinder. \* = statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$  für den Vergleich der Gesamtpopulation am CVK und CCM.

Die echokardiographischen Untersuchungen zeigten für das CCM nach Zyklusende signifikant höhere Erfolgsquoten als für das CVK (Tabelle 7). Dauerhaft betrachtet war der erste Zyklus an beiden Campi jedoch gleich erfolgreich (42% vs. 43%). Nach einem zweiten COX-Hemmer-

Zyklus stellte sich am CVK seltener ein dauerhafter Erfolg ein, während die Erfolgsraten am CCM regelmäßig höher ausfielen. Auffällig ist, dass sich die Ligaturraten an beiden Campi und für alle Zyklen unterschieden. An beiden Campi wurden nach jedem erfolglosen Zyklus relativ mehr der Therapieversager ligiert. Nach dem ersten Zyklus waren es nur 11% am CVK und 3% am CCM. Ab dem 2. Zyklus wurden wesentlich mehr CVK-Kinder sekundär operativ versorgt. 60% der VLBW-Aufnahmen mit hsPDA am CVK erhielten nur einen COX-Hemmer-Zyklus gegenüber 52% am CCM (*Tabelle 6*). Während einen zweiten COX-Hemmer-Zyklus am CVK noch 40% und am CCM 48% erhielten, reduzierten sich diese Zahlen für den 3. Zyklus signifikant auf 9% und 39%.

#### **4.6. Therapieergebnisse**

Bei 72% der CCM-Kinder mit hsPDA und 51% der CVK-Kinder stellte sich nach COX-Hemmer-Gabe ein Therapieerfolg ein. Durch Schätzung des gemeinsamen Quotenverhältnisses nach Mantel-Haenszel berechneten wir eine Odds-Ratio von 2,5 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,52 bis 4,16. Demnach war die Chance am CCM einen Therapieerfolg zu erzielen 2,5mal so hoch wie am CVK.

Zwischen den Indometacin- und Ibuprofengruppen zeigten sich dabei keine Unterschiede. Die sekundäre Ligatur nach frustraner COX-Hemmer-Therapie, Spontanverschluss bzw. Spontanverkleinerung mit zeitlich deutlichem Abstand zur COX-Hemmer-Therapie oder die Entlassung mit hsPDA galten als Misserfolg. 41% der VLBW-Kinder am CVK und 21% am CCM mussten sich einer sekundären Ligatur nach erfolgloser Therapie unterziehen.

Insgesamt sind am CVK 12 Kinder (7%) und am CCM 5 Kinder (4%) während ihres stationären Aufenthaltes vor Verlegung bzw. Entlassung verstorben. Bei 6 von ihnen am CVK und 3 am CCM konnte die verabreichte COX-Hemmer-Therapie nur als Misserfolg gewertet werden. Diese Frühgeborenen verstarben entweder nach Ligatur, nach Spontanverschluss oder ohne weitere Therapie mit noch vorhandenem hsPDA (CVK 3/0/3, CCM 1/1/1). Spontanverschlüsse eines offenen signifikanten oder nicht-signifikanten PDA fanden an beiden Campi gleichermaßen selten statt. Am CCM ließen sich signifikant häufiger Wiedereröffnungen eines bereits verschlossenen oder Steigerungen eines nicht mehr relevanten Ductus zu einem hsPDA nachweisen (44%) als am CVK (28%). Davon traten 60% am CCM und 50% am CVK im zeitlichen Rahmen einer Infektion bzw. Sepsis auf. Die Indometacin- und Ibuprofengruppen unterschieden sich diesbezüglich nicht. Am CCM kam es häufig pro Kind zu mehr als einer Wiedereröffnung (*Tabelle 8*).

Ergebnisse	CVK			CCM		
	Indo (n = 110)	Ibu (n = 60)	Gesamt (n = 170)	Indo (n = 83)	Ibu (n = 35)	Gesamt (n = 118)
<b>Erfolg durch COX-Hemmer-Therapie, n (%)</b>	55 (50%)	31 (52%)	86* (51%)	61 (73%)	24 (69%)	85* (72%)
<b>Versagen der COX-Hemmer-Therapie, n (%)</b>	55 (50%)	29 (48%)	84* (49%)	22 (27%)	11 (31%)	33* (28%)
<b>Sekundäre Ligatur, n (%)</b>	44 (40%)	25 (42%)	69* (41%)	15 (18%)	10 (29%)	25* (21%)
<b>Verstorben (Responder/ Non-Responder), n (%)</b>	8 (4/4) (7%)	4 (2/2) (7%)	12 (6/6) (7%)	4 (2/2) (5%)	1 (0/1) (3%)	5 (2/3) (4%)
<b>Spontanverschluss bei Non-Respondern, n (%)</b>	1 (1%)	3 (5%)	4 (2%)	2 (2%)	1 (3%)	3 (3%)
<b>Spontanverschluss – alle, n (%)</b>	10 (9%)	8 (13%)	18 (11%)	12 (14%)	5 (14%)	17 (14%)
<b>Wiedereröffnung, n (%)</b>	32 (29%)	16 (27%)	48* (28%)	41 (49%)	11 (31%)	52* (44%)
<b>&gt; 1 Wiedereröffnung/Kind, n (%)</b>	2 (2%)	3 (5%)	5* (3%)	11 (13%)	3 (9%)	14* (12%)
<b>Wiedereröffnung bei Infektion, n (%)</b>	15 (14%)	9 (15%)	24* (14%)	22 (27%)	9 (26%)	31* (26%)
<b>Dauer hs PDA, Tage</b>	7 (2/97)	8 (2/110)	7* (2/110)	5 (2/88)	7 (3/14)	6* (2/88)

Tabelle 8: Vergleich der Therapieergebnisse am CVK und CCM

Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen (Prozent) oder als Median (min/max) dargestellt. \* = statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$  bezogen auf den Vergleich des jeweiligen Gesamtkollektivs am CVK und CCM.

## 4.7. Komplikationen

### 4.7.1. Nebenwirkungen der COX-Hemmer-Therapie

Von Komplikationen im Zusammenhang mit der COX-Hemmer-Therapie wurde gesprochen, wenn die in Tabelle 9 genannten Veränderungen während der Therapie oder bis zu einem Tag danach auftraten. Die VLBW-Kinder am CCM zeigten häufiger Therapie assoziierte Pathologien (43% vs. 32%). 8% der Kinder am CVK und 16% am CCM litten zugleich an mehreren Komplikationen. Rund 20-30% der Fälle gingen dabei auf eine Sepsis zurück. Auffällig im direkten Standortvergleich waren die häufigeren Thrombozytopenien (10% vs. 4%) und Infektionen (31% vs. 19%) am CCM. Ein einheitlich verstärktes Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit vom eingesetzten COX-Hemmer ließ sich bezogen auf beide Campi nicht feststellen. Nur durch Indometacin bedingt waren am CVK die jeweils 6 Oligurie- und NEC-Fälle. Zudem verursachte Indometacin am CVK häufiger eine neue oder zunehmende IVH  $\geq$  II°.

Vergleichbare Unterschiede konnten am CCM nicht beobachtet werden. An beiden Campi kam es unter Indometacintherapie zu mehreren Fällen von pulmonaler Hypertonie. Gastrointestinale Perforationen blieben aus. 2 Kinder der Indometacingruppe verstarben während der COX-Hemmer-Therapie.

Komplikationen	CVK			CCM		
	Indo (n = 110)	Ibu (n = 60)	Gesamt (n = 170)	Indo (n = 83)	Ibu (n = 35)	Gesamt (n = 118)
<b>Kinder mit Komplikationen, n (%)</b>	38 (35%)	16 (27%)	54* (32%)	32 (39%)	19 (54%)	51* (43%)
<b>Kinder mit einer Komplikation, n (%)</b>	30 (27%)	11 (18%)	41 (24%)	22 (27%)	10 (29%)	32 (27%)
<b>Kinder mit <math>\geq 2</math> Komplikationen, n (%)</b>	8 (7%)	5 (8%)	13* (8%)	10 (12%)	9 (26%)	19* (16%)
<b>Sepsis, n (%)</b>	18 (16%)	14 (23%)	32* (19%)	22 (27%)	14 (40%)	36* (31%)
<b>DIC, n (%)</b>	0	1 (2%)	1 (1%)	3 (4%)	0	3 (3%)
<b>NEC, n (%)</b>	6 (5%)	0	6 (4%)	4 (5%)	4 (11%)	8 (7%)
<b>IVH <math>\geq</math> II°, n (%)</b>	7 (6%)	1 (2%)	8 (5%)	4 (5%)	3 (9%)	7 (6%)
<b>Thrombozytopenie (<math>\leq 50.000/\text{nl}</math>), n (%)</b>	4 (4%)	3 (5%)	7 (4%)	6 (7%)	6 (17%)	12 (10%)
<b>Oligurie (<math>\leq 1\text{ml/kg/h}</math>), n (%)</b>	6 (5%)	0	6 (4%)	2 (2%)	1 (3%)	3 (3%)
<b>Maximales Kreatinin (<math>\geq 1,5\text{mg/dl}</math>), n (%)</b>	3 (3%)	1 (2%)	4 (2%)	2 (2%)	3 (9%)	5 (4%)
<b>Pulmonale Blutung, n (%)</b>	0	0	0	1 (1%)	0	1 (1%)
<b>Pulmonale Hypertonie, n (%)</b>	3 (3%)	0	3 (2%)	1 (1%)	0	1 (1%)

Tabelle 9: Komplikationen während der COX-Hemmer-Therapie

Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen (Prozente) dargestellt. \* = statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$  für den Vergleich der Gesamtpopulation am CVK und CCM.



#### 4.7.2. Komplikationen der sekundären Ligatur

Bei ungefähr 40% der sekundär ligierten Kinder an beiden Campi, deren hsPDA medikamentös nicht erfolgreich therapiert werden konnte, traten Komplikationen im Rahmen der operativen Intervention auf. Bezogen auf die Gesamtpopulation entwickelten 15% der CVK- und 8% der CCM-Kinder operationsbedingte Komplikationen ( $p < 0,01$ ). Am häufigsten traten postoperativ Pneumothoraces auf, bei jeweils 4% der Kinder beider Campi mit Spannungskomponente. Intraoperative und pulmonale Blutungen zeigten sich bei keinem der Kinder. Seltener Komplikationen sind in *Tabelle 10* dargestellt. In zwei Fällen musste nach einer gescheiterten sekundären Ligatur ein erneuter Versuch zum vollständigen operativen Verschluss unternommen werden, der in beiden Fällen erfolgreich war. Fatale Komplikationen, die zum Tod eines Kindes führten, traten nicht auf.

Komplikationen	CVK			CCM		
	Indo (n = 44)	Ibu (n = 25)	Gesamt (n = 69)	Indo (n = 15)	Ibu (n = 10)	Gesamt (n = 25)
<b>Kinder mit Komplikationen bei sekundärer Ligatur, n (%)</b>	18 (41%)	7 (28%)	25 (36%)	4 (27%)	6 (60%)	10 (40%)
<b>Intrapleurale Luft, n (%)</b>	10 (23%)	5 (20%)	15 (22%)	2 (13%)	3 (30%)	5 (20%)
<b>Spannungspneumothorax, n (%)</b>	1 (2%)	2 (8%)	3 (4%)	0	1 (10%)	1 (4%)
<b>Pleuraerguss, n (%)</b>	2 (5%)	0	2 (3%)	0	0	0
<b>Intraop. Hypothermie, n (%)</b>	1 (2%)	0	1 (1,4%)	0	0	0
<b>Intraop. Bradykardie, n (%)</b>	1 (2%)	0	1 (1,4%)	0	0	0
<b>Hypotonie, n (%)</b>	1 (2%)	0	1 (1,4%)	1 (7%)	0	1 (4%)
<b>IVH, n (%)</b>	1 (2%)	0	1 (1,4%)	0	0	0
<b>Parese N. phrenicus oder N. recurrens, n (%)</b>	1 (2%)	0	1 (1,4%)	0	1 (10%)	1 (4%)
<b>Zweimalige Ligatur, n (%)</b>	0	0	0	1 (7%)	1 (10%)	2 (8%)

*Tabelle 10:* Komplikationen bei sekundärer Ligatur

Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen dargestellt. Die Prozentangaben in *kursiven Klammern* beziehen sich dabei auf die Gesamtzahl der sekundären Ligaturen. intraop. = intraoperativ.

### 4.7.3. Todesursachen

Insgesamt verstarben am CVK geringfügig mehr VLBW-Kinder mit interventionsbedürftigem PDA als am CCM (7% vs. 4%). Sepsis, PHT, NEC und IVH zeigten sich als die häufigsten Todesursachen (Tabelle 11).

Todesursache	CVK			CCM		
	Indo (n = 110)	Ibu (n = 60)	Gesamt (n = 170)	Indo (n = 83)	Ibu (n = 35)	Gesamt (n = 118)
<b>Respiratorisches Versagen</b>	2 (12./3.)	0	2	0	0	0
<b>Lungenblutung</b>	0	0	0	1 (7.)	0	1
<b>BPD</b>	1 (67.)	0	1	0	0	0
<b>PHT</b>	2 (11./40.)	1 (138.)	3	0	0	0
<b>NEC</b>	1 (18.)	1 (47.)	2	0	1 (42.)	1
<b>Sepsis</b>	0	1 (8.)	1	3 (9./45./61)	0	3
<b>IVH III°(4.), IV°(17./20.)</b>	2 (4./17.)	1 (20.)	3	0	0	0
<b>Verstorbene, n (%)</b>	8 (7%)	4 (7%)	12 (7%)	4 (5%)	1 (3%)	5 (4%)

Tabelle 11: Todesursachen während des stationären Aufenthaltes

Für jede Todesursache sind die Anzahl der Kinder und der Todestag (in Lebenstagen) angegeben. Ein Kind litt an einer IVH 3. Grades, 2 Kinder an einer IVH 4. Grades. Die Anzahl der verstorbenen Kinder ist als absolute Zahl (Prozent) dargestellt.

## 4.8. Vergleich der Responder und Non-Responder beider Standorte

### 4.8.1. Klinisches Profil vor PDA-Intervention

Als Responder wurden all diejenigen Kinder definiert, bei denen nach der letzten COX-Hemmer-Gabe mittels Echokardiographie ein Therapieerfolg nachgewiesen werden konnte, der sich im weiteren Verlauf als dauerhaft erwies. Kinder, die kein Ansprechen auf die medikamentöse Therapie zeigten, die sekundär ligiert werden mussten oder bei denen sich der PDA im Verlauf spontan verschloss oder verkleinerte, wurden als Non-Responder bewertet. Am CVK zeigten sich 51% Responder, am CCM waren es 72%.

Nach vorheriger Zusammenfassung aller 171 Responder beider Campi zu einer gemeinsamen Gruppe führten wir eine logistische Regression durch, um den Einfluss unabhängiger Parameter auf den Therapieerfolg einschätzen zu können. In unserem Modell der logistischen Regression überprüften wir Variablen, die sich schon in vorangehenden Studien unserer Klinik als signifikant erwiesen hatten (128). Konkret handelte es sich um folgende: Gestationsalter, Geburtsgewicht, maximales  $\text{FiO}_2$  vor Therapie, Alter bei Intervention und PDA-Durchmesser. Da sich die vorgelegte Arbeit vorrangig mit dem Vergleich beider Klinikstandorte beschäftigt, schlossen wir außerdem den Faktor „Campus“ in unser Modell mit ein. Die mittlere Facharztichte war an beiden Standorten während des Studienzeitraumes vergleichbar (2,24 FA/Monate am CVK vs. 2,36 FA/Monate am CCM,  $p = 0,71$ ). Aufgrund der Tatsache, dass sich das Alter bei hsPDA-Diagnose zwischen beiden Standorten signifikant unterschied, wurde dieser Parameter ebenfalls in unserem Regressionsmodell berücksichtigt. Ein unabhängiger signifikanter Einfluss ließ sich nur für das Gestationsalter ( $p < 0,001$ ) und den Campus ( $p < 0,05$ ) nachweisen. Der Prozentsatz der Vorhergesagten Richtigen betrug 72%.

Die Responder waren mit einem medianen Gestationsalter von 26+3 SSW am CVK und 27+1 SSW am CCM fast 2 Wochen älter als die Non-Responder (25+0 SSW/25+4 SSW). *Tabelle 12 und Abbildung 9* geben diesen Sachverhalt eindrücklich wieder: Unter den VLBW-Kindern, die zwischen der 24. bis 26. SSW geboren wurden, waren die Non-Responder zu 64% vertreten. Mit wachsendem Gestationsalter nahm der Anteil an Non-Respondern an beiden Campi sukzessive ab. Besonders deutlich war dieser Abfall zwischen der 26. und 27. SSW (56% auf 27% Non-Responder). Kinder, die jenseits der 30. SSW geboren wurden, reagierten am CCM stets erfolgreich auf die medikamentöse Behandlung. Am CVK fand sich noch ein Non-Responder unter den Kindern der 32. SSW. Bei diesem Kind wurde die Indometacinbehandlung wegen eines Mekoniumobstruktionssyndroms abgebrochen. Im Verlauf zeigte sich eine Spontanverkleinerung des PDA bis auf einen klinisch unbedeutsamen Restshunt.

Bezogen auf die gesamte Studienpopulation waren die Responder die stabileren Kinder mit einem niedrigeren CRIB-Score und höheren Werten für die Parameter Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang. Sie erhielten an beiden Campi häufiger eine vollständige antenatale Lungenreifeinduktion mit Celestan und zeigten gegenüber den Non-Respondern höhere Werte für das maximale  $\text{FiO}_2$ . Vor Therapie ereignete sich an beiden Campi bei den Non-Respondern häufiger eine  $\text{IVH} \geq \text{II}^\circ$ .

Parameter	R (n = 171)		NR (n = 117)	
	CVK (n = 86)	CCM (n = 85)	CVK (n = 84)	CCM (n = 33)
<b>GA, SSW</b>	26,3 (23,4/32,0)	27,1 (23,1/34,2)	25,0 (23,2/31,4)	25,4 (23,2/29,3)
<b>GG, g</b>	883 (442/1490)	856 (530/1480)	734 (270/1360)	800 (400/1480)
<b>Körperlänge, cm</b>	35 (27/42)	35 (29/41)	32 (23,5/41)	32 (25/41)
<b>Kopfumfang, cm</b>	24 (21/30)	25 (21/30)	23 (18/28)	24 (20,5/27,5)
<b>CRIB-Score</b>	4 (0/15)	4 (1/17)	7 (1/13)	7 (2/17)
<b>Apgar 5min</b>	7 (1/9)	7 (4/9)	7 (1/9)	7 (4/9)
<b>NApH</b>	7,29 (7,01/7,47)	7,30 (6,93/7,46)	7,31 (6,78/7,5)	7,31 (7,02/7,43)
<b>Vollst. Lungenreife, n (%)</b>	61 (71%)	53 (62%)	49 (58%)	18 (55%)
<b>Surfactant, n (%)</b>	82 (95%)	71 (83,5%)	80 (95%)	29 (88%)
<b>Maximales FiO<sub>2</sub></b>	0,50 (0,21/1)	0,40 (0,21/1)	0,49 (0,21/1)	0,45 (0,21/1)
<b>Männlich, n (%)</b>	51 (59%)	47 (55%)	42 (50%)	17 (51,5%)
<b>Mehrlinge, n (%)</b>	39 (45%)	32 (38%)	28 (33%)	14 (42%)
<b>IVH <math>\geq</math> II°, n (%)</b>	8 (9%)	13 (15%)	14 (17%)	7 (21%)
<b>Alter der Mutter, Jahre</b>	32 (17/45)	29 (17/41)	31 (17/49)	29 (16/41)

*Tabelle 12:* Klinisches Profil der Responder und Non-Responder an beiden Standorten vor PDA-Therapie

Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen (Prozent) oder als Median (min/max) dargestellt. vollst. = vollständig (2 Gaben Celestan).

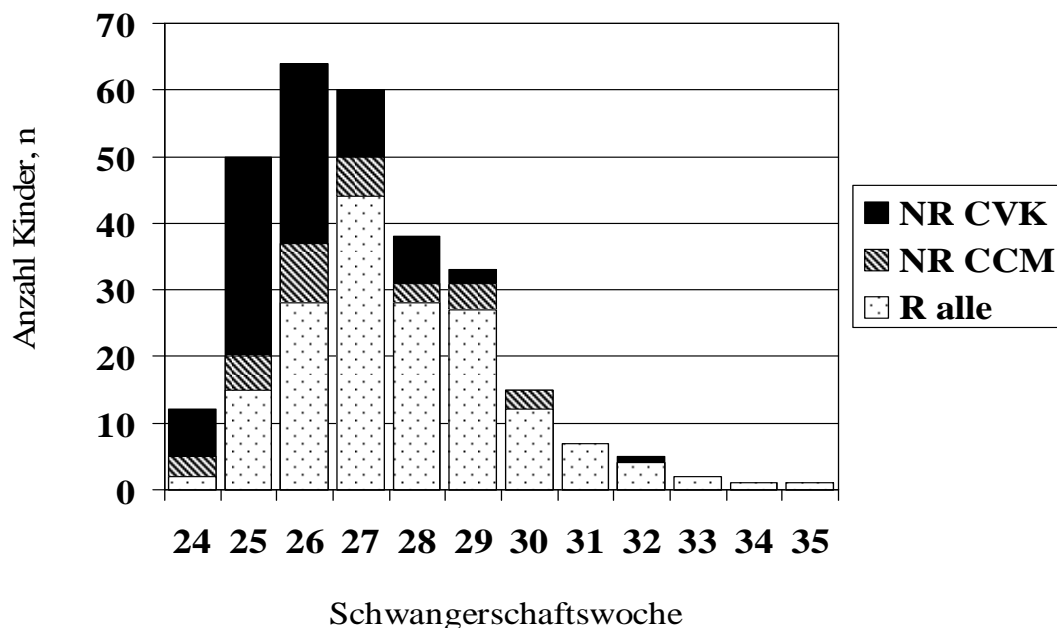


Abb. 9: Abhängigkeit des Verhältnisses Responder/Non-Responder vom Gestationsalter

Die Balkenhöhen entsprechen der Anzahl der behandelten VLBW-Kinder.

#### 4.8.2. *Klinischer Verlauf während der PDA-Intervention und danach*

Die Entitäten BPD, pulmonale Blutung, Ventrikulomegalie, PVL, FIP und NEC traten in beiden Non-Responder-Gruppen geringfügig häufiger auf als in den Responder-Gruppen. Hinsichtlich des Auftretens einer IVH und  $ROP \geq II^\circ$  unterschieden sich Non-Responder und Responder eindeutiger. Diesbezüglich am auffälligsten war die Gegenüberstellung der 57% Non-Responder und 29% Responder mit ROP am CVK. An beiden Campi ergaben sich für die Non-Responder längere Zeitintervalle mit hsPDA, da erst nach mehreren COX-Hemmer-Zyklen die Entscheidung zum operativen Verschluss getroffen wurde. Die Beatmungsdauer war bei den Respondern beider Campi kürzer. Lediglich die CPAP-Dauer unterschied sich nur gering. Die Überlebensraten in den Responder- und Non-Responder-Gruppen unterschieden sich nicht. 92% der überlebenden Non-Responder am CVK und 77% am CCM hatten am 28. LT noch einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf, wohingegen das nur bei 71% (CVK) und 64% (CCM) der Responder zutraf. Im korrigierten Reifealter von 36 Wochen sank der zusätzliche Sauerstoffbedarf insgesamt für alle Kinder (Tabelle 13 und 14).

Parameter	R (n = 171)		NR (n = 117)	
	CVK (n = 86)	CCM (n = 85)	CVK (n = 84)	CCM (n = 33)
<b>Zusätzlicher O<sub>2</sub>-Bedarf, Tage</b>	37 (1/161)	33 (0/107)	69 (3/205)	49 (9/151)
<b>CPAP-Dauer, Tage</b>	22 (0/109)	31 (0/62)	24 (0/59)	36 (0/82)
<b>Beatmungsdauer, Tage</b>	8 (0/78)	8 (0/57)	25 (0/162)	20 (0/102)
<b>Pulmonale Blutung, n (%)</b>	1 (1,2%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)	0
<b>IVH <math>\geq</math> II°, n (%)</b>	12 (14%)	16 (19%)	22 (26%)	13 (39%)
<b>Ventrikulomegalie, n (%)</b>	10 (12%)	6 (7%)	11 (13%)	5 (15%)
<b>PVL, n (%)</b>	4 (5%)	7 (8%)	10 (12%)	6 (18%)
<b>FIP, n (%)</b>	1 (1,2%)	5 (6%)	4 (5%)	4 (12%)
<b>NEC, n (%)</b>	8 (9%)	11 (13%)	12 (14%)	4 (12%)
<b>ROP <math>\geq</math> II°, n (%)</b>	25 (29%)	18 (21%)	48 (57%)	13 (39%)
<b>PDA-Durchmesser vor Therapie, mm</b>	2,95 (1,8/5)	2,5 (1/5)	2,5 (1,3/5)	2,5 (1/5)
<b>Dauer hsPDA, Tage</b>	5 (2/19)	5 (2/26)	11 (2/110)	12 (5/88)
<b>Hospitalisation, Tage</b>	75 (4/161)	81 (7/228)	102 (3/205)	100 (9/151)
<b>Verstorbene, n (%)</b>	6 (7%)	2 (2%)	6 (7%)	3 (9%)
<b>Verlegte, n (%)</b>	8 (9%)	8 (9%)	9 (11%)	6 (18%)

Tabelle 13 : Vergleich des klinischen Verlaufs der Responder und Non-Responder, I

Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen (Prozent) oder als Median (min/max) dargestellt.

Parameter	R (n = 171)		NR (n = 117)	
	CVK (n = 86)	CCM (n = 85)	CVK (n = 84)	CCM (n = 33)
<b>Überlebende, n (%)</b>	80 (93%)	83 (98%)	78 (93%)	30 (91%)
<b>Zusätzlicher O2-Bedarf am 28. LT, n (%)</b>	57 (71%)	53 (64%)	72 (92%)	23 (77%)
<b>Zusätzlicher O2-Bedarf nach 36 Wochen, n (%)</b>	19 (24%)	13 (16%)	42 (54%)	6 (20%)
<b>BPD gesamt, n (%)</b>	58 (72,5%)	54 (65%)	70 (90%)	23 (77%)
<b>Leichte BPD, n (%)</b>	39 (49%)	40 (48%)	27 (35%)	17 (57%)
<b>Moderate BPD, n (%)</b>	9 (11%)	7 (8%)	20 (26%)	4 (13%)
<b>Schwere BPD, n (%)</b>	10 (12,5%)	7 (8%)	23 (29%)	2 (7%)
<b>Mikrozephalus<sup>#</sup>, n (%)</b>	10 (12,5%)	33 (40%)	19 (24%)	10 (33%)
<b>Hydrozephalus<sup>#</sup>, n (%)</b>	3 (4%)	3 (4%)	5 (6%)	2 (7%)
<b>Krampfanfälle<sup>#</sup>, n (%)</b>	1 (1,25%)	6 (7%)	2 (2,6%)	3 (10%)

Tabelle 14: Vergleich des klinischen Verlaufs der Responder und Non-Responder, II

Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen dargestellt. Die Prozente in *kursiven Klammern* beziehen sich dabei auf die Überlebenden. <sup>#</sup> = bei Entlassung.

#### 4.8.3. Therapie des PDA

Nach Diagnosestellung eines hsPDA erfolgte in der Regel sofort (CCM) oder einen Tag später (CVK) die medikamentöse Behandlung bei den Respondern. Bei den Non-Respondern wurde ein therapierelevanter PDA erst ein (CCM) bis 2 Tage (CVK) später echokardiographisch diagnostiziert. Die Therapie wurde aber auch bei diesen Kindern unmittelbar danach, d.h. im Median einen Tag später, eingeleitet. Hinsichtlich der Therapiedauer stellte sich heraus, dass 84% der Responder am CVK und 60% am CCM schon nach einem COX-Hemmer-Zyklus mit einem Therapieerfolg reagierten. Bei 64% (CVK) und 70% (CCM) der Non-Responder wurden erfolglos mehrere Zyklen durchgeführt (Tabelle 15).

Parameter	R (n = 171)		NR (n = 117)	
	CVK (n = 86)	CCM (n = 85)	CVK (n = 84)	CCM (n = 33)
ein Zyklus, n (%)	72 (84%)	51 (60%)	30 (36%)	10 (30%)
> ein Zyklus, n (%)	14 (16%)	34 (40%)	54 (64%)	23 (70%)
LT Diagnose hsPDA	3,00 (1/34)	5,00 (2/55)	5,00 (1/25)	6,00 (2/44)
LT Beginn 1. Zyklus	4,00 (2/34)	5,00 (2/55)	6,00 (2/45)	7,00 (2/44)
LT Ligatur	-	-	18 (5/121)	21 (7/48)

Tabelle 15: Unterschiede der PDA-Therapie bei Respondern und Non-Respondern

Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen (Prozent) oder als Median (min/max) dargestellt.

#### 4.9. Einfluss von Ibuprofen auf die totale Bilirubinkonzentration

Genauere Aussagen über den tatsächlichen Einfluss von Ibuprofen auf den Bilirubinstoffwechsel während seiner Verabreichung lassen sich nicht machen, da die maximalen Serumkonzentrationen des Gesamtbilirubins (TBC) über den gesamten Zeitraum des stationären Aufenthaltes in den Median einberechnet wurden, anstatt nur die Konzentrationen im zeitlichen Rahmen der COX-Hemmer-Therapie zu betrachten. Trotz dieser Tatsache ist davon auszugehen, dass in den meisten Fällen die höchsten Bilirubinkonzentrationen in den ersten Lebenstagen und damit im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von Ibuprofen gemessen wurden. An beiden Campi fand im Median am 5. LT die Gabe der ersten Ibuprofendosis statt (Tabelle 6). Die höchste TBC unter Ibuprofen wurde am CVK am 5. LT, am CCM bereits am 4. LT gemessen. Ein Vergleich der maximalen TBC an beiden Campi zeigte einen signifikant höheren Wert am CVK. Die maximale diagnostizierte TBC war dabei in der Ibuprofengruppe des CVK signifikant erhöht, während am CCM die Konzentrationen in beiden Gruppen gleich waren. In 3 von 5 Fällen mit  $TBC \geq 13\text{mg/dl}$  ließen sich höhergradige Hirnblutungen feststellen. 2 dieser Kinder erhielten Ibuprofen zum Zeitpunkt des Auftretens der IVH. Start und Dauer der Phototherapie (PT) unterschieden sich an beiden Campi nicht signifikant. Obwohl eine TBC von 13-15mg/dl als Indikation für eine Austauschtransfusion gilt (129), erfolgte trotz entsprechender Werte bei keinem Kind diese Behandlung. Ein Kind am CVK erhielt postpartal eine



Blutaustauschtransfusion bei einer maximalen TBC von 9,3mg/dl und einer PT-Dauer von 58 Stunden aufgrund eines bereits präpartal bekannten Hydrops fetalis (Tabelle 16).

Parameter	CVK (n = 170)			CCM (n = 118)		
	Indo (n = 110)	Ibu (n = 60)	Gesamt (n = 170)	Indo (n = 83)	Ibu (n = 35)	Gesamt (n = 118)
max TBC, mg/dl	7,70 <sup>#</sup> (4,7/16,5)	9,10 <sup>#</sup> (6,2/14,9)	8,20* (4,7/16,5)	7,80 (5,2/12,3)	7,45 (2,8/12,8)	7,70* (2,8/12,8)
max TBC ≥ 13mg/dl	2 (2%)	3 (5%)	5 (3%)	0	0	0
LT max TBC	4 (2/43)	5 (2/152)	4 (2/152)	4 (1/65)	4 (2/28)	4 (1/65)
LT Start PT	3 (2/14)	3 (2/8)	3 (2/14)	3 (1/4)	3 (1/4)	3 (1/4)
PT-Dauer, h	45 (0/209)	31 (0/121)	40 (0/209)	49 (9/141)	39 (0/165)	47 (0/165)
Blutaustausch- transfusion	1 (1%)	0	1 (0,6%)	0	0	0

Tabelle 16: Vergleich der Bilirubinkonzentrationen und der Phototherapie

Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen (Prozent) oder als Median (min/max) dargestellt. \* = statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$  für den Vergleich der Gesamtpopulation am CVK und CCM. <sup>#</sup> = statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$  für den Vergleich der Indometacin- und Ibuprofen-Gruppe am CVK.

#### 4.10. Outcome unter der Therapie mit beiden COX-Hemmern

Insgesamt bekamen 24 Kinder in der Zeit von 2004 bis 2008 an beiden Standorten nacheinander die COX-Hemmer Indometacin und Ibuprofen. Als Gründe für diesen Medikamentenwechsel ließen sich hauptsächlich erfolglose Zyklen einschließlich Wiedereröffnungen und Komplikationen, wie v. a. Sepsis, NEC und IVH anführen. In einem Fall erfolgte ein Wechsel nach einer Verlegung. Da sich die Fallzahl nur als klein erwies, wurde eine Zuordnung dieser 24 Kinder zu einer der beiden Therapiegruppen (Indometacin oder Ibuprofen) getroffen. Um dennoch die Unterschiede und Besonderheiten dieser eigentlich eigenständigen Gruppe zu veranschaulichen, wurden Merkmale des klinischen Profils und des Kurzzeit-Outcomes separat untersucht. Aufgrund der geringen Zahl an Studienteilnehmern ist allerdings eine repräsentative Aussage nur bedingt möglich. Die Gruppe der 24 VLBW-Kinder war geringfügig jünger als die Gesamtpopulationen am CVK und CCM. Gravierende Unterschiede bezüglich des klinischen Profils und der Kurzzeitentwicklung ließen sich nicht feststellen. Die mit beiden COX-Hemmern

therapierten Kinder waren im Median länger hospitalisiert und wiesen längere PDA-Dauern auf als CVK- und CCM-Gruppen, was sich durch die längere Therapiezeit erklären lässt. Auffällig war der höhere Prozentsatz an COX-Hemmer-Therapie assoziierten Komplikationen (54%). Alle 24 Kinder überlebten ihren stationären Aufenthalt. Fast bei der Hälfte der Kinder (46%) konnte durch die COX-Hemmer-Therapie ein Erfolg erzielt werden, die andere Hälfte (54%) musste nach erfolgloser medikamentöser Therapie operativ versorgt werden (Tabelle 17).

<b>Parameter</b>	<b>Beide COX-Hemmer (n = 24)</b>
<b>Überlebende, n (%)</b>	24 (100%)
<b>GA, SSW</b>	25,4 (23,2/34,2)
<b>GG, g</b>	804 (481/1420)
<b>CRIB-Score</b>	7 (1/17)
<b>Vollständige Lungenreife, n (%)</b>	13 (54%)
<b>Surfactant, n (%)</b>	21 (87,5%)
<b>BPD gesamt, n (%)</b>	22 (92%)
<b>IVH <math>\geq</math> II°, n (%)</b>	5 (21%)
<b>NEC (III°), n (%)</b>	1 (4%)
<b>Erfolg durch COX-Hemmer-Therapie, n (%)</b>	11 (46%)
<b>Sekundäre Ligatur, n (%)</b>	13 (54%)
<b>Kinder mit Komplikationen nach COX-Hemmer-Therapie, n (%)</b>	13 (54%)
<b>PDA-Durchmesser, mm</b>	2,6 (1/5)
<b>Dauer hsPDA, Tage</b>	11 (5/26)
<b>Hospitalisation, Tage</b>	93 (43/151)

Tabelle 17: Therapie mit beiden COX-Hemmern

6 CVK-Kinder und 18 CCM-Kinder sind mit beiden COX-Hemmern nacheinander behandelt worden. Zusammen bilden sie ein Kollektiv von 24 Kindern. Die Ergebnisse sind als absolute Zahlen (Prozent) oder als Median (min/max) dargestellt.

## 5. Diskussion

### 5.1. Populationen

Die vorliegende Arbeit hat sich mit dem Vergleich der Erfolgsrate der Ductustherapie und des jeweiligen Therapieregimes bei 288 VLBW-Kindern beschäftigt, die im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2008 in den beiden Perinatalzentren der Klinik für Neonatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, stationär behandelt wurden. In den zwei VLBW-Populationen dieses Fünfjahreszeitraumes (717 Kinder am CVK und 382 Kinder am CCM) betrug die Prävalenz eines als medikamentös behandlungsbedürftig eingestuften hsPDA 24% bzw. 31%. Das entspricht den für diese sehr kleinen Frühgeborenen in der Literatur vielfach zitierten Häufigkeiten (43, 130).

Die antenatale Gabe von Glukokortikoiden zur medikamentösen Lungenreifeinduktion kann die PDA-Inzidenz durch die Verringerung der Sensitivität des DA auf Prostaglandin E<sub>2</sub> beeinflussen (131). Aufgrund übereinstimmender Häufigkeiten zur vollständigen Verabreichung der Lungenreifeinduktion in 60-65% der Fälle am CVK und CCM ließ sich in unserer Studie die Glukokortikoidtherapie als Grund für die unterschiedliche PDA-Inzidenz ausschließen.

Hinsichtlich der perinatal erhobenen Parameter gab es zwischen der CVK- und CCM-Gruppe Unterschiede. Die CCM-Kinder waren bei Geburt eine Woche reifer und der CRIB-Score einen Punkt geringer als bei den CVK-Kindern. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich auch hinsichtlich der Anzahl von Kindern, die postnatal eine Surfactant-Gabe benötigten und des maximalen zusätzlichen FiO<sub>2</sub> Bedarfs, mit jeweils niedrigeren Werten im CCM-Kollektiv. Betrachtet man alle VLBW-Aufnahmen beider Campi im Studienzeitraum, so ist festzustellen, dass es sich bei den CVK-Kindern insgesamt um die unreiferen und kleineren Kinder handelt. Als das bezüglich der Aufnahmezahlen größere Zentrum (2010 standen 1400 Aufnahmen am CVK nur 700 Aufnahmen am CCM gegenüber) versorgt das neonatologische Team am CVK eine höhere Zahl dieser „kränkeren“ Kinder nach Risikoschwangerschaften, wodurch sich die Diskrepanz der Ausgangsparameter erklären lassen könnte. Eine Rolle könnte auch die Herkunft der Eltern spielen. Da in den meisten Fällen jedoch nur die Nationalität von Mutter und Kind dokumentiert wurde, lassen sich hieraus keine verlässlichen Rückschlüsse auf die ethnische Zugehörigkeit bzw. den tatsächlichen Migrationshintergrund der Eltern sowie des Kindes ziehen, so dass auf ihre Einbeziehung in die statistische Auswertung verzichtet wurde.

## 5.2. Diagnostik, Therapieregime und Therapieerfolg

Bezüglich der Diagnosestellung eines hsPDA ergaben sich trotz Übereinstimmung der als relevant eingestuften Diagnose- bzw. Behandlungskriterien messbare Unterschiede zwischen beiden Charité Standorten.

Als sehr wichtige Diagnosekriterien, die stets an beiden Campi bei allen Kindern untersucht wurden, galten ein PDA-Durchmesser  $\geq 1,5\text{mm}$ , ein  $\text{FiO}_2 \geq 0,3$  und die maschinelle Beatmung als maximale Form der respiratorischen Unterstützung. Besonders der „Beatmung“ kam als Diagnosekriterium eines hsPDA und damit für die Behandlungsindikation am CVK eine große Bedeutung zu: Insgesamt erfüllten dort doppelt so viele Kinder wie am CCM die Kriterien  $\text{FiO}_2 \geq 0,3$  und „Beatmung“, was zudem die anfängliche Charakterisierung der CVK-Kinder als „kränkeres“ Kollektiv bestätigt. Dieser Umstand verdeutlicht aber auch, dass am CCM eine Ductustherapie bei Vorliegen entsprechender echokardiographischer Befunde auch bei nicht beatmeten Kindern für sinnvoll erachtet wurde.

Die Erhebung der LA:Ao-Ratio und des RI waren am CCM bei doppelt so vielen Kindern wie am CVK nicht dokumentiert (ca. 30% vs. 15%). Daher lässt sich abschließend nicht sicher schlussfolgern, welche Parameter besonders ausschlaggebend für eine Intervention waren. Am CVK erfüllten 3 Kinder ein, 27 Kinder zwei und 140 Kinder drei und mehr Kriterien zur Ductusintervention. Am CCM identifizierten wir 22 Kinder mit einem erfüllten Kriterium, 48 Kinder mit zwei und weitere 48 Kinder mit drei und mehr erfüllten Kriterien. Von allen untersuchten Kindern zeigten dabei 70-80% eine vergrößerte LA:Ao-Ratio  $\geq 1,4$  und nur 40% einen erhöhten RI. Bestätigt wurde die wichtige Rolle der LA:Ao-Ratio bei der Vorhersage eines hsPDA durch die Studie von Kluckow et al. (LA:Ao-Ratio  $\geq 1,5$ ), die für diesen Parameter eine Sensitivität von 29% und eine Spezifität von 91% im postnatalen Alter von 7-31 Stunden ermitteln konnte. Ein Ductusdurchmesser  $\geq 1,5\text{mm}$  stellte sich in dieser und einer weiteren Studie allerdings als aussagekräftigster Parameter in der Vorhersage eines symptomatischen PDA heraus, was wir durch seinen Nachweis bei nahezu allen unseren Kindern mit hsPDA bestätigen konnten (51, 132).

Die signifikant frühere Diagnose eines als behandlungsbedürftig eingestuften PDA am 4. LT am CVK im Vergleich zum 5. LT am CCM und in Abhängigkeit davon der um einen Tag spätere Therapiebeginn schienen keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Behandlung zu haben, was bereits von mehreren Arbeitsgruppen wiederholt bestätigt werden konnte (89, 91). Bei den CCM-Kindern wurde stets zeitnah zur Diagnose des hsPDA die medikamentöse Therapie

eingeleitet. Im Gegensatz dazu konnten wir am CVK 4 VLBW-Kinder ermitteln, bei denen die erste medikamentöse Intervention mit auffälligem Abstand zur Diagnose des hsPDA erfolgte. Diese respiratorisch stabilen Kinder wurden nicht maschinell beatmet und hatten keinen zusätzlichen Sauerstoffbedarf, so dass der medikamentöse Behandlungsbeginn trotz eindeutiger echokardiographischer Parameter zunächst zugunsten eines noch erhofften Spontanverschlusses verzögert wurde. Ein derart konservatives Vorgehen ist durchaus nachvollziehbar, wenn man bedenkt, dass bei einer höheren dynamischen pulmonalen Compliance und einem geringeren Sauerstoffbedarf eine höhere Chance auf einen Spontanverschluss besteht (133). Eine längere hämodynamische Relevanz des PDA und somit ein späterer Verschluss ließen sich in der genauen Analyse bei 3 dieser 4 Kinder nicht nachweisen. Allerdings stellten Overmeire et al. (134) bei frühem Therapiebeginn mit Indometacin eine höhere PDA-Verschlussrate fest, was durch Koehne et al. 2005 für den 3. – 4. LT bestätigt werden konnte (135).

Insgesamt stimmen unsere Erfolgsraten der medikamentösen Ductustherapie mit den Ergebnissen vorheriger Studien überein. In der Literatur lassen sich PDA-Verschlussraten von 57-80% bei extrem bzw. sehr unreifen Frühgeborenen finden (72, 136). Einige Arbeitsgruppen zeigten größere Erfolge von bis zu 100%, allerdings bei Kindern mit höherem GG und fortgeschrittenerem GA im Vergleich zu unserer Studiengruppe (80, 137-139). Verschlüsse oder erfolgreiche Verkleinerungen des PDA wurden bei den CVK-Kindern nur in 51% der Fälle erreicht. Am CCM war die Erfolgsrate mit 72% deutlich höher. Die schlechtere Erfolgsrate am CVK lässt sich durch das klinisch kränkere Patientenkollektiv erklären. Die VLBW-Aufnahmen mit hsPDA waren am CVK ca. eine Woche unreifer und kleiner und wiesen einen höheren CRIB-Score auf. Eine umgekehrt proportionale Abhängigkeit des Therapieerfolges von Gestationsalter und Geburtsgewicht konnte bereits wiederholt bestätigt werden (90, 92).

Aufgrund einheitlicher Behandlungsdauern (5 Tage vs. 3 Tage), Dosierungsschemata (6 Gaben vs. 3 Gaben) und kumulativen Dosen (0,9mg/kg/KG vs. 20mg/kg/KG) für Indometacin und Ibuprofen an beiden Campi lassen sich die in der Literatur vielfach diskutierten Auswirkungen von unterschiedlichen COX-Hemmer-Therapieregimen nicht als Ursache für die bessere Erfolgsquote am CCM anführen. Laut Herrera et al. hat eine verlängerte Indometacinbehandlung keinen Einfluss auf die PDA-Verschlussrate (66). Andere Studien erklärten sie allerdings für effektiver als den kürzeren Standardzyklus (140). Um diese gegensätzlichen Ergebnisse zu berücksichtigen schlugen Quinn et al. vor, die Entscheidung für eine Weiterführung der Indometacintherapie täglich und vor allem echokardiographisch zu treffen (141). Die Behandlungsdauer von Ibuprofen wurde bisher nicht hinterfragt. Standardmäßig werden daher

drei Dosen Ibuprofen verabreicht. Die kürzere Gesamtdauer für den ersten COX-Hemmer-Zyklus am CVK (4 vs. 5 Tage), verglichen mit dem CCM, lässt sich durch den prozentual marginal höheren Anteil Ibuprofen behandelter Kinder erklären (35% vs. 30%).

Da bei unserer Datenerhebung weder eine Evaluation über die Flüssigkeitszufuhr, die Ernährung noch über die weitere Medikamentengabe erfolgt ist, können wir über ihren allgemeinen Einfluss auf den Therapieerfolg in unserer Auswertung nur spekulieren. Der positive Einfluss einer Flüssigkeitslimitierung auf den PDA-Verschluss gilt laut vieler Autoren als erwiesen, allerdings gibt es hinsichtlich des genauen Ausmaßes keine Standardempfehlungen (142). Eine alleinige Flüssigkeitsrestriktion wurde bei unseren Kindern nicht in Erwägung gezogen. Als Zusatztherapie konnte sie allerdings häufiger verordnet werden. Die Nebenwirkungen, die mit einer Flüssigkeitslimitierung einhergehen können, sollten jedoch nicht unbeachtet bleiben.

Als ein Resultat der unterschiedlichen PDA-Verschlussraten ist die höhere Rate sekundärer Ligaturen am CVK von 41% (vs. 21% am CCM) zu betrachten. Ähnlich hohe Ligaturraten von 41-43% ließen sich in Studien von Mouzinho und Koch bei gleichen klinischen Ausgangsbedingungen bestätigen (143, 144). Unsere unterschiedlichen Ligaturraten sind sicherlich nicht nur auf das schlechtere klinische Ausgangsprofil der CVK-Kinder zurückzuführen, sondern auch auf Variabilitäten in der klinischen Praxis (112, 145).

Im Vergleich zum CCM erhielten mehr CVK-Kinder nur einen COX-Hemmer-Zyklus (60% vs. 52%). Das bedeutet, dass am CVK nach dem ersten COX-Hemmer-Zyklus bereits 11% der medikamentös erfolglos behandelten Kinder operativ versorgt wurden. Dagegen traf dies lediglich auf 3% der CCM-Kinder zu. Bei 11 CVK-Kindern hatte sich zunächst eine Besserung der hämodynamischen Relevanz gezeigt. Im Verlauf verschlechterte sich der klinische Zustand dieser Kinder jedoch. Ein Kind wurde aufgrund einer Sepsis mit Nierenversagen und DIC operativ versorgt und bei 7 CVK- und 2 CCM-Kindern zeigte der Ductus gar keine Reaktion auf den medikamentösen Verschlussversuch. Im Vergleich dazu wurde am CCM bei 3 Kindern aufgrund einer Sepsis und einer akuten IVH sofort ligiert. Einen 2. COX-Hemmer-Zyklus erhielten demzufolge 40% der CVK- und 48% der CCM-Kinder. Während sich ein dauerhafter Erfolg nach dem 1. COX-Hemmer-Zyklus an beiden Campi noch gleich häufig einstellte, zeigten sich im Verlauf am CVK weniger dauerhafte Ductusverschlüsse. Die Befürchtung, dass eine längere PDA-Persistenz zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes führt und sich die Wahrscheinlichkeit schwererer Pathologien nach erfolglosen medikamentösen Therapieversuchen erhöht, machten eine frühe chirurgische Intervention in den Augen der CVK-Neonatologen nach dem 2. erfolglosen Zyklus unabdingbar. Bei 39% der CCM-Kinder erfolgte

ein 3. COX-Hemmer-Zyklus, während es am CVK lediglich 9% waren. Die Arbeitsgruppe von van der Lugt et al. erklärte kürzlich im Zuge ihrer Studie über das Outcome nach mehreren Zyklen Ibuprofen diesen Therapieansatz als wirksame und sichere Alternative zur sekundären Ligatur nach nur einem erfolglosen Zyklus Ibuprofen, wobei sich ihre Verschlussraten nach dem 1., 2. und 3. Zyklus glichen (146). Wir konnten ähnliche dauerhafte Verschlussraten nur für das CCM zeigen.

Die früheren (18. vs. 21. LT) und häufigeren sekundären Ligaturen (41% vs. 21%) am CVK lassen sich sicherlich auch aufgrund der Nähe zum Deutschen Herzzentrum, wodurch am CVK ein Kardiochirurg stets verfügbar war und nicht wie am CCM zunächst angefordert bzw. das Kind zur Ligatur sogar verlegt werden musste, erklären.

Interessant wäre der Vergleich der Langzeitauswirkungen unter diesem Therapieregime der frühen sekundären Ligatur nach COX-Hemmer-Therapie an beiden Campi. Erste Ergebnisse wird unsere Arbeitsgruppe nach der derzeit laufenden Evaluation der Langzeitauswirkungen am CVK liefern können.

Am CCM war eine höhere Wiedereröffnungsrate des Ductus nach zunächst erfolgreichem medikamentösen Verschluss (44% zu 28%) nachzuweisen. Sie gilt ebenso wie die Verschlussrate als umgekehrt proportional assoziiert mit dem Reifealter (90), wodurch sich bei einem GA von 25,4 SSW am CVK und 26,4 SSW am CCM diese großen Unterschiede teilweise erklären lassen. Allerdings nehmen wir an, dass bei uns eine weitere Ursache für die Diskrepanz am CVK und CCM vorliegen muss, zumal sich unsere Wiedereröffnungsrate auch im Vergleich zu anderen Studien als sehr hoch darstellte (78, 147). Unsere Definition der Wiedereröffnung umfasste nicht nur die Eröffnung eines zuvor vollständig geschlossenen Ductus, sondern auch die Erweiterung eines kleinen Ductus ohne klinische Relevanz zu einem erneuten hsPDA, was eine Erklärung für das stark nach oben abweichende CCM-Ergebnis liefern könnte. Vorherige Untersuchungen haben gezeigt, dass Kinder < 28. SSW die im Zuge eines erfolgreichen COX-Hemmer-Zyklus einen minimalen Restshunt ohne klinische Relevanz entwickelten, eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 85% für eine baldige Wiedereröffnung besitzen (148, 141). Jene Untergruppe war mit 48% am CCM erwiesenermaßen stärker vertreten als mit 38% am CVK. Die CVK-Wiedereröffnungsrate von 28% konnte in anderen Studien reproduziert werden: Eine Arbeitsgruppe untersuchte PDA-Wiedereröffnungen bei VLBW-Kindern nach komplettem und partiellem Verschluss durch Indometacin (149). Es zeigte sich eine Rate von 26%; davon waren 20% auf zeitgleiche Infektionen zurückzuführen. Vielfach konnte in Studien der zeitliche Zusammenhang zwischen einer Infektion, in deren Rahmen es zu erhöhten Spiegeln

zirkulierender Prostaglandine kommt, und der Wiedereröffnung eines verschlossenen oder der Größenzunahme eines verkleinerten Ductus belegt werden (33). In unserer Studie ließen sich bei 50% am CVK und 60% am CCM Infektionen zum Zeitpunkt einer Ductuserweiterung nachweisen. Daher könnten sich die zahlreichen Wiedereröffnungen am CCM auch auf die höhere Infektionsrate zurückführen lassen.

Die Rate an Spontanverschlüssen unterschied sich an beiden Campi nicht auffällig. Im Vergleich zu anderen Untersuchungen war sie mit 11-14% allerdings erheblich kleiner: In Studien mit vergleichbaren klinischen Voraussetzungen ließ sich bei 24-34% der untersuchten Kinder ein Spontanverschluss ermitteln (144, 150). Studien zur prophylaktischen COX-Hemmer-Gabe wiesen in den Kontrollgruppen sogar Raten um 50% bei sehr unreifen Frühgeborenen nach (151, 152). Ein Spontanverschluss wurde in diesen Studien stets in den ersten Lebensstagen vor Medikamentengabe diagnostiziert. Wir evaluierten und bewerteten Spontanverschlüsse erst nach erfolgter Therapie. Aussagen zu Spontanverschlüssen vor Therapie lassen sich bei uns nicht treffen, da wir unsere Datenerhebung und Auswertung nicht auf alle VLBW-Kinder mit asymptomatischem PDA ausweiteten. Die Diskrepanz bei den Häufigkeiten lässt sich demnach mit unserer abweichenden Definition und dem späteren Zeitpunkt der Diagnose erklären. In dieser Form wurden Spontanverschlüsse bisher in keiner vergleichbaren Studie erhoben. Es zeigte sich, dass ein Spontanverschluss nach Therapie durchaus auftreten kann, dass er aber gerade bei Non-Respondern aufgrund stärkerer Unreife und geringerem GG nur selten (2-3%) vorkommt (144, 153).

Unter besonderer Berücksichtigung der momentan noch unklaren Langzeitauswirkungen eines hsPDA und seiner Therapieoptionen ist das spekulative Abwarten eines wahrscheinlichen, spontanen Ductusverschlusses derzeit nicht bei allen Frühgeborenen zu erwägen. Trotzdem werfen unsere Ergebnisse zusammen mit der Feststellung durch Herrman et al., dass bei den meisten VLBW-Kindern nach initialer stationärer Behandlung im Verlauf der frühen Kindheit ohne therapeutische Unterstützung ein Ductusverschluss eintritt (26), ein weiteres Mal die Frage auf, ob eine Ductusintervention mit ihren möglichen Komplikationen stets bei allen Patientengruppen erforderlich ist.



### **5.3. Behandlung mit zwei COX-Hemmern**

An beiden Campi wurden insgesamt 24 VLBW-Kinder (8%) auf Grundlage eines veränderten Behandlungskonzeptes therapiert. Stellte sich nach ein bis maximal 2 Zyklen unter dem einen COX-Hemmer kein Therapieerfolg ein, wurde jeweils auf den anderen der beiden zur Verfügung stehenden COX-Hemmer zurückgegriffen. In den meisten Fällen (14 Kinder) war es entweder nicht zu einer Verbesserung der hämodynamischen Situation unter einem der beiden COX-Hemmer gekommen oder der Ductus hatte sich im Verlauf wieder vergrößert. Bei 3 Kindern erfolgte ein Wechsel von Ibuprofen auf Indometacin wegen der Diagnose einer Sepsis im Verlauf der Ibuprofentherapie. 3 Kinder, die zunächst mit Indometacin behandelt worden waren, bekamen aufgrund einer frisch diagnostizierten IVH Ibuprofen. Weitere Gründe für einen Wechsel von Indometacin auf Ibuprofen waren eine erhöhte Kreatininkonzentration ( $\geq 1,5\text{mg/dl}$ ), eine NEC, eine Thrombozytopenie und die Verlegung eines Kindes in ein externes Haus.

46% der so behandelten Kinder konnten mit einem hämodynamisch irrelevanten PDA entlassen werden. Diese Zahl liegt unter der sonst von uns beobachteten Erfolgsrate von 51% am CVK bzw. 72% am CCM und lässt den Schluss zu, dass der Wechsel des COX-Hemmers bei bisher nicht erfolgreich medikamentös therapierten Kindern nicht zu einem verbesserten Ductusverschluss führt. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen aus großen Metaanalysen, in denen sich beide COX-Hemmer bezüglich des Ductusverschlusses als gleich wirksam erwiesen haben (75, 76).

Diejenigen Kinder, bei denen ein medikamentöser Therapieerfolg ausblieb, wurden sekundär ligiert. Einschließlich des höheren CRIB-Scores glichen ihre perinatalen Daten dem klinischen Profil der „kränkeren“ CVK-Kinder. Dies verdeutlicht auch die längere Hospitalisationsdauer dieser Kinder von 93 Tagen. Nahezu alle Kinder (92%) litten an einer BPD, was sich in einer längeren Beatmungsdauer von im Median 25,5 Tagen widerspiegelt. Die längere PDA-Relevanz und die höhere Komplikationsrate von 54% verglichen mit den monotherapierten Kindern lassen sich durch das längere Fortbestehen des hspDA und mehrere erfolglose Therapieversuche erklären.

Bisher sind für diese Therapieform keine aussagekräftigen Studien zu den klinischen Auswirkungen oder der Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Ductusverschlusses gemacht worden. In prospektiven Studien wurden lediglich die Monotherapien verglichen und retrospektiv „doppelt“, d.h. mit beiden COX-Hemmern behandelte Kinder, nicht beachtet oder von der Untersuchung ausgeschlossen (154). Auch wir ordneten diese Kinder je nach Erstbehandlung der entsprechenden COX-Hemmer-Gruppe „Indometacin“ oder „Ibuprofen“ zu,

da der Vergleich der Medikamente nicht im Vordergrund dieser Arbeit stand. Zudem können die Ergebnisse aufgrund der kleinen Stichprobengröße nicht als repräsentativ gelten. Größer angelegte prospektive Studien mit einer klaren Vorgabe zur Zyklusanzahl und Reihenfolge der Verabreichung der COX-Hemmer werden aussagekräftigere Ergebnisse liefern können.

#### **5.4. Responder versus Non-Responder**

Die Respondergruppe umfasste alle VLBW-Kinder mit dauerhaft medikamentösem PDA-Verschluss. Responder und Non-Responder unterschieden sich an beiden Campi schon vor Therapiebeginn am deutlichsten im GA mit fast 2 Wochen, im GG und im CRIB-Score. Die höhere Prävalenz typischer Komplikationen im klinischen Verlauf und die längere Hospitalisationsdauer verstärkte die Darstellung der Non-Responder als das kränkere Patientenkollektiv.

Unter den Kindern mit einem GA  $\leq$  26. SSW befanden sich zu einem großen Teil Therapieversager (64%). Reifere Kinder ( $>$  26. SSW) hingegen zeigten eine höhere Erfolgsrate (78%). Andere Studien stellten eine vergleichbare Verteilung von Respondern und Non-Respondern fest. Overmeire et al. erkannten, dass ein medikamentöser Ductusverschluss vor allem bei ihren unreifsten Kindern mit einem GA  $\leq$  26. SSW erfolglos blieb (155). Dem GA konnten sie außerdem einen signifikanten und unabhängigen Einfluss auf den Therapieerfolg bescheinigen (Odds-Ratio: 4,26, 95%-KI: 0,98-18,65).

Mittels logistischer Regression wurde auch von uns der Therapieerfolg der Responder auf seine Abhängigkeit von einigen klinischen Parametern untersucht. Dazu wurden alle Responder beider Campi zu einer Gruppe von 171 Kindern zusammengefasst. Zum einen konnte der schon vielfach beschriebene Einfluss des Gestationsalters bestätigt werden. Außerdem ließ sich der Campus als weiterer eigenständiger Faktor mit Einfluss auf die Verschlussrate identifizieren. Dagegen erwiesen sich weder das Geburtsgewicht, der maximale FiO<sub>2</sub> vor Therapie, der Zeitpunkt der Diagnose eines hsPDA, der Zeitpunkt des Therapiebeginns, noch der PDA-Durchmesser vor Therapie als beeinflussende Faktoren.

Hinsichtlich der BPD ergaben sich für die Non-Responder an beiden Campi höhere Raten als für die Responder. Der Ansatz von Fowlie et al., dass eine Überwässerung der Lunge in den ersten 10 Lebenstagen häufiger eine BPD bedingt, könnte wegweisend sein (156). Bei den Respondern erfolgte der erfolgreiche medikamentöse Verschluss früher als bei den Non-Respondern die Ligatur (hsPDA-Dauer Responder 5 Tage vs. Non-Responder 12 Tage). Am CVK zeigten die

Non-Responder allerdings eine höhere BPD-Inzidenz als am CCM. Diese könnte sich durch die dort höhere Ligaturreate erklären lassen. Der jüngsten Feststellung, dass die sekundäre Ligatur für eine Zunahme der BPD-Inzidenz verantwortlich sei (157, 112, 158, 102), ging die Erkenntnis voraus, dass sie vor allem die Lungenfunktion durch eine Reduktion der respiratorischen Unterstützung verbessern kann (159, 160). Laut Carboni et al. kann eine operationsbedingte respiratorische Verbesserung aber nicht mehr nach der 2. postnatalen Woche erreicht werden (161). Bei unseren Non-Respondern erfolgte der chirurgische Ductusverschluss erst am 18.-21. LT. Dadurch kommt es in der Gruppe der Non-Responder zu einer längeren klinischen Bedeutsamkeit des hsPDA mit entsprechender Volumenüberflutung von Lunge und Herz aufgrund des andauernden Links-rechts Shunts.

Es lässt sich demzufolge nur schwer analysieren, welchem Faktor die entscheidende kausale Rolle bei der häufigeren Entstehung der BPD in der Gruppe der Non-Responder zukommt; der Ligatur per se oder aber der Dauer des Links-rechts Shunts. Als ein weiterer pathogenetischer Faktor wurde unlängst von der Gruppe um Clyman et al. der zeitliche Abstand zwischen der erfolglosen COX-Hemmer-Therapie und der sekundären Ligatur identifiziert (162, 163). Wir ermittelten zwischen dem letzten COX-Hemmer-Zyklus und der Ligatur einen Abstand von 3 Tagen an beiden Campi. Dieser lässt sich somit bei uns nicht als Begründung für die unterschiedliche BPD-Inzidenz am CVK und CCM anführen.

Trotz der späteren Diagnose eines hsPDA bei den Non-Respondern beider Campi erfolgte die Therapieeinleitung stets kurz danach bzw. höchstens einen Tag später. Für ältere Kinder (> 10. LT), die mit Indometacin behandelt wurden, konnten frühere Studien niedrigere Responder-Raten nachweisen (89, 91). Da Diagnose und Therapiebeginn bei uns zeitlich vor dieser Grenze lagen, dürften sich keine Unterschiede bezüglich der Erfolgsrate am CVK und CCM ergeben haben. Allerdings lässt sich an dieser Stelle nur mutmaßen, dass ein früherer Therapiebeginn in der Non-Responder-Gruppe am LT 4-5 wie bei unseren Respondern die Rate erfolgreicher Ductusverschlüsse hätte weiter steigern können. Diese Behauptung wird durch Studien gestützt, die abhängig vom Lebensalter der Kinder ein adaptives Therapieregime mit gesteigerter Ibuprofendosierung empfehlen, da es mit der Zeit zu einer Zunahme der Metabolisierung im Cytochrom-P450-System kommt, wodurch gleiche Dosierungen nicht mehr zu den benötigten Wirkspiegeln führen (164).

### **5.5. Komplikationen der jeweiligen Therapie und Kurzzeit-Outcome**

Die gesonderte Betrachtung von Indometacin und Ibuprofen ist in unserer Studie nur unter dem Aspekt des Kurzzeit-Outcomes interessant, da mit dem Einsatz jedes dieser NSAID bestimmte Nebenwirkungen assoziiert sein können. Unsere Studie bestätigte ein weiteres Mal die Ergebnisse vorheriger Untersuchungen, die eine vergleichbare Effektivität von Indometacin und Ibuprofen bei der erfolgreichen Behandlung eines hsPDA zeigten (78, 136-138, 154, 155, 165, 166).

In der Literatur gelten die NEC und Oligurie als vorrangig mit der Indometacinbehandlung assoziierte Nebenwirkungen. Dagegen bestehen hinsichtlich des potentiellen Einflusses der parenteralen Ibuprofentherapie auf die Verdrängung von Bilirubin aus der Albuminbindung bei zeitgleichem Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Hyperbilirubinämie derzeit noch Unklarheiten (167).

Abgesehen von einer höheren Inzidenz einer IVH  $\geq$  II° in der Ibuprofengruppe am CVK vor Therapiebeginn (22% vs. 14% am CCM) zeigten sich bezüglich des klinischen Profils und der Nebenwirkungen im klinischen Verlauf keine auffälligen Unterschiede zwischen den Indometacin- und Ibuprofengruppen an beiden Campi. Während am CVK NEC und Oligurie ausschließlich bei den mit Indometacin behandelten Kindern diagnostiziert wurden, ließ sich am CCM kein Unterschied bezüglich des Auftretens dieser Komplikationen zwischen den beiden COX-Hemmer-Gruppen beobachten. Die in einer Metaanalyse veröffentlichte erhöhte BPD-Inzidenz unter Ibuprofengabe ließ sich an unseren beiden Campi nicht eindeutig nachweisen (65). In prospektiven multizentrischen Untersuchungen zur prophylaktischen Ibuprofentherapie traten einige Fälle von schwerer pulmonaler Hypertonie auf, die seinerzeit letztlich zum Studienabbruch geführt haben (98, 168). Interessanterweise ließen sich bei uns nur unter Gabe von Indometacin insgesamt 4 Fälle einer pulmonalen Hypertonie feststellen. Chronische respiratorische Probleme, die diese Inzidenz hätten erklären können, ließen sich bei diesen Kindern nicht nachweisen. Bis auf das CCM-Kind mussten alle Kinder im Verlauf wegen ausbleibender Verschluss tendenz des hsPDA ligiert werden.

Der Einfluss des COX-Hemmers Ibuprofen auf die Albuminbindung von Bilirubin und damit einhergehend die Veränderung der indirekten Bilirubinkonzentration im Serum mit der Möglichkeit einer Hyperbilirubinämie und bleibender neurotoxischer Beeinträchtigungen infolge eines Kernikterus ist in jüngster Zeit vielfach Gegenstand von Untersuchungen gewesen.

In vitro konnte die Verdrängung von Bilirubin aus der Albuminbindung mit Erhöhung des ungebundenen Bilirubinanteils nur unter supratherapeutischen Ibuprofenkonzentrationen (285mg/l) sowie dem höchsten molekularen Verhältnis von Bilirubin zu Albumin (2,0) nachgewiesen werden (111, 169-171).

In unserer Studie konnten wir am CVK höhere Gesamtbilirubinkonzentrationen (TBC) nachweisen als am CCM (8,2mg/dl vs. 7,7mg/dl). Dabei zeigten sich erhöhte TBC-Werte am CVK insbesondere unter der Behandlung mit Ibuprofen im Vergleich zur Indometacingruppe (9,1mg/dl vs. 7,7mg/dl), während sich am CCM die Werte in den beiden COX-Hemmer-Gruppen nicht unterschieden. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den retrospektiven Analysen zweier Arbeitsgruppen aus dem Jahr 2009 wider, in denen Frühgeborene wegen eines klinisch bedeutsamen PDA eine Ibuprofenbehandlung erhielten (172, 173). Dabei schlossen Rheinländer et al. in ihre Studie nur VLBW-Kinder ein, was sie mit unserer Erhebung vergleichbar macht. Van Overmeire und Desfrère konnten in klinisch kontrollierten Studien mit kleineren Fallzahlen keine Veränderungen der ungebundenen Bilirubinkonzentration unter parenteraler Ibuprofenbehandlung in der üblichen Standard-dosierung (10 – 5 – 5mg/kg/KG im Abstand von jeweils 24 Stunden) nachweisen (174, 175, 167). Im Gegensatz zu diesen Arbeitsgruppen wurden in unserer Studie ebenso wie bei Rheinländer et al. auch Gesamtbilirubinkonzentrationen über 10mg/dl gemessen (CVK Indo 13%, Ibu 38%; CCM Indo 13%, Ibu 9%), wodurch sich dieser Widerspruch erklären ließe. Das schwer messbare freie Bilirubin, das u.a. für die neurotoxischen Schäden verantwortlich ist, lässt sich anhand des TBC leider nur schwer abschätzen, was sicherlich eine Schwäche unserer Studie darstellt.

Ursächlich für das Fehlen erhöhter TBC-Werte bei den VLBW-Kindern mit Ibuprofentherapie am CCM könnte die im Vergleich zum CVK nur halb so große Stichprobengröße sein. Einen weiteren Erklärungsansatz dafür könnten diejenigen CCM-Kinder liefern, die beide COX-Hemmer erhielten. 8 Kinder, die entsprechend der ersten Behandlung der Ibuprofengruppe zugeordnet wurden, bekamen in einem 2. Zyklus Indometacin. Dadurch könnte die Bilirubinverdrängung abgemildert worden sein. Dagegen könnten sich die 10 Kinder, die zunächst Indometacin erhielten, während der nachfolgenden Ibuprofenbehandlung bereits nicht mehr im Zustand der physiologischen Hyperbilirubinämie befunden haben. Generell scheint das Ausmaß der zeitlichen Überschneidung von einerseits Ibuprofentherapie und andererseits behandlungsbedürftiger Hyperbilirubinämie ein wesentlicher Faktor für die abweichenden Ergebnisse an beiden Charité Standorten zu sein, auch wenn es hierfür bei zeitgleichem Beginn der Phototherapie (PT) am 3. LT an beiden Perinatalzentren und einheitlichem Start des ersten Ibuprofenzyklus am 5. LT in beiden Ibuprofengruppen auf den ersten Blick keinen Hinweis gibt.

Allerdings konnten wir für die Photo- und Ibuprofentherapie eine Überschneidung von 3 Tagen bei 27 CCM-Kindern (77%) und nur 30 CVK-Kindern (50%) ermitteln. Die PT am CCM fand somit in vielen Fällen parallel mit der Ibuprofentherapie statt, wodurch sich die geringeren TBC-Werte in der Ibuprofengruppe am CCM erklären ließen.

Ähnlich wie bei Rheinländer et al. ergaben sich trotz signifikanter Unterschiede für TBC bezüglich der PT-Dauer in unserer Studie keine Unterschiede zwischen den beiden Standorten. Am CVK wurden im April 2001 Biliblankets für die PT eingeführt, für die bei Frühgeborenen nachgewiesen wurde, dass sie ähnlich effektiv wie die konventionelle PT sind und in Kombination mit konventioneller PT sogar effektiver als konventionelle PT-Einheiten allein (176). Eine aus diesem Grunde effektivere PT am CVK hat anscheinend dazu geführt, dass die höheren TBC-Werte bei diesen Kindern in einer vergleichbaren Zeit eliminiert werden konnten.

Insgesamt ist ein Vergleich von Studienergebnissen aus derselben Klinik sicherlich kritisch zu sehen. Eine Zusammenlegung von beiden retrospektiven Analysen unter dem Gesichtspunkt der Bilirubinkonzentration bei Ibuprofentherapie könnte aber aufgrund der Stichprobenvergrößerung aussagekräftige Ergebnisse liefern. 2 von drei Kindern der Ibuprofengruppe am CVK entwickelten vor dem Erreichen einer maximalen TBC von  $\geq 13\text{mg/dl}$ , einem Wert, der als Risiko für die Entstehung eines Kernikterus eingestuft wird, eine höhergradige IVH (129). Für das 3. Kind ließen sich weder vorausgehende cerebrale Blutungen noch kurzfristige neurologische Einschränkungen zeigen.

An dieser Stelle wäre die Kenntnis zu entwicklungsneurologischen Langzeitergebnissen der Kinder notwendig, um insbesondere den Einfluss dieser sehr hohen Bilirubinkonzentrationen auf das Ergebnis der Kinder besser einschätzen zu können. Die Erhebung dieser Daten war allerdings nicht Bestandteil der vorgelegten Arbeit. Rheinländer et al. konnten trotz eines höheren TBC-Wertes von  $10,2\text{mg/dl}$  in der Ibuprofengruppe (Indometacingruppe  $8,1\text{mg/dl}$ ) keine Unterschiede beim neurologischen Outcome in einem Entwicklungsalter von 2 Jahren nach COX-Hemmer-Therapie mit Ibuprofen oder Indometacin nachweisen (172). Um die Frage, welchen Einfluss Ibuprofen auf die totale und ungebundene Bilirubinkonzentration hat, abschließend klären zu können, bedarf es weiterer randomisiert-kontrollierter Studien.

Ähnlich wie bei der Behandlung anderer seltener Erkrankungen gelten die Dokumentation und Bewertung von Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignissen, die während oder kurz nach der Therapie mit COX-Hemmern auftreten, als unbedingt erforderlich. Manche Nebenwirkungen stellen Kontraindikationen oder Abbruchkriterien für die COX-Hemmer-Therapie dar, weil sich der Zustand des Frühgeborenen unter ihrer Wirkung verschlechtern kann. Primäre

Kontraindikationen lagen bei keinem unserer untersuchten Kinder vor. Am CCM war die Komplikationsrate insgesamt höher (43% vs. 32%). Wegen dieser Komplikationen erfolgte bei 18 Kindern (11%) am CVK und 8 Kindern (7%) am CCM ein Abbruch der COX-Hemmer-Therapie. Als Grund für die frühzeitige Therapieunterbrechung ließ sich bei diesen Kindern in den meisten Fällen die Sepsis (6 Kinder) nennen. Als weitere Ursachen konnten wir bei je 4 Kindern die IVH, NEC, Oligurie und Thrombozytopenie und bei 2 Kindern das Nierenversagen identifizieren. 2 Kinder verstarben unter der Therapie.

An beiden Campi war das am häufigsten zu beobachtende unerwünschte Ereignis unter COX-Hemmer-Therapie eine Sepsis (CVK 19% und CCM 31%). Dies ist nicht ungewöhnlich, da das Immunsystem bei Neugeborenen aber insbesondere unreifen Frühgeborenen noch nicht voll ausgereift ist, wodurch es bei diesen Kindern im Rahmen des stationären Aufenthaltes in der Regel zu wiederholten invasiven Infektionen kommt (177, 178). Zu einer Thrombozytopenie kam es am CCM bei 10% der Kinder mit Komplikation, während sie am CVK nur bei 4% diagnostiziert wurde. Da Thrombozytopenien häufig mit Infektionen assoziiert sind, ist das vermehrte Auftreten am CCM damit zu erklären, dass diese Kinder nachweisbar häufiger von Infektionen betroffen waren (CVK: 3 Kinder mit Infektion hatten zeitgleich eine Thrombozytopenie, CCM: 6 Kinder litten parallel unter beiden Diagnosen) (179, 180).

Das gehäufte Auftreten einer Sepsis am CCM liefert auch die Erklärungsgrundlage für die im Vergleich zum CVK an diesem Standort deutlich höhere Rate an Wiedereröffnungen (CVK 28% vs. CCM 44%), da es im Rahmen einer Infektion zu höheren Konzentrationen der auf den Ductus relaxierend wirkenden Prostaglandine kommt.

Auch das häufigere Auftreten einer Thrombozytopenie ist im Hinblick auf die erst kürzlich von der Arbeitsgruppe um Echtler et al. beschriebene essentielle Rolle der Thrombozyten, die durch thrombotische Okklusion des kontrahierten Ductuslumens zum postnatalen Ductusumbau und -verschluss beitragen, interessant (23). Von unseren 7 CVK-Kindern und 12 CCM-Kindern mit Thrombozytopenie gehörten 5 (CVK) bzw. 3 (CCM) Kinder der Gruppe der Therapieversager an und mussten im Verlauf ligiert werden.

Bezüglich des Auftretens von IVH, Ventrikulomegalie, PVL, FIP und NEC unterschieden sich beide Campi nicht wesentlich. Auffällig waren allerdings die deutlich höheren Raten am CVK für ROP  $\geq$  II° mit 43% vs. 26% und BPD mit 81% vs. 68%. Gemäß mehrerer Studien, die ein erhöhtes Risiko für BPD und ROP im Rahmen der sekundären Ligatur annehmen (27, 112), könnte sich die häufigere Diagnose dieser Pathologien am CVK (im stationären Verlauf und bei den Non-Respondern) durch den größeren Anteil an Ligaturen (41% vs. 21% am CCM) erklären lassen. In Übereinstimmung mit der divergierenden BPD-Inzidenz unterschieden sich auch die

Beatmungsparameter signifikant. Im Zuge einer höheren BPD-Rate wurden die CVK-Kinder länger beatmet und hatten länger einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf als die Vergleichsgruppe am CCM. Für die Diskussion eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem zeitlichen Abstand von gescheiterter COX-Hemmer-Therapie und sekundärer Ductusligatur und der Inzidenz der BPD sei auf Kapitel 5.4. auf Seite 59 verwiesen.

Die beiden Campi unterschieden sich bezüglich der Komplikationen, die im Zusammenhang mit der sekundären Ligatur auftraten, kaum (36% CVK vs. 40% CCM). Unsere Ergebnisse entsprechen somit den in der Literatur angegebenen Komplikationsraten (86, 143). Bei nahezu der Hälfte aller Komplikationen an beiden Campi handelte es sich um Pneumothoraces. Bei je 4% der Kinder stellten sie sich aufgrund der Spannungskomponente als kompliziert dar. Andere Komplikationen wurden nur selten beobachtet. Besonders die Rekurrensparese trat am CVK und CCM in nur je einem Fall auf, was auf ein sehr vorsichtiges Operationsmanagement hindeuten kann. Zudem wurde von Zbar et al. ein Zusammenhang mit der Verwendung von Clips vermutet, wodurch sich unsere niedrige Rate bei häufigeren Naht-Ligaturen erklären ließe (113). Allerdings mag die seltene Diagnose der Rekurrensparese an unseren Perinatalzentren auch durch den Verzicht auf eine regelhaft bei allen Kindern nach erfolgter chirurgischer Ductusligatur durchgeführte Laryngoskopie zurückzuführen sein. Gerade in der jüngsten Zeit mehren sich in der Literatur die Berichte über die Häufigkeit von späteren Problemen ehemaliger sehr kleiner Frühgeborener aufgrund einer Rekurrensparese nach stattgehabter chirurgischer Ductusligatur, die erst lange nach dem eigentlichen Eingriff diagnostiziert wurde (181). Kein Kind verstarb im Zuge des operativen Ductusverschlusses. Bis auf zwei Fälle am CCM konnten alle 69 Kinder am CVK (100%) und 23 Kinder am CCM (92%) beim ersten Versuch langfristig erfolgreich ligiert werden. Kinder mit hsPDA, die vor Ligatur noch der Beatmung bedurften, konnten im Median nach 13 Tagen (CVK) oder 14 Tagen (CCM) erfolgreich extubiert werden.

## **5.6. Stärken und Schwächen der Studie**

Unsere Studie vergleicht 2 historische Gruppen und bedient sich damit des retrospektiven Studiendesigns, das nur eingeschränkte Aussagen zu einem diskutierten Thema zulässt. Eine Stärke stellt sicherlich die Größe des von uns untersuchten Kollektivs im Vergleich zu anderen pro- und retrospektiven Studien dar (72, 78, 80, 136, 137, 155, 166, 182, 183). Insgesamt kontrollierten wir 1099 und somit alle der zwischen Januar 2004 bis Dezember 2008 unmittelbar postnatal stationär aufgenommenen VLBW-Kinder der Charité auf das Vorliegen eines hsPDA.



Schließlich konnten wir aus diesem Fünfjahreszeitraum 288 Kinder mit hsPDA in unsere Studie einbeziehen und näher analysieren. Nahezu bei allen eingeschlossenen Kindern lagen die erforderlichen Daten komplett vor. Die Untersuchung des Einflusses der ethnischen Zugehörigkeit der Eltern war infolge der unvollständigen Erfassung des Migrationshintergrundes beider Elternteile leider nicht möglich.

Zu den Stärken unserer Studie zählt weiterhin die Tatsache, dass die Kriterien, die zur Diagnose eines hsPDA dienten und auf die sich in der Folge die Indikation zur Behandlung stützte, während des Studienzeitraums Campus übergreifend konstant blieben. Ferner ermöglichte das gleiche diagnostische Vorgehen den Vergleich der jeweiligen Bedeutung und Prioritätensetzung dieser Kriterien. Die klinische und sonographische Diagnostik erfolgte an beiden Kliniken durch eine vergleichbare Anzahl von qualifiziert ausgebildeten Fachärzten für Kinderheilkunde, die sich teilweise in der Weiterbildung zum Neonatologen befanden oder diese bereits abgeschlossen hatten. Damit kann rückwirkend ein Einfluss der fachlichen Kompetenz einer nur kleinen Untersuchergruppe als Störfaktor weitestgehend ausgeschlossen werden. Beide Klinikteams zeigten über den Untersuchungszeitraum die für Universitätskliniken üblichen Fluktuationen in der ärztlichen Besetzung.

Da eine Randomisierung der Population mit Hinblick auf den zur Therapie eingesetzten COX-Hemmer nicht stattfand, ergaben sich unterschiedlich große Behandlungsgruppen für Indometacin und Ibuprofen an beiden Campi. Dies mag sich dadurch erklären lassen, dass die Zeitspannen, in denen entweder Indometacin oder Ibuprofen vorrangig verabreicht wurden, variierten. Diese Schwäche erwies sich allerdings nur als relativ, da ca. je 2/3 der Kinder an beiden Standorten Indometacin erhielten und beide Kliniken somit vergleichbar blieben. Da der verabreichte COX-Hemmer nicht im Mittelpunkt unserer Analyse stand und Therapieergebnisse sowie Komplikationsraten übereinstimmten, erscheint uns diese Limitation als nicht relevant. Auf den Ausschluss der doppelt behandelten Kinder verzichteten wir und ordneten diese entsprechend der initialen COX-Hemmer-Gabe einer der beiden Gruppen zu. Damit gingen wir anders vor als vorherige Studien, die retrospektiv diese Kinder nicht betrachteten oder prospektiv auf eine Doppelbehandlung verzichtet haben. Unsere Erkenntnisse zur medikamentösen „Rescue-Therapie“ durch Wechsel zum jeweils alternativ zur Verfügung stehenden COX-Hemmer sind aufgrund der kleinen Kollektivgröße von 24 Kindern allerdings nur eingeschränkt aussagekräftig.

Bezüglich der Therapieevaluation ist eine weitere Schwäche darin zu sehen, dass wir unser Augenmerk nur auf die COX-Hemmer- und die operative Therapie richteten. Zusätzlich

unterstützende Ansätze, wie beispielsweise die Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr, wurden bezüglich ihres Einflusses nicht ausführlich untersucht oder ausgewertet.

Das Fehlen von standortübergreifenden Nachuntersuchungsdaten zum längerfristigen Outcome unserer Frühgeborenen mit Ductusintervention stellt ein weiteres Manko dieser Studie dar, zumal sich in den letzten Jahren die Erkenntnisse zum negativen Einfluss der Ductusligatur verdichten. Hauptsächlich aufgrund des Fehlens von entwicklungsneurologischen Nachuntersuchungsdaten der am CCM behandelten Kinder lässt sich diese Datenlücke für den betrachteten Fünfjahreszeitraum zwischen 2004 bis 2008 nicht schließen. Die für die Qualitätssicherung in der Neonatologie wichtige Nachuntersuchung von sehr unreifen Frühgeborenen hat sich am CCM erst seit dem Jahr 2009 zunehmend etabliert, wobei die Rücklaufquoten bisher nur um die 50% liegen. Dagegen ist die entwicklungsneurologische Nachuntersuchung am CVK seit langer Zeit integraler Bestandteil in der Betreuung Frühgeborener, so dass hier im korrigierten Alter von 24 Monaten Rücklaufquoten von über 85% erreicht werden.

## 6. Zusammenfassung

Besonders bei sehr kleinen Frühgeborenen bleibt der physiologische Ductusverschluss in den ersten Lebenstagen häufig aus und es kommt zum Krankheitsbild eines persistierenden Ductus arteriosus. Die Therapie eines hsPDA soll die Rate an assoziierten cerebralen, respiratorischen, gastrointestinalen und renalen Komplikationen verringern. Nach erfolgloser primär medikamentöser Behandlung mit den etablierten COX-Hemmern Indometacin oder Ibuprofen besteht die Möglichkeit zur sekundären Ligatur. Unter beiden Therapieoptionen kann es kurz- und langfristig zu erheblichen Nebenwirkungen kommen, die es durch Optimierung des Therapiestandards zu reduzieren gilt. Mittels der vorliegenden Arbeit sollte im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie der retrospektive Vergleich der PDA-Verschlussrate unter zunächst medikamentöser Therapie bei 288 VLBW-Kindern (< 1500g) mit einem hsPDA an zwei Perinatalzentren der Charité, CVK und CCM, und die Aufdeckung von Unterschieden im Therapieregime erfolgen.

Trotz Campus übergreifender einheitlicher Diagnosekriterien gab es in unserer Studie zwischen beiden Campi Diskrepanzen bezüglich der Gewichtung der diagnostischen Parameter, die die Indikation für eine therapeutische Intervention bei VLBW-Kindern mit hsPDA stellen sollten. Am CVK erfüllten doppelt so viele Kinder die Kriterien  $FiO_2 \geq 0,3$  und „Beatmung“, während nicht beatmete Kinder am CCM schon bei Vorliegen entsprechender echokardiographischer Befunde eine Ductustherapie erhielten. Bei allen untersuchten Kindern ließ sich ein PDA-Durchmesser  $\geq 1,5\text{mm}$  nachweisen und bei 70-80% auch eine erhöhte LA:Ao-Ratio  $\geq 1,4$ . Zusammenfassend konnten wir unterschiedliche Verschlussraten des hsPDA an den beiden Campi nachweisen (CVK 51% vs. CCM 72%). Besonders bezüglich der klinischen Ausgangsprofile zeigten sich die CVK-Kinder unreifer und kleiner (GA 25,4 vs. 26,4 SSW; GG 795 vs. 830g), der CRIB-Score war einen Punkt höher. Insgesamt stellten sich die Responder an beiden Campi als die reiferen und stabileren Kinder in Bezug auf die Ausgangssituation und den klinischen Verlauf dar. Mittels der logistischen Regression wurde neben dem vielfach zitierten Einfluss des GA auf die Verschlussrate des hsPDA ( $\leq 26$ . SSW 64% NR,  $> 26$ . SSW 36% NR) für den „Campus“ ein weiterer eigenständiger Einfluss ermittelt. Als Grund für die verschiedenen Responderraten an beiden Campi lässt sich daher sicherlich auch das unterschiedliche Therapieregime am CVK und CCM diskutieren. Entsprechend des initial verabreichten COX-Hemmers bildeten die Kinder beider Campi je eine Indometacin- und Ibuprofengruppe, die sich in allen untersuchten Kriterien ähnelten. Es ergaben sich jeweils keine

Unterschiede für die Behandlungsdauer (5 vs. 3 Tage), das Dosierungsregime (6 vs. 3 Gaben) und die kumulativen Dosen (0,9 vs. 20mg/kg/KG) für die zwei COX-Hemmer an beiden Campi. Indometacin und Ibuprofen waren bzgl. des erfolgreichen PDA-Verschlusses gleich effektiv. Unter Indometacin zeigten sich am CVK einige NEC- und Oligurie-Fälle und insgesamt 4 Fälle pulmonaler Hypertonie. Die längere zeitliche Überschneidung von physiologischer Hyperbilirubinämie postnatal und Ibuprofengabe führte am CVK zu höheren TBC-Werten unter Ibuprofen im Vergleich zum CCM (9,1mg/dl vs. 7,45mg/dl). Insgesamt 24 Kinder an beiden Campi erhielten nacheinander beide Medikamente und zeigten eine Erfolgsrate von 46%. Der Wechsel des COX-Hemmers führt somit nicht zu einem besseren Ductusverschluss. Die Rate an unerwünschten Ereignissen während der COX-Hemmer-Therapie war am CCM höher (43% vs 32%). Am häufigsten wurde eine Sepsis diagnostiziert (CVK 19%, CCM 31%). Mit der Sepsis einher ging am CCM häufiger eine Thrombozytopenie (10% vs. 4%) und eine höhere Wiedereröffnungsrate des Ductus (44% vs. 28%). Insgesamt deutete der Therapieverlauf auf ein aggressiveres Vorgehen am CVK hin: Bereits nach dem ersten Zyklus erhielten prozentual mehr Kinder am CVK einen operativen Verschluss (11% vs. 3%). Während sich nach dem 1. Zyklus noch ein vergleichbarer dauerhafter Erfolg an beiden Campi einstellte (CVK 42%, CCM 43%), setzte sich dieser Trend am CVK nicht fort. Nach jedem erfolglosen COX-Hemmer-Zyklus erfolgten am CVK mehr Ligaturen (CVK 1. 11%, 2. 66%, 3. Zyklus 83%, CCM 1. 3%, 2. 25%, 3. Zyklus 32%). Dieses Vorgehen lässt sich zum einen mit der Nachbarschaft des CVK zum DHZB erklären, wo ein Herzchirurg ständig zur Verfügung stand. Insgesamt wurde am CVK früher (18. vs. 21. LT) und häufiger (41% vs. 21%) sekundär ligiert. Ca. 40% dieser Kinder an beiden Campi litten unter operationsbedingten Komplikationen. Für die NR ergaben sich an beiden Campi höhere BPD-Raten. Die CVK-NR zeigten dabei eine höhere BPD-Inzidenz, was sich möglicherweise durch die an diesem Campus bedeutend höhere Ligaturreate erklären lässt. Unsere Studie erlaubt zusammenfassend den Blick auf verschiedene Aspekte der PDA-Therapie. Obwohl sie einerseits einen Beitrag leistet zur Bestätigung vermuteter Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der medikamentösen und operativen Therapie, legt sie auch den Therapieverlauf an zwei Campi offen, zeigt Unterschiede auf und visualisiert eventuelle Gründe für die unterschiedlichen Therapieerfolgsraten. Hierdurch werden in der Zukunft eine Angleichung und Verbesserung des therapeutischen Vorgehens bei Vorliegen eines hSPDA an beiden Perinatalzentren der Charité ermöglicht. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die schlechten Ergebnisse nach Ductusligatur wünschenswert. Zukünftig sollte die Indikation zum operativen Verschluss bei jedem VLBW-Kind noch sorgfältiger geprüft werden.

## 7. Abstract

A ductus arteriosus is considered patent when spontaneous closure does not occur during the first days of life. VLBW infants (birth weight <1500g) are especially prone to prolonged patency of the ductus arteriosus which might be associated with cerebral, respiratory, gastrointestinal and renal complications. Pharmacological treatment of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) with either one of the two cyclooxygenase (COX) inhibitors indomethacin and ibuprofen is initiated in order to reduce adverse events. After unsuccessful COX inhibitor treatment secondary ligation of a hsPDA can be an option. Both treatment options have side-effects that should be reduced by optimizing therapy standards. In this study we retrospectively compared the PDA closure rate among 288 VLBW infants born between 2004 and 2008 who received first-line treatment with COX inhibitors for a hsPDA at two perinatal centers of the Charité. Baseline clinical profiles, therapy strategy, therapy success and outcome parameters were evaluated.

Despite uniform diagnostic criteria, there were discrepancies between both campuses regarding the weighting of diagnostic parameters that were used as indicators for therapeutic intervention in VLBW infants with a hsPDA. At Charité Campus Virchow Klinikum (CVK) twice as many children met the criteria  $FiO_2 \geq 0.3$  and mechanical ventilation, while also non-ventilated children at the Campus Charité Mitte (CCM) received PDA therapy when corresponding echocardiographic findings were met. All children had a PDA diameter  $\geq 1.5$  mm and 70-80 % of them had an increased LA:Ao ratio  $\geq 1.4$ . We have demonstrated different hsPDA closure rates at the two campuses (CVK 51% vs. CCM 72%). Particularly with regard to the clinical profiles (gestational age 25.4 vs. 26.4 wks; birth weight 795 vs. 830g) the CVK infants were smaller, more immature and had a higher CRIB (critical risk index for babies) score. Overall, the responders at both campuses were more mature and stable with respect to the initial situation and the later clinical course. Apart from gestational age ( $\leq 26$  wks 64% nonresponders,  $> 26$  wks 36% nonresponders) we identified an additional independent influence of the “campus” on treatment success using logistic regression. As a reason for the different closure rates at both campuses, we certainly must discuss the different treatment regimens at CVK and CCM. According to the initially administered COX inhibitor, all children of both campuses were grouped together into an indomethacin or ibuprofen treatment group which were similar in all of the studied criteria. The closure rates did not differ between the indomethacin and the ibuprofen groups, neither did the cycle duration (5 vs. 3 days), the number of doses (6 vs. 3 doses), the

cumulative COX inhibitor dose (0.9 vs. 20 mg/kg/body weight), nor the outcome parameters. Among the indomethacin treated infants some cases of NEC and oliguria occurred in the CVK group as well as 4 cases of pulmonary hypertension altogether. The longer overlap of physiological postnatal hyperbilirubinemia and ibuprofen treatment produced higher total bilirubin concentration (TBC) values at the CVK compared to the CCM (9.1 mg/dl vs. 7.45 mg/dl). A change of the COX inhibitor does not lead to a better PDA closure rate, as a total of 24 infants from both campuses received the two drugs sequentially and showed an overall success of 46%. The number of adverse events during the COX inhibitor therapy was higher at CCM (43% vs. 32%). Most commonly sepsis was diagnosed (CVK 19%, CCM 31%). At CCM Sepsis was associated more frequently with thrombocytopenia (10% vs. 4%) and a higher rate of PDA reopening (44% vs. 28%). Overall, at CVK the therapy approach seemed to be more aggressive as more children received a surgical intervention after failed COX inhibitor treatment (41% vs. 21%). Initially, we observed a similar permanent success rate at both campuses after the first cycle (CVK 42%, CCM 43%), but this trend did not continue at CVK. After each unsuccessful COX inhibitor cycle more ligations were made (CVK 1<sup>st</sup> cycle 11%, 2<sup>nd</sup> cycle 66%, 3<sup>rd</sup> cycle 83%; vs. CCM 1<sup>st</sup> cycle 3%, 2<sup>nd</sup> cycle 25%, 3<sup>rd</sup> cycle 32%). This could be explained by the proximity of DHZB (Deutsches Herzzentrum Berlin) to CVK where a cardiac surgeon always was available. At CVK surgical ligation also took place earlier (18<sup>th</sup> vs. 21<sup>st</sup> DOL). Approximately 40 % of the children who underwent ligation at both campuses suffered from complications related to the intervention. In nonresponders BPD rates were higher at both campuses. The nonresponders at CVK even showed a higher incidence of BPD which may be explained by the significantly higher ligation rate at this campus.

In conclusion, our study provides an in depth view on various aspects of PDA therapy by retrospective analysis of the treatment course in 288 VLBW infants at two campuses of the same clinic. Thereby we have revealed possible reasons for the different therapy success rates at both campuses as well as confirmed suspected side-effects associated with medical and surgical therapy. This might enable future adjustments and improvements of the hsPDA therapy at both centers of the Charité. Regarding the poor results after surgical closure this is of particular importance. In future, the indication for surgical closure should be evaluated more carefully for each VLBW infant.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Galenus. Opera Omnia IV 131 a.D.: 243.
2. French RK. The thorax in history. 5. Discovery of the pulmonary transit. Thorax 1978;33:555-64.
3. Bondio MG. [Leonardo Botallo, de via sanguinis]. Med Secoli 2005;17:663-93.
4. Obladen M. History of the ductus arteriosus: 1. Anatomy and spontaneous closure. Neonatology 2011;99:93-9.
5. Gräper L. Die anatomischen Verhältnisse kurz nach Geburt. III. Ductus Botalli. Z Anat Entwicklungsgesch 1921;61:312-29.
6. Coceani F, Olley PM. Role of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxanes in the control of prenatal patency and postnatal closure of the ductus arteriosus. Semin Perinatol 1980;4:109-13.
7. Speer C, Gahr M. Pädiatrie. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2004:634-635.
8. Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ. Pädiatrie. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2007:1147-1149.
9. Congdon E. Transformation of the aortic arch system during development of the human embryo. Contrib Embr Carnegie Instit Washington 1922;14:47-110.
10. Gittenberger-de Groot A, Slomp J, DeRuiter MC, Poelmann RE. Smooth muscle cell differentiation during early development and during intimal thickening formation in the ductus arteriosus. In: Schwartz SM, Mecham R, eds. The vascular smooth muscle cell. San Diego: Academic Press;1995:17-36.
11. Gittenberger-de Groot AC. Persistent ductus arteriosus: most probably a primary congenital malformation. Br Heart J 1977;39:610-8.
12. Gittenberger-de Groot AC, Strengers JL, Mentink M, Poelmann RE, Patterson DF. Histologic studies on normal and persistent ductus arteriosus in the dog. J Am Coll Cardiol 1985;6:394-404.

13. Hornblad PY. Embryological observations of the ductus arteriosus in the guinea-pig, rabbit, rat and mouse. Studies on closure of the ductus arteriosus. IV. Acta Physiol Scand 1969;76:49-57.
14. Clyman RI, Mauray F, Roman C, Rudolph AM. PGE<sub>2</sub> is a more potent vasodilator of the lamb ductus arteriosus than is either PGI<sub>2</sub> or 6 keto PGF<sub>1</sub>α. Prostaglandins 1978;16:259-64.
15. Momma K, Toyono M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. Pediatr Res 1999;46:311-5.
16. Seidner SR, Chen YQ, Oprysko PR, et al. Combined prostaglandin and nitric oxide inhibition produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriosus in the premature newborn baboon. Pediatr Res 2001;50:365-73.
17. Thorburn GD. The placenta, PGE<sub>2</sub> and parturition. Early Hum Dev 1992;29:63-73.
18. Nakanishi T, Gu H, Hagiwara N, Momma K. Mechanisms of oxygen-induced contraction of ductus arteriosus isolated from the fetal rabbit. Cir Res 1993;72:1218-28.
19. Coceani F, Liu Y, Seidlitz E, et al. Endothelin A receptor is necessary for O<sub>2</sub> constriction but not closure of ductus arteriosus. Am J Physiol 1999;277:1521-31.
20. Clyman RI, Chan CY, Mauray F, et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. Pediatr Research. 1999;45:19-29.
21. Slomp J, Gittenberger-de Groot AC, Glukhova MA, et al. Differentiation, dedifferentiation, and apoptosis of smooth muscle cells during the development of the human ductus arteriosus. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1003-9.
22. Reller MD, Ziegler ML, Rice MJ, Solin RC, McDonald RW. Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: An echocardiographic color flow doppler study. J Pediatr 1988;112:441-6.
23. Echtler K, Stark K, Lorenz M, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. Nat Med 2010;16:75-82.
24. Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. Semin Fetal Neonatal Med 2005;10:177-84.



25. Obladen M, Koehne PS. Interventions for Persisting Ductus Arteriosus in the preterm infant. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Medizin Verlag, 2005:15-18.
26. Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. 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;94:48-50.
27. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. J Pediatr 1983;102:895-906.
28. Clyman RI, Mauray F, Rudolph AM, Heymann MA. Age-dependent sensitivity of the lamb ductus arteriosus to indomethacin and prostaglandins. J Pediatr 1980;96:94-8.
29. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. J Pediatr 1981;98:123-6.
30. Waffarn F, Siassi B, Cabal LA, Schmidt PL. Effect of antenatal glucocorticoids on clinical closure of the ductus arteriosus. Am J Dis Child 1983;137:336-8.
31. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. J Pediatr 1978;93:647-51.
32. Van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Patent ductus arteriosus in a cohort of 1338 preterm infants: a collaborative study. Paediatr Perinat Epidemiol 1988;2:328-36.
33. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. J Pediatr 1996;128:470-8.
34. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. J Pediatr 1995;126:605-10.
35. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. J Pediatr 2000;137:68-72.
36. Deeg KH, Gerstner R, Bundscherer F, Harai G, Singer H, Gutheil H. Doppler sonographic detection of reduced flow velocity in the celiac trunk of the newborn infant with patent

- ductus arteriosus Botalli compared to a healthy control group. *Monatsschr Kinderheilkd* 1987;135:24-9.
37. Perlman JM, Hill A, Volpe JJ. The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arteries: ductal steal in the premature newborn infant. *J Pediatr* 1981;99:767-71.
  38. Shortland DB, Gibson NA, Levene MI, Archer LN, Evans DH, Shaw DE. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:386-93.
  39. Bömelburg T, Jorch G. Abnormal blood flow patterns in renal arteries of small preterm infants with patent ductus arteriosus detected by Doppler ultrasonography. *Eur J Pediatr* 1989;148:660-4.
  40. Noori S, McCoy M, Friedlich P, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:138-44.
  41. Sabbah HN, Stein PD. Turbulent blood flow in humans: its primary role in the production of ejection murmurs. *Circ Res* 1976;38:513-25.
  42. Dawes GS, Mott JC, Widdicombe JG. The cardiac murmur from the patent ductus arteriosus in newborn lambs. *J Physiol* 1955;128:344-60.
  43. Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983;71:364-72.
  44. Ratner I, Perelmuter B, Toews W, Whitfield J. Association of low systolic and diastolic blood pressure with significant patent ductus arteriosus in the very low birth weight infant. *Crit Care Med* 1985;13:497-500.
  45. Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1136-41.
  46. McGrath RL, McGuinness GA, Way GL, Wolfe RR, Nora JJ, Simmons MA. The silent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1978;93:110-3.
  47. Archer LN, Glass EJ, Godman MJ. The silent ductus arteriosus in idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:652-6.

48. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health* 1994;30:406-11.
49. Skinner J, Alverson D, Hunter S. *Echocardiography for the neonatologist*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000:151-167.
50. Johnson GL, Breart GL, Gewitz MH, et al. Echocardiographic characteristics of premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983;72:864-71.
51. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;127:774-9.
52. Mellander M, Larsson LE, Ekstrom-Jodal B, Sabel KG. Prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants using Doppler and M-mode echocardiography. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:553-9.
53. Schmitz L, Stiller B, Koch H, Koehne P, Lange P. Diastolic left ventricular function in preterm infants with a patent ductus arteriosus: a serial Doppler echocardiography study. *Early Hum Dev* 2004;76:91-100.
54. Freeman-Ladd M, Cohen JB, Carver JD, Huhta JC. The hemodynamic effects of neonatal patent ductus arteriosus shunting on superior mesenteric artery blood flow. *J Perinatol* 2005;25:459-62.
55. Agata Y, Hiraishi S, Misawa H, et al. Regional blood flow distribution and left ventricular output during early neonatal life: a quantitative ultrasonographic assessment. *Pediatr Res* 1994;36:805-10.
56. Shimada S, Kasai T, Hoshi A, Murata A, Chida S. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2003;45:255-62.
57. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? *Pediatr Res* 2008;63:89-94.
58. Deeg KH, Rupprecht T. Pulsed Doppler sonographic determination of normal values of blood flow velocities in the anterior cerebral artery in premature and newborn infants. *Klin Padiatr* 1988;200:307-15.

59. Coombs RC, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Gut blood flow velocities in the newborn: effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Arch Dis Child* 1990;65:1067-71.
60. Lipman B, Serwer GA, Brazy JE. Abnormal cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1982;69:778-81.
61. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-12.
62. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:757-8.
63. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976;295:526-9.
64. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976;295:530-3.
65. Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkestian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:45-52.
66. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD003480.
67. Rosito G, Sum K, Chorne N. Comparison of two neonatal indomethacin protocols: efficacy and outcome for patent ductus arteriosus closure. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:589-92.
68. Lee J, Rajadurai VS, Tan KW, Wong KY, Wong EH, Leong JY. Randomized trial of prolonged low-dose versus conventional-dose indomethacin for treating patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:345-50.
69. Sperandio M, Beedgen B, Feneberg R, et al. Effectiveness and side effects of an escalating, stepwise approach to indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants below 33 weeks of gestation. *Pediatrics*. 2005;116:1361-6.
70. Evans AM. Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:237-56.

71. Van Overmeire B, Touw D, Schepens PJ, Kearns GL, van den Anker JN. Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:336-43.
72. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet* 1995;346:255.
73. Desfrere L, Zohar S, Morville P, et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:121-32.
74. Gregoire N, Desfrere L, Roze JC, Kibleur Y, Koehne P. Population pharmacokinetic analysis of Ibuprofen enantiomers in preterm newborn infants. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1460-8.
75. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2005;164:135-40.
76. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD003481.
77. Chemtob S, Beharry K, Barna T, Varma DR, Aranda JV. Differences in the effects in the newborn piglet of various nonsteroidal antiinflammatory drugs on cerebral blood flow but not on cerebrovascular prostaglandins. *Pediatr Res* 1991;30:106-11.
78. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999;135:733-8.
79. Chemtob S, Beharry K, Rex J, Varma DR, Aranda JV. Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets. *Stroke* 1990;21:777-84.
80. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997;131:549-54.
81. Aly H, Lotfy W, Badrawi N, Ghawas M, Abdel-Meguid IE, Hammad TA. Oral Ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: a randomized pilot study. *Am J Perinatol* 2007;24:267-70.

82. Fakhraee SH, Badiie Z, Mojtahedzadeh S, Kazemian M, Kelishadi R. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2007;9:399-403.
83. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2011;158:549-54.
84. Gross R, Hubbard J. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus: a report of first successful case. *JAMA* 1939;112:729-31.
85. Palder SB, Schwartz MZ, Tyson KR, Marr CC. Management of patent ductus arteriosus: a comparison of operative v pharmacologic treatment. *J Pediatr Surg* 1987;22:1171-4.
86. Satur CR, Walker DR, Dickinson DF. Day case ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants: a 10 year review. *Arch Dis Child* 1991;66:477-80.
87. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskhishvili V, Weng Y, Buhner C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 2001;29:327-34.
88. Little DC, Pratt TC, Blalock SE, Krauss DR, Cooney DR, Custer MD. Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: the relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment. *J Pediatric Surg* 2003;38:492-6.
89. Shaffer CL, Gal P, Ransom JL, et al. Effect of age and birth weight on indomethacin pharmacodynamics in neonates treated for patent ductus arteriosus. *Crit Care Med* 2002;30:343-8.
90. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995;127:466-71.
91. Firth J, Pickering D. Timing of indomethacin therapy in persistent ductus. *Lancet*. 1980;2:144.
92. Mellander M, Leheup B, Lindstrom DP, et al. Recurrence of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely premature infants, treated with indomethacin. *J Pediatr* 1984;105:138-43.

93. Vanamo K, Berg E, Kokki H, Tikanoja T. Video-assisted thoracoscopic versus open surgery for persistent ductus arteriosus. *J Pediatr Surg* 2006;41:1226-9.
94. Porstmann W, Wierny L, Warnke H. Closure of persistent ductus arteriosus without thoracotomy. *Ger Med Mon* 1967;12:259-61.
95. Galal MO. Advantages and disadvantages of coils for transcatheter closure of patent ductus arteriosus. *J Interv Cardiol* 2003;16:157-63.
96. Masura J, Walsh KP, Thanopoulos B, et al. Catheter closure of moderate- to large-sized patent ductus arteriosus using the new Amplatzer duct occluder: immediate and short-term results. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:878-82.
97. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD000174.
98. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD004213.
99. Edwards A, Wyatt J, Richardson C. Effects of Indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet* 1990;335:1491-5.
100. Gournay V, Roze JC, Kuster A, et al. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1939-44.
101. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med* 1989;320:1511-6.
102. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2009;154:873-6.
103. McCormick DC, Edwards AD, Brown GC, et al. Effect of indomethacin on cerebral oxidized cytochrome oxidase in preterm infants. *Pediatr Res* 1993;33:603-8.
104. Srinivasjois RM, Nathan EA, Doherty DA, Patole SK. Renal impairment associated with indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in extremely preterm neonates--is postnatal age at start of treatment important? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:793-9.

105. Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS. Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1981;68:99-102.
106. Rennie JM, Doyle J, Cooke RW. Early administration of indomethacin to preterm infants. *Arch Dis Child* 1986;61:233-8.
107. Rajadurai VS, Yu VY. Intravenous indomethacin therapy in preterm neonates with patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health* 1991;27:370-5.
108. Nagaraj HS, Sandhu AS, Cook LN, Buchino JJ, Groff DB. Gastrointestinal perforation following indomethacin therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr Surg* 1981;16:1003-7.
109. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd, et al. Prenatal or postnatal indomethacin exposure and neonatal gut injury associated with isolated intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2010;30:786-93.
110. Kuhl G, Wille L, Bolkenius M, Seyberth HW. Intestinal perforation associated with indomethacin treatment in premature infants. *Eur J Pediatr.* 1985;143:213-6.
111. Cooper-Peel C, Brodersen R, Robertson A. Does ibuprofen affect bilirubin-albumin binding in newborn infant serum? *Pharmacol Toxicol* 1996;79:297-9.
112. Kabra N, Schmidt B, Roberts R, Doyle L, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr (Rio J)* 2007;150:229-34.
113. Zbar RI, Chen AH, Behrendt DM, Bell EF, Smith RJ. Incidence of vocal fold paralysis in infants undergoing ligation of patent ductus arteriosus. *Ann Thorac Surg* 1996;61:814-6.
114. Wagner HR, Ellison RC, Zierler S, et al. Surgical closure of patent ductus arteriosus in 268 preterm infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:870-5.
115. Westfelt JN, Nordwall A. Thoracotomy and scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1991;16:1124-5.
116. Burke RP, Jacobs JP, Cheng W, Trento A, Fontana GP. Video-assisted thoracoscopic surgery for patent ductus arteriosus in low birth weight neonates and infants. *Pediatrics* 1999;104:227-30.



117. Rheinlaender C, Helfenstein D, Pees C, et al. Neurodevelopmental outcome after COX inhibitor treatment for patent ductus arteriosus. *Early Hum Dev* 2010;86:87-92.
118. Ment LR, Vohr B, Allan W, et al. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 2000;105:485-91.
119. Jobe AH. Surgery and neurodevelopment outcomes in preterm infants. *J Pediatr* 2012;160:4A.
120. Valls ISA, Carnielli V, Claris O, et al. EuroNeoStat: a European information system on the outcomes of care for very-low-birth-weight infants (< 1500 g). *Z Geburtshilfe Neonatol* 2008;212:116-8.
121. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet* 1993;342:193-8.
122. Giedion A, Haefliger H, Dangel P. Acute pulmonary X-ray changes in hyaline membrane disease treated with artificial ventilation and positive end-expiratory pressure (PEP). *Pediatr Radiol* 1973;1:145-52.
123. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
124. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-4.
125. Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Müller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. *Eur J Pediatr* 2000;159:663-70.
126. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
127. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
128. Helfenstein D. Verlaufserhebung nach Therapie mit Cyclooxygenasehemmern zur Ductusintervention bei sehr kleinen Frühgeborenen. Berlin, 2007.

129. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:459-63.
130. Clyman RI. Medical treatment of patent ductus arteriosus in premature infants. In: Long WA, ed. *Fetal and neonatal cardiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1990:682-90.
131. Clyman RI, Mauray F, Roman C, et al. Effects of antenatal glucocorticoid administration on ductus arteriosus of preterm lambs. *Am J Physiol* 1981;241:415-20.
132. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;70:112-7.
133. Heldt GP, Pesonen E, Merritt TA, Elias W, Sahn DJ. Closure of the ductus arteriosus and mechanics of breathing in preterm infants after surfactant replacement therapy. *Pediatr Res* 1989;25:305-10.
134. Van Overmeire B, van de Broek H, van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001;138:205-11.
135. Koehne P. Rüdiger. *Evidenzbasierte Pädiatrie IV*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005:22.
136. Fanos V, Benini D, Verlato G, Errico G, Cuzzolin L. Efficacy and renal tolerability of ibuprofen vs. indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:187-93.
137. Gimeno Navarro A, Cano Sanchez A, Fernandez Gilino C, et al. Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:212-8.
138. Su BH, Lin HC, Chiu HY, Hsieh HY, Chen HH, Tsai YC. Comparison of ibuprofen and indometacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:94-9.
139. Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 2002;85:1252-8.
140. Hammerman C, Aramburo MJ. Prolonged indomethacin therapy for the prevention of recurrences of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1990;117:771-6.

141. Quinn D, Cooper B, Clyman RI. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a role for prolonged indomethacin therapy. *Pediatr* 2002;110:10.
142. Stevenson JG. Fluid administration in the association of patent ductus arteriosus complicating respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1977;90:257-61.
143. Mouzinho AI, Rosenfeld CR, Risser R. Symptomatic patent ductus arteriosus in very- low-birth-weight infants: 1987-1989. *Early Hum Dev.* 1991;27:65-77.
144. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006;117:1113-21.
145. Simpson JM, Evans N, Gibberd RW, Heuchan AM, Henderson-Smart DJ. Analysing differences in clinical outcomes between hospitals. *Qual Saf Health Care* 2003;12:257-62.
146. Van der Lugt NM, Lopriore E, Bökenkamp R, Smits-Wintjens VE, Steggerda SJ, Walther FJ. Repeated courses of ibuprofen are effective in closure of a patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2012;171:1673-7.
147. Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int.* 2003;45:665-70.
148. Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2000;136:330-7.
149. Uchiyama A, Nagasawa H, Yamamoto Y, et al. Clinical aspects of very-low-birthweight infants showing reopening of ductus arteriosus. *Pediatr Int* 2011;53:322-7.
150. Dani C, Bertini G, Corsini I, et al. The fate of ductus arteriosus in infants at 23-27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. *Acta Paediatr* 2008;97:1176-80.
151. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-72.
152. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1945-9.
153. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol* 2008;25:661-6.

154. Kushnir A, Pinheiro JM. Comparison of renal effects of ibuprofen versus indomethacin during treatment of patent ductus arteriosus in contiguous historical cohorts. *BMC Clin Pharmacol* 2011;11:8.
155. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:674-81.
156. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:464-6.
157. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr* 2007;150:216-9.
158. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007;119:1165-74.
159. Gerhardt T, Bancalari E. Lung compliance in newborns with patent ductus arteriosus before and after surgical ligation. *Biol neonate* 1980;38:96-105.
160. Szymankiewicz M, Hodgman JE, Siassi B, Gadzinowski J. Mechanics of breathing after surgical ligation of patent ductus arteriosus in newborns with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2004;85:32-6.
161. Carboni MP, Ringel RE. Ductus arteriosus in premature infants beyond the second week of life. *Pediatr Cardiol* 1997;18:372-5.
162. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr* 2012;157:381-7.
163. Wickremasinghe AC, Rogers EE, Piecuch RE, et al. Neurodevelopmental Outcomes Following Two Different Treatment Approaches (Early Ligation and Selective Ligation) for Patent Ductus Arteriosus. *J Pediatr* 2012;161:1065-72.
164. Hirt D, van Overmeire B, Treluyer JM, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:629-36.
165. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002;161:202-7.

166. Pourarian S, Pishva N, Madani A, Rastegari M. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin on closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *East Mediterr Health J* 2008;14:360-5.
167. Van Overmeire B. Ibuprofen, bilirubin and albumin: the importance of a balance. *Eur J Pediatr Surg* 2006;165:113-4.
168. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002;359:1486-8.
169. Ahlfors CE. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding. *J Pediatr* 2004;144:386-8.
170. Ambat MT, Ostrea EM, Jr., Aranda JV. Effect of ibuprofen L-lysinate on bilirubin binding to albumin as measured by saturation index and horseradish peroxidase assays. *J Perinatol* 2008;28:287-90.
171. Soligard HT, Nilsen OG, Bratlid D. Displacement of bilirubin from albumin by ibuprofen in vitro. *Pediatr Res* 2010;67:614-8.
172. Rheinlaender C, Helfenstein D, Walch E, Berns M, Obladen M, Koehne P. Total serum bilirubin levels during cyclooxygenase inhibitor treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 2009;98:36-42.
173. Zecca E, Romagnoli C, De Carolis MP, Costa S, Marra R, De Luca D. Does Ibuprofen increase neonatal hyperbilirubinemia? *Pediatr* 2009;124:480-4.
174. Desfrere L. Effect of intravenous Ibuprofen on bilirubin binding in preterm infants: interim data. *Eur J Pediatr Surg* 2006;165:385.
175. Desfrere L, Thibaut C, Kibleur Y, Barbier A, Bordarier C, Moriette G. Unbound Bilirubin does not Increase during Ibuprofen Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *J Pediatr* 2012;160:258-64.
176. Mills JF, Tudehope D. Fibreoptic phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD002060.
177. Locksmith G, Duff P. Infection, antibiotics, and preterm delivery. *Semin Perinatol* 2001;25:295-309.
178. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatalinfection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:290-297.

179. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, Letsky EA, Roberts IA. Platelet transfusion in the of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med* 2002;12:35-41.
180. Roberts IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: new insights into pathogenesis and implications for clinical management. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:16-21.
181. Smith ME, King JD, Elsherif A, Muntz HR, Park AH, Kouretas PC. Should all newborns who undergo patent ductus arteriosus ligation be examined for vocalfold mobility? *Laryngoscope* 2009;119:1606-9.
182. Adamska E, Helwich E, Rutkowska M, Zacharska E, Piotrowska A. Comparison of the efficacy of ibuprofen and indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in prematurely born infants. *Med Wieku Rozwoj* 2005;9:335-54.
183. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:179-84.

## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter und Betreuerin Frau PD Dr. Petra Koehne für die Überlassung des Promotionsthemas und für die zahlreichen Stunden gemeinsamer Arbeit, die vielen fachlichen Anregungen und Hilfestellungen bei der Durchführung und der fortwährenden Bestärkung beim Verfassen der Arbeit. Ohne ihre wertvolle, freundliche und unkomplizierte Art hätte ich manche Tiefpunkte nicht überstanden.

Ein herzlicher Dank geht auch an Herrn Klaus Lenz vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie und vor allem an Herrn Boris Metze für die statistische Unterstützung. Seine Hilfe bei der Datenauswertung, die vielen Anregungen und Verbesserungsvorschläge zur Gestaltung der Ergebnisse und seine ständige Präsenz waren mir sehr hilfreich.

Vor allem möchte ich meinen lieben Eltern und meiner großartigen Schwester danken, die mich immer in allen Lebenslagen und bei der Gestaltung meines erwählten Weges großzügig unterstützt und mir sehr viel Liebe und Vertrauen geschenkt haben. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet. Meiner Großmutter gilt ein großer Dank für eine schöne gemeinsame Zeit, die ich bei der Fertigstellung der Arbeit bei ihr verbringen konnte.

Bedanken möchte ich mich auch herzlichst bei den helfenden Händen im Alt-Archiv der Charité am Rohrdamm, die mir stets in kürzester Zeit die erforderlichen Akten zur Verfügung stellten und somit meine Wartezeit verkürzten.

Kira R., Tünay A. und Stefanie B. danke ich für die vielen Stunden angenehmer Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Erstellung der PDA-Datenbanken.

Einen großen Dank möchte ich auch gegenüber meinen Freunden Rieke M. und Stephanie W. aussprechen für ihr Zuhören und das Korrekturlesen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen weiteren Mitarbeitern des Instituts für Neonatologie für die stets freundliche Atmosphäre.

## 10. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Inken Prühs, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich der Erfolgsrate der Ductustherapie bei Frühgeborenen <1500g an zwei Perinatalzentren der Charité – Universitätsmedizin Berlin“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 14. Februar 2014

Datum

Unterschrift

### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Inken Prühs hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Prühs I, Rumpeltes KS, Metze B, Berkmann S, Bühner C, Koehne P. Vergleich der Erfolgsrate der Ductustherapie bei Frühgeborenen <1500 g an zwei Perinatalzentren der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Monatschrift Kinderheilkunde 2012.

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Datenvorbereitung für statistische Berechnungen, Datenauswertung und –analyse, Literaturrecherche, Entwurf und Mitgestaltung des Posters, Posterpräsentation auf der 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. in Hamburg 2012.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin



## **11. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## 12. Publikationsliste

Prühs I, Rumpeltes KS, Metze B, Berkmann S, Bühner C, Koehne P. Vergleich der Erfolgsrate der Ductustherapie bei Frühgeborenen <1500 g an zwei Perinatalzentren der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Monatsschr Kinderheilkd 2012;160(1):141.