

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

DISSERTATION

**Wirksamkeit von Ibuprofen beim Ductusverschluss sehr kleiner
Frühgeborener –
ein Vergleich oraler und parenteraler Therapie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mahta Yoosefi Moridani

aus Berlin

Datum der Promotion: 07.12.2018

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....2

ABBILDUNGSVERZEICHNIS4

TABELLENVERZEICHNIS5

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....6

ABSTRACT.....8

ABSTRACT (ENGLISH).....10

1 EINLEITUNG.....11

1.1 Definition des Ductus arteriosus und epidemiologische Daten.....11

1.2 Bedeutung und Pathophysiologie des Ductus arteriosus im fetalen Kreislauf.....12

1.3 Komorbiditäten und Komplikationen bei Frühgeborenen mit PDA.....14

1.4 Diagnostik des Ductus arteriosus.....15

1.4.1 Klinische Kriterien15

1.4.2 Radiologische Kriterien16

1.4.3 Echokardiographische Untersuchung16

1.4.4 Biochemische Marker BNP/ NT-proBNP17

1.5 Medizinische Therapiemöglichkeiten und Komplikationen bei Frühgeborenen.....18

1.5.1 Chirurgischer Ductusverschluss18

1.5.2 Indometacin19

1.5.3 Ibuprofen intravenös und oral.....20

1.5.4 Konservatives Vorgehen; Paracetamol.....22

1.6 Outcome von Frühgeborenen <1500g mit PDA nach Ibuprofentherapie.....23

2 FRAGESTELLUNG.....25

3 METHODEN.....27

3.1 Studiendesign.....27

3.1.1 Auswahl des Patientenkollektivs mit Ein- und Ausschlusskriterien27

3.1.2 Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen.....28

3.2	Datenerhebung.....	29
3.2.1	Maternale Grunddaten	30
3.2.2	Neonatale Grunddaten	31
3.2.3	Daten zum klinischen Verlauf und Outcome	31
3.3	Statistische Datenauswertung	33
4	ERGEBNISSE	34
4.1	Gesamtkollektiv der Frühgeborenen <1500g im Zeitraum von 2009-2013	34
4.2	Frühgeborene <1500g mit PDA und Ibuprofentherapie.....	37
4.2.1	Klinisches Ausgangsprofil.....	37
4.2.2	Therapieregime	43
4.2.3	Klinische Verlaufsparameter	49
4.2.4	Outcome und Komplikationen.....	51
4.2.5	Todesursachen	58
4.3	Therapieversager der Ibuprofentherapie.....	59
4.3.1	Sekundäre chirurgische Ductusligatur.....	59
4.3.2	Komplikationen des operativen Ductusverschlusses.....	61
5	DISKUSSION	63
5.1	Ergebnisse dieser Arbeit.....	63
5.2	Vergleich zu anderen Studien mit intravenöser oder oraler Ibuprofentherapie.....	71
5.3	Stärken und Schwächen dieser Arbeit	75
5.4	Ausblick.....	77
	LITERATURVERZEICHNIS	79
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	87
	LEBENS LAUF	88
	DANKSAGUNG	89

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Fetalen Blutkreislauf..... 12

Abb. 2: Flowchart der FG <1500g in der Charité im Studienzeitraum..... 34

Abb. 3: FG mit PDA. 35

Abb. 4: FG mit hsPDA und Ibuprofentherapie. 38

Abb. 5: Intravenöse und orale Ibuprofentherapie bei FG der Studienpopulation. 40

Abb. 6: Geburtsjahre der FG mit hsPDA und COX-Hemmertherapie zum Ductusverschluss..... 41

Abb. 7: Überblick zum Verlauf der Ibuprofentherapie der Studienpopulation..... 48

Abb. 8: Flowchart zum Therapieoutcome der FG dieser Arbeit..... 51

Abb. 9: Klinische Ausgangsparameter der FG mit vs. ohne Ductusligatur. 60

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Studien zu intravenösem vs. oralem Ibuprofen: Klinisches Patientenprofil.....	21
Tab. 2: Klinische Grunddaten der FG mit PDA ohne Therapie.....	36
Tab. 3: Klinische Grunddaten der FG mit PDA und Indometacintherapie.....	37
Tab. 4: Klinische Daten der FG mit intravenöser plus oraler Ibuprofentherapie.	39
Tab. 5: Geburtsjahre der FG mit hsPDA und Ibuprofentherapie.	41
Tab. 6: Klinische Grunddaten der Studienpopulation mit hsPDA und Ibuprofentherapie.	42
Tab. 7: Diagnostische Daten zum PDA der Studienpopulation.....	44
Tab. 8: Klinische Daten zur Ibuprofentherapie der FG mit hsPDA.....	46
Tab. 9: Daten zum klinischen Verlauf der Studienpopulation mit hsPDA.....	50
Tab. 10: Therapieoutcome der FG mit hsPDA dieser Studie.	52
Tab. 11: Neurologisches Outcome der FG mit hsPDA dieser Studie.....	53
Tab. 12: Klinische Komplikationen der Studienpopulation.....	55
Tab. 13: Klinische Daten der FG mit letalem Ausgang dieser Studie.....	58
Tab. 14: Komplikationen der sekundär chirurgischen Ligatur von Therapieversagern dieser Studie	61

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria (Arterie)
Ao	Aorta
BERA	brain evoked response audiometry (Hirnstammaudiometrie)
BNP	brain natriuretic peptide (natriuretisches Peptid Typ B)
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
COX	Cyclooxygenase
CPAP	continous positive airway pressure
CRIB	clinical risk index for babies
CrP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrome P450
d	days (Tage)
DA	Ductus arteriosus
dB	Dezibel
DIC	disseminated intravascular coagulation (disseminierte intravasale Gerinnung)
Dm	Durchmesser
ELBW	extremely low birth weight infants (<1000g)
FG	Frühgeborene
FiO ₂	fraction of inspired oxygen (inspiratorische Sauerstofffraktion)
FIP	Fokale intestinale Perforation
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
GI	gastrointestinal
h	hour (Stunde)
hsPDA	häodynamisch signifikanter PDA
Ibu	Ibuprofen
ICR	Interkostalraum
IL-6	Interleukin-6
i.v.	intravenös
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie

KG	Körpergewicht
KL	Körperlänge
KU	Kopfumfang
kum.	kumulativ
LA	linkes Atrium (Vorhof)
LV	linker Ventrikel
LBW	low birth weight infants (<2500g)
LT	Lebenstag
min	Minute
NapH	Nabelarterien-pH
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
Nn.	nervi (Nerven)
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs (nicht-steroidale Antiphlogistika)
NG	Neugeborene
O ₂	Sauerstoff
OAE	Otoakustische Emissionen
OP	Operation
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PG	Prostaglandine
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RV	rechter Ventrikel
RDS	respiratory distress syndrome (Atemnotsyndrom)
RI	resistance index
ROP	retinopathy of prematurity (Frühgeborenenretinopathie)
SCM	severe cutaneous manifestation (schwere Hautmanifestation)
SIDS	sudden infant death syndrome (plötzlicher Kindstod)
SSW	Schwangerschaftswoche
SVC	Vena cava superior (obere Hohlvene)
VEGF	vascular endothelial growth factor (gefäßendothelialer Wachstumsfaktor)
VLBW	very low birth weight infants (<1500g)
vs.	versus

ABSTRACT

Ein hämodynamisch relevanter PDA wird bei einem Drittel aller Frühgeborenen <1500g im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung diagnostiziert. Therapeutisch stehen hierfür verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung wie die medikamentöse Gabe von Indometacin oder Ibuprofen sowie eine chirurgische Ductusligatur. Gerade in jüngster Zeit sind verschiedene Veröffentlichungen mehrerer kleiner Studien zum intravenösen versus oralen Ibuprofeneinsatz bei Frühgeborenen mit hämodynamisch relevantem PDA erschienen. Bezüglich der Effektivität und klinischen Sicherheit der therapeutischen oralen Ibuprofenapplikation bei sehr unreifen Frühgeborenen sind bisher jedoch kaum Ergebnisse verfügbar.

Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit war es, Unterschiede in der Erfolgsrate beider Therapieregime mit intravenösem versus oralem Ibuprofen bei Frühgeborenen <1500g der Charité-Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von 2009-2013 anhand einer retrospektiven Datenerhebung aufzudecken. Dabei bildeten die Zusammenschau klinischer, echokardiographischer und schädelsonographischer Befunde konstante Diagnosekriterien, die als Grundlage zur Therapieindikation Anwendung fanden.

Schlussendlich zeigte sich eine unterschiedliche PDA-Verschlussrate zugunsten der oralen Ibuprofentherapie (44% versus 34%), wobei diese Patientengruppe im Vergleich zu den intravenös behandelten Kindern reifer war (26 Schwangerschaftswochen versus 25 Schwangerschaftswochen). Unerwünschte Komplikationen allerdings traten häufiger nach intravenöser Ibuprofentherapie auf. Neben gastrointestinalen Komplikationen waren dies auch eine höhere Inzidenz der Infektion/Sepsis sowie die Mortalitätsrate. Eine chirurgische Ductusligatur wurde bei 52% (n=84) Therapieversagern erforderlich, zu denen insbesondere extrem unreife Frühgeborene zählten. Neun Kinder sind im Untersuchungszeitraum verstorben.

Zusammenfassend können die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse richtungsweisend zur Beantwortung der Fragestellung verstanden werden und zeigen, dass orales Ibuprofen auch bei sehr kleinen Frühgeborenen für den Ductusverschluss geeignet zu sein scheint. Bei Betrachtung der unterschiedlichen Aspekte einer medikamentösen Ductustherapie mit Ibuprofen bei Frühgeborenen lassen sich klinische Komplikationen mit schweren Verläufen dieser ohnehin multimorbiden Patientengruppe nicht ausschließen, sodass keine definitive Empfehlung zum bevorzugten/vorrangigen Einsatz des oralen Ibuprofens ausgesprochen werden kann. Die Art der

medikamentösen Ductustherapie sollte vielmehr weiterhin als Einzelfallentscheidung bei jedem Frühgeborenen mit hämodynamisch signifikantem PDA abgewogen werden. Zukünftig sind flächenübergreifende Vergleiche in Form von randomisiert kontrollierten Multicenter-Studien in ausreichend großer Fallzahl nötig, um PDA-Verschlussraten der intravenösen versus oralen Ibuprofentherapie noch differenzierter betrachten zu können. Wünschenswert hierfür wären gleiche Diagnose- und Behandlungskriterien bei identischem Dosisregime und gleicher Therapiedauer in beiden Interventionsgruppen. Zuverlässige Ergebnisse sollten dann zur Optimierung eines evidenzbasierten Therapieregimes bei extrem unreifen Frühgeborenen mit hämodynamisch relevantem PDA beitragen.

ABSTRACT (ENGLISH)

A hemodynamic relevant PDA is diagnosed in one-third of all premature infants <1500g during their intensive care stay. There are various treatment options including drug administration of indomethacin or ibuprofen as well as a surgical ligation. Recently, several small studies on the use of intravenous versus oral ibuprofen in premature infants with hemodynamic relevant PDA have been published. They consistently showed that the oral therapy route seems to be appropriate. However, so far there have been few results available concerning the efficiency and clinical safety of oral therapeutic ibuprofen administration in very immature infants.

The aim of this retrospective study was to evaluate the differences in therapy success of both treatment routes, with intravenous versus oral ibuprofen in preterm infants <1500g hospitalized at the Charité-University Medicine Berlin between 2009-2013. During the study period, constant diagnostic criteria, such as a combination of clinical, echocardiographic and sonographic signs, were used to indicate medical intervention.

This study concludes that a better ductal closure rate could be seen in favor of the oral ibuprofen (44% versus 34%), while these infants were also more mature compared to intravenously treated preterms (26 weeks versus 25 weeks gestational age). Adverse events occurred more frequently in the intravenous ibuprofen group, including a higher mortality rate as well as a higher incidence of gastrointestinal complications and infection/ sepsis. A surgical ligation was required in 52% (n=84) of preterm infants after failure of ibuprofen, especially when extremely immature. Nine children died during this study period.

In conclusion, the presented results can be indicative in favor of one of the application routes with ibuprofen. However, no definitive recommendation can be made in favor of oral administration, considering the different aspects of drug-based therapy and clinical complications of a morbid population like this. The administration of drugs should remain an individualized case-based decision with regard to every preterm infant with hemodynamically significant PDA. Further randomized and controlled multicenter studies with large numbers of included patients are necessary. To achieve this aim, the same diagnostic and treatment criteria would be essential for both ibuprofen groups. In the future, reliable results should contribute to improve evidence-based treatment in premature infants with low weight and persistent hemodynamic relevant ductus arteriosus.

1 EINLEITUNG

1.1 Definition des Ductus arteriosus und epidemiologische Daten

Der Ductus arteriosus (DA) bezeichnet die Verbindung zwischen dem proximalen Anteil der Aorta descendens des Aortenbogens und dem Truncus pulmonalis im fetalen Blutkreislauf. Embryologisch stellt dieser eine physiologische Shuntverbindung zur Umgehung der intrauterin noch nicht belüfteten Lungen des Feten dar [1]. Bei reifen Neugeborenen (NG) erfolgt der Spontanverschluss des DA in der Regel postnatal innerhalb von 72 Lebensstunden [2], nach weiterem Umbau verbleibt schlussendlich das lumenlose Ligamentum arteriosum [3].

Der persistierende Ductus Arteriosus (PDA) bezeichnet das Ausbleiben des spontanen Verschlusses innerhalb der ersten drei Lebenstage (LT) und ist ein häufiges kardiales Problem unreifer NG. Seine Inzidenz ist abhängig von der Reife des NG bei der Geburt [4] und stellt sich umgekehrt proportional zum Gestationsalter (GA) und Geburtsgewicht (GG) dar [4-7]: Während diese bei Frühgeborenen (FG) <32. Schwangerschaftswoche (SSW) bei ca. 30% liegt, sind bei einem GA <29. SSW bereits 60-70% der FG betroffen [8]. Bezüglich des GG lässt sich ebenso feststellen, dass ca. 1/3 aller NG <2500g (LBW) einen PDA aufweisen [9], bei einem GG <1500g (VLBW) bereits 30-45% [2,6,10-12] und bei <1000g (ELBW) sogar bis zu 70% [1,4,5].

Die Bezeichnung symptomatischer DA weist auf dessen hämodynamische Bedeutsamkeit im postnatalen Kreislauf hin [2]. Ein hämodynamisch signifikanter PDA (hsPDA) kann zu zahlreichen und teilweise schwerwiegenden Komplikationen insbesondere bei unreifen FG führen [4,5,9,13]. Mögliche Auswirkungen sowie die klinische Symptomatik sind abhängig von der jeweiligen Ductusgröße und dem Flussvolumen über den PDA. In diesem Zusammenhang konnte bei FG eine erhöhte Inzidenz akuter und chronischer pulmonaler Erkrankungen, intraventrikulärer Hämorrhagien (IVH) sowie der Nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) festgestellt werden [8,9,13]. In Hinblick auf die verschlechterte pulmonale und systemische Hämodynamik infolge eines „Steal Phänomens“ über den nicht verschlossenen Ductus kann ein persistierender Shunt zur Gesamtmorbidität und erhöhten neonatalen Mortalität in dieser Patientengruppe beitragen [6].

Ein spontaner PDA-Verschluss erfolgt bei den VLBW-FG mehrheitlich innerhalb des ersten Lebensjahres [2]. Dabei lassen sich in der Gewichtsklasse der ELBW-FG in ca. 35% der Fälle Spontanverschlüsse bereits innerhalb der ersten zehn LT feststellen [14], bei NG mit einem GA ≥ 28

SSW sogar bis zu 70% [15,16]. Die Arbeitsgruppe von Van Overmeire et al. [17] konnte in diesem Zusammenhang ermitteln, dass die Spontanverschlussrate bei FG zwischen 1001-1250g bei 60% liegt, verglichen mit nur 41% bei FG zwischen 500-750g. Obwohl sowohl die Persistenz des DA als auch dessen Spontanverschlussrate stark mit dem Reifealter eines FG assoziiert sind [18], lässt sich ein PDA dennoch nicht bei allen sehr kleinen FG nachweisen.

1.2 Bedeutung und Pathophysiologie des Ductus arteriosus im fetalen Kreislauf

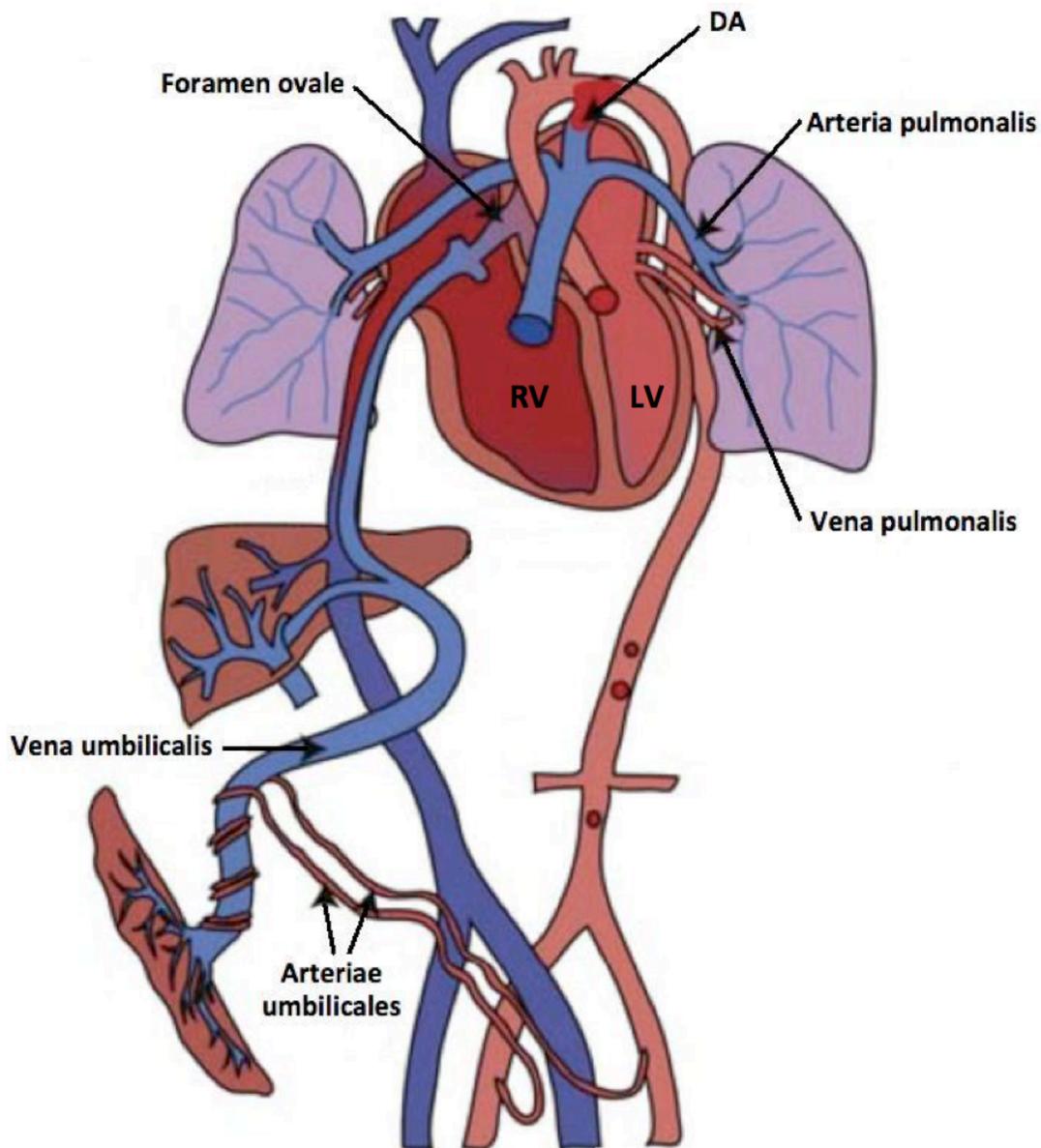


Abb. 1: Fetaler Blutkreislauf. (modifiziert nach [19])
DA: Ductus arteriosus, RV: rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel

Im fetalen Kreislauf fließt der größte Teil des Rechtsherzvolumens bei intrauterin noch nicht entfalteten Lungen über den DA direkt in die Aorta descendes und damit unter Umgehung der Lungenstrombahn in den großen Blutkreislauf [1]. Pränatal besteht hierbei aufgrund des hohen pulmonalen Gefäßwiderstandes ein physiologischer rechts-links-Shunt über den DA, wobei sauerstoffreiches Blut (PaO_2 ca. 55 mmHg [19,20]) direkt dem Körperkreislauf zugeführt wird und eine ausreichende Versorgung nachgeschalteter Organe sicherstellt.

Der DA wird pränatal durch verschiedene in der Plazenta gebildete Prostaglandine (PG) wie PG E₂ und Prostazyklin offengehalten, da diese eine vasodilatorische Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur im Bereich des DA ausüben [21]. Schon im Jahre 1969 wurde eine Assoziation zwischen einem Persistieren des DA und PG vermutet: es zeigte sich ein unerwarteter Verschluss des DA bereits in utero bei einem Kind, dessen Mutter aufgrund einer akuten Polyarthritits mit Salicylaten behandelt wurde [22]. Die Arbeitsgruppe von Arcilla et al. [22] schlussfolgerten hieraus, dass der Einsatz von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) auch eine therapeutische Wirkung auf den noch offenen DA beim NG haben könnte. Weitere Untersuchungen in den darauffolgenden Jahren zeigten, dass PG intrauterin eine wichtige Rolle zum Offenhalten des DA spielen, da eine NSAID-induzierte Inhibition der Cyclooxygenase (COX) die Synthese von PG hemmt und dies zum Verschluss des offenen DA führen kann [23,24].

Nach heutigem Kenntnisstand wird der funktionelle Ductusverschluss nach der Geburt mit der Abtrennung der Plazenta und dem ersten Atemzug des NG initiiert [13]. Durch die Unterbrechung des placentaren Kreislaufes kommt es zu verschiedenen Veränderungen in der Blutzirkulation beim NG postnatal: zum einen dem Abfall der Serumkonzentration plazentar gebildeter PG, andererseits die Änderung von Druckverhältnissen mit Abnahme des Shunt-Volumens über dem DA. Nach Einsetzen der Spontanatmung bzw. Lungenentfaltung beim NG resultiert darüber hinaus eine Steigerung des Blutflusses im Lungengefäßbett, damit geht ein Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes einher. Parallel hierzu begünstigt ein erhöhter systemischer Gefäßwiderstand diese beschriebenen funktionellen Veränderungen beim NG bis hin zum physiologischen Verschluss des DA innerhalb der ersten drei LT [2,3]. Die definitive Ductusokklusion erfolgt durch programmierte proliferative Degeneration infolge der einsetzenden lokalen Hypoxie im Bereich der Ductuswand [21]. Schlussendlich verbleibt zwei bis drei Wochen nach Umbau des funktionell verschlossenen DA beim NG das Ligamentum arteriosum ohne Lumen [3]. Als Regulator in der proliferativen Phase des postnatalen Ductusverschlusses dient vermutlich der Hypoxie-induzierte

vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), welcher durch Zellen des Endothels sowie hämatopoetische Zellen gebildet wird [21]. Die Expression von VEGF wird zum Ende der Schwangerschaft als Vorbereitung auf einen physiologischen Verschluss des DA beim NG gesteigert [21]. In diesem Zusammenhang konnten neointimale Gewebeproliferate und vaskuläre Neubildungen in der Phase des physiologischen Ductusverschlusses bei tierexperimentellen Studien durch die Arbeitsgruppe von Clyman et al. [25] identifiziert werden. Der Nachweis dieser histologischen Veränderungen in der Ductusanatomie konnte an humanen Abortpräparaten unterschiedlicher Reifestadien durch die Arbeitsgruppe von Rheinlaender et al. [26] bestätigt werden. Zudem wird den Thrombozyten in jüngster Zeit eine wichtige Funktion im Rahmen des postnatalen Ductusverschlusses zugeordnet [27].

1.3 Komorbiditäten und Komplikationen bei Frühgeborenen mit PDA

Die Persistenz des DA beim FG kann seinen klinischen Verlauf erschweren und zu vielseitigen Komplikationen mit nachteiliger Auswirkung auf die Gesamtmorbidität führen [10]. In Abhängigkeit von der hämodynamischen Relevanz kann postnatal ein links-rechts-Shunt über den PDA auftreten, der infolge des höheren aortalen Drucks einen Blutrückfluss aus der Aorta in die Pulmonalarterien bewirkt [2]. Dies kann zur Einschränkung der Perfusion postductaler Gefäßstromgebiete und damit einhergehend zur unzureichenden Sauerstoffversorgung nachgeschalteter Organe führen [28]. Im Körperkreislauf kann ein hsPDA zu Funktionsstörungen zerebral und mesenterial führen [1,2,5,6,9,13,29]. Infolge des eingeschränkten zerebralen Sauerstofftransports können schwere hirnorganische Schäden bis hin zu hypoxischen Zuständen des ohnehin sensibel auf Sauerstoffschwankungen reagierenden Gehirns von FG auftreten [21]. Neben einer Verminderung des diastolischen Blutflusses mit systemischer Minderperfusion [2,5] bewirkt der Shunt in Abhängigkeit von der Hämodynamik ebenfalls eine Steigerung des pulmonalen Blutflusses bis hin zur Perfusion des Lungenkreislaufs mit systemischem Blutdruck [6]. Die dadurch bedingte Drucksteigerung und Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf kann zur Shuntumkehr (rechts-links-Shunt) über den offenen Ductus führen und bei bestehender „pulmonalen Hyperämie“ in eine pulmonale Hypertonie münden [2,5]. Durch einen hämodynamisch bedingten Flüssigkeitsaustritt in das Lungengewebe mit sich entwickelndem Lungenödem kommt es zu einer verminderten Oxygenierung. Daraus können ein steigender Sauerstoff- und Beatmungsbedarf sowie

das Scheitern der Entwöhnung von der maschinellen Beatmung beim FG resultieren. Darüber hinaus kann der Shuntfluss über den hsPDA zu einer Linksherzbelastung mit kardiovaskulärer Instabilität bis hin zur Herzinsuffizienz führen [1,2,5,29]. Schlussendlich kann ein hsPDA mit dem gehäuften Auftreten verschiedener Komplikationen bzw. schwerwiegenden Folgeerkrankungen in der Neonatalperiode sehr unreifer FG in Zusammenhang gebracht werden wie einer spontanen GI (gastrointestinalen)-Perforation (FIP), der NEC, einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) sowie der IVH und Periventrikulären Leukomalazie (PVL), welche das Langzeitoutcome dieser Kinder nachhaltig negativ beeinflussen könnten [6,9,13,30-33].

1.4 Diagnostik des Ductus arteriosus

Die diagnostischen Möglichkeiten umfassen unterschiedliche klinische, apparative Untersuchungen und laborchemische Befunde. Als Goldstandard gilt jedoch die Echokardiographie. Die Zusammenschau diagnostischer Kriterien lässt einen vorhandenen DA in Abhängigkeit von seiner hämodynamischen Relevanz unterscheiden in:

- nicht relevanter offener DA
- relevanter offener DA mit links-rechts-Shunt
- relevanter offener DA mit rechts-links-Shunt und pulmonaler Hypertonie

1.4.1 Klinische Kriterien

Das Auftreten klinischer Symptome ist abhängig von der hämodynamischen Relevanz des DA und damit indirekt auch von dessen Größe, dem Shuntvolumen sowie dem Druckgradienten über der Shuntverbindung. Mögliche klinische Hinweise können ein auskultierbares systolisch-diastolisches Maschinengeräusch im zweiten ICR (Interkostalraum) links, eine vergrößerte Blutdruckamplitude bei systemischer Hypoperfusion oder kräftige peripher hebende Pulse (Pulsus celer et altus) sein. In schweren Fällen kann sich die Klinik auch als respiratorische Insuffizienz mit einer Zunahme des Sauerstoffbedarfs sowie dem Vorhandensein von Apnoen darstellen [1,2]. Schlussendlich weist die alleinige Betrachtung klinischer Kriterien für die Diagnostik des symptomatischen DA aufgrund ihrer großen Variabilität bei FG <1500g eine geringe Sensitivität auf [2].

1.4.2 Radiologische Kriterien

Heutzutage wird die Indikation zur Anfertigung einer Röntgenaufnahme des Thorax beim NG aufgrund der Strahlenbelastung nur sehr zurückhaltend gestellt. Mögliche röntgenologische Hinweise auf das Vorliegen eines PDA mit hämodynamischer Relevanz können anhand einer „verstärkten Lungengefäßzeichnung“ bei pulmonaler Hyperperfusion sowie seltener auch durch ein Lungenödem bei kardialer Linksherzinsuffizienz oder Kardiomegalie mit Vergrößerung vor allem des linksseitigen Herzens ersichtlich werden [2].

1.4.3 Echokardiographische Untersuchung

Die Echokardiographie ist zur frühen PDA-Diagnostik bei klinischem Verdacht sowie zur Verlaufsdagnostik bei FG mittels B-Mode und Farbdoppler-Technik unverzichtbar [2]. Obwohl bisher keine einheitlichen und allgemein anerkannten Kriterien bzw. Grenzwerte für die Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention beim persistierenden DA festgelegt wurden, so sind jedoch verschiedene echokardiographische Befunde wegweisend zur Feststellung seiner hämodynamischen Bedeutsamkeit, was eine Entscheidung zur Therapieindikation beim FG ermöglicht [2,21]. Die Diagnose sowie die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz eines PDA wird in der Echokardiographie anhand folgender Untersuchungsergebnisse getroffen:

- Bestimmung der Gestalt/ Größe eines DA mit Berechnung des Durchmessers (Dm) [1,2].
- Darstellung des Flussprofils über dem PDA mit Visualisierung der transductalen Shuntrichtung sowie des Shuntvolumens mittels Farbdoppler-Echokardiographie [21].
- Betrachtung des Verhältnisses zwischen dem Dm des linken Vorhofs zur Aortenwurzel (LA/Ao Ratio) zur Beurteilung der kardialen Volumenbelastung infolge des PDAs [1,2]. Ergänzend kann auch das linksventrikuläre Schlagvolumen berechnet werden [2].
- Messung des Blutflusses über der Vena cava superior (SVC-Fluss). Ein Flussabfall kann hinweisend sein für eine systemische Minderperfusion bei großem links-rechts-Shunt über den PDA, aber auch für einen erhöhten Atemwegwiderstand infolge einer pulmonaler Hyperperfusion und Rechtsherzbelastung [2].

Die Feststellung eines hsPDA in der echokardiographischen Untersuchung sowie seine Einstufung als therapiebedürftig erfolgt in der Regel ab einem max. Ductus-Dm von $\geq 1,5$ mm sowie einer LA/Ao Ratio von $\geq 1,4$ [1,2]. Seltener erfolgt zusätzlich die Berechnung des linksventrikulären

Schlagvolumens, das bei Vorliegen eines hsPDA meist ≥ 300 ml/kg Körpergewicht (KG)/min beträgt [2]. Darüber hinaus sollen echokardiographisch sowohl angeborene Fehlbildungen des Herzens (insbesondere ductusabhängige Vitien) [2,34] als auch eine pulmonale Hypertonie ausgeschlossen werden [34], da dies obligate Voraussetzungen vor einer medikamentösen Ductustherapie sind. Bei der Entscheidung zur therapeutischen Intervention beim Vorliegen eines echokardiographisch als hämodynamisch signifikant eingestuften PDA verlässt man sich bei FG allerdings meist nicht alleinig auf das Untersuchungsergebnis der Echokardiographie [2]. Als Ergänzung dient beispielsweise eine schädelsonographische Untersuchung zur dopplersonographischen Darstellung des Resistance Index (RI) vorzugsweise in der A. cerebri anterior. Hierbei ist die Detektion eines diastolischen Flussverlustes mit Verminderung der zerebralen Perfusion als indirekter Hinweis für das Vorliegen eines hsPDA zu bewerten. In Abhängigkeit von der Größe seines Shuntvolumens ist zerebral eine Abstufung von einfacher Flussverminderung bei kleinem PDA über fehlenden enddiastolischen Fluss bis hin zum retrograden Fluss bei sehr großem PDA möglich. Abschließend kann die Berücksichtigung weiterer Untersuchungsbefunde wie die Höhe des zusätzlichen Sauerstoffbedarfs oder die Unmöglichkeit der Entwöhnung von der maschinellen Beatmung das Gesamtbild sinnvoll ergänzen.

1.4.4 Biochemische Marker BNP/ NT-proBNP

Das natriuretische Peptid Typ B (BNP) und sein N-terminales Fragment NT-proBNP sind Peptidhormone [2], welche bei kardialer Volumen- und Druckbelastung infolge einer Dehnung der Kardiomyozyten in den Herzkammern ausgeschüttet werden [2,21]. Beim FG mit PDA führt das erhöhte intrakardiale Volumen und eine resultierende Drucksteigerung zur vermehrten Bildung und Ausschüttung von BNP [21]. Die Bestimmung des Plasma-BNP-Spiegels am dritten LT bzw. des NT-pro-BNP im Urin stellen wichtige biochemische Marker zur Überwachung eines PDA bei NG dar, da sie Hinweise auf dessen hämodynamische Relevanz und damit einhergehend Aufschluss über eine Behandlungsbedürftigkeit geben können [2]. Obwohl bereits eine Korrelation zwischen dem BNP-Spiegel und einem ausbleibenden Ductusverschluss festgestellt werden konnte, sind die Parameter in der PDA-Diagnostik aufgrund unzureichender diagnostischer Spezifität und Sensitivität klinisch bisher noch nicht etabliert [21].

1.5 Medizinische Therapiemöglichkeiten und Komplikationen bei Frühgeborenen

Der Verschluss eines hsPDA beim FG kann zum einen chirurgisch durch primäre oder sekundäre Ductusligatur erfolgen. Eine weitere Möglichkeit stellt die medikamentöse Therapie mit NSAIDs wie Indometacin oder Ibuprofen dar. Der Einsatz von NSAIDs erfolgt in der Pädiatrie am häufigsten aufgrund ihrer anti-inflammatorischen, anti-pyretischen und analgetischen Wirkung [34,35], beispielsweise zur Therapie von Infektionen, bei Fieber, rheumatischen Erkrankungen sowie zur Therapie von milden oder moderaten Schmerzen [36]. Beim FG mit hsPDA ist ein medikamentöser Therapieversuch indiziert, bevor der klinische Verlauf bei hämodynamisch relevantem Shunt erschwert wird oder Komplikationen mit Beeinträchtigung der Überlebensqualität auftreten [8]. 60-70% der hsPDAs werden mittels medikamentöser oder chirurgischer Therapie bei FG <28 SSW verschlossen [37].

1.5.1 Chirurgischer Ductusverschluss

Während eine primär chirurgische Therapie des PDA lange Zeit vor Etablierung einer medikamentösen Therapieoption als Goldstandard galt [38], wird sie heutzutage bei FG insbesondere nach Therapieversagen als Rescuetherapie oder bei primärer Kontraindikation gegen die pharmakologische Intervention eingesetzt. Die primär chirurgische Ligatur ist allerdings mit einem signifikant schlechteren neurologischen Outcome in der Patientengruppe FG <1500g assoziiert [5]. Eine sekundär chirurgische Ligatur hingegen erfolgt aktuell in den meisten Kliniken nach einem oder mehreren erfolglosen Zyklen der medikamentösen Therapie mit COX-Hemmern beim FG [8]. Dadurch kann die Hämodynamik des pulmonalen Kreislaufes verbessert und die Dauer einer benötigten mechanischen Atemunterstützung vermindert werden [13].

Der chirurgische Ductusverschluss wird heutzutage mittels Fadenligatur oder Clip durchgeführt [2], zunehmend an Bedeutung erlangend neuerdings auch Katheter-interventionelle Verschlussmethoden bei sehr kleinen PDAs. Eine groß angelegte Untersuchung der Studiengruppe von Lee et al. [39] aus dem Jahr 2000 in Canada zeigte, dass gerade FG mit hsPDA und niedrigem GA sowie GG häufiger einer chirurgischen Therapie bedurften. Zwar ist die PDA-Verschlussrate nach chirurgischer Ligatur im Vergleich zur medikamentösen Therapie besser, allerdings sollten potentielle Nebenwirkungen einer OP (Operation) ebenso wie Ligatur-assoziierte Komplikationen für das spätere Outcome mitberücksichtigt werden. Das Komplikationsrisiko beim FG ist abhängig vom GA, dem Ausmaß

des vorliegenden PDAs sowie der Erfahrung des operierenden Herz- oder Kinderchirurgen. Nervenschädigungen mit daraus resultierenden ein- oder beidseitigen Stimmbandpareesen, Pneumo- oder Chylothoraces sowie intra- und postoperative Blutungen sollten in diesem Zusammenhang benannt werden. Aufgrund des hohen perioperativen Risikos sowie weiterhin vorhandenen Unsicherheiten bezüglich des neurologischen Langzeitoutcomes im Rahmen anästhesiologischer Narkoseverfahren wird die medikamentöse Therapie des hsPDA bei FG gegenüber einer chirurgischen Therapie mittlerweile bevorzugt [6,9].

1.5.2 Indometacin

Zur medikamentösen Ductusintervention stehen mit Indometacin und Ibuprofen zwei nicht-selektive COX-Hemmer zur Verfügung. Für den medikamentösen Verschluss eines hsPDA beim FG wurde Indometacin als Therapie der Wahl über viele Jahre (1976-2004) verwendet [40]. Hierfür konnte die Wirksamkeit zum Verschluss eines PDA bei FG in einer Vielzahl von prospektiv randomisierten Studien aber auch in entsprechenden Metaanalysen belegt werden. In einer erst 2015 aktualisierten Metaanalyse der Arbeitsgruppe von Ohlsson et al. [41] zur klinischen Effektivität und Sicherheit der medikamentösen Ductustherapie mit Indometacin verglichen zu Ibuprofen konnten Ergebnisse aus 33 randomisierten oder randomisiert-kontrollierten Studien berücksichtigt werden. Statistisch zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied in der Therapieerfolgsrate zwischen beiden Interventionsgruppen bei grundsätzlich vergleichbarer Wirkung. Trotz ähnlichem Nebenwirkungsprofil der beiden COX-Hemmer traten Komplikationen in unterschiedlicher Häufung auf, welche sich in der Indometacingruppe nachteilig auf die Gesamtmorbidität ausgewirkt haben. Zusammengefasst führte die Therapie mit Indometacin bei FG hämodynamisch zu einer deutlichen Verschlechterung der renalen, gastrointestinalen und zerebralen Perfusion. Im Gegensatz zum Ibuprofen kam es klinisch zudem gehäuft zu schwerwiegenden Komplikationen wie einer stärkeren, Medikamenten-assoziierten Beeinträchtigung der Nierenfunktion [6,42], sowie einer signifikant höheren NEC-Rate [18,40-43]. Dahingegen führt ein prophylaktischer postnataler Einsatz von Indometacin zu einem deutlichen Rückgang der Inzidenz schwerer Hirnblutungen bei extrem unreifen FG [2,9,13,21], sodass es mittlerweile erfolgreich zur IVH-Prophylaxe innerhalb der ersten drei LT bei VLBW-FG angewendet wird. Die therapeutische Gabe von Indometacin zum Verschluss eines symptomatischen und therapiebedürftigen PDA ist in Deutschland nicht als Standardtherapie zugelassen und somit aktuell nur als „off-label use“ möglich [2].

1.5.3 Ibuprofen intravenös und oral

Seit 2005 ist Ibuprofen für die medikamentöse Therapie eines PDA in Europa zugelassen. Dies gilt allerdings nur für die parenterale Anwendung. Bei VLBW-FG mit symptomatischem PDA wird es in der heutigen Zeit dem Indometacin vorgezogen, da eine geringere Beeinflussung der Organperfusion bei identischen Verschlussraten beobachtet werden konnte [2,5,9,13,18,35,40-42].

Der Wirkmechanismus des Ibuprofens lässt sich ebenso wie beim Indometacin infolge einer nicht-selektiven Hemmung der COX beschreiben. Die Enzyme der COX sind im Bereich des ductalen Gewebes exprimiert, sodass durch eine Umsetzung der Arachidonsäure die Synthese von PG resultieren und diese den DA offenhalten [37]. Die pharmakologische Hemmung der PG-Synthese durch COX-Hemmer geht mit einer funktionellen Verengung des Gewebes im Bereich des Ductus infolge einer Kontraktion der glatten Muskulatur einher und initiiert den medikamentösen PDA-Verschluss bei FG [5,10,11,21,36]. Die durch den Einsatz von NSAID induzierte Verschlussrate eines hsPDA beim FG wird in der Literatur zwischen 75-80% angegeben [17], die nach Ibuprofentherapie aktuell zwischen 57 und 89% [4].

Zu den Kontraindikation einer medikamentösen Ductustherapie mit Ibuprofen zählen ein echokardiographisch diagnostizierter, ductusabhängiger Herzfehler sowie ein PDA mit rechts-links-Shunt beispielsweise infolge einer Shuntumkehr bei pulmonaler Hypertonie [2]. Des Weiteren sollte eine Therapieindikation kritisch geprüft werden bei Oligo- oder Anurie als Ausdruck einer deutlich eingeschränkten Nierenfunktion, sowie bei aktiven Blutungen oder anderen Störungen der Blutgerinnung wie Thrombozytopenien mit $\leq 50.000/\mu\text{l}$ Thrombozyten [2,12,34]. Bei einer lebensbedrohlichen Sepsis, NEC oder (FIP) sollte zudem von einer medizinischen Intervention mit Ibuprofen abgesehen werden [2,21].

Zur intravenösen Therapie eines PDA mit Ibuprofen stehen weltweit zwei verschiedene Präparate zur Verfügung. Zum einen das in Europa eingesetzte Ibuprofen mit Trometamol (Pedeo[®], Orphan Europe), sowie das Ibuprofen Lysin (Neoprofen[®], Recordati Rare Diseases), welches vorzugsweise in den USA zum Einsatz kommt. Im Standarddosisregime wird intravenöses Ibuprofen postnatal im Alter von ≥ 72 Lebensstunden als Kurzinfusion über 60 Minuten (min) verabreicht, wobei initial eine Dosis von 10 mg/kg KG und anschließend zweimalig 5 mg/kg KG im Abstand von 24 Stunden (h) infundiert werden [2]. Bereits 2005 deuteten Studienergebnisse der Arbeitsgruppe von Desfrere et al. [43] darauf hin, dass die Therapieerfolgsrate des zu diesem Zeitpunkt verwendeten Standarddosisregimes von 10-5-5 mg/kg KG mit intravenösem Ibuprofen bei abnehmendem

Reifealter der FG sinkt. Verschiedene Untersuchungen und Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik/ -dynamik belegen, dass ein PDA bei FG erfolgreich durch intravenöses Ibuprofen verschlossen werden kann [35]. Da die intravenösen Darreichungsformen heutzutage vielen Entwicklungsländern aufgrund der schweren Verfügbarkeit sowie der hohen Kosten noch nicht zur Verfügung stehen, wird in diesen Ländern orales Ibuprofen, sonst als Fiebersaft verwendet, deutlich häufiger zum Verschluss eines PDA beim FG eingesetzt [11,29,44].

Basierend auf den aktuell verfügbaren Daten kann die kurative Gabe von oralem Ibuprofen beim symptomatischen PDA des FG <1500g eine ähnliche Verschlussrate wie die intravenöse Verabreichung aufweisen (siehe Tab. 1) [1,10-12,44]. Entsprechend der intravenösen Applikationsform wird orales Ibuprofen (Nurofen® Fiebersaft) an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit einem jeweiligen Zeitintervall von 24 h verabreicht, per os oder via Magensonde; niedrigdosiert mit 10 mg/kg KG und im Anschluss zweimalig mit 5 mg/kg KG. Bei höher dosierten Therapieregimen wird eine Initialdosis von 20 mg/kg KG und dann 10 mg/kg KG für die folgenden zwei Gaben als Erhaltungstherapie gegeben.

Nach Schlussfolgerungen des im Jahre 2015 veröffentlichten Cochrane Review durch Ohlsson et al. [41] scheint Ibuprofen unter Berücksichtigung seiner klinischen Sicherheit und Wirksamkeit bei sehr unreifen NG im Vergleich zu Indometacin derzeit die Therapie der Wahl für den Verschluss des PDA in dieser Patientengruppe zu sein.

Tab. 1: Studien zu intravenösem vs. oralem Ibuprofen: Klinisches Patientenprofil.

Studiengruppe	n	GG [g]	Zyklen	LT	Ibu i.v.			Ibu oral		
					n	GA [SSW]	Erfolg [%]	n	GA [SSW]	Erfolg [%]
Olukman et al. [1]	66	<1500	1-3	1-3	42	29,3	75,6	24	30,1	85
Erdeve et al. [10]	70	<1500	1-2	2-4	34	26,3	61,7	36	26,4	83,3
Gokmen et al. [11]	102	<1500	1-2	2-4	50	28,7	62	52	28,5	88,4
Cherif et al. [12]	64	<1500	1-3	2-4	32	29,3	62,5	32	28,3	84,3

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte als Mittelwert (min.-max.) oder absolute Zahl (Prozent) angegeben.

GG: Geburtsgewicht, LT: Lebenstag, GA: Gestationsalter, SSW: Schwangerschaftswoche, Ibu: Ibuprofen, i.v.: intravenös.

Während die prophylaktische Indometacingabe bei FG innerhalb der ersten drei LT zur Prävention schwerer IVH beiträgt [2,12,13,21,40], wurde bisher keine Therapieempfehlung zur Prophylaxe von Hirnblutungen mit Ibuprofen etabliert. Indes wurde die prophylaktische Anwendung von Ibuprofen innerhalb der ersten sechs Lebensstunden in der randomisiert und Placebo-kontrollierten Studie der Arbeitsgruppe von Gournay et al. [45] für das gehäufte Auftreten pulmonaler Hypertensionen bei FG <28 SSW verantwortlich gemacht. Dieselbe Arbeitsgruppe schlussfolgert hierzu in einer anderen Veröffentlichung (2012), dass der prophylaktische Einsatz von Ibuprofen die physiologische Abnahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes vermindert und daraus ein erhöhter pulmonaler Blutfluss bis hin zur pulmonalen Hypertonie in dieser Patientengruppe resultieren kann [46]. In einer anderen Studie der Arbeitsgruppe von Kanmaz et al. [47] zur prophylaktischen Ibuprofentherapie innerhalb der ersten 24 Lebensstunden bei ELBW-FG wurde das Auftreten von Nierenversagen, gastrointestinalen Blutungen sowie Darmperforationen beobachtet, weshalb die Untersuchung frühzeitig beendet wurde. Im Gegensatz dazu berichtet die Arbeitsgruppe von Sangtawesin et al. [48], dass der Einsatz von oralem Ibuprofen bei VLBW-FG zur Prophylaxe eines hsPDA ohne signifikante Erhöhung der Komplikationsrate dient. Da sich in der Literatur widersprüchliche Aussagen zur prophylaktischen Gabe von Ibuprofen sowohl hinsichtlich der IVH-Prävention als auch zur Ductustherapie bei FG finden, sollte aufgrund des bisher unsicheren Nutzeffektes sowie potentieller Risiken durch eine erhöhte Komplikationsrate vorerst von einem nicht selektiven, prophylaktischen Einsatz dieses COX-Hemmers abgesehen werden.

1.5.4 Konservatives Vorgehen; Paracetamol

Es gibt verschiedene Gründe, die trotz Nachweis eines PDA zu einer „wait-and-see“-Strategie ermutigen [49]. Vor allem wäre die hohe Spontanverschlussrate bei FG ohne Therapie bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres zu benennen. In diesem Zusammenhang konnte die Arbeitsgruppe von Herrman et al. [50] feststellen, dass von Kindern mit mildem bis moderatem PDA weniger als 10% (n=21) jenseits der Neonatalperiode einen sekundären interventionellen Ductusverschluss bis zum Ende des ersten Lebensjahres bedurften. Weiterhin konnten bei FG bisher kaum kausale Zusammenhänge zwischen dem Persistieren des DA und ausschließlich hierdurch bedingter Morbiditäten hergestellt werden, vielmehr sind Komplikationen auch als Risikoverläufe dieser sehr vulnerablen Patientengruppe zu betrachten.

Als neuester, alternativer Therapieansatz zum PDA-Verschluss beim FG wird zunehmend das Paracetamol diskutiert, eins der häufigsten frei verkäuflichen Medikamente der heutigen Zeit [21]. Paracetamol kann seine Wirkung ebenso wie das Ibuprofen und Indometacin via Hemmung der PG-Synthese entfalten und zwar infolge einer Hemmung verschiedener Anteile der beteiligten Peroxidase, was ebenso einen Ductusverschluss herbeiführen kann [21]. Zur primären Therapie eines PDA beim FG ist das Paracetamol zwar noch nicht etabliert, allerdings wird sein Einsatz bei Patienten mit Kontraindikationen oder nach Therapieversagen einer medikamentöse Therapie mit Ibuprofen zunehmend und teilweise bereits mit Erfolg erprobt [51,52]. Aufgrund bestehender Unsicherheiten bezüglich der Toxizität und des benötigten Dosisregimes einer Paracetamolgabe zum therapeutischen Ductusverschluss sind zukünftig weitere Untersuchungen unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen/ -dynamischen Wirkung und Sicherheit insbesondere bei sehr unreifen FG notwendig. Um eine Therapieempfehlung bei diesen Patienten aussprechen zu können, sollten zudem Studien zu möglichen Langzeitauswirkungen mit dieser Therapieform durchgeführt werden. Bisher ist weder die intravenöse noch die orale Paracetamolgabe zur primär medikamentösen Therapie eines PDAs beim FG zugelassen [53].

1.6 Outcome von Frühgeborenen <1500g mit PDA nach Ibuprofentherapie

Diverse randomisiert kontrollierte Studien konnten keine kurz- oder langfristigen Vorteile im Outcome ehemaliger FG mit medikamentös verschlossenem DA im Vergleich zum Spontanverschluss im Verlauf feststellen [15]. Die Erfassung des neurologischen Outcomes ehemaliger VLBW-FG im korrigierten Alter von 24 Monaten zeigte keine Beeinträchtigungen nach dem Einsatz von Indometacin oder Ibuprofen zur Ductustherapie [54]. Allerdings fehlen Langzeitdaten, die das Outcome dieser Kinder z.B. im Schulalter wiedergeben. Ein großes Problem stellt in diesem Zusammenhang auch das mehrheitliche Fehlen einer „Kontrollgruppe“, die keine Ductustherapie erhalten hat, in den großen randomisierten Studien dar. Ein echter Vergleich zum Outcome von FG mit und ohne Ductusintervention ist somit aktuell nicht möglich.

Zusammenfassend wurde trotz der verfügbaren Studienergebnisse bei FG bisher weder ein Goldstandard als harte Therapieindikation bei Vorliegen eines DA mit hämodynamischer Relevanz etabliert, noch wurde ein allgemeingültiger Therapiealgorithmus (Therapiebeginn, -dosis, -dauer) festgelegt.

In diesem Zusammenhang heißt es aus dem AMWF-Leitlinien-Register zur „Diagnostik und Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus des Frühgeborenen“ Nr. 024/015 vom 17.08.2011: *„Aufgrund der fehlenden Evidenz für den Nutzen der Ductusbehandlung kann keine generelle Therapieempfehlung mit einem entsprechenden Therapiealgorithmus zur Intervention eines hämodynamisch bedeutsamen PDA ausgesprochen werden. Vielmehr ist die Therapieentscheidung als individuelle Einzelfallentscheidung bei jedem Frühgeborenen zu verstehen, solange nicht neue Erkenntnisse aus kontrollierten randomisierten Studien mit ausreichender Fallzahl vorliegen“* [2].

2 FRAGESTELLUNG

Unter der Annahme, dass ein hsPDA maßgeblich zur Gesamtmorbidität sehr kleiner FG beiträgt, lässt dessen adäquate und frühzeitige Therapie durch Reduktion seiner Prävalenz einen positiven Einfluss auf das kurz- und langfristige Outcome inklusive der Überlebensrate dieser Patientengruppe erhoffen.

Innerhalb der letzten Jahre wurden weltweit gerade in Hinblick auf den Nutzen sowie die Wirksamkeit und Verfügbarkeit des Ibuprofens diverse randomisiert kontrollierte Studien und Metaanalysen zum Vergleich der oralen und intravenösen Ibuprofentherapie sowie der Gabe von intravenösem Indometacin zum Verschluss eines PDA beim FG durchgeführt. Diese haben ergeben, dass eine medikamentöse Intervention mit intravenösem Ibuprofen entweder keine oder nur minimale Unterschiede in der Wirksamkeit zum Verschluss des PDA bei insgesamt günstigerem Nebenwirkungsprofil verglichen mit Indometacin zeigt [9,11,55-57]. Sehr vielversprechend sind auch die bisher vorliegenden Daten zur oralen Anwendung von Ibuprofen. Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Studien zu dieser Thematik sind allerdings aufgrund kleiner und reiferer Patientenpopulationen (n=64-102; GA im Mittel 29 SSW) bezüglich ihrer Übertragbarkeit auf ELBW-FG eher noch mit Zurückhaltung zu bewerten [1,10-12].

Mangels bisher verfügbarer Ergebnisse zur Effektivität der Ductustherapie mit intravenösem vs. oralem Ibuprofen bei FG mit einem GG <1500g an ausreichend großen Patientenpopulationen besteht derzeit weiterhin die Notwendigkeit beide Darreichungsformen kritisch zu vergleichen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Gegenüberstellung der Wirksamkeit und Sicherheit der medikamentösen Therapie mit intravenösem und oralem Ibuprofen bei Vorliegen eines hsPDA bei VLBW-FG in einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren (2009-2013).

Dies erfolgte anhand einer retrospektiven Datenerhebung aus archivierten Patientenakten in der Klinik für Neonatologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum. Mit Hilfe eines deskriptiven Vergleichs sollten zunächst folgende Gesichtspunkte analysiert werden:

1. Welche Unterschiede bestehen in der klinischen Wirksamkeit und in der Erfolgsrate zwischen der intravenösen und oralen Ibuprofentherapie zum Verschluss eines hsPDA bei den sehr kleinen FG unserer Klinik?
2. Inwiefern unterscheiden sich die verschiedenen Darreichungsformen des Ibuprofens hinsichtlich der klinischen Sicherheit unter Berücksichtigung der Nebenwirkungsprofile sowie Medikamenten-assoziiertes Komplikationen?

Insgesamt wurde erhofft, anhand der erhobenen Daten des eigenen großen Patientenkollektivs die bisherigen Therapieansätze nach Möglichkeit so zu optimieren, um in Zukunft verbesserte Therapiealgorithmen nutzen zu können.

3 METHODEN

3.1 Studiendesign

Zur Beantwortung der Fragestellung konnten 165 FG <1500g mit hsPDA und intravenöser und/ oder oraler Ibuprofentherapie im vorgegebenen Studienzeitraum zwischen Januar 2009 und Dezember 2013 berücksichtigt werden. Entsprechend der folgend beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten der Klinik für Neonatologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum für die vorliegende Studie rekrutiert. Hierbei erhielt keines der in der retrospektiven Datenerhebung eingeschlossenen FG prophylaktisch Ibuprofen.

3.1.1 Auswahl des Patientenkollektivs mit Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Auswahl der FG mit PDA lassen sich wie folgt benennen:

- GA <37 Wochen
- GG <1500g
- Befunde aus echokardiographischen Untersuchungen inklusive der Farbdoppler-Echokardiographie: jeweils als orientierende Erstuntersuchung, vor Beginn und nach Ende der Ibuprofenzyklen, vor Entlassung/ Verlegung
- Befunde aus schädelsonographischen Untersuchungen (zeitnah zur Echokardiographie)
- Einstufung eines vorliegenden PDAs als hämodynamisch signifikant angesichts klinischer, echokardiographischer und sonographischer Kriterien
- postnatale medikamentöse Ductustherapie mit intravenösem und/ oder oralem Ibuprofen

Das Vorhandensein eines der folgenden Ausschlusskriterien war ausreichend um von der Datenanalyse des FG in dieser Studie abzusehen:

- schwerwiegende kongenitale Anomalien oder kongenitaler ductusabhängiger Herzfehler
- PDA ohne hämodynamische Relevanz
- Spontanverschluss des PDA ohne Therapieintervention
- PDA mit rechts-links Shunt
- PDA mit alternativer Therapie ohne Ibuprofen
- Kontraindikationen gegen eine Ibuprofentherapie

3.1.2 Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen

Alle verwendeten Patientendaten zum allgemeinen klinischen Verlauf des jeweiligen FG wurden durch Mitarbeiter der Klinik für Neonatologie am Universitätsklinikum Charité Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum erhoben und in die entsprechende Patientenakte eingetragen. Mit Hilfe der Echokardiographie (GE Vivid 7 Pro, 10S Transducer) erfolgte bei allen hospitalisierten FG zeitnah nach Geburt eine echokardiographische Routine-Bildgebung. Dabei diente die Erstuntersuchung mittels zweidimensionalem M-Mode sowie dem Puls- und Farbdoppler der Beurteilung dynamischer Blutflüsse, der kardialen Anatomie zum Ausschluss kongenitaler Fehlbildungen sowie der Darstellung der pulmonalen Druckverhältnisse. Regelmäßige echokardiographische Verlaufskontrollen wurden durchgeführt, sofern ein PDA initial oder im Verlauf aufgrund klinischer Symptome wie einem Herzgeräusch oder einer intensivierten Atemunterstützung bzw. Beatmung vermutet wurde. Während des gesamten Zeitraums wurde die echokardiographische Beurteilung der hämodynamischen Relevanz eines PDA sowie die Indikationsstellung zur Therapie konstant durch ärztliche Mitarbeiter der Charité getroffen.

Die Diagnose des hsPDA wurde dabei beim Vorliegen eines offenen Ductus und Vorhandensein mindestens eines der nachfolgenden Kriterien gestellt:

- Ductus-Dm ≥ 2 mm mit links-rechts-Shunt an der engsten Stelle
- LA/Ao Ratio ≥ 2

Ergänzend wurde die schädelsonographische Messung eines RI $\geq 0,85$ als weiterer Hinweis für die hämodynamische Bedeutsamkeit bei vorliegendem PDA interpretiert, ebenso wie die klinisch-respiratorische Instabilität des Patienten mit Notwendigkeit zur mechanischen Beatmung bzw. einem zusätzlichen Sauerstoffbedarf $\geq 30\%$.

Die Aufteilung der therapiebedürftigen FG in die intravenöse oder orale Ibuprofengruppe erfolgte untersucherabhängig. Eine medizinisch indizierte parenterale Ibuprofengabe (Pede[®]) wurde als intravenöse Kurzinfusion über 60 min mit einer Initialdosis von 10(-15) mg/kg KG und zwei weiteren Gaben im Abstand von 24 h à 5(-7) mg/kg KG als Erhaltungstherapie durchgeführt. Bei den Kindern mit enteraler Ibuprofentherapie (Nurofen[®]) erfolgte die Gabe direkt per os oder mit Hilfe einer Magensonde mit 20 mg/kg KG als Initialdosis und anschließend nach 24 und 48 h dann 10 mg/kg KG als Erhaltungsdosis jeweils zusammen mit der Milchmahlzeit. Voraussetzung für die enterale Ibuprofengabe beim FG war die Toleranz einer Nahrungsmenge von mindestens 5 ml pro

Mahlzeit ohne Rückfluss oder Nahrungsrest, gemessen durch Aspiration der Magensonde vor der nächsten Nahrungsgabe.

Kontraindikationen zum Versuch eines medikamentösen Ductusverschlusses mit Ibuprofen bestanden im gesamten Studienzeitraum bei FG mit einem rechts-links-Shunt über dem Ductus oder dem Vorhandensein eines ductusabhängigen Vitiums, bei einer Thrombozytopenie mit $\leq 50.000/\mu\text{l}$, bei zerebralen, enteralen oder pulmonalen Blutungen innerhalb der letzten 48 h, bei einer NEC, einem Nierenversagen, sowie bei der pulmonalen Hypertension. Nebenwirkungen sowie Komplikationen einer intravenösen und/ oder oralen Ibuprofentherapie wurden bei allen medikamentös behandelten FG dieser Studie ebenso erfasst. In Einzelfällen machte dies einen vorzeitigen Abbruch der Ductusintervention unabdingbar.

Die medikamentöse Intervention wurde als erfolgreich erachtet, wenn sich der Ductus in der anschließenden Kontrollechokardiographie als dauerhaft geschlossen darstellte oder eine weitere hämodynamische Relevanz bei vorhandenem Restshunt ausgeschlossen werden konnte. Hingegen zeigte sich bei Therapieversagern ein Fortbestehen des klinisch symptomatischen und echokardiographisch gesicherten hsPDA nach in der Regel maximal drei (lediglich in drei Fällen mehr als drei) frustranen Ibuprofenzyklen. Die Indikation für einen zeitnahen chirurgischen Ductusverschluss per Ligatur oder Clip wurde daraufhin erwogen und frühzeitig bei respiratorischer Instabilität des Patienten gestellt.

3.2 Datenerhebung

Zur Beantwortung der Fragestellung konnten alle benötigten Daten der FG mit PDA durch eine retrospektive Erhebung aus archivierten Patientenakten sowie dem Abgleich mit elektronisch geführten Informationen in der Klinik für Neonatologie zusammengetragen werden. Anhand vorhandener Geburtenlisten aller VLBW-FG mit entsprechenden Fallnummern und epidemiologischen Daten konnten die relevanten Patienten nach manueller Durchsicht der Diagnosen und Epikrisen in der Charité-internen Datenbank SAP[®] (Klinik-KIS) herausgefiltert werden. Für jedes der rekrutierten FG wurde dann einzeln eine Anforderung an das hausinterne Zentralarchiv der Charité gestellt, bei den Geburtsjahren zwischen 2009 und 2011 an das Altarchiv in Berlin-Spandau. In gesonderten Einzelfällen, bei denen die Ansicht der Patientendaten im SAP[®] einen PDA aufgrund des GA, der Multimorbidität oder anderer Hinweise vermuten ließ, ohne dass

dies jedoch eindeutig dokumentiert war, konnte die Einsicht in die hierfür angeforderte Patientenakte Klärung liefern. Bei zwei der insgesamt 165 VLBW-FG mit Ibuprofentherapie waren die Akten nach vorheriger Archivanforderung durch dritte Personen nicht mehr hinterlegt und daher trotz klinischer Relevanz für die Fragestellung nicht mehr einsehbar. Ebenso nicht eingeschlossen wurden die relevanten Daten eines frühzeitig verlegten FG. Diese drei Kinder sind als „Daten unvollständig“ aufgeführt und konnten in der durchgeführten Datenanalyse nicht berücksichtigt werden.

Eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Datenerfassung und -archivierung bei den rekrutierten Patienten wurde von den entsprechenden Sorgeberechtigten des FG vor oder zu Beginn der klinischen Maßnahmen eingeholt und jeweils namentlich kenntlich in der Patientenakte hinterlegt. Eine Bewilligung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin, der Ärztekammer Berlin oder des Landes Berlin musste nicht eingeholt werden, da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Erhebung bereits bestehender Patientendaten handelt. Zudem wurden keine zusätzlichen Untersuchungen oder Maßnahmen durchgeführt, die über die übliche Therapie jedes in der Charité hospitalisierten FG hinausgehen. Die klinischen Daten der rekrutierten Patientenpopulation betreffend perinataler Charakteristika sowie Merkmale der klinischen Verläufe wurden aus den jeweiligen Akten in eine eigens angefertigte Tabelle eingetragen.

Im Folgenden werden die pro Patient erhobenen Daten aufgelistet:

3.2.1 Maternale Grunddaten

- Alter in Jahren
- Lungenreifeinduktion mit Celestan[®]; Anzahl der Gaben
- Art der Entbindung: spontan/ primäre Sectio/ sekundäre Sectio
- Mehrlingsschwangerschaft und Anzahl der Mehrlinge
- Blutgruppe; Rhesusfaktor
- Familienstand (sofern bekannt)
- Beruf (sofern bekannt)
- Nationalität (sofern bekannt)
- Komplikationen in der Schwangerschaft

3.2.2 Neonatale Grunddaten

- Geburtsdatum
- GA: vollendete SSW + Tage
- Geburtsort: Charité/ auswärts
- Geschlecht
- GG in g; Körperlänge (KL) in cm; Kopfumfang (KU) in cm
- Perzentilen für GG, KL und KU
- Surfactant (Curosurf[®] oder Alveofact[®])-Substitution; Anzahl der Gaben
- Apgar in 1. und 5. Lebensminute
- CRIB-Score (nach Definition von 1993 berechnet) [58]
- Blutgruppe; Rhesus-Faktor; direkter Coombs-Test; Eluat
- Klinische Aufenthaltsdauer in Tagen
- Outcome: Entlassung/ Verlegung/ verstorben (Tod in der Klinik/ nach Entlassung)

3.2.3 Daten zum klinischen Verlauf und Outcome

PDA-Diagnostik:

- Datum; LT jeder Echokardiographie
- Befund der Echokardiographie (jeweils vor Beginn/ nach jedem Zyklus/ nach Abschluss der Ibuprofentherapie; ggf. nach Ligatur/ vor Entlassung oder Verlegung)
- PDA-Parameter: max. Ductus-Dm in mm; LA/Ao Ratio; Shunt-Richtung; Shunt-Volumen; linksventrikuläres Schlagvolumen in ml/kg KG/min; ggf. weitere morphologische Auffälligkeiten
- PDA-Verschluss; Datum
- PDA-Wiedereröffnung/ Vergrößerung mit erneuter hämodynamischer Relevanz; Datum
- PDA-Dauer in Tagen
- PDA bei Entlassung: offen (mit/ ohne hämodynamische Relevanz); geschlossen
- Befund der Schädelsonographie: RI; Datum

PDA-Therapie:

- Art der PDA-Intervention: medikamentös; chirurgisch; beides
- Datum; LT der therapeutischen Ibuprofengaben

- Applikationsart des Ibuprofens: i.v.; oral; beides
- Ibuprofendosis pro Gabe in mg/kg KG; kumulative Dosis in mg/kg KG
- Anzahl der Ibuprofenzyklen
- Anzahl der Einzelgaben des Ibuprofens pro Zyklus
- bei sekundärer chirurgischer Ligatur: Datum und LT; OP-Dauer; Operateur; Sauerstoffbedarf vor und nach OP; postoperative Pleuradrainage (inklusive Liegedauer in h)
- OP-Komplikationen: Pneumothorax; Pleuraerguss; Pneumonie; Nervenpareesen (N. phrenicus/ N. recurrens); Blutung; Granulom-/ Abszessbildung

Beatmungsparameter:

- Form der Atemunterstützung (maschinelle Beatmung; CPAP; high flow Brille)
- Gesamtdauer der Atemunterstützung in Tagen
- Gesamtdauer einer zusätzlichen Sauerstofftherapie $\geq 21\%$ in Tagen; maximaler Bedarf in %
- Respiratorische Parameter vor/ nach PDA-Therapie

Laborchemische Parameter:

- Nabelarterien-pH (NapH)
- maximales Gesamtbilirubin im Serum in mg/dl: Datum; LT
- Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\mu\text{l}$ und $\leq 50.000/\mu\text{l}$: Datum; LT
- Kreatininkonzentration $\geq 1,5$ mg/dl im Serum: Datum; LT
- Diurese $\leq 1,0$ ml/kg/h über 12 h: Datum; LT

Weitere Verlaufparameter/ Komplikationen:

- Fototherapie; Dauer in h
- RDS Schweregrad (radiologische Stadieneinteilung nach Giedion von 1973) [59]
- BPD Schweregrad (Einteilung nach Jobe von 2001) [60]
- Pulmonale Hämorrhagie mit Datum; LT
- Frühgeborenenretinopathie (ROP; Gradeinteilung mittels ICROP von 1984) [61]: Datum; LT; maximaler Schweregrad; Lokalisation; Therapie
- IVH (Gradeinteilung nach Papile-Klassifikation von 1978) [62]: Datum; LT; Lokalisation; Befundzunahme bis maximaler Schweregrad
- PVL (Diagnose mittels Schädelsonographie) [63]: Datum; LT
- Ventrikulomegalie: Datum; LT

- Hydrozephalus/ Mikrozephalus bei Entlassung
- GI-Perforation: Datum; LT
- NEC (Gradeinteilung nach Bell von 1978) [64]: Datum; LT; Therapie
- Infektion/Sepsis: Ereignisanzahl und -datum; LT; serologische/ mikrobiologische Befunde; Art und Dauer einer Therapie
- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC): Datum; LT
- schwere Hautmanifestation im Zusammenhang mit Infektion/ Sepsis (SCM): Datum; LT
- Hörtestung rechts/links: Datum; LT; Methode [Otoakustische Emissionen (OAE) oder Hirnstammaudiometrie (BERA)]; Ergebnis (ab einer Hörschwelle von 35dB wurde eine Hörstörung angenommen)

3.3 Statistische Datenauswertung

Die Studiengröße wurde durch die maximal rekrutierbare Patientenpopulation unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien innerhalb des definierten Studienzeitraumes in der Klinik für Neonatologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin vorgegeben. Von der Datenanalyse ausgeschlossen werden mussten drei FG mit fehlenden oder unvollständigen Akten zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Alle erhobenen Daten wurden in dem Programm Microsoft Excel[®] (Mac Version 14.5.8) verwaltet, die statistische Datenauswertung erfolgte mit Hilfe der Software SPSS Statistics[®] IBM Corporation (Version 24). Dabei dienten die Methoden der empirischen Statistik zur Analyse bestehender Daten. Aufgrund der nicht normalen Verteilung der Daten wurden nicht-parametrische Tests angewendet. Die statistische Auswertung qualitativer Merkmale umfasste die Berechnung absoluter und prozentualer Werte aller gültigen Fälle in Kreuztabellen. Für die Analyse von Unterschieden zwischen den jeweils betrachteten Gruppen wurde anschließend die Signifikanz mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson mit der Software Epi Info[®] (Version 3.1.1) überprüft. Quantitative Merkmale wurden als Medianwerte und Quartilen (25. bis 75. Perzentile) erfasst. Hierbei erfolgte die Berechnung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Variablen mit dem Mann-Whitney U-Test. In allen Auswertungen wurden Ergebnisse mit einem p-Wert <0,05 als statistisch signifikant angesehen, die Irrtumswahrscheinlichkeit der analytischen Berechnung liegt somit unter 5%. Die Interpretation der Daten ermöglicht eine vergleichende Gegenüberstellung der beiden Patientengruppen mit unterschiedlichen Therapieregimen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Gesamtkollektiv der Frühgeborenen <1500g im Zeitraum von 2009-2013

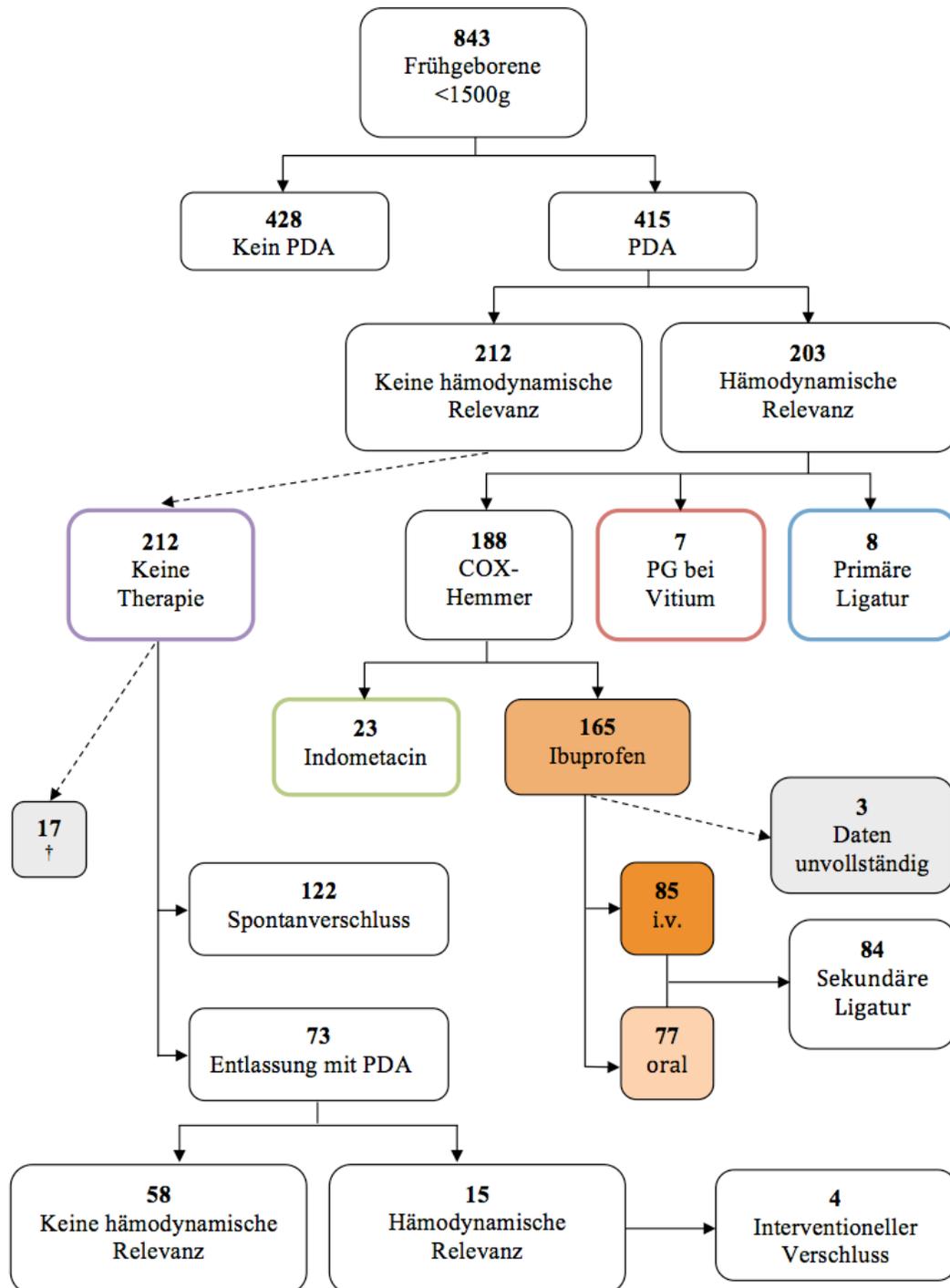


Abb. 2: Flowchart der FG <1500g in der Charité im Studienzeitraum.

PDA: persistierender Ductus arteriosus, COX: Cyclooxygenase, PG: Prostaglandin, i.v.: intravenös, † Tod. (n=843)

Die Betrachtung der in der Charité-Universitätsmedizin Berlin hospitalisierten FG <1500g im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2013 zeigt eine PDA-Prävalenz von 49% im Gesamtkollektiv (n=843). Unter Ausschluss der hämodynamisch nicht bedeutsamen Ductus beträgt die Prävalenz des hsPDA allerdings nur 24%. Bei den 415 Kindern mit echokardiographisch nachgewiesenem PDA zeigte sich in 51% der Fälle keine hämodynamische Relevanz, weshalb aufgrund einer stabilen klinischen und respiratorischen Situation vorerst keine Therapieindikation bestand (siehe Abb. 2 und Abb. 3). Hierbei zeigte sich im klinischen Verlauf bei 29% ein Spontanverschluss in der Kontrollechokardiographie, bei 17 Patienten mit letalem Ausgang ist diesbezüglich keine Aussage möglich. Mit offenen DA wurden insgesamt 73 FG entlassen wobei in 79% der Fälle keine hämodynamische Relevanz vorlag. Bei den verbleibenden 15 Patienten wurde der PDA lediglich als milde hämodynamisch wirksam eingestuft, weshalb bei Entlassung eine zeitnahe Wiedervorstellung für die Durchführung einer poststationären Kontrollechokardiographie empfohlen wurde. Langfristig zeigte sich hierbei ein Spontanverschluss bei elf weiteren Kindern, vier FG wurden wegen eines weiterhin bestehenden hsPDAs mittels interventionellem Ductusverschluss therapiert.

Von den 203 FG mit Diagnose eines hsPDA bereits in der echokardiographischen Erstuntersuchung erhielten 81% (n=165) eine medikamentöse Therapie mit Ibuprofen, bei den restlichen 38 Kindern wurde ein alternatives Vorgehen bevorzugt (siehe Abb. 2 und Abb. 3). Aufgrund von kongenitalen Vitien mit funktioneller PDA-Abhängigkeit erhielten sieben betroffene FG PG (Minprog®) zum Offenhalten des Ductus bis zum Zeitpunkt einer möglichen operativen Versorgung.

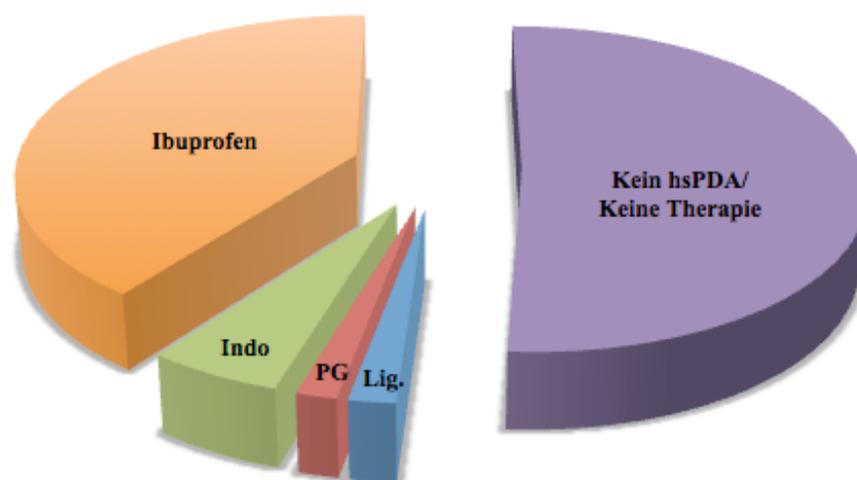


Abb. 3: FG mit PDA.

hsPDA: hämodynamisch signifikanter persistierender Ductus arteriosus, Lig.: primär chirurgische Ligatur, PG: Prostaglandin, Indo: Indometacin. (n=415)

Ein primär chirurgisches Vorgehen wurde bei acht Patienten mit PDA gewählt, dabei betrug das GA dieser FG im Median 27,2 SSW, das mediane GG lag bei 689,5g. Die Ligatur bzw. ein interventioneller Ductusverschluss wurde in der vorliegenden Patientengruppe im Median am 45. LT durchgeführt und war insbesondere indiziert bei Diagnose einer persistierenden pulmonalen Hypertonie mit Kardiomegalie sowie bei einem FG aufgrund einer moderaten valvulären Pulmonalstenose mit geringer Klappendysplasie.

Tab. 2: Klinische Grunddaten der FG mit PDA ohne Therapie.

Parameter	Gesamtergebnis
Gestationsalter [SSW]	28* (26,4 - 29,6)
Geburtsgewicht [g]	998* (825 - 1219)
Geschlecht	
männlich	109 (51,4%)
weiblich	103 (48,6%)
Einling	128 (60,4%)
Mehrling	84 (39,6%)
Geburtsort	
Charité Berlin	203 (95,8%)
extern	9 (4,2%)
CRIB-Score	9,0* (6 - 11)

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte als Median (Quartile) oder absolute Zahl (Prozent) angegeben. SSW: Schwangerschaftswoche, CRIB: clinical risk index for babies. *: statistische Signifikanz bei $p < 0,05$ für den Vergleich der Gesamtpopulationen FG mit PDA ohne Therapie zu FG mit PDA und Ibuprofentherapie. (n=212)

In Bezug auf die Gesamtpopulation der VLBW-FG mit PDA fällt auf, dass Patienten ohne medikamentöse Ductusintervention (n=212) verglichen mit denen, die intravenöses oder orales Ibuprofen zur Ductustherapie erhielten (n=162) statistisch signifikant reifer (28 SSW vs. 25,4 SSW; $p < 0,01$) und schwerer (998g vs. 755g; $p < 0,01$) waren, ebenso wurde das perinatale Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko anhand des CRIB-Scores objektiv günstiger eingeschätzt (siehe Tab. 2 und Tab. 6). Der alternative COX-Hemmer Indometacin kam zur primär medikamentösen Ductustherapie im Studienzeitraum bei insgesamt 23 Patienten zum Einsatz (siehe Tab. 3 und Abb. 6). Führender

Grund hierfür war bei 17 FG eine therapiebedürftige Hyperbilirubinämie, wobei diese in acht Fällen mit einer schweren Gerinnungsstörung aufgrund einer Thrombozytopenie einherging, drei andere Kinder erlitten zeitgleich eine neonatale Anämie. In einem Einzelfall (2009) wurde zugunsten der Indometacintherapie entschieden, da das postnatale Auftreten von ausgeprägten PDA-bedingten Sättigungsschwankungen mit respiratorischer Insuffizienz eine frühe Ductusintervention noch vor dem dritten LT des FG erforderlich machte. Bei insgesamt fünf der 23 mit Indometacin therapierten Kinder bleibt der Grund für die Entscheidung gegen das Ibuprofen retrospektiv unklar.

Eine sekundär chirurgische Ligatur wurde im Studienzeitraum bei 43% (n=10) der mit Indometacin therapierten FG aufgrund eines Therapieversagens durchgeführt.

Tab. 3: Klinische Grunddaten der FG mit PDA und Indometacintherapie.

Parameter	Gesamtergebnis
Gestationsalter [SSW]	26,4 (24,4 - 27,8)
Geburtsgewicht [g]	798 (602,5 - 1010,5)
Geschlecht	
männlich	13 (56,5%)
weiblich	10 (43,5%)
Einling	12 (52,2%)
Mehrling	11 (47,8%)
Geburtsort Charité Berlin	23 (100%)
CRIB-Score	11 (9,5 – 12,5)

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte als Median (Quartile) oder absolute Zahl (Prozent) angegeben. SSW: Schwangerschaftswoche, CRIB: clinical risk index for babies. (n=23)

4.2 Frühgeborene <1500g mit PDA und Ibuprofentherapie

4.2.1 Klinisches Ausgangsprofil

Die medikamentöse Therapie des hsPDA beim FG <1500g mit Ibuprofen erfolgte im Untersuchungszeitraum bei insgesamt 165 Patienten. In drei klinisch relevanten Fällen musste aufgrund von fehlenden oder unvollständigen Patientenakten von einem Einschluss der Daten in

diese Arbeit abgesehen werden. Darüber hinaus waren die zugrundeliegenden Daten der FG bei letalem Ausgang (n=10) oder frühzeitiger Verlegung (n=14) teilweise unvollständig hinsichtlich einiger Parameter, sodass diese bei der statistischen Analyse nur bedingt mitberücksichtigt werden konnten. Im eingeschlossenen Patientenkollektiv ließen sich 85 Patienten der intravenösen und 77 der oralen Ibuprofengruppe zuordnen. In Einzelfällen gab es hierbei Überschneidungen bei der Durchführung der medikamentösen Behandlung, sodass 29 FG sowohl intravenöses als auch orales Ibuprofen zur Ductustherapie erhielten (siehe Abb. 4). Die Ursache für einen Präparat- bzw. Applikationswechsel des Ibuprofens war in den meisten Fällen schwer eruierbar, da häufig auf die Angabe eines Grundes in der Patientenakte verzichtet wurde oder retrospektiv aus dem Kontext nicht sicher nachvollziehbar war. Von den insgesamt 29 zweifach therapierten Kindern erhielten lediglich vier initial orales Ibuprofen. Die Fortführung der Ductustherapie mit intravenösem Ibuprofen erfolgte dabei anschließend bei drei der FG infolge einer schweren Sepsis und bei einem FG aufgrund eines unzureichenden oralen Nahrungsaufbaus mit klinisch rezidivierendem Erbrechen. Die verbleibenden 25 Patienten erhielten zuerst intravenöses Ibuprofen, wovon in fünf Fällen ein dokumentierter Präparatwechsel infolge einer echokardiographisch gesicherten Vergrößerung des PDA unter der fortlaufenden intravenösen Therapie erfolgte. In einem weiteren Fall wurde die initial begonnene intravenöse Ductustherapie bei einem extern geborenen Kind nach Verlegung in die Charité aufgrund einer drohender Darmperforation vorerst fortgeführt und bei Abwendung der gastrointestinalen Komplikation mit oralem Ibuprofen erfolgreich beendet.

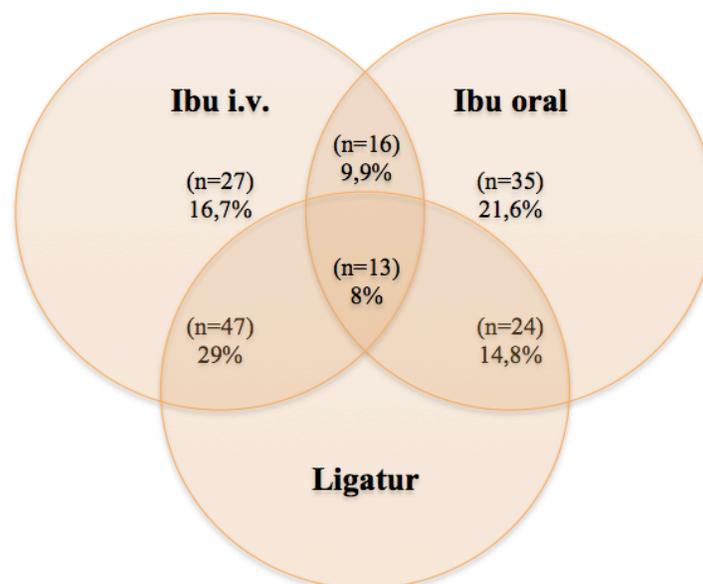


Abb. 4: FG mit hsPDA und Ibuprofentherapie.

Ibu: Ibuprofen, i.v.: intravenös. (n=162)

Tab. 4: Klinische Daten der FG mit intravenöser plus oraler Ibuprofentherapie.

Parameter	Ibu i.v. + oral (n=16)	Ibu i.v. + oral + Ligatur (n=13)	Ibu gesamt (n=29)
Gestationsalter [SSW]	25,5 (24,4-26,4)	25 (24,2-25,1)	25,1 (24,2-26)
Geburtsgewicht [g]	830* (725-940)	660* (580-740)	740 (599-866)
Körperlänge [cm]	34* (31-36)	31* (29-33)	32 (31-34)
Kopfumfang [cm]	24* (23-24,5)	22,5* (21-23,5)	23,5 (21,5-24)
Geschlecht			
männlich	5 (31,25%)	6 (46,2%)	11 (37,9%)
weiblich	11 (68,75%)	7 (53,8%)	18 (62,1%)
CRIB-Score	12 (11-14)	14 (12-15)	13 (11-14)
PDA-Diagnose [LT]	5 (3-6)	5 (4-6)	5 (4-6)
Ibu-Beginn [LT]	6 (6-8)	7 (6-9)	6 (6-9)
Blutungen			
pulmonal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
gastrointestinal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
IVH	3 (18,75%)	3 (23,1%)	6 (20,7%)
DIC	0 (0%)	1 (7,7%)	1 (3,4%)
Sepsis	12 (75%)	10 (76,9%)	22 (75,9%)

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte als Median (Quartile) oder absolute Zahl (Prozent) angegeben. Ibu: Ibuprofen, i.v.: intravenös, SSW: Schwangerschaftswoche, CRIB: clinical risk index for babies, PDA: persistierender Ductus arteriosus, LT: Lebenstag, IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie, DIC: disseminierte intravasale Gerinnung. *: statistische Signifikanz bei $p < 0,05$ für den Vergleich von nicht-ligierten FG zu ligierten FG jeweils mit intravenöser plus oraler Ibuprofentherapie. (n=29)

Zur statistischen Datenauswertung dieser Arbeit erfolgte eine Zuordnung der in Tabelle 4 dargestellten Teilpopulation mit sowohl intravenöser als auch oraler Ibuprofengabe jeweils zu einer der beiden Therapiegruppen entsprechend der zeitlich ersten oder überwiegender Applikationsart.

In Abhängigkeit von der angewandten Ibuprofentherapie und unter Berücksichtigung der FG mit medikamentösem Therapieversagen in den jeweiligen Interventionsgruppen ergab sich daraus eine Verteilung der Gesamtkohorte mit hsPDA und Ibuprofentherapie wie in Abbildung 5 dargestellt. Elf der 29 sowohl intravenös wie oral behandelten Kinder wurden der intravenösen Interventionsgruppe

zugeordnet; dabei zählten drei FG zu den Therapieversagern mit Indikation zur sekundären chirurgischen Ligatur. Zur oralen Ibuprofengruppe wurden die verbleibenden 18 Patienten hinzugezählt und bei zehn FG wurde der operative Ductusverschluss infolge einer erfolglosen medikamentösen Initialbehandlung erforderlich.

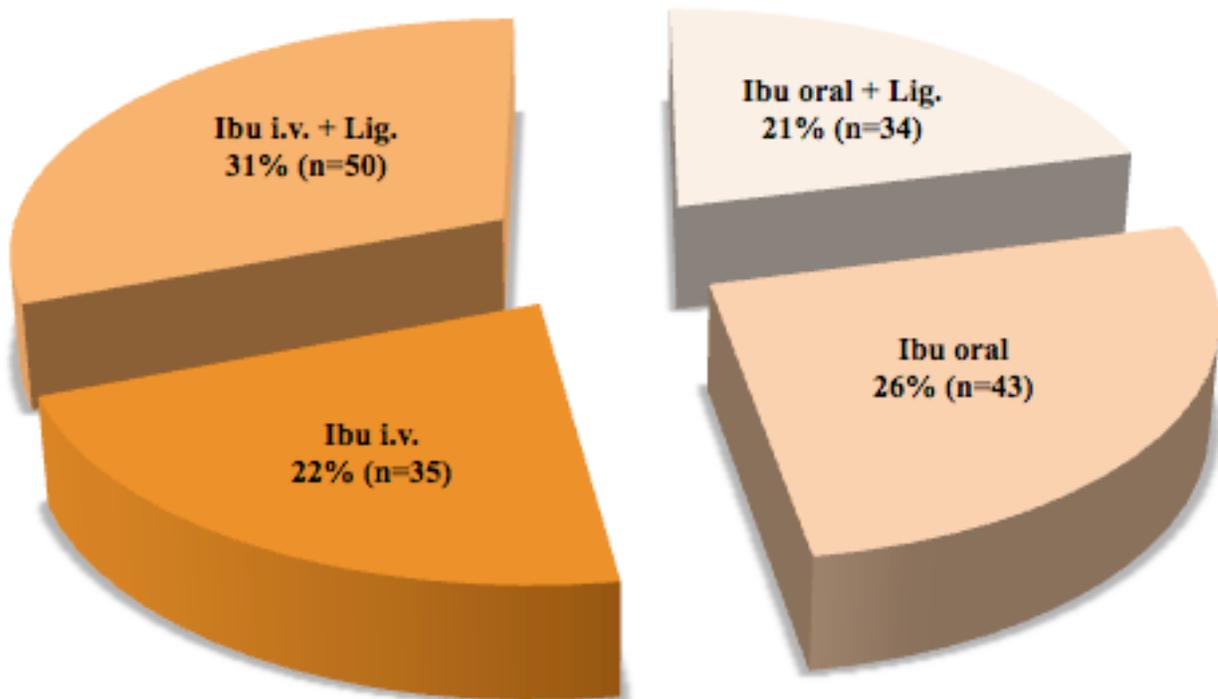


Abb. 5: Intravenöse und orale Ibuprofentherapie bei FG der Studienpopulation.

Ibu: Ibuprofen, i.v.: intravenös, Lig.: Ligatur. (n=162)

Im vorgegebenen Untersuchungszeitraum lässt die Betrachtung der Therapiezahlen in der rekrutierten Patientenpopulation bezogen auf das jeweilige Geburtsjahr des FG einen zeitabhängigen Verlauf der verwendeten Applikationsform des Ibuprofens erkennen. Während im Zeitraum zwischen 2009 und 2011 eher das intravenöse Ibuprofen zur Therapie des hSPDAs präferiert wurde, so war dies ab 2012 mit Ausnahme sehr unreifer FG bei klinisch kritischen Verläufen vermehrt orales Ibuprofen. Im Gesamtkollektiv lässt sich dieser Paradigmenwechsel in der medikamentösen Ductustherapie mit COX-Hemmern anhand der Abbildung 6 nachvollziehen, in Zusammenschau mit Tabelle 5 wird die Tendenz zum Wechsel von der intravenösen zur oralen Ibuprofentherapie und dem Geburtsjahr der FG verdeutlicht.

Tab. 5: Geburtsjahre der FG mit hsPDA und Ibuprofentherapie.

Geburtsjahr	Ibu i.v.			Ibu oral			Ibu gesamt (n=162)
	i.v. (n=35)	i.v. + Lig. (n=50)	gesamt (n=85)	oral (n=43)	oral+ Lig. (n=34)	gesamt (n=77)	
*2009	0 (0%)	9 (18%)	9 (10,6%)	2 (4,65%)	1 (2,9%)	3 (3,9%)	12 (7,4%)
*2010	7 (20%)	14 (28%)	21 (24,7%)	2 (4,65%)	0 (0%)	2 (2,6%)	23 (14,2%)
*2011	8 (22,9%)	18 (36%)	26 (30,6%)	1 (2,3%)	5 (14,7%)	6 (7,8%)	32 (19,7%)
*2012	14 (40%)	8 (16%)	22 (25,9%)	16 (37,2%)	11 (32,4%)	27 (35,1%)	49 (30,2%)
*2013	6 (17,1%)	1 (2%)	7 (8,2%)	22 (51,2%)	17 (50%)	39 (50,6%)	46 (28,4%)

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte als absolute Zahl (Prozent) angegeben.

*: Geburtsjahr, Ibu: Ibuprofen, i.v.: intravenös, Lig.: chirurgische Ligatur. (n=162)

Der Vollständigkeit halber wurden Patienten mit PDA und Indometacintherapie zum medikamentösen Ductusverschluss (n=23) in der Abbildung 6 mitberücksichtigt, wobei 2009 noch 21 FG primär mit diesem COX-Hemmer behandelt wurden, im Jahr 2013 waren es lediglich zwei.

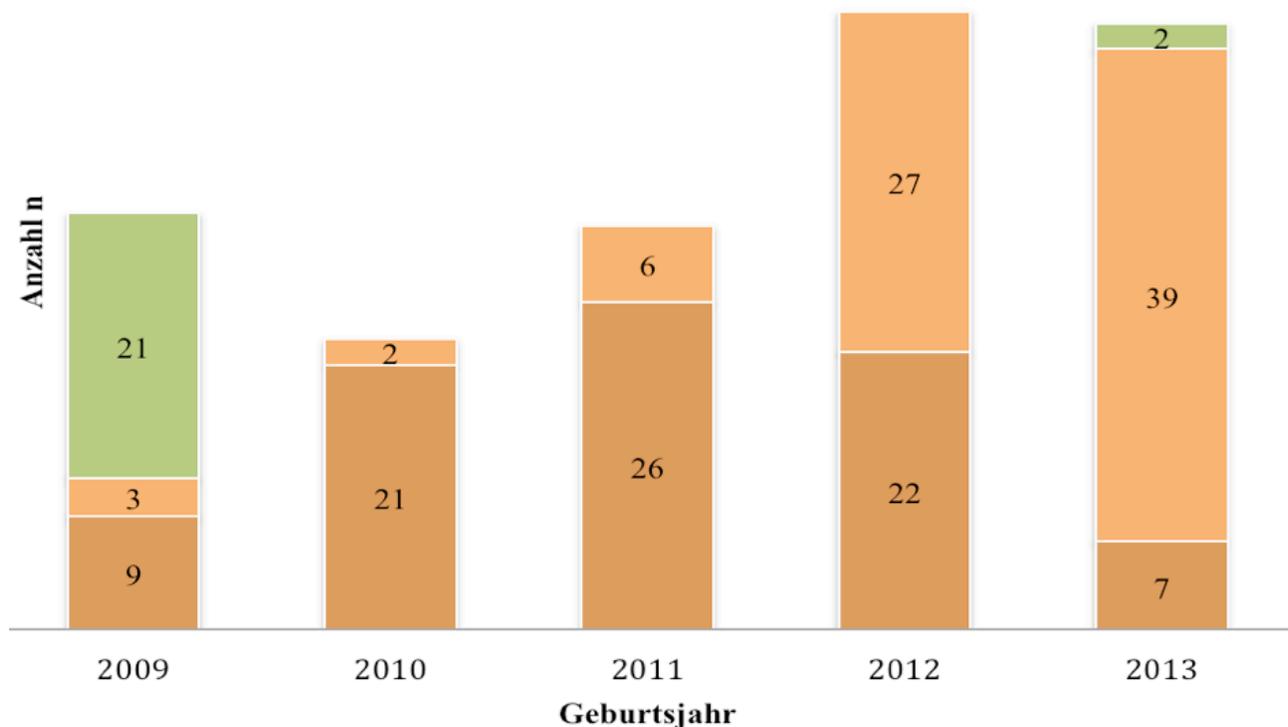


Abb. 6: Geburtsjahre der FG mit hsPDA und COX-Hemmertherapie zum Ductusverschluss.
braun: intravenöses Ibuprofen, orange: orales Ibuprofen, grün: Indometacin. (n=185)

Tab. 6: Klinische Grunddaten der Studienpopulation mit hsPDA und Ibuprofentherapie.

Parameter	Ibu i.v.			Ibu oral			Ibu gesamt (n=162)
	i.v.	i.v. + Lig.	gesamt	oral	oral + Lig.	gesamt	
	(n=35)	(n=50)	(n=85)	(n=43)	(n=34)	(n=77)	
GA [SSW]	25,6 (24,5-27,6)	24,5 (24,1-25,3)	25* (24,1-26,2)	26,2 (25,5-28)	25,4 (25-26,2)	26* (25,2-27)	25,4 (25,4-26,5)
GG [g]	749 (560-866)	676 (565-764)	702* (565-785)	912 (773-998)	775 (650-925)	845* (686-970)	755 (610-912)
Körperlänge [cm]	32 (30-35)	31 (30-33)	32* (30-34)	34 (32-36)	33 (31-34)	34* (32-36)	33 (30-35)
Kopfumfang [cm]	23 (21,5-24,5)	22 (21,5-23)	22,5* (21,5-23,9)	24 (23,5-25,7)	23,5 (22-24,5)	24* (23-25)	23 (22-24,5)
Geschlecht							
männlich	15 (42,9%)	24 (48%)	39 (45,9%)	19 (44,2%)	16 (47,1%)	35 (45,5%)	74 (45,7%)
weiblich	20 (57,1%)	26 (52%)	46 (54,1%)	24 (55,8%)	18 (52,9%)	42 (54,5%)	88 (54,3%)
Einling	23 (65,7%)	26 (52%)	49 (57,6%)	26 (60,5%)	19 (55,9%)	45 (58,4%)	94 (58%)
Mehrlinge	12 (34,3%)	24 (48%)	36 (42,4%)	17 (39,5%)	15 (44,1%)	32 (41,6%)	68 (42%)
Geburtsort							
Charité Berlin	31 (88,6%)	50 (100%)	81 (95,3%)	40 (93%)	32 (94,1%)	72 (93,5%)	153 (94,4%)
extern	4 (11,4%)	0 (0%)	4 (4,7%)	3 (7%)	2 (5,9%)	5 (6,5%)	9 (5,6%)
CRIB-Score	12 (11-14)	13 (12-15)	13* (12-14)	10 (9-12)	12 (10-14)	11* (10-13)	12 (10-14)
Apgar							
1 min	6 (4-7)	5 (4-5)	5 (4-6)	5 (3-7)	5 (4-6)	5 (4-7)	5 (4-7)
5 min	7 (5-8)	6 (5-7)	7 (5-8)	8 (6-9)	7 (6-8)	7 (6-8)	7 (6-8)
Nabelarterien-pH	7,31 (7,28-7,34)	7,29 (7,25-7,32)	7,3 (7,26-7,33)	7,31 (7,27-7,34)	7,3 (7,26-7,33)	7,3 (7,27-7,33)	7,3 (7,26-7,33)
Geburtsmodus							
spontan	5 (14,3%)	5 (10%)	10 (11,8%)	4 (9,3%)	4 (11,8%)	8 (10,4%)	18 (11,1%)
primäre Sectio	11 (31,4%)	9 (18%)	20 (23,5%)	9 (20,9%)	3 (8,8%)	12 (15,6%)	32 (19,7%)
sekundäre Sectio	19 (54,3%)	36 (72%)	55 (64,7%)	30 (69,8%)	27 (79,4%)	57 (74%)	112 (69,1%)
Maternales Alter	30 (26-35)	31 (28-37)	31 (28-36)	31 (25-34)	32 (29-35)	31 (28-34)	31 (28-35)

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte als Median (Quartile) oder absolute Zahl (Prozent) angegeben. Ibu: Ibuprofen, i.v.: intravenös, Lig.: chirurgische Ligatur, GA: Gestationsalter, GG: Geburtsgewicht, SSW: Schwangerschaftswoche, CRIB: clinical risk index for babies. *: statistische Signifikanz bei $p < 0,05$ für den Vergleich von Ibu i.v. zu Ibu oral. (n=162)

In Hinblick auf die perinatalen Grunddaten der eingeschlossenen FG dieser Studie fällt auf, dass bei Gegenüberstellung der intravenösen und oralen Ibuprofen-Gruppe (n=85 vs. n=77) statistisch relevante Unterschiede in den klinischen Ausgangsparametern bei vergleichbaren Patientenzahlen vorhanden waren. Diese waren insbesondere bezogen auf das GA und das GG ersichtlich mit jeweils niedrigeren Medianwerten bei den intravenös behandelten Kindern (siehe Tab. 6). Des Weiteren lassen sich in der intravenösen Therapiekohorte plausible Abweichungen mit schlechterem CRIB-Score verglichen zur oralen Ibuprofen-Gruppe erkennen. Ausgeglichen zeigten sich hingegen die Verteilung der Geschlechter, des Geburtsmodus sowie des Geburtsortes. Auch das maternale Alter bei der Geburt sowie der prozentuale Anteil von Mehrlingen waren in beiden Interventionsgruppen vergleichbar.

4.2.2 Therapieregime

Eine Entscheidung zur Durchführung der medikamentösen Ductustherapie mit Ibuprofen wurde im Untersuchungszeitraum bei jedem Patienten als Einzelfallentscheidung durch Zusammenschau der Befunde aus klinischen und diagnostischen Untersuchungen sowie unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils getroffen. Zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit werden nachfolgend die Ergebnisse der aufgrund eines hsPDA therapierten FG mit intravenösem (n=85) oder oralem Ibuprofen (n=77) vorgestellt. Als medikamentöse Ductustherapie erhielten dabei insgesamt zwei FG neben dem Ibuprofen ebenfalls Indometacin, wobei in beiden Fällen nach Initialtherapie mit Indometacin und weiterer Persistenz des hsPDA eine Fortführung der Therapie mit oralem Ibuprofen erfolgte. Die Ursache hierfür ließ sich bei einem der FG (*2009) retrospektiv nicht eruieren. In dem anderen Fall wurde die gesamte medikamentöse Therapie mit Indometacin und Ibuprofen extern im Vivantes Klinikum Friedrichshain durchgeführt; anschließend erfolgte die Verlegung in die Charité aufgrund einer schwergradigen ROP mit Indikation zur Laserkoagulation. Als Voraussetzung für den Beginn einer Ibuprofentherapie beim FG im vorgegebenen Untersuchungszeitraum galt die gesicherte Diagnose eines PDA anhand verschiedener Kriterien und Messwerte in der Echokardiographie und Farbdopplersonographie des Schädels, was gemeinsam mit der klinischen Symptomatik eine Einstufung des vorliegenden Ductus als hämodynamisch relevant erlaubte. Ein medikamentöser Ductusverschluss wurde in der Mehrzahl der Fälle bei beatmeten FG oder solchen mit mehr als 30% zusätzlichem Sauerstoffbedarf versucht, sofern sich echokardiographisch der PDA-Dm ≥ 2 mm und/ oder die LA/Ao-Ratio ≥ 2 darstellten.

Tab. 7: Diagnostische Daten zum PDA der Studienpopulation.

Parameter	Ibu i.v.			Ibu oral			Ibu gesamt (n=162)
	i.v.	i.v. + Lig.	gesamt	oral	oral + Lig.	gesamt	
	(n=35)	(n=50)	(n=85)	(n=43)	(n=34)	(n=77)	
PDA-Diagnose [LT]	5 (3-6)	5 (2-6)	5 (3-6)	5 (3-7)	5 (3-6)	5 (3-7)	5 (3-6)
Respirat. Status¹							
Masch. Beatmung	24 [#] (68,6%)	46 [#] (92%)	70* (82,3%)	12 [#] (27,9%)	19 [#] (55,9%)	31* (40,3%)	101 (62,3%)
CPAP	10 [#] (28,6%)	4 [#] (8%)	14* (16,5%)	24 [#] (55,8%)	11 [#] (32,3%)	35* (45,4%)	49 (30,2%)
FiO ₂ ¹	0,25 (0,21-0,3)	0,27 (0,23-0,32)	0,26 (0,22-0,3)	0,23 [#] (0,21-0,28)	0,28 [#] (0,25-0,31)	0,25 (0,21-0,3)	0,25 (0,21-0,3)
PDA-Dm							
max. Dm [mm]	3 (2,5-3)	3 (2,8-3,6)	3 (2,6-3,3)	2,8 (2,4-3)	3 (2,6-3,6)	3 (2,5-3)	3 (2,5-3,2)
Dm/ KG [mm/kg]	3,7 [#] (3,1-5,4)	4,8 [#] (4-5,6)	4,4* (3,6-5,5)	3 [#] (2,6-3,5)	4,1 [#] (3,1-5,1)	3,3* (2,8-4,3)	3,75 (3,1-5,1)
Dm ≥ 2 mm	30 (85,7%)	48 (96%)	78 (91,8%)	34 (79,1%)	31 (91,2%)	65 (84,4%)	143 (88,3%)
LA/ Ao-Ratio							
max. LA/Ao	1,92 (1,64-2,12)	1,9 (1,6-2,08)	1,9 (1,6-2,11)	1,83 (1,59-2,1)	2,11 (1,8-2,3)	1,93 (1,64-2,19)	1,91 (1,6-2,15)
LA/Ao ≥ 1,4	29 (82,9%)	45 (90%)	74 (87,1%)	36 (83,7%)	33 (97,1%)	69 (89,6%)	143 (88,3%)
LA/Ao ≥ 2	16 (45,7%)	19 (38%)	35 (41,2%)	17 (39,5%)	21 (61,8%)	38 (49,3%)	73 (45,1%)
RI ≥ 0,85	9 (25,7%)	30 (60%)	39 (45,9%)	22 (51,2%)	24 (70,6%)	46 (59,7%)	85 (52,5%)
PDA-Kriterien							
1	2 (5,7%)	0 (0%)	2 (2,4%)	4 (9,3%)	0 (0%)	4 (5,2%)	6 (3,7%)
2	5 (14,3%)	3 (6%)	8 (9,4%)	11 (25,6%)	4 (11,8%)	15 (19,5%)	23 (14,2%)
3	13 (37,1%)	12 (24%)	25 (29,4%)	14 (32,5%)	6 (17,6%)	20 (26%)	45 (27,8%)
4	12 (34,3%)	26 (52%)	38 (44,7%)	11 (25,6%)	7 (20,6%)	18 (23,3%)	56 (34,6%)
5	3 (8,6%)	9 (18%)	12 (14,1%)	3 (7%)	17 (50%)	20 (26%)	32 (19,7%)

¹ vor der ersten Ibuprofengabe

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte als Median (Quartile) oder absolute Zahl (Prozent) angegeben. Ibu: Ibuprofen, i.v.: intravenös, Lig.: chirurgische Ligatur, PDA: persistierender Ductus arteriosus, respirat.: respiratorischer, masch.: maschinell, CPAP: continuous positive airway pressure, FiO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion, Dm: Durchmesser, KG: Körpergewicht, LA: linker Vorhof, Ao: Aorta, RI: resistance index. *: statistische Signifikanz bei p<0,05 für den Vergleich der Gesamtpopulation von Ibu i.v. zu Ibu oral; [#]: statistische Signifikanz bei p<0,05 für den Vergleich von nicht-ligierten FG zu ligierten FG innerhalb der jeweiligen Ibuprofengruppe. (n=162)

Die Anzahl der erfüllten PDA-Kriterien vor der ersten medikamentösen Ibuprofengabe beim jeweiligen FG dieser Arbeit können der Tabelle 7 entnommen werden. Hierbei waren die Indikationskriterien für eine intravenöse oder orale Ibuprofentherapie stets identisch:

1. DA mit links-rechts-Shunt und maximalen Dm ≥ 2 mm an der engsten Stelle
2. LA/Ao Ratio ≥ 2
3. RI $\geq 0,85$ über der A. cerebri anterior
4. Notwendigkeit einer mechanische Beatmung
5. Sauerstoffbedarf $\geq 30\%$

Bei insgesamt 150 Kindern konnten die Informationen zu allen fünf Indikationskriterien berücksichtigt werden, bei 12 FG lagen diese nicht vollständig in der jeweiligen Patientenakte vor. Ursächlich hierfür war meist die Verlegung aus einer anderen Klinik mit initialem Beginn der medikamentösen Ductustherapie außerhalb der Charité oder seltener uneinheitliche/untersucherabhängige Dokumentationsverfahren. Während die kardialen Kriterien eines hsPDA (PDA-Dm und LA/Ao Ratio) mehrheitlich in beiden Interventionsgruppen erfüllt wurden, zeigten sich schädelsonographisch jedoch geringfügige Differenzen in der Darstellung des RI als Korrelat des PDA-bedingten Flussverlustes mit der daraus resultierenden Einschränkung der zerebralen Perfusion. Dabei ließ sich ein pathologischer RI nur bei 52,5% der FG vor Beginn der jeweiligen Ductusintervention nachweisen. Die Auswertung des echokardiographisch gemessenen maximalen Ductus-Dm vor Beginn der medikamentösen Therapie betrug im Median 3 mm in beiden Ibuprofengruppen. In dessen Abhängigkeit ließ sich der Shuntfluss über dem PDA in mild bei einer Ductusgröße $\leq 1,5$ mm, moderat bei einem Dm zwischen 1,5 bis 1,9 mm oder schwer bei ≥ 2 mm großen PDAs einstufen. Ein statistisch signifikanter Unterschied erwies sich zwischen der intravenösen und oralen Therapiekohorte bei Berechnung des maximalen PDA-Dm pro kg KG der jeweiligen FG. Mit einer Differenz von 1,1 mm/kg KG wiesen die FG der primär intravenös therapierten Gruppe einen größeren Ductus-Dm auf.

Eine medikamentöse Therapie wurde als erfolgreich erachtet, sofern sich echokardiographisch ein vollständiger Verschluss oder eine Gestaltveränderung mit Verkleinerung des PDA unter Verlust seiner hämodynamischen Bedeutung nachweisen ließ.

Dabei sind alle dargestellten Messwerte sonographischer Untersuchungen nicht reproduzierbar, da sich Messfehler durch den jeweiligen Untersucher nicht sicher ausschließen lassen und daher in dieser Arbeit bei beiden Patientengruppen gleichermaßen unberücksichtigt bleiben.

Tab. 8: Klinische Daten zur Ibuprofentherapie der FG mit hsPDA.

Parameter	Ibu i.v.			Ibu oral			Ibu gesamt
	i.v.	i.v. + Lig.	gesamt	oral	oral + Lig.	gesamt	
	(n=35)	(n=50)	(n=85)	(n=43)	(n=34)	(n=77)	(n=162)
Ibu-Beginn [LT]	6 (5-10)	8 (6-9)	7* (6-9)	11 (7-19)	12 (7-15)	11* (7-16)	8 (6-14)
Ibu-Zyklen							
1	22 (62,9%)	7 (14%)	29 (34,1%)	21 (48,8%)	9 (26,5%)	30 (39%)	59 (36,4%)
2	9 (25,7%)	36 (72%)	45 (52,9%)	21 (48,8%)	21 (61,8%)	42 (54,5%)	87 (53,7%)
≥3	4 (11,4%)	7 (14%)	11 (12,9%)	1 (2,3%)	4 (11,8%)	5 (6,5%)	16 (9,9%)
Ibu-Dosis [mg/kg KG]							
1. Zyklus 1. Gabe	11,9 (10,2-16,2)	12 (10-15,1)	11,9 (10-16,2)	19,6 (15,7-20,5)	19,3 (11,5-20,3)	19,5 (12-20,4)	15,2 (10,6-19,8)
2. Gabe	6,9 (5,3-8,5)	5,9 (5-8,5)	6,3 (5,1-8,5)	8,4 (9,4-8)	9,3 (7,4-10,1)	9,4 (7,8-10,1)	8 (5,3-9,6)
3. Gabe	6,9 (5,3-8,8)	5,7 (4,8-8,2)	6,1 (4,9-8,5)	9,3 (7,6-10)	8,8 (5,4-9,8)	9,0 (6,31-9,9)	7,7 (5,2-9,4)
2. Zyklus 1. Gabe	17,7 (12,1-19,2)	11,9 (9,3-15,4)	12,8 (9,5-17,1)	18,3 (14,4-20,2)	18,4 (11,4-20,1)	18,3 (10,5-19,8)	14,6 (9,9-18,8)
2. Gabe	9 (5,7-9,6)	7,5 (5,6-9)	7,7 (5,6-9,1)	9,5 (8,6-9,9)	9,5 (9-10,1)	9,5 (8,9-10,1)	8,9 (6,1-9,8)
3. Gabe	8,8 (5,4-9,2)	7 (4,9-8,8)	7,5 (5,2-9,1)	9,2 (8,3-9,6)	9,2 (8,9-9,8)	9,2 (8,7-9,8)	8,8 (5,9-9,6)
3. Zyklus 1. Gabe	16,6 (10,2-21,6)	9,4 (6-11,9)	10,5 (6-15)	9,9 (9,9-9,9)	18,5 (15,9-20,7)	17,2 (14,5-19,7)	11,8 (9,3-17,7)
2. Gabe	8,3 (6,5-11,2)	5,3 (0-8,6)	6 (0-8,7)	9,9 (9,9-9,9)	13,4 (11,9-14,4)	12,5 (11,3-14,4)	8,6 (5,3-11,9)
3. Gabe	8,1 (3,5-11,3)	0 (0-6)	0 (0-8,5)	0 (0-0)	13,4 (11,9-14,5)	12,5 (11,3-14,4)	6,5 (0-11,9)
kum. Dosis [mg/kg KG]	33,8 [#] (23,1-58,5)	50,9 [#] (39,6-62,6)	44,6* (30,4-58,7)	45 [#] (38,6-76-3)	71,7 [#] (42,7-86)	65,4* (39,1-80,3)	50,4 (36,3-72,4)

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte als Median (Quartile) oder absolute Zahl (Prozent) angegeben. Ibu: Ibuprofen, i.v.: intravenös, Lig.: chirurgische Ligatur, LT: Lebensstag, kum.: kumulativ. *: statistische Signifikanz bei $p < 0,05$ für den Vergleich der Gesamtpopulation von Ibu i.v. zu Ibu oral; [#]: statistische Signifikanz bei $p < 0,05$ für den Vergleich von nicht-ligierten FG zu ligierten FG innerhalb der intravenösen bzw. oralen Ibuprofengruppe. (n=162)

Die Ibuprofenpräparate für die intravenöse (Pedeo[®]) und/ oder orale (Nurofen[®]) Therapie standen beiden Standorten der Klinik für Neonatologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin konstant zur Verfügung und wurden nach Indikationsstellung dem jeweiligen FG nach standardisiertem Protokoll verabreicht.

Bei Betrachtung der vorliegenden Daten zum Startpunkt der medikamentösen Ductustherapie fallen Unterschiede zwischen beiden Ibuprofengruppen auf (siehe Tab. 8). Während die echokardiographische Erstuntersuchung mit Diagnose eines therapiebedürftigen PDA bei allen FG im Median am fünften LT erfolgte (siehe Tab. 7), so wurde die intravenöse Ibuprofentherapie im Median bereits nach zwei Tagen begonnen, im oralen Patientenkollektiv allerdings erst nach sechs weiteren Tagen (siehe Tab. 8).

Ein möglicher Therapieerfolg wurde jeweils zu Beginn sowie nach jedem einzelnen Ibuprofenzyklus echokardiographisch evaluiert und die Notwendigkeit eines weiteren Ibuprofenbedarfs sowie die Applikationsform beim FG festgelegt. Bei weiterhin bestehendem hsPDA galten die gleichen Indikationskriterien wie bei vorangegangenen Ibuprofenzyklen. Teilweise trat ein medikamentöser PDA-Verschluss auch während (oder im Verlauf) eines noch nicht abgeschlossenen Zyklus ein, sodass dann auf die Fortführung einer weiteren Ibuprofengabe verzichtet werden konnte.

Intravenös und oral therapierte FG erhielten prozentual betrachtet vergleichbare Anzahlen von einem und zwei Ibuprofenzyklen, verglichen zum intravenösen Patientenkollektiv benötigten aber nur die Hälfte der Kinder in der oralen Ibuprofengruppe einen dritten Zyklus (6% vs. 13%) (siehe Tab. 8 und Abb. 7). Bezüglich der Anzahl maximal durchgeführter Therapiezyklen lässt sich kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen feststellen; die Anzahl der therapeutischen Gaben pro durchgeführtem Zyklus betrug bis auf wenige Ausnahmen bei allen FG im Median drei.

Bei weiterer Betrachtung der zugrundeliegenden Ergebnisse zum eingesetzten Dosisregime lässt sich eine Tendenz erkennen: je unreifer und damit je kleiner und leichter FG waren, desto eher wurde die Ibuprofentherapie niedrigdosiert im Standarddosisregime mit 10 mg/kg KG gefolgt von 5 mg/kg KG nach jeweils 24 und 48 h durchgeführt. Bei reiferen FG wurde eher eine Hochdosis-Strategie mit 20-10-10 mg/kg KG an drei aufeinanderfolgenden Tagen angewandt. Auf die Patientenpopulation dieser Arbeit bezogen lässt sich dies in Hinblick auf die inhomogenen Ausgangsparameter beider Ibuprofengruppen (siehe Tab. 6) nachvollziehen.

Im direkten Vergleich der kumulativen Ibuprofendosis fällt zudem auf, dass diese bei einer oralen Applikation statistisch signifikant höher ausfiel (65 mg/kg KG vs. 45 mg/kg KG). Des Weiteren zeigt die Gegenüberstellung der nicht-ligierten zu ligierten FG innerhalb beider Interventionsgruppen, dass sich der PDA bei den Therapieversagern trotz der höheren kumulativen Ibuprofendosis medikamentös nicht verschließen ließ (siehe Tab. 8).

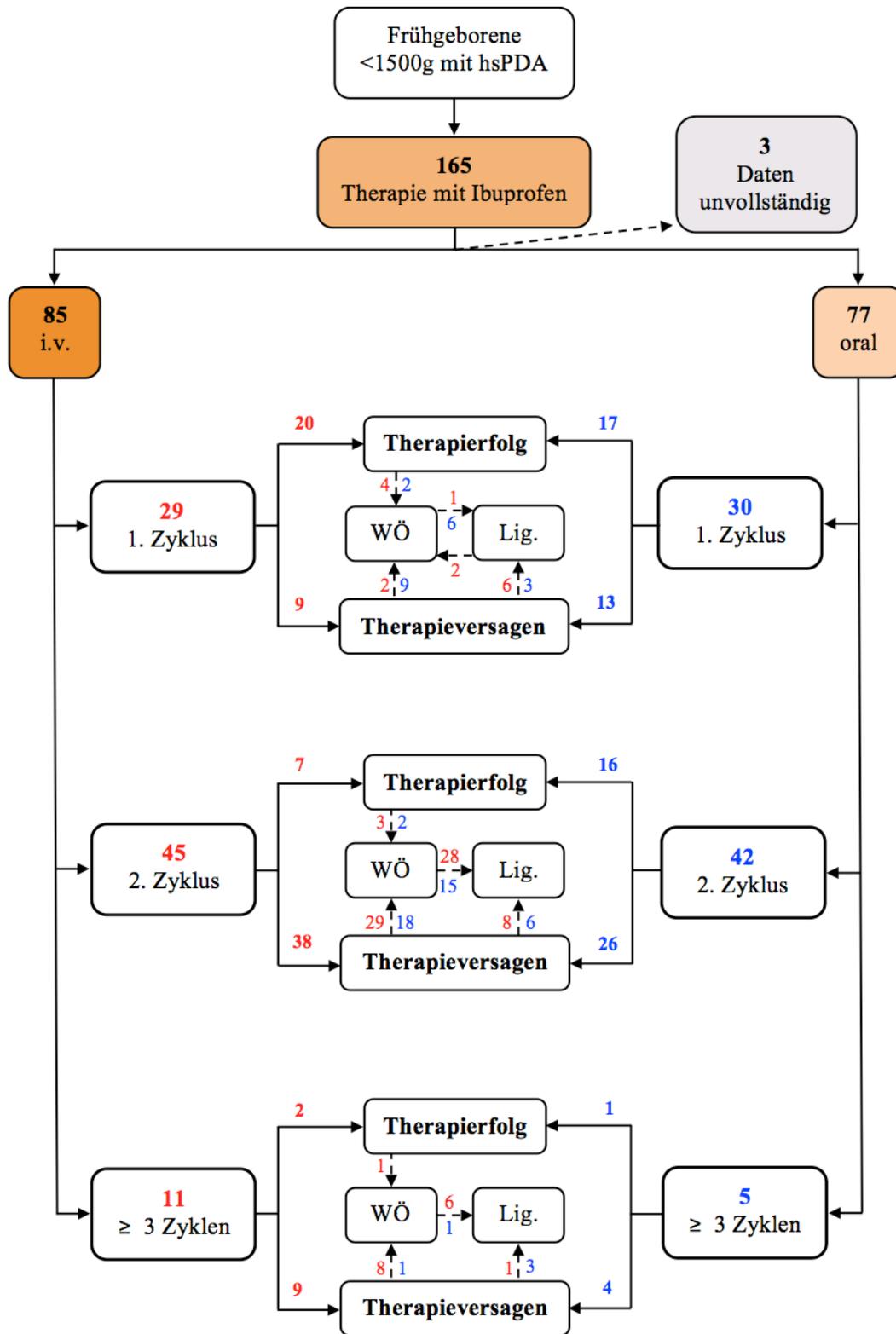


Abb. 7: Überblick zum Verlauf der Ibuprofentherapie der Studienpopulation.

hsPDA: hämodynamisch signifikanter persistierender Ductus arteriosus, i.v.: intravenös, WÖ: Wieder-/ Weitereröffnung des PDA, Lig.: chirurgical Ligatur. (n=162)

4.2.3 Klinische Verlaufparameter

Wegen einer drohenden Frühgeburtlichkeit erhielten insgesamt 141 Mütter von FG dieser Arbeit präpartal eine Lungenreifeinduktion mittels Kortikosteroiden (Celestan[®]) mit dem Ziel zur pränatalen Induktion einer Surfactantsynthese beim Feten. Prozentual gesehen ist kein wesentlicher Unterschied in der Anzahl vollständiger präventiver Celestan[®]-Gaben zwischen beiden Ibuprofengruppen erkennbar.

Die Ergebnisse zur postnatalen Surfactant (Curosurf[®] oder Alveofact[®])-Gabe beim FG im Rahmen der Therapie eines Atemnotsyndroms zeigen ebenfalls vergleichbare Daten in der intravenösen und oralen Patientenkohorte. Auch die Betrachtung der Inzidenz des RDS lässt keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit der Applikationsform mit Ibuprofen erkennen (siehe Tab. 9). Hierbei ist kritisch anzumerken, dass im Untersuchungszeitraum die Diagnose RDS und dessen Schweregradeinteilung nach Giedion [59] anhand der Durchführung einer Röntgenuntersuchung des Thorax bei den meisten FG zeitlich erst nach Surfactant-Gabe erfolgt ist.

Bezüglich der Inzidenz einer BPD bestanden lediglich geringfügige Unterschiede zwischen der intravenösen und oralen Therapiegruppe, schwerwiegende Ausprägungsgrade traten insgesamt bei 18% der FG auf (siehe Tab. 9).

Ein weiterer klinischer Verlaufparameter der vorliegenden Patientenpopulation stellt die Notwendigkeit einer Atemunterstützung während des klinischen Aufenthaltes dar (siehe Tab. 9). Unter Berücksichtigung der differierenden Reifealter zwischen den FG der intravenösen und oralen Interventionsgruppe ist ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Dauer einer maschinellen Beatmung sowie der Dauer des zusätzlichen Sauerstoffbedarfs von mehr als 21% nicht verwunderlich. Bei alleiniger Betrachtung der Therapieversager beider Ibuprofengruppen verglichen zu den jeweiligen FG mit medikamentösem Therapieerfolg lässt sich ebenso ein längeres Fortbestehen der erforderlichen Atemunterstützung in den Kohorten mit sekundär chirurgischer Ductusligatur feststellen (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Daten zum klinischen Verlauf der Studienpopulation mit hsPDA.

Parameter	Ibu i.v.			Ibu oral			Ibu gesamt (n=162)
	i.v.	i.v. + Lig.	gesamt	oral	oral + Lig.	gesamt	
	(n=35)	(n=50)	(n=85)	(n=43)	(n=34)	(n=77)	
Lungenreifeinduktion							
keine/ unvollständig	13 (37,1%)	19 (38%)	32 (37,6%)	15 (34,9)	10 (29,4%)	25 (32,5%)	57 (35,2%)
vollständig	22 (62,9%)	31 (62%)	53 (62,4%)	28 (65,1%)	24 (70,6%)	52 (67,5%)	105 (64,8%)
Surfactant							
≤1 Gabe	18 (51,4%)	17 (34%)	35 (41,2%)	24 (55,8%)	15 (44,1%)	39 (50,6%)	73 (45,1%)
≥2 Gaben	17 (48,6%)	33 (66%)	50 (58,8%)	19 (44,2%)	19 (55,9%)	38 (49,4%)	89 (54,9%)
RDS							
≤ Grad 2	19 (54,3%)	18 (36%)	37 (43,5%)	22 (51,2%)	14 (41,2%)	36 (46,7%)	73 (45,1%)
≥ Grad 3	16 (45,7%)	32 (64%)	48 (56,5%)	21 (48,8%)	20 (58,8%)	41 (53,2%)	89 (54,9%)
BPD							
0	22 (62,9%)	25 (50%)	47 (55,3%)	37 (86%)	16 (47,1%)	53 (68,8%)	100 (61,7%)
moderat	5 (14,3%)	12 (24%)	17 (20%)	1 (2,3%)	7 (20,6%)	8 (10,4%)	25 (15,4%)
schwer	3 (8,6%)	13 (26%)	16 (18,8%)	3 (7%)	11 (32,3%)	14 (18,2%)	30 (18,5%)
Atemtherapie							
Maschinelle Beatmung	32 (91,4%)	50 (100%)	82* (96,5%)	29 (67,4%)	34 (100%)	63* (81,8%)	145 (89,5%)
CPAP	32 (91,4%)	49 (98%)	81 (95,3%)	42 (97,7%)	34 (100%)	76 (98,7%)	157 (96,9%)
O ₂ ≥21%	35 (100%)	50 (100%)	85 (100%)	43 (100%)	34 (100%)	77 (100%)	162 (100%)
O ₂ ≥30%	27 (77,1%)	44 (88%)	71 (83,5%)	25 (58,1%)	29 (85,3%)	54 (70,1%)	125 (77,2%)
Atemtherapietage [d]							
Maschinelle Beatmung	12 (6-23)	28 (21-40)	23* (12-31)	2 (0-9)	21 (7-43)	7* (2-27)	19 (4-31)
CPAP	21 (9-35)	22 (19-33)	22 (16-33)	26 (11-37)	32 (18-45)	28 (12-40)	25 (15-36)
O ₂ ≥21%	42 (27-64)	78 (60-90)	67* (42-86)	40 (10-56)	73 (63-89)	56* (30-76)	62 (35-80)
O ₂ ≥30%	49 (30-70)	88 (68-98)	73 (51-96)	47 (33-61)	77 (66-109)	66 (47-85)	71 (51-91)

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte als Median (Quartile) oder absolute Zahl (Prozent) angegeben. Ibu: Ibuprofen, i.v.: intravenös, Lig.: chirurgische Ligatur, RDS: Atemnotsyndrom, BPD: Bronchopulmonale Dysplasie, CPAP: continuous positive airway pressure, O₂: Sauerstoffbedarf, d: Tage. *: statistische Signifikanz bei p<0,05 für den Vergleich der Gesamtpopulation von Ibu i.v. zu Ibu oral. (n=162)

4.2.4 Outcome und Komplikationen

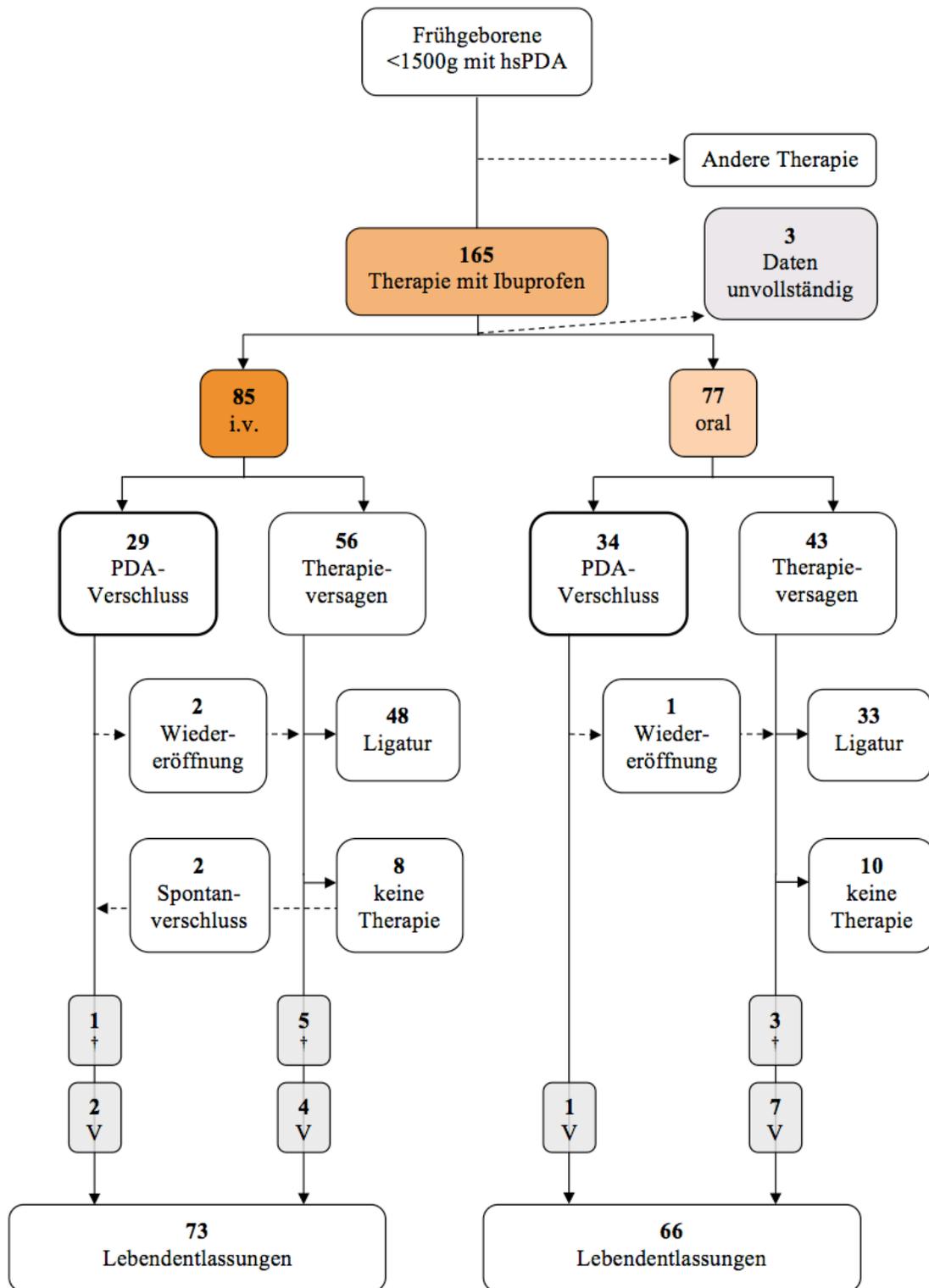


Abb. 8: Flowchart zum Therapieoutcome der FG dieser Arbeit.

hsPDA: hämodynamisch signifikanter persistierender Ductus arteriosus, i.v.: intravenös, V: Verlegung, † Tod. (n=165)

Das Hauptergebnis und damit der wichtigste Parameter zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden retrospektiven Datenerhebung ist die Erfolgsrate der intravenösen vs. oralen Ibuprofentherapie bei FG mit hsPDA im vorgegebenen Studienzeitraum. Hierbei zeigte sich die Ductusverschlussrate statistisch nicht signifikant besser (44% vs. 34%) in der oral therapierten Patientengruppe (siehe Tab. 10). Als weitere Outcomeparameter wurden neben der jeweiligen PDA-Dauer auch die klinische Aufenthaltsdauer der FG, die Anzahl der lebend entlassenen Kinder sowie die neonatale Mortalitätsrate eruiert. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist, dass sich zum Entlassungszeitpunkt bei 22% bezogen auf die Gesamtkohorte weiterhin ein PDA nachweisen ließ, welcher sogar bei 7% dieser FG als hämodynamisch relevant eingestuft wurde (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Therapieoutcome der FG mit hsPDA dieser Studie.

Parameter	Ibu i.v.			Ibu oral			Ibu gesamt (n=162)
	i.v.	i.v. + Lig.	gesamt	oral	oral + Lig.	gesamt	
	(n=35)	(n=50)	(n=85)	(n=43)	(n=34)	(n=77)	
PDA-Dauer [d]	21 [°] (11-39)	21 (16-26)	21* (15-29)	44 [°] (17-72)	27,5 (19-41)	32* (19-63)	23 (16-47)
PDA-Verschluss (durch Ibuprofen)	27 (77,1%)	2 (4%)	29 (34,1%)	33 (76,7%)	1 (2,9%)	34 (44,2%)	63 (38,9%)
PDA-Wieder-/ Weitereröffnung	13 [#] (37,1%)	36 [#] (72%)	49 (57,6%)	10 [#] (23,3%)	22 [#] (64,7%)	32 (41,6%)	81 (50%)
Klinische Aufenthaltsdauer [d]	77 [#] (59-96)	108 [#] (98-120)	99* (83-113)	74 [#] (60-85)	96 [#] (86-116)	83* (72-102)	91 (74-108)
Verlegung	4 (11,4%)	2 (4%)	6 (7,1%)	3 (7%)	5 (14,7%)	8 (10,4%)	14 (8,6%)
Entlassung	27 (77,1%)	46 (92%)	73 (85,9%)	38 (88,4%)	28 (82,3%)	66 (85,7%)	139 (85,8%)
Verlegung/ Entlassung							
mit PDA	13 (37,1%)	0 (0%)	13* (15,3%)	19 (44,2%)	3 (8,8%)	22* (28,6%)	35 (21,6%)
mit hsPDA	4 (11,4%)	0 (0%)	4 (4,8%)	6 (13,9%)	1 (2,9%)	7 (9,1%)	11 (6,8%)
Tod							
vor Entlassung	4 (11,4%)	2 (4%)	6 (7,1%)	2 (4,6%)	1 (2,9%)	3 (3,9%)	9 (5,6%)
nach Entlassung	0 (0%)	1 (2%)	1 (1,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte als Median (Quartile) oder absolute Zahl (Prozent) angegeben. Ibu: Ibuprofen, i.v.: intravenös, Lig.: chirurgische Ligatur, PDA: persistierender Ductus arteriosus, hsPDA: hämodynamisch signifikanter PDA. *: statistische Signifikanz bei $p < 0,05$ für den Vergleich der Gesamtpopulation von Ibu i.v. zu Ibu oral; °: statistische Signifikanz bei $p < 0,05$ für den Vergleich von FG mit Ibu i.v. zu Ibu oral; #: statistische Signifikanz bei $p < 0,05$ für den Vergleich von nicht-ligierten FG zu ligierten FG innerhalb der jeweiligen Ibuprofengruppe. (n=162)

Tab. 11: Neurologisches Outcome der FG mit hsPDA dieser Studie.

Parameter	Ibu i.v.			Ibu oral			Ibu gesamt
	i.v.	i.v. + Lig.	gesamt	oral	oral + Lig.	gesamt	
	(n=35)	(n=50)	(n=85)	(n=43)	(n=34)	(n=77)	(n=162)
IVH-Prophylaxe (mit Indometacin)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,3%)	1 (2,9%)	2 (2,6%)	2 (1,2%)
IVH							
≤ Grad 2	5 (14,3%)	8 (16%)	13 (15,3%)	4 (9,3%)	4 (11,8%)	8 (10,4%)	21 (13%)
≥ Grad 3	6 (17,1%)	2 (4%)	8 (9,4%)	2 (4,6%)	5 (14,7%)	7 (9,1%)	15 (9,3%)
PVL	0 (0%)	1 (2%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,9%)	1 (1,3%)	2 (1,2%)
Mikrozephalus	0 (0%)	4 (8%)	4 (4,7%)	2 (4,6%)	0 (0%)	2 (2,6%)	6 (3,7%)
Hydrozephalus	3 (8,6%)	1 (2%)	4 (4,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,4%)
Ventrikulomegalie	5 (14,3%)	4 (8%)	9 (19,6%)	2 (4,6%)	4 (11,8%)	6 (7,8%)	15 (9,3%)
ROP							
≤ Grad 2	15 (42,9%)	16 (32%)	31 (36,5%)	16 (37,2%)	10 (29,4%)	26 (33,8%)	57 (35,2%)
≥ Grad 3	4 (11,4%)	25 (50%)	29 (34,1%)	3 (7%)	12 (35,3%)	15 (19,5%)	44 (27,2%)
Therapiebedarf	4 (11,4%)	19 (38%)	23* (27,1%)	2 (4,6%)	5 (14,7%)	7* (9,1%)	30 (18,5%)
Hörstörung							
unilateral	1 (2,9%)	5 (10%)	6 (7,1%)	1 (2,3%)	0 (5%)	1 (1,3%)	7 (4,3%)
bilateral	2 (5,7%)	5 (10%)	7 (8,2%)	2 (4,6%)	2 (5,9%)	4 (5,2%)	11 (6,8%)

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte als absolute Zahl (Prozent) angegeben.

Ibu: Ibuprofen, i.v.: intravenös, Lig.: chirurgische Ligatur, IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie, PVL: periventrikuläre Leukomalazie, ROP: Retinopathie des Frühgeborenen. *: statistische Signifikanz bei $p < 0,05$ für den Vergleich der Gesamtpopulation von Ibu i.v. zu Ibu oral. (n=162)

Die Erfassung von Daten zum entwicklungsneurologischen Langzeitoutcome war nicht Bestandteil dieser Arbeit. Ergebnisse zu zerebralen und ophthalmologischen Folgeerkrankungen während des klinischen Aufenthaltes der FG dieser Studienpopulation werden in Tabelle 11 vorgestellt.

Die Auswertung der Erkrankung ROP lässt erkennen, dass im Untersuchungszeitraum ein beidseitiger Therapiebedarf bei 29 FG bestand und lediglich bei einem Patienten eine einseitig behandlungsbedürftige Retinopathie auftrat. Bei Betrachtung der einzelnen Therapiegruppen fällt zudem auf, dass die intravenös behandelten FG statistisch signifikant häufiger eine

therapiebedürftige ROP zeigten. Bezüglich des Auftretens einer IVH bestand nur ein geringfügiger Unterschied zwischen beiden Ibuprofengruppen, wobei überwiegend milde Blutungen im Gesamtkollektiv diagnostiziert wurden. Bei insgesamt sieben Kindern konnte ein direkter zeitlicher Zusammenhang mit der Ibuprofengabe hergestellt werden, unterdessen die zerebrale Blutung bei fünf dieser FG unmittelbar am gleichen oder darauffolgenden Therapietag diagnostiziert wurde, in einem Fall nach 48 h und bei einem weiteren Patienten am dritten Tag. Die IVH ist als schwere Komplikation mit teilweise irreversiblen Folgen und eingeschränkter Prognose beim FG zu erachten und kann einen nachteiligen Einfluss auf das neurologische Langzeitoutcome ausüben [1].

Zur Erfassung weiterer sekundär klinischer Outcomeparameter im Patientenkollektiv gehörte die Diagnostik begleitender Komplikationen wie beispielsweise pulmonaler, gastrointestinaler oder renaler Erkrankungen ebenso wie hämatologischer und metabolischer Funktionsstörungen beim FG. Die Ergebnisse dieser Datenauswertung werden in der nachfolgenden Tabelle 12 zusammengefasst. Dem klinischen Auftreten der Komplikationen wurde ein direkter Zusammenhang mit der durchgeführten Ibuprofentherapie zugesprochen, sofern diese zeitlich und kausal auf die jeweilige medikamentöse Intervention zurückzuführen war. Hierzu zählten in dieser Studienpopulation:

- Infektion/ Sepsis (mit PDA-Wiedereröffnung)
- GI-Komplikationen: NEC und/ oder GI-Perforation
- Nierenversagen
- Blutungen: IVH oder Pulmonale Hämorrhagie
- Gerinnungsstörungen: Thrombozytopenie $\leq 50.000/\mu\text{l}$ und/ oder DIC

Die Anzahl der FG mit mehr als einer Komplikation im klinischen Verlauf innerhalb der intravenösen oder oralen Interventionsgruppe kann ebenso der Tabelle 12 entnommen werden. In Abhängigkeit von der Schwere der Ibuprofen-assoziierten Erkrankungen wurde das medikamentöse Therapieregime beim Ductusverschluss der FG täglich evaluiert und bei Bedarf klinisch angepasst um einem erhöhtem Komplikationsrisiko entgegenzuwirken.

Bei Zusammenschau der Ergebnisse zum neurologischen Outcome und den klinischen Komplikationen der FG mit hSPDA wird ersichtlich, dass insgesamt niedrige Inzidenzen von $\leq 10\%$ für das Auftreten von NEC, PVL, pulmonaler und GI-Blutungen, renaler Komplikationen aber auch des Mikro- oder Hydrozephalus sowie einer Ventrikulomegalie in beiden Interventionsgruppen festzustellen waren. Mit Ausnahme der PVL waren dezent höhere Inzidenzen bei den FG mit intravenöser Ibuprofentherapie zu verzeichnen (siehe Tab. 11 und Tab. 12).

Tab. 12: Klinische Komplikationen der Studienpopulation.

Parameter	Ibu i.v.			Ibu oral			Ibu gesamt (n=162)
	i.v.	i.v. + Lig.	gesamt	oral	oral + Lig.	gesamt	
	(n=35)	(n=50)	(n=85)	(n=43)	(n=34)	(n=77)	
max. Bilirubin [mg/dl]	7,4 (5,8-9,0)	6,3 (5,6-7,3)	6,4* (5,7-7,9)	7,9 (6,3-10,5)	6,9 (6,1-8,2)	7,2* (7,9-6,9)	6,8 (5,8-8,4)
Fototherapie [h]	36,5 (20,3-59,3)	32,5 (15-54,5)	34 (20-55,5)	43,5 (28,5-69)	35 (24,5-71)	39 (24,5-70,5)	35,3 (23,5-64)
IVH unter Ibu-Therapie	4 (11,4%)	1 (2%)	5 (5,9%)	0 (0%)	2 (5,9%)	2 (2,6%)	7 (4,3%)
Pulmonale Hämorrhagie	1 (2,9%)	2 (4%)	3 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1,8%)
NEC							
≤ Grad 2	0 (0%)	2 (4%)	2 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,2%)
≥ Grad 3	1 (2,9%)	2 (4%)	3 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1,8%)
GI-Perforation	2 (5,7%)	5 (10%)	7 (8,2%)	0 (0%)	1 (2,9%)	1 (1,3%)	8 (4,9%)
Nierenversagen	4 (11,4%)	1 (2%)	5 (5,9%)	1 (2,3%)	9 (26,5%)	10 (13%)	15 (9,3%)
Infektion/ Sepsis	25 (71,4%)	44 (88%)	69* (81,2%)	19 (44,2%)	26 (76,5%)	45* (58,4%)	114 (70,4%)
PDA-Wiedereröffnung (durch Infektion/ Sepsis)	6 (17,1%)	14 (28%)	20* (23,5%)	1 (2,3%)	6 (17,6%)	7* (9,1%)	27 (16,7%)
Thrombozytopenie							
≤100.000/μl	8 (22,9%)	14 (28%)	22* (25,9%)	2 (4,6%)	4 (11,8%)	6* (7,8%)	28 (17,3%)
≤50.000/μl	4 (11,4%)	8 (16%)	12* (14,1%)	0 (0%)	2 (5,9%)	2* (2,6%)	14 (8,6%)
DIC	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (1,2%)	1 (2,3%)	2 (5,9%)	3 (3,9%)	4 (2,5%)
Komplikation (Anzahl)							
1	8 (22,9%)	13 (26%)	21 (24,7%)	5 (11,6%)	9 (26,5%)	14 (18,2%)	35 (21,6%)
2	3 (8,6%)	10 (20%)	13* (15,3%)	1 (2,3%)	2 (5,9%)	3* (3,9%)	16 (9,9%)
3	1 (2,9%)	2 (4%)	3 (3,5%)	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (1,3%)	4 (2,5%)
4	0 (0%)	1 (2%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,9%)	1 (1,3%)	2 (1,2%)
>5	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte als Median (Quartile) oder absolute Zahl (Prozent) angegeben. Ibu: Ibuprofen, i.v.: intravenös, Lig.: chirurgische Ligatur, h: Stunde, IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie, NEC: nekrotisierende Enterokolitis, GI: gastrointestinal, PDA: persistierender Ductus arteriosus, DIC: disseminierte intravasale Gerinnung. *: statistische Signifikanz bei $p < 0,05$ für den Vergleich der Gesamtpopulation von Ibu i.v. zu Ibu oral. (n=162)

Bezüglich des maximalen Gesamtbilirubinwertes lassen sich in der oralen Therapiegruppe statistisch signifikant höhere Serumspiegel (7,2 mg/dl vs. 6,4 mg/dl; $p < 0,05$) feststellen (siehe Tab. 12). Zur Beurteilung des möglichen Einflusses der Ibuprofentherapie beim FG auf seinen Bilirubinstoffwechsel ist es erforderlich, den zeitlichen Zusammenhang zwischen der medikamentöser Intervention und dem Auftreten des NG-Ikterus zu betrachten, um mögliche Überschneidungen genauer analysieren zu können. In der Gesamtkohorte wurde die Hyperbilirubinämie bei insgesamt 43 FG bis zum dritten LT diagnostiziert, bei 70 Patienten zwischen dem vierten und siebten LT; nur 24 zeigten eine pathologische Erhöhung des Bilirubinwertes vom achten bis zum zehnten LT und 16 FG waren noch nach dem zehnten LT betroffen. Bei Betrachtung des Zeitpunktes des laborchemisch maximalen Serumbilirubins in Bezug zum Therapiestart mit Ibuprofen fiel auf, dass eine Hyperbilirubinämie bei 115 Kindern zeitlich vor der Intervention auftrat, lediglich bei 25 FG innerhalb von sieben Tagen nach Therapiebeginn und 13 Patienten diese erst über sieben Tage nach der ersten Ibuprofengabe entwickelten. Eine Fototherapie wurde im Gesamtkollektiv über insgesamt 35 h durchgeführt, eine Blutaustauschtransfusion wurde bei keinem der FG erforderlich.

Besonderer Erwähnung bedarf die vollständige klinische Abwesenheit der NEC, pulmonaler Blutungen sowie des Hydrozephalus im gesamten Studienzeitraum bei den Patienten mit oraler Ibuprofentherapie (siehe Tab. 11 und 12).

Hinsichtlich des Parameters Nierenversagen mit Erhöhung der Kreatininkonzentration $\geq 1,5$ mg/dl im Serum sowie Oligurie infolge einer Diurese ≤ 1 ml/kg/h innerhalb von zwölf h hingegen wurde ein schlechteres Outcome in der oralen Ibuprofengruppe ermittelt; die Inzidenz lag bei 13% verglichen mit nur 6% in der intravenös therapierten Patientenpopulation (siehe Tab. 12). In direktem Bezug auf die medikamentöse Ductustherapie fiel jedoch auf, dass ein Nierenversagen lediglich bei zwei FG direkt während des Ibuprofenzyklus aufgetreten ist, in einem weiteren Fall drei Tage nach Abschluss der intravenösen Ibuprofengabe. Bei allen anderen Kindern ist kein Zusammenhang mit der durchgeführten Intervention gegeben.

Bezüglich der hämatologischen Komorbiditätsfaktoren stellten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den FG beider Untersuchungsgruppen dar. Klinische Hinweise für eine Infektion/ Sepsis konnten sich in Form einer Trinkschwäche, einer Brady- bzw. Tachykardie (Herzfrequenz < 100 / min bzw. ≥ 200 / min), sowie respiratorischen Symptomen wie Zyanose oder dem Auftreten von Apnoen mit der Notwendigkeit einer Intensivierung der Atemunterstützung bis hin zur Reintubation mit maschineller Beatmung zeigen. Dabei erfolgte der laborchemische

Nachweis anhand einer pathologischen Erhöhung von Entzündungswerten wie dem Interleukin-6 (IL-6) bzw. dem C-reaktiven Protein (CrP) oder einer vermehrten/ verminderten Leukozytenzahl im Blut. Seltener ging die systemische Infektion auch mit einer Linksverschiebung im Differenzialblutbild einher. Als Beweis galt ein bakterielles Wachstum in der Blutkultur innerhalb von sieben Tagen nach kultureller Bebrütung. Bezogen auf das Patientenkollektiv dieser Arbeit zeigte sich eine Infektion bei den FG mit intravenöser Ibuprofentherapie häufiger verglichen zur oralen Interventionsgruppe (81% vs. 58%) (siehe Tab. 12). In diesem Zusammenhang sollte die Infekt-assoziierte Wiedereröffnungsrate eines bereits verschlossenen oder hämodynamisch als nicht mehr relevant beurteiltem PDA beim FG nach Ibuprofentherapie erwähnt werden. Da bei einer Infektion proinflammatorische PG ausgeschüttet werden und diese eine vasodilatatorische Wirkung auf das ductale Gewebe ausüben, könnte dies im Rahmen einer Infektion zur Größenprogredienz eines Ductus bis hin zum hsPDA beim FG führen [1]. Eine solche Beeinträchtigung des Behandlungserfolges nach Ibuprofentherapie lässt sich im vorliegenden Patientenkollektiv bei 23% der intravenös vs. 9% der oral behandelten FG beobachten (siehe Tab. 12).

Mit einer Infektion einhergehend kann es pathophysiologisch ebenfalls zu Veränderungen der Blutgerinnung, wie dem Auftreten einer Thrombozytopenie kommen [65,66]. Den Thrombozyten wird infolge ihrer Aggregation im Ductuslumen und dem dadurch bedingten Gewebeumbau bis zum definitiven Obliterieren eine wichtige Rolle beim postnatalen PDA-Verschluss zugeschrieben [27]. Die Inzidenz der Thrombozytopenie $\leq 100.000/\mu\text{l}$ eingeschlossen derjenigen FG mit bedrohlichem Abfall der Blutplättchen auf $\leq 50.000/\mu\text{l}$ betrug in der Gesamtpopulation 26% (siehe Tab. 12). Bei Berechnung der Rate in Bezug auf die Patienten mit parallel vorliegender klinischer Infektion betrug diese allerdings 37%. Informationen zu weiteren Ursachen einer Thrombozytopenie beim FG wie beispielsweise immunologische Erkrankungen waren bei keinem Fall retrospektiv aus der Patientenakte ersichtlich.

Im Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde ein frühzeitiges Abbrechen der medikamentösen Ductustherapie mit Ibuprofen infolge des Auftretens schwerwiegender Komplikationen bei insgesamt 16 Kindern erforderlich, die sekundär chirurgische Ductusligatur erfolgte dabei bei 10 FG, weitere vier Verläufe waren fulminant mit letalem Ausgang.

4.2.5 Todesursachen

Neben diversen Komplikationen mit protrahiertem oder schwerwiegendem Verlauf können verschiedene Komorbiditäten das Mortalitätsrisiko der FG maßgeblich steigern. Letale Ausgänge ließen sich im Untersuchungszeitraum bei insgesamt zehn FG der Gesamtkohorte feststellen. Übereinstimmend mit der insgesamt geringeren Komplikationsrate zugunsten der oralen Ibuprofen-Gruppe sind ebenso auch weniger Todesfälle (3 vs. 7) verglichen zu den intravenös therapierten FG aufgetreten (siehe Tab. 10 und Tab. 13).

Tab. 13: Klinische Daten der FG mit letalem Ausgang dieser Studie.

Patient *	GA [SSW]	GG [g]	CRIB- Score	Ibu [LT]	† [LT]	† Ursache	Ibu	PDA bei †
1 *2009	26,3	461	13	18-20	159	schwere rezidivierende Pneumonien Z.n. zweimaliger Reanimation	i.v. + Lig.	nein
2 *2010	25	310	16	21-23	31	NEC mit septischem Schock und Multiorganversagen	i.v.	nein
3 *2011	25,4	574	15	9-11, 12-14	107	SIDS 11 Tage nach Entlassung	i.v. + Lig.	nein
4 *2011	27,2	1030	9	4-6, 7-9	83	isolierte kongenitale Angiektasie mit Multiorganversagen bei pulmonaler Globalinsuffizienz	i.v. + Lig.	nein
5 *2012	26,6	1006	10	7-9, 11-13	33	schwere ZNS-Gründerkrankung mit pontozerebellärer Hypoplasie	oral	ja
6 *2012	29,2	526	8	14-16	21	<i>septischer Schock mit Multiorganversagen</i>	i.v.	ja
7 *2012	26	940	11	12-14, 15-17	19	<i>Sepsis mit toxischem Schocksyndrom</i>	oral	ja
8 *2012	23,3	383	16	7-9, 10	12	<i>GI-Perforation, Thrombozytopenie, therapierefraktäre hämodynamische Instabilität (postoperativ)</i>	i.v.	ja
9 *2012	23,3	420	18	7-9	168	respiratorische Insuffizienz mit Rechtsherzversagen bei pulmonaler Hypertonie und schwerer BPD	i.v. + oral + Lig.	nein
10 *2012	23,3	730	14	5-7	12	<i>fulminante Sepsis mit kritischer abdomineller Beteiligung</i>	i.v.	ja
gesamt	25,7 (25,7 - 26,7)	410,7 (550 - 956,5)	13,5 (9,7 - 16)	12 (7 - 17,5)	32 (17- 112)			

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte als Median (Quartile) angegeben.

GA: Gestationsalter, GG: Geburtsgewicht, SSW: Schwangerschaftswoche, CRIB: clinical risk index for babies, Ibu: Ibuprofen, Lig.: chirurgische Ligatur, LT: Lebensstag, Z.n.: Zustand nach, NEC: nekrotisierende Enterokolitis, SIDS: plötzlicher Kindstod, ZNS: zentrales Nervensystem, GI: gastrointestinal, OP: Operation, BPD: Bronchopulmonale Dysplasie, *: Geburtsjahr, †: Tod. (n=10)

Zur häufigsten Todesursache im klinischen Verlauf der FG dieser Arbeit zählte die lebensbedrohliche Sepsis, die mit einer weiteren Beeinträchtigungen der Blutgerinnung sowie organischen Blutungen bis hin zur Verbrauchskoagulopathie mit Schock einhergehen konnte (siehe Tab. 13). Die Letalitätsrate der DIC betrug sowohl im intravenösen als auch oralen Patientenkollektiv 100%. Ebenso ließen sich die NEC und FIP als Todesursachen identifizieren. Als weiterer Grund für den Tod eines FG wäre das primär palliative Vorgehen in Konsens mit den Kindeseltern infolge einer schweren kongenitalen Grunderkrankung zu benennen. In einem anderen Fall das Auftreten schwerster klinischer Komplikationen mit therapierefraktärem Verlauf und infauster Prognose. Von den verstorbenen FG ist eines der intravenösen Ibuprofengruppe infolge des plötzlichen Kindstodes (SIDS) nach Entlassung zu beklagen, alle anderen während des klinischen Aufenthaltes in der Charité.

Die Betrachtung der Ergebnisse dieser verstorbenen FG im Studienzeitraum lassen in vier Fällen (siehe Tab. 13 *kursiv*) eine zeitlich enge Beziehung von zwei bis fünf Tagen zwischen der medikamentösen Ductustherapie und dem Todestag erkennen. Bei zwei dieser Kinder musste auf die Fortführung der therapeutischen Ibuprofengabe trotz weiterhin bestehendem hsPDA aufgrund eines Nierenversagens (siehe Tab. 13 *Patient 6*) sowie einer DIC im septischen Schock (siehe Tab. 13 *Patient 7*) verzichtet werden. In einem weiteren Fall musste die medikamentöse Ductusintervention wegen einer aggravierten abdominellen Symptomatik während des zweiten Ibuprofenzyklus nach der ersten intravenösen Gabe vorzeitig abgebrochen werden (siehe Tab. 13 *Patient 8*). Bei einem FG ließ sich retrospektiv kein kausaler Zusammenhang zwischen der durchgeführten Ibuprofentherapie und dem fünf Tage späteren letalen Ausgang eruieren (siehe Tab. 13 *Patient 10*).

Bei Bewertung der Mortalitätsrate sollte bedacht werden, dass in dieser durch ausgeprägte Unreife bei extremer Frühgeburtlichkeit gekennzeichneten Patientengruppe letale Ausgänge in der Regel multifaktoriell bedingt sind.

4.3 Therapieversager der Ibuprofentherapie

4.3.1 Sekundäre chirurgische Ductusligatur

Die Betrachtung verschiedener peri- und postnataler klinischer Komplikationen ermöglicht eine Identifizierung potenzieller Risikofaktoren, die einen negativen Einfluss auf den Verschluss eines

hsPDA mit intravenösem oder oralem Ibuprofen beim FG ausüben. Führende Gründe für ein Beenden der medikamentösen Therapie und Entschluss zur Ductusligatur waren eine bestehende respiratorische Insuffizienz mit anhaltender maschineller Beatmung, ein steigender Sauerstoffbedarf oder die Entwicklung einer BPD sowie eine pulmonale Hypertension bei FG in beiden Interventionskohorten. Die Indikation für eine sekundär chirurgische Therapie zum definitiven Verschluss der persistierenden Shuntverbindung wurde jeweils kritisch geprüft und in Abhängigkeit des echokardiographischen PDA-Befundes sowie dem klinischen Zustand des jeweiligen Patienten mittels Ductusligatur durchgeführt. Keine Indikation zur chirurgischen Therapie bestand bei FG mit offenem PDA und nur geringfügigem oder keinem Shunrückfluss über den Ductus ohne dass dieser hämodynamisch relevant eingestuft wurde; dann erfolgten engmaschige echokardiographische Verlaufskontrollen.

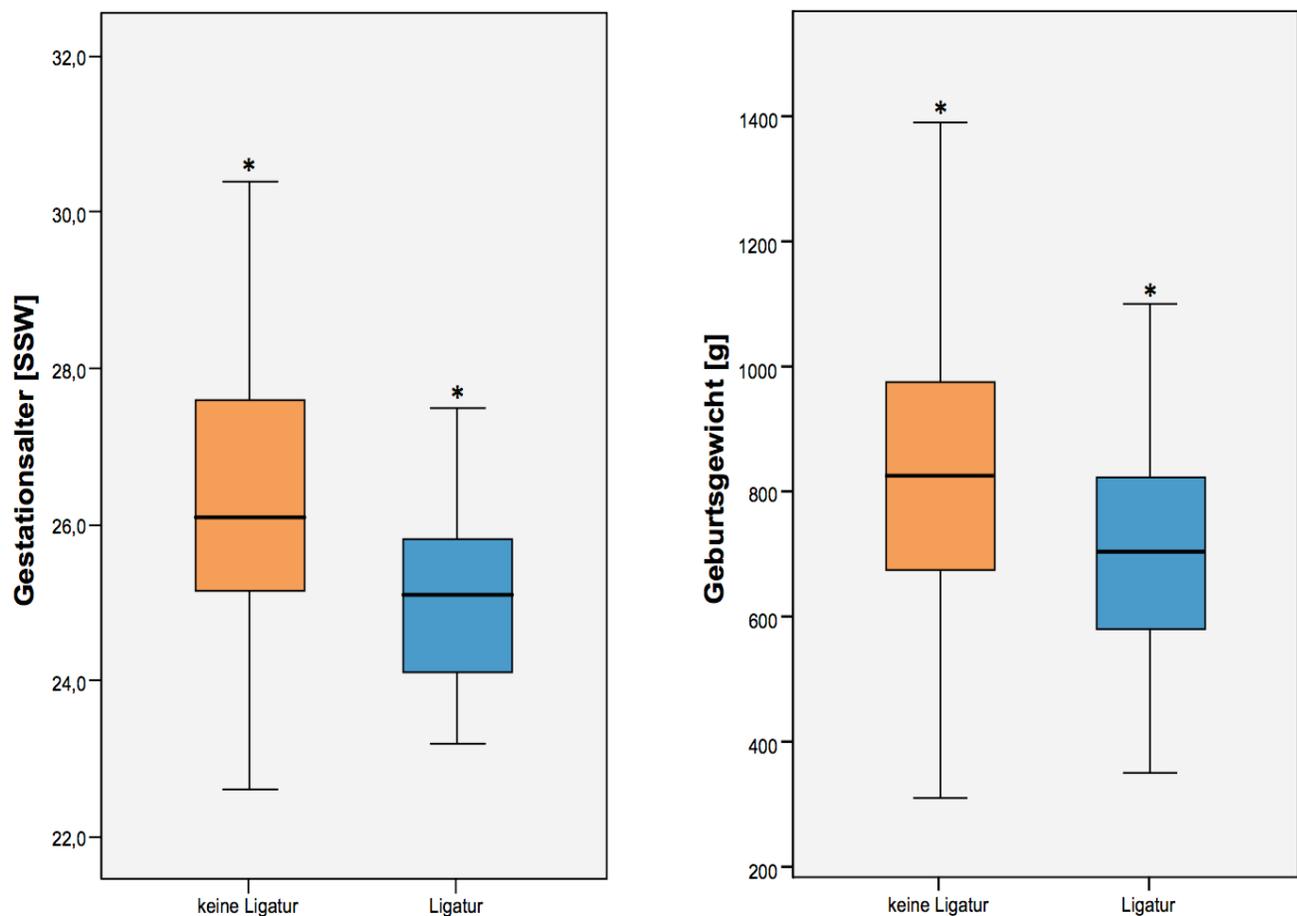


Abb. 9: Klinische Ausgangsparameter der FG mit vs. ohne Ductusligatur.

SSW: Schwangerschaftswoche. *: statistische Signifikanz bei $p < 0,05$ für den Vergleich der Gesamtpopulation von nicht-ligierten FG zu ligierten FG. (n=162)

Auf die vorliegende Gesamtpopulation bezogen verteilen sich die operierten FG wie folgt auf beide Interventionsgruppen: 59% der initial mit intravenösem und 44% der mit oralem Ibuprofen behandelten Patienten erhielten nach Identifizierung als Therapieversager eine sekundär chirurgische Ligatur ihres hsPDAs. Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation im Untersuchungszeitraum waren darunter zahlreich Mehrlinge vertreten: 29 Zwillinge, vier Drillinge und drei der Vierlinge. Die operative Ductustherapie wurde in der intravenösen Interventionsgruppe im Median am 21. LT durchgeführt verglichen zum 28. LT bei oral therapierten FG (siehe Tab. 14).

4.3.2 Komplikationen des operativen Ductusverschlusses

Im Studienzeitraum traten Ligatur-bedingte Komplikationen infolge einer sekundär operativen Ductustherapie in der Gesamtpopulation bei 30% der FG auf (siehe Tab. 14).

Tab. 14: Komplikationen der sekundär chirurgischen Ligatur von Therapieversagern dieser Studie.

Parameter	Ibu gesamt + Ligatur	Ibu i.v. + Ligatur	Ibu oral + Ligatur
	(n=84)	(n=50)	(n=34)
Ligatur am LT	22 (17-31)	21* (16-26)	28* (19-40)
postoperative Komplikationen	25 (29,8%)	15 (30%)	10 (29,4%)
Nervenparalyse/ Stimmbandparese	15 (17,9%)	12 (24%)	3 (8,8%)
respiratorische Verschlechterung	2 (2,4%)	2 (4%)	0 (0%)
Pneumothorax	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,9%)
Pleuraerguss	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,9%)
Pneumonie	2 (2,4%)	0 (0%)	2 (5,9%)
tracheale Granulombildung	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,9%)
Nahtabszess	2 (2,4%)	1 (2%)	1 (2,9%)
Okkluderdislokation (bei interventioneller Verschlussmethode)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,9%)

Sofern nicht anders gekennzeichnet sind die Werte als Median (Quartile) oder absolute Zahl (Prozent) angegeben. Ibu: Ibuprofen, i.v.: intravenös, LT: Lebenstag. *: statistische Signifikanz bei $p < 0,05$ für den Vergleich von Ibu i.v. + Ligatur zu Ibu oral + Ligatur. (n=84)

Vor dem Hintergrund möglicher OP-Risiken und unerwünschter Komplikationen nach einer chirurgischen Intervention beim FG mit hsPDA wurde die Indikation zur operativen Ductusligatur nur bei medikamentösen Therapieversagern als Ultima ratio gestellt.

Hierbei war die Verteilung der erfassten postoperativen Komplikationen im Behandlungszeitraum ausgeglichen zwischen beiden Ibuprofengruppen. Am häufigsten traten Stimm- und Sprachstörungen infolge postoperativer Nervenparalysen der anatomisch zum Operationsgebiet nahe gelegenen Nn. recurrens et phrenicus auf. In der intravenösen Interventionskohorte trat diese in einem Einzelfall parallel zum Nahtabszess auf. Bei einem der zwei FG mit respiratorischer Verschlechterung nach OP trat eine pulmonale Krise bei präoperativ vorbestehender suprasystemischer Hypertonie auf, bei dem anderen Patienten wurde eine Intensivierung der Atemunterstützung bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Sepsis erforderlich. Ein Verweis auf die Tabellen 9 und 12 macht deutlich, dass sich unter den sekundär ligierten Kindern deutlich mehr FG mit schwerer BPD sowie mit Infekt-assoziiierter Wiedereröffnung des DA befanden. Intra- oder postoperative Blutungen und Ligatur-assoziierte Todesfälle waren nicht zu beklagen.

5 DISKUSSION

5.1 Ergebnisse dieser Arbeit

Die vorliegende Promotionsarbeit dient dem Vergleich der Wirksamkeit von intravenösem und oralem Ibuprofen beim Ductusverschluss sehr unreifer und kleiner FG im retrospektiven Studiendesign. Motivation zur Durchführung dieser Arbeit waren die in den Jahren von 2008 bis 2012 erschienenen Veröffentlichungen mehrerer kleiner Studien zum intravenösen vs. oralen Ibuprofeneinsatz bei FG mit hSPDA [1,10-12]. Übereinstimmend hatten diese Studien mit jeweils kleiner Fallzahl (n=64-102) bei FG <1500g mit einem mittleren GA von 29 SSW gezeigt, dass orales Ibuprofen zum Ductusverschluss bei FG geeignet zu sein scheint. Zur Wirksamkeit der oralen Ibuprofentherapie bei deutlich unreiferen und kleineren FG lagen bislang noch keine Ergebnisse von größeren Vergleichskohorten vor. Wir konnten 162 VLBW-FG mit einem medianen GA von 25,4 SSW und einem medianen GG von 755g in unsere retrospektive Analyse einschließen. Ebenso wie die vorangegangenen Studien zeigten die Ergebnisse unserer Studie im betrachteten Untersuchungszeitraum eine vergleichbare Wirksamkeit von intravenösem und oralem Ibuprofen beim PDA-Verschluss von FG, allerdings unter Berücksichtigung eines viel unreiferen Patientenkollektivs. Des Weiteren ließen sich neben einer Reife-assoziierten Therapieerfolgsrate auch Inzidenzen zu Komplikationen erheben, wobei diese erwartungsgemäß ebenfalls mit dem GA und GG korrelierten.

In der vorliegenden Kohorte dieser Arbeit lässt sich eine Geburtsjahres-abhängige Verteilung hinsichtlich der gewählten therapeutischen Intervention mit intravenösem oder oralem Ibuprofen feststellen. Während von 2009-2011 überwiegend intravenöses Ibuprofen zum Einsatz kam, wurden FG der Geburtsjahre 2012 und 2013 bevorzugt mit oralem Ibuprofen behandelt (siehe Tab. 5 und Abb. 6). Dass hausinterne Therapieregime stetig an neueste Studienergebnisse angepasst werden und zu diesem Zeitpunkt verschiedene Studien zum Thema medikamentöse Ductusintervention mit oralem Ibuprofen bei FG veröffentlicht wurden, lässt sich anhand der Studienergebnisse von Erdeve et al. (2012) widerspiegeln. Diese Arbeitsgruppe konnte eine statistisch signifikant bessere PDA-Verschlussrate bei FG nach oraler Therapie bei zugleich günstigerem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zum intravenösen Ibuprofen beobachten [10].

Einen anderen Erklärungsansatz für den Zusammenhang zwischen dem Geburtsjahr und der Interventionsstrategie zur Ductustherapie bei den FG dieser Arbeit könnte die klinische Etablierung der Probiotikagabe zur Prävention einer NEC in den neonatologischen Intensivstationen der Charité im Untersuchungszeitraum liefern. Eine frühzeitige bakterielle Besiedlung des neonatalen Darms könnte die Verträglichkeit per os verabreichter Substanzen beim FG begünstigen, was sowohl den enteralen Nahrungsaufbau beschleunigen, als auch GI-Komplikationen reduzieren würde [67,68].

Bei Betrachtung der klinischen Ausgangsparameter GA und GG ließen sich Unterschiede zwischen beiden Ibuprofengruppen in dieser Studienpopulation darstellen. Hierbei zeigte sich ein signifikant niedrigeres GA und GG in der intravenösen Ibuprofengruppe, was sich ebenso anhand eines höheren CRIB-Scores (13 vs. 11) widerspiegelte (siehe Tab. 6). Statistisch ließ sich der Einfluss dieser inhomogenen Grunddaten auf den Therapieerfolg folgendermaßen analysieren: während durch das GA das Therapieoutcome in beiden Interventionsgruppen signifikant ($p < 0,05$) beeinflusst wurde, traf dies beim GG nur auf die mit oralem Ibuprofen behandelten FG zu ($p < 0,05$). In diesem Zusammenhang konnte die Studiengruppe von Overmeire et al. [36] bereits vor Jahren (2000) feststellen, dass der Parameter GA einen limitierenden Faktor für die Erfolgsrate einer medikamentösen Ductustherapie mit Indometacin bei unreifen FG ≤ 26 SSW darstellte.

Ebenso statistische Unterschiede konnten zwischen beiden Interventionsgruppen dieser Studienpopulation bezogen auf den LT beim Beginn der Ductusintervention aufgezeigt werden. Dabei erfolgte die erste Ibuprofengabe bei oral therapierten FG im Median erst am 11. LT, verglichen zum Start des intravenösen Therapieregimes bereits nach sieben LT (siehe Tab 8). Der spätere Start der medikamentösen Ductustherapie mit oralem Ibuprofen spiegelt auch den insgesamt in der Neonatologie zum Thema Ductusintervention stattfindenden Paradigmenwechsel in den letzten Jahren zu einer „wait-and-see“-Strategie wieder. Der zeitliche Abstand zwischen definitiver echokardiographischer Diagnose eines hsPDA am fünften LT in beiden Interventionsgruppen der vorliegenden Studienpopulation (siehe Tab. 7) und erster Ibuprofengabe ist dabei meist darauf zurückzuführen, dass zugunsten eines erhofften Spontanverschlusses bei klinisch-respiratorischer Stabilität des FG zugewartet wurde oder im Einzelfall eine zeitliche Verzögerung dem Auftreten schwerer Komplikationen im klinischen Verlauf zuzuschreiben war. Es ist anzunehmen, dass sich infolge eines PDA-Verschlusses bzw. bei Verlust seiner hämodynamischen Relevanz die respiratorische Situation eines FG verbessert und dies den klinischen Zustand positiv zu beeinflussen vermag. Um den Einfluss des Therapiestarts auf die Erfolgsrate zu überprüfen, werden

die Ergebnisse der Dissertation von Frau Prühs aus dem Jahre 2014 mit dem Thema „Vergleich der Erfolgsrate der Ductustherapie bei Frühgeborenen <1500g an zwei Perinatalzentren der Charité-Universitätsmedizin Berlin“ [69] mit denen dieser Studie verglichen. Während im Zeitraum zwischen 01/2004 und 12/2008 (n=288) die Diagnosestellung eines hsPDA im Median am vierten LT erfolgte und eine Ibuprofentherapie (n=95) noch am gleichen oder spätestens am darauffolgenden Tag eingeleitet wurde [69], so lag der Therapiebeginn ab 2009 drei Tage nach dem Nachweis eines hsPDAs. Inwiefern sich ein konservatives Vorgehen bzw. der verzögerte Therapiestart nachteilig auf die Ductusverschlussrate der FG ausgewirkt haben könnte, lässt Raum zur Diskussion. Die Gegenüberstellung der Outcomeparameter beider Studien zeigt jedoch, dass beim früheren Start der medikamentösen Ductustherapie auch häufiger Therapieerfolge (58% vs. 39%) bei einer ebenfalls geringeren Ligaturreate (37% vs. 52%) zu verzeichnen waren. Die Inzidenz von Komplikationen sowie die Mortalitätsrate waren jeweils identisch in beiden Studienpopulationen (36% und 6%). In diesem Patientenkollektiv schlägt sich der spätere Start der oralen Ibuprofentherapie auch in einer längeren PDA-Dauer von 32 Tagen vs. 21 Tagen ($p < 0,05$) im Vergleich zu den intravenös therapierten FG nieder (siehe Tab. 8 und Tab. 10). Dies spiegelt sicherlich ebenso die in jüngster Zeit zunehmend abwartende Haltung bei der medikamentösen Ductusintervention wieder. Die Frage zum besten Zeitpunkt für den Beginn einer Therapie mit Ibuprofen beim FG mit echokardiographisch gesichertem hsPDA wird vielfach in der Literatur diskutiert, eine evidenzbasierte Empfehlung ist bisher jedoch nicht zu finden. Diesbezüglich konnte die Studiengruppe von Van der Lugt et al. [8] beobachten, dass die PDA-Verschlußrate nach nur einem durchgeführten intravenösen Ibuprofenzyklus steigt, sofern der Therapiestart beim FG vor dem fünften LT lag. Die Betrachtung pharmakologischer Eigenschaften des Ibuprofens könnte eine Erklärung hierfür liefern: Ibuprofen wird mit Hilfe des Cytochrome P450 (CYP)-Komplexes und insbesondere der Subgruppen CYP 2C9 sowie CYP 2C8 metabolisiert [6,70]. Unabhängig vom GA kommt es bei jedem NG innerhalb der ersten Lebenswoche zum physiologischen Anstieg des Cytochrom-Serumspiegels, der ebenso mit einer Steigerung der Aktivität des CYP-Systems einhergeht [6,71]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass mit steigendem Lebensalter eines NG auch die Metabolisierung des Ibuprofens zunimmt und daher Plasmawirkspiegel mit dem LT bei Beginn der therapeutischen Ibuprofenintervention in Beziehung stehen könnten. Des Weiteren sollten ethnische Aspekte wie Herkunftsland der FG mit therapiepflichtigem PDA nicht unerwähnt bleiben. Interindividuelle Variabilitäten in der Pharmakodynamik und -kinetik könnten ebenso wie

Abweichungen im enteralen Nahrungsaufbau der NG einen Einfluss auf den Erfolg einer medikamentösen Ductustherapie ausüben. Besonderer Berücksichtigung bedarf hierbei die genetische Vielfalt bei der Expression der Cytochrome (insbesondere CYP 2C), wodurch Unterschiede in der Metabolisierung und infolgedessen variable Plasmakonzentrationen des Ibuprofens auftreten können [15,30,35,72].

In Hinblick auf die berechnete Ibuprofendosis fällt bei der Auswertung der Patientendaten dieser Promotionsarbeit auf, dass das bis 2009 gebräuchliche Standarddosisregime mit 10-5-5 mg/kg KG Ibuprofen im Abstand von jeweils 24 h hauptsächlich bei den intravenös therapierten FG zur Anwendung kam. Der Einsatz unterschiedlicher Ibuprofendosen und insbesondere die höhere Einzel- wie auch kumulative Dosis bei oraler Ibuprofengabe (meist 20-10-10 mg/kg KG) erschwert die Gegenüberstellung beider Interventionsgruppen und die Beantwortung der Frage zur Therapieeffektivität. Diesbezüglich konnte bereits 2005 beobachtet werden, dass das bisherige intravenöse Standarddosisregime (10-5-5 mg/kg KG) mit geringerer Wahrscheinlichkeit zum Ductusverschluss bei FG <29 SSW führt als eine höher dosierte Ibuprofentherapie (20-10-10 mg/kg KG) [43]. Im Jahre 2012 wurde die Anwendung von hochdosiertem (20-10-10 mg/kg KG/Tag) vs. standarddosiertem (10-5-5 mg/kg KG/Tag) intravenösen Ibuprofen in einer multizentrisch angelegten, randomisiert kontrollierten Studie der Arbeitsgruppe von Dani et al. [73] bei FG <29 SSW (n=70) genauer untersucht. Hierbei zeigte sich bei früher Ibuprofengabe zwischen der 12. und 24. Lebensstunde eine signifikante Reduktion der Therapieversagerrate nach Anwendung des Hochdosisregimes (14% vs. 37%) [73]. Gegenwärtig gibt es nur eine veröffentlichte Studie der Arbeitsgruppe von Pourarian et al. [74], welche die Effektivität einer hochdosierten oralen Ibuprofentherapie mit dem Standarddosisregime beim Ductusverschluss von FG vergleicht. Erneut konnte eine bessere PDA-Verschlussrate bei höherer Ibuprofendosis festgestellt werden (70% vs. 36,7%), wobei sich die große Spannbreite des GA (<37 SSW) der rekrutierten Patientenpopulation dieser Studie limitierend auf die Interpretation der Ergebnisse auswirkt. Folglich sind in der Zukunft weitere Studien insbesondere auch unter Einschluss von FG mit sehr geringem GA notwendig, um diese Beobachtung zum Dosisregime einer medikamentösen Ductustherapie mit Ibuprofen verifizieren zu können. Es wird spekuliert, dass eine Dosissteigerung des Ibuprofens auf 20-10-10 mg/kg KG bzw. die Verkürzung der Intervalle zwischen den Einzelgaben auf maximal 12 bis 18 h im Standarddosisregime zur Verbesserung der PDA-Verschlussrate beitragen könnten [6].

Auch bezüglich der zu verwendenden Applikationsdauer des Ibuprofens bei FG mit therapiebedürftigem PDA wurden bisher vereinzelte Studien durchgeführt. Beispielsweise diente die Untersuchung der Arbeitsgruppe von Lago et al. (2014) dem Vergleich unterschiedlicher Vorgehensweisen bei der Gabe von intravenösem Ibuprofen im Standarddosisregime (10-5-5 mg/kg KG) bei unreifen FG [6]. Hierbei wurde die bisher übliche intravenöse Kurzinfusion über 15 min einer kontinuierlichen Ibuprofeninfusion über 24 h gegenübergestellt. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Anwendung der intravenösen Dauergabe beim Vorliegen eines PDAs in dieser Patientengruppe effektiver (83,6% vs. 64,3%) ist, da konstante und geringere Serumkonzentrationen statt variabler Spitzenspiegel nach Bolusgabe aufrecht erhalten werden. Darüber hinaus zeigten sich eine verringerte NEC-Inzidenz und weniger Therapieversager (5,5% vs. 19,6%) nach kontinuierlicher Infusion [6].

Die Betrachtung der vorliegenden Patientenunterlagen mit umfassender Analyse der jeweiligen Therapieregime der FG dieser Arbeit macht ersichtlich, nach welchen Kriterien zugunsten einer intravenösen oder oralen Ibuprofentherapie entschieden wurde. Die in die Datenerhebung eingeschlossenen Kinder mit sowohl intravenöser als auch oraler Ibuprofentherapie (n=29) wurden methodisch nach den Kriterien zeitlich erste und/ oder längere Gabe einer der beiden Gruppen zugeordnet (siehe Abb. 4 und Tab. 4). Als führende Gründe für den Wechsel der Applikationsform wurde bei intravenöser Ibuprofentherapie das potenzierte Infektions-/ Sepsisrisiko aufgrund des venösen Zugangsweges kritisch bedacht. Bei Umstellung auf eine orale Gabe wurde das Reifealter und der klinische Verlauf des jeweiligen FG berücksichtigt, da die Verträglichkeit einer oralen Nahrungsmenge von mindestens 5 ml pro Milchmahlzeit als Voraussetzung für eine ausreichende enterale Resorptionsfähigkeit bei oraler Ibuprofentherapie angesehen wurde. Neuere Studienergebnisse zur Pharmakokinetik des Ibuprofens bei NG sprechen für bessere enterale Absorptionsraten sowie höhere Plasmaspitzenpiegel bei einer oralen Applikation [1,10,11,29,30,53]. Die vermutete Überlegenheit des oralen Ibuprofens wurde auch in Hinblick auf hämodynamische Zusammenhänge begründet: Nach enteraler Absorption gelangt das orale Ibuprofen via entero-hepatischem Kreislauf und Portalvene in die Vena cava inferior. In Gegenwart eines persistierenden Foramen ovale beim NG wird es dann bevorzugt in die linke Herzhälfte und nachfolgend in den PDA „geschuntet“, sodass die Ibuprofenkonzentration periductal höher ausfällt, verglichen mit einer intravenösen Ibuprofengabe [75]. Raum zur Diskussion besteht, inwieweit eine bessere Ansprechrate des ductalen Gewebes auf orales Ibuprofen (entsprechend dem

therapeutischen Plasmaspiegel) auf eine verlängerte Halbwertszeit und damit einhergehend auf eine längere Kontaktzeit des Medikamentes im Bereich des Ductus zurückzuführen ist. An den Standorten der neonatologischen Kliniken der Charité (Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte) stellte die Verfügbarkeit der beiden Ibuprofenpräparate während des gesamten Untersuchungszeitraumes keinen limitierenden Faktor dar, sodass die angewendete Therapiestrategie schlussendlich als „individuelle Einzelfallentscheidung“ beim jeweiligen FG verstanden werden kann. Inwiefern persönliche Präferenzen der behandelnden Ärzte Einfluss auf die Entscheidung für eines der beiden Applikationsformen genommen haben könnte, bleibt allerdings unklar.

Ein anderer gegenwärtig in der Literatur diskutierter Aspekt betrifft die Zusammensetzung der zur medikamentösen Ductustherapie eingesetzten Ibuprofenpräparate. Das in Europa verwendete intravenöse Ibuprofen (Pedeia[®]) ist für FG ≤ 34 Wochen GA zugelassen und besitzt eine Osmolarität zwischen 260-310 mOsm/l, vergleichbar mit dem des neonatalen Plasmas. Dahingehend ist das auf dem Markt erhältliche orale Ibuprofen meist hyperosmolar (2000-4000 mOsm/l). Ein befürchteter Nachteil hierbei ist, dass hypertone Lösungen negative Effekte auf den GI-Trakt unreifer FG ausüben können und dadurch möglicherweise das Risiko einer NEC oder FIP steigern [17]. Aus diesem Grund sollte der Einsatz des oralen Ibuprofens bei sehr kleinen FG vor allem hinsichtlich seiner GI-Verträglichkeit und Sicherheit auch in Zukunft kritisch betrachtet werden. Bezogen auf die Studienpopulation dieser Arbeit lässt sich diesbezüglich kein kausaler Zusammenhang bei Gegenüberstellung der oralen und intravenösen Therapiegruppe erkennen (siehe Tab. 12).

Bei Betrachtung der Erfolgsraten beider Interventionsgruppen fällt auf, dass diese bei den intravenös therapierten FG geringer ausfiel (34% vs. 44%) (siehe Tab. 10). Ursächlich hierfür ist neben unterschiedlichen klinischen Grunddaten auch eine verschiedenartige PDA-Morphologie gemessenen anhand der echokardiographischen Befunde zwischen beiden Kohorten zu diskutieren. So ließen sich sowohl ein größerer maximaler PDA-Dm als auch ein signifikant größerer Quotient aus maximalem PDA-Dm in mm pro kg KG bei den FG der intravenösen Ibuprofengruppe identifizieren (siehe Tab. 7). Es ist anzunehmen, dass diese Parameter ebenfalls das Therapieansprechen beeinflusst haben könnten und daher eine intravenöse Ibuprofengabe bei den ohnehin unreiferen Kindern mit schlechterer Chance auf einen Ductusverschluss behaftet war im Vergleich zur oralen Interventionsgruppe. Die Tatsache, dass infolge der höheren Therapieversagerrate in der intravenösen Patientenkohorte ebenfalls auch eine frühere

Rescuetherapie in Form einer sekundär chirurgischen Ligatur erforderlich wurde, liefert die Erklärung für die kürzere PDA-Dauer in dieser Gruppe (siehe Tab. 10). Im Unterpunkt 5.2 (siehe ab Seite 71) werden die Ergebnisse der FG dieser Studienpopulation hinsichtlich der Erfolgsrate beim Ductusverschluss mit intravenösem vs. oralem Ibuprofen ausführlich mit der aktuellen Studienlage in der Literatur verglichen.

Ein weiteres zu diskutierendes Ergebnis dieser Arbeit ist die höhere Konzentration des maximalen Gesamtbilirubins in der Gruppe oral therapeutierter FG einhergehend mit dem gesteigerten Risiko einer fotherapiepflichtigen Hyperbilirubinämie (siehe Tab. 12). Ibuprofen liegt im Serum proteingebunden vor, wobei dies zu $\geq 95\%$ durch Albumin erfolgt. Da jedoch Ibuprofen und Bilirubin um die Albuminbindung konkurrieren, kann das Ibuprofen (in hoher Serumkonzentration) kompetitiv zur Verdrängung des Bilirubin aus seiner Albuminbindung führen und dadurch das Auftreten eines NG-Ikterus begünstigen [2,20,34,38,42,76,77]. Erkenntnisse aus in vivo-Studien legen nahe, dass das Risiko einer Bilirubinenzephalopathie infolge einer medikamentösen Ibuprofentherapie im Standarddosisregime nicht eskaliert, sofern die Konzentration des Gesamtbilirubins ein Serumlevel von ≥ 10 mg/dl nicht übersteigt [78]. Die Arbeitsgruppe von Soligard et al. [76] konnte in diesem Zusammenhang feststellen, dass Ibuprofen bei einer Serumkonzentration von ≥ 177 $\mu\text{g/ml}$ (entspricht 17,7 mg/dl) zur Verdrängung des Bilirubins aus seiner Albuminbindung führt und hierbei ein linearer Zusammenhang zwischen der Ibuprofenkonzentration und einer Hyperbilirubinämie hergestellt werden kann. Bei einer anderen Untersuchung von Ibuprofen in vitro konnte dahingegen bei Serumkonzentrationen zwischen 10 und 100 $\mu\text{g/ml}$ (entspricht 1-10 mg/dl) kein signifikanter Einfluss auf die Bilirubin-Albumin-Bindung beobachtet werden [78]. Rückschließend auf die Patienten der vorliegenden Studienpopulation könnte die um ein Drittel höhere kumulative Dosis des oralen Ibuprofens im Vergleich zu intravenös therapierten FG für das unterschiedliche Ausmaß der Hyperbilirubinämie zwischen beiden Gruppen verantwortlich gemacht werden. Allerdings bleibt zu beachten, dass die meisten FG dieser Arbeit zum Zeitpunkt des Beginns der medikamentösen Ductusintervention keine therapiepflichtige Hyperbilirubinämie hatten und nur in maximal 16% (n=25) der Gesamtfälle (n=153) ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hyperbilirubinämie und der Ibuprofengabe vermutet werden kann (siehe S. 56). Ob eine frühe bzw. häufig angewandte hochdosierte Ibuprofentherapie das Risiko einer schweren Hyperbilirubinämie mit der Gefahr für einen Kernikterus beim FG zu erhöhen vermag, erfordert weitere Untersuchungen [40].

Besonderer Erwähnung bedarf die hohe Anzahl der im Untersuchungszeitraum erfassten PDA-Wiedereröffnungen bei den FG dieser Studie (siehe Abb. 7 und Tab. 10). Diesbezüglich konnte bei ca. 33% der Gesamtpopulation ein Zusammenhang zur hohen Sepsisrate mit begleitender Thrombozytopenie vermutet werden [79,80]. Bei differenzierter Betrachtung der einzelnen Therapiegruppen ließ sich davon der größte Anteil auf die mit intravenösem Ibuprofen therapierten FG (74% vs. 26%) zurückführen (siehe Tab. 10 und Tab. 12). Wiederrum kann auch bei der Wiedereröffnungsrate nach medikamentöser Ductustherapie das signifikant jüngere GA eine ursächliche Rolle bei den intravenös behandelten Kindern gespielt haben. Da sich die Wiedereröffnungsrate mit 32 Fällen insbesondere bei den FG nach dem zweiten intravenösen Ibuprofenzyklen (n=45) sehr hoch darstellte, wurde häufig zugunsten einer Rescuetherapie durch chirurgische Ligatur statt wiederholter medikamentöser Therapie entschieden (siehe Abb. 7 und Tab. 10). Dabei lag die Zyklusanzahl einer erfolglosen Ibuprofentherapie auch bei den oral behandelten Patienten mit PDA zumeist bei zwei (siehe Abb. 7 und Tab. 8).

Bei der Erfassung von mit einer Frühgeburtlichkeit assoziierten Folgeerkrankungen fällt darüber hinaus die höhere Rate der therapiebedürftigen ROP (\geq Grad 3) in der intravenösen Ibuprofengruppe (27% vs. 9%) auf (siehe Tab. 11). Bei Betrachtung der jeweiligen Therapieversager lässt sich ebenfalls eine deutlich höhere ROP-Rate bei den ligierten vs. nicht-ligierten FG beider Interventionsgruppen darstellen (siehe Tab. 11). Dass die Einflussgrößen längere Beatmungsdauer sowie anhaltender und höherer Sauerstoffbedarf bei diesen FG (siehe Tab. 9) zum schlechteren Outcome sowie häufigeren Therapiebedarf der ROP beigetragen haben, lässt sich pathophysiologisch erläutern. Eine aggressive Beatmung bei FG kann die regelrechte Vaskularisation der Retina beeinträchtigen, da die Ausschüttung des Wachstumsfaktors VEGF bei Hyperoxie gehemmt wird und dadurch kein kontrolliertes Gefäßwachstum in dieser Phase stattfinden kann.

Ein weiterer zu diskutierender Aspekt betrifft das Vorgehen bei Kindern mit Versagen der medikamentösen Ibuprofentherapie. In der vorliegenden Studienpopulation wurden insgesamt 35 FG trotz PDA in die Häuslichkeit entlassen, wovon bei ca. 69% der PDA hämodynamisch als nicht relevant eingestuft wurde (siehe Tab. 10). Dies lässt sich dadurch rechtfertigen, dass sich ein PDA bei der Mehrzahl der VLBW-FG innerhalb des ersten Lebensjahres auch ohne chirurgische Intervention spontan verschließen kann [2,81]. Bei den FG dieser Arbeit wurde im klinischen Verlauf gleichermaßen vorgegangen, indem die Indikation zur operativen Ductusligatur gezielt bei

Therapieversagern mit anhaltendem maschinellen Beatmungsbedarf sowie nach Auftreten schwerwiegender Komplikationen aufgrund eines weiterhin bestehenden PDA mit hämodynamischer Relevanz gestellt wurde. Des Weiteren fällt auf, dass bei den ligierten Kindern beider Patientengruppen ein geringeres GG bestand sowie diese deutlich unreifer und kränker (objektiviert anhand des CRIB-Scores) waren als erfolgreich therapierte FG (siehe Tab. 6 und Abb. 9). Damit einhergehend zeigte sich die Häufigkeit der maschinellen Beatmung, der Beatmungstage sowie der Tage mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf $\geq 30\%$ in den Ligaturgruppen ebenso signifikant höher, da bei unreiferen und kränkeren Kindern, sowie FG mit anhaltender maschineller Beatmungspflichtigkeit die Indikation zur chirurgischen Ductusligatur zeitnah gestellt wurde (siehe Tab. 6 und Tab. 9). Erwartungsgemäß lag die Rate der moderaten und schweren BPD bei FG mit medikamentösem Therapieversagen mit 27% auch recht hoch (siehe Tab. 9). Zwar kann die hohe Ligaturrate in beiden Interventionsgruppen (ca. 52%) als Resultat des erfolglosen Therapieansprechens auf die Ibuprofentherapie angesehen werden, allerdings lassen die klinischen Ausgangsprofile (niedriges GA und GG) ebenso wie die Rate unerwünschter Komplikationen und Komorbiditäten beider Therapiegruppen heterogene Kausalitätszusammenhänge in diesem Patientenkollektiv vermuten.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der chirurgischen Intervention selbst zeigten sich vergleichbar in beiden Ibuprofengruppen dieser Arbeit, wenngleich die intravenös therapierten FG zum Zeitpunkt der OP statistisch signifikant jünger (21. LT vs. 28. LT) waren (siehe Tab. 14). Dabei stellte sich die Komplikation in Form einer Ligatur-bedingten Nervenparese mit 18% doppelt so hoch dar, wie die Gesamtrate in vergleichbaren Studien [82]. Ein plausibler Erklärungsansatz hierfür ist, dass bei allen ligierten FG der Charité-Berlin postoperativ im Verlauf eine diagnostische Laryngoskopie als Standard durchgeführt wird und dies auch die Erfassung aller klinisch stummen Nervenparesen ermöglicht. Die routinemäßige Laryngoskopie als Kontrolluntersuchung nach Ductusligatur beim FG ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht flächendeckend etabliert, sondern wird nur bei dringendem klinischen Verdacht wie der neu aufgetretenen Aphonie durchgeführt.

5.2 Vergleich zu anderen Studien mit intravenöser oder oraler Ibuprofentherapie

Zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des intravenösen vs. oralen Ibuprofens zur Therapie eines PDA bei FG <1500g wurden in den vergangenen Jahren insgesamt vier relevante

Studien (siehe Tab. 1) durchgeführt [1,10-12]. Die vorgestellten Einzelergebnisse beziehen sich dabei auf Daten kleiner Patientenpopulationen, wobei das Gesamtkollektiv aller vier Studien 302 FG <1500g umfasst (232 VLBW \leq 32 SSW und 70 ELBW \leq 28 SSW). Bei allen Kindern wurde das Ibuprofen standardmäßig mit einem Dosisregime von 10 mg/kg KG als Initialdosis gefolgt von zweimalig 5 mg/kg KG nach 24 und 48 h unabhängig von der jeweiligen Applikationsform angewendet. Der Therapiebeginn lag bei 66 der VLBW-FG zwischen der 24. und 48. Lebensstunde, bei 166 VLBW- und allen ELBW-Patienten erfolgte die Ibuprofengabe im postnatalen Alter von 44 bis 96 h.

In der randomisiert-kontrollierten Pilotstudie der Arbeitsgruppe von Cherif et al. [12] aus dem Jahre 2007 zeigte sich im Einklang mit den Ergebnissen der Studienpopulation dieser Arbeit eine höhere PDA-Verschlussrate nach oraler Ibuprofengabe (84,3%) im Vergleich zum intravenösen Therapieregime (62,5%). Dass sich der Therapieerfolg der FG mittels Ibuprofen in der Gesamtkohorte von Cherif et al. deutlich besser darstellte als in der Studienpopulation der Charité, kann mitunter durch verschiedene Differenzen zwischen den beiden Studien erklärt werden. Insbesondere die kleinere Populationsgröße (n=64 vs. n=162), das höhere GA (28,8 SSW vs. 25,4 SSW), aber auch der frühere Therapiestart (2.- 4. LT vs. 8. LT) in der Veröffentlichung von Cherif et al. mögen hier ursächlich eine Rolle gespielt haben (siehe Tab. 1, Tab. 6 und Tab. 8). In diesem Zusammenhang konnte mittels einer multivariaten Datenanalyse von 2008 gezeigt werden, dass ein GA \leq 25 Wochen bei FG sowohl einen unabhängigen Risikofaktor für das Persistieren des DA darstellt, als auch ein therapeutisches Nichtansprechen bei zunehmender Unreife begünstigt [4]. Dass die erzielten Therapieerfolgsraten der Charité-Kohorte entsprechend niedriger ausfielen (44% und 34%) als in vergleichbaren Studien, lässt sich höchstwahrscheinlich auch auf das niedrigere mittlere GA zurückführen. Als weiteres Ergebnis der Studiengruppe von Cherif et al. lässt sich die geringere Nebenwirkungsrate bei FG nach oraler Ibuprofentherapie verglichen mit den FG der intravenösen Therapiegruppe benennen, wobei sich aufgrund der kleinen Patientenzahl (n=32) hierbei keine statistisch signifikanten Unterschiede ergeben [12]. Nach Analyse der Daten der Patienten dieser Arbeit lässt sich diese Beobachtung unter Berücksichtigung der differierenden klinischen Ausgangsparameter vorerst nicht bestätigen.

Die Wirksamkeit der intravenösen vs. oralen Ibuprofentherapie bei FG mit interventionsbedürftigem PDA wurde auch durch die Arbeitsgruppe von Erdevé et al. in zwei Studien untersucht [10,44]. Obwohl sich 2009 eine PDA-Verschlussrate von 67% (n=6) in der intravenösen und 77% (n=10) in

der oralen Ibuprofengruppe darstellte, ist die Relevanz dieser Beobachtung aufgrund der sehr kleinen Patientenpopulation von insgesamt nur 22 FG und dem retrospektiven Studiendesign nur mit Zurückhaltung zu bewerten. Allerdings konnten diese Ergebnisse in einer darauffolgenden Studie derselben Arbeitsgruppe 2012 an einer Gesamtpopulation von 70 FG ≤ 28 SSW bestätigt werden [10]. Die Arbeitsgruppe von Erdeve et al. erklärte in beiden Veröffentlichungen übereinstimmend die Überlegenheit des oralen Ibuprofens folgendermaßen: Die langsamere Absorption des oral verabreichten Ibuprofens führt zusammen mit einer längeren Halbwertszeit und einer daraus resultierenden längeren Kontaktzeit des Medikamentes mit dem Ductusgewebe dazu, dass orales Ibuprofen im Gegensatz zum intravenösen Ibuprofen seine pharmakologische Wirkung effektiver und dauerhafter ausüben kann [10,44]. Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Cherif et al. [12] und der Studienpopulation dieser Arbeit (siehe Tab. 10) zeigten sich höhere primäre PDA-Verschlussraten bei FG nach oraler Ibuprofentherapie. Keine statistisch signifikanten Unterschiede hingegen zeigten sich zwischen beiden Therapieregimen bei Erdeve et al. [10] bezogen auf die Komplikationsraten Nierenversagen, Hyperbilirubinämie, GI-Blutung/ FIP, IVH sowie pulmonale Hypertonie. Zuletzt fällt auf, dass die Anzahl der rekrutierten FG bei Erdeve et al. im Vergleich zum Gesamtkollektiv dieser retrospektiven Datenerhebung bei vergleichbaren klinischen Ausgangsparametern (GA und GG) lediglich halb so hoch ausfällt (n=70 vs. n=162).

Auch die Arbeitsgruppe von Gokmen et al. [11] konnte die Wirksamkeit der intravenösen vs. oralen Ibuprofentherapie zum Verschluss eines PDA bei VLBW-FG (n=102) im Jahr 2010 (prospektives Studiendesign) untersuchen. Hierbei stellte sich erneut die Verschlussrate beim oralen Ibuprofen besser als beim intravenösen Ibuprofen dar (88,4% vs. 62%) und zwar bereits nach dem ersten durchgeführten Zyklus, während wiederholte Therapiezyklen nur 11,5% vs. 38% der FG bedurften. Darüber hinaus konnten Gokmen et al. in ihrem ausreichend großen, randomisierten Patientenkollektiv weitere Ergebnisse hinsichtlich des klinischen Verlaufs der VLBW-FG nach oraler oder intravenöser Ibuprofentherapie liefern. Beispielsweise zeigte sich bezogen auf die Notwendigkeit einer mechanischen Atemunterstützung bei den FG ein statistisch signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der Applikationsform. Trotz identischer Dauer eines Sauerstoffbedarfs bedurften die Patienten der intravenösen Ibuprofengruppe im Durchschnitt länger einer maschinellen Beatmung. Keine relevanten Unterschiede hingegen konnten bezüglich der Rate von GI-Blutung/ FIP, pulmonaler Hämorrhagie, IVH, PVL, ROP, BPD sowie der Mortalität zwischen beiden Therapiegruppen festgestellt werden. Bei der Studie kritisch bedacht werden sollte,

dass das durchschnittliche GG der therapierten FG bei 1200g lag und kaum mehr als 10% der rekrutierten Patienten im Gesamtkollektiv ein GA \leq 28 Wochen aufwiesen. Somit war die Kohorte von Gokmen et al. [11] reifer und schwerer als viele der extrem unreifen FG mit therapiebedürftigem PDA aus der heutigen Zeit; Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit einer medikamentösen Ductustherapie mit Ibuprofen sind daher nur eingeschränkt auf die Gegenwart und auf unsere Studienpopulation übertragbar.

Zuletzt sollte die retrospektive Datenerhebung der Studiengruppe von Olukman et al. [1] von 2012 bei FG <1500g mit PDA und intravenöser vs. oraler Ibuprofentherapie erwähnt werden. Auch hierbei liegt die Erfolgsrate für beide Interventionsgruppen höher im Vergleich zur Studienpopulation dieser Arbeit, obschon die Gesamtpopulation reifer war (mittleres GA 29-30 SSW). Durch die Verschiebung der Grundmerkmale der Patientengruppen zugunsten eines höheren GA sind die Ergebnisse hinsichtlich des Therapieoutcomes erneut nicht ohne weiteres auf die Studienpopulation der Charité (medianes GA 25 SSW) übertragbar. Übereinstimmend konnte eine bessere PDA-Verschlussrate bei FG der oralen Ibuprofenkohorte festgestellt werden, wobei sich ebenso eine erhöhte Inzidenz von Sepsis bei diesen Patienten detektieren ließ [1]. Vermutet wurde, dass infolge der oralen Gabe von Ibuprofen enteral die lokale PG-Synthese gehemmt wird und dadurch protektive Regulierungsvorgänge beeinträchtigt werden, was das Auftreten einer Sepsis nach bakterieller Darmdurchwanderung begünstigen könnte [1]. Einen anderen Erklärungsansatz hierfür liefert die Untersuchung der Arbeitsgruppe von Reese et al. [83]. Im Mausmodell konnten Einflüsse bzw. Wechselwirkungen auf den Behandlungserfolg einer PDA-Therapie bei zeitgleicher Verabreichung von Medikamenten erforscht werden. Hierbei zeigte sich eine vasodilatorische Wirkung des Gentamicins auf das Ductusgewebe, was die Erfolgsrate einer medikamentösen Ductustherapie negativ beeinflussen könnte [83]. Gentamicin ist ein Antibiotikum, welches heutzutage standardmäßig zur Therapie einer Sepsis in der Neonatologie verwendet wird. Im erweiterten Zusammenhang gelang es schon 1996 den Einfluss einer Infektion auf das Persistieren des DA zu untersuchen [84]. Daraufhin wurde vermutet, dass infektionsbedingt eine Triggerung der PG-Freisetzung stattfindet und infolgedessen eine erhöhte PG-Konzentration im Serum zur Wiedereröffnung eines bereits verschlossenen bzw. hämodynamisch nicht wirksamen DA beitragen könnte [84]. FG mit Sepsis zeigen innerhalb der ersten drei LT aufgrund der erhöhten Serumkonzentration für PG eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das verzögerte Ansprechen auf die Ibuprofentherapie beim PDA-Verschluss [4].

Zusammenfassend bleibt als großer Kritikpunkt der vorgestellten Studien [1,10-12,44] zum Vergleich der Wirksamkeit von intravenösem und oralem Ibuprofen beim therapiebedürftigen PDA neben methodischen Limitationen, dass insbesondere sehr unreife FG kaum Bestandteil der untersuchten Patientenpopulationen waren. Dementsprechend erlangen bisherige Outcomeparameter wie die Verschluss- oder Komplikationsrate keine allgemein berechnete Gültigkeit die Gesamtheit aller betroffenen FG mit interventionsbedürftigem PDA zu beurteilen; insbesondere auch, weil eine Korrelation zwischen der körperlichen Unreife und der Therapieversagerrate vermutet wird.

Eine Empfehlung zugunsten des oralen Ibuprofens zur Therapie eines PDA bei VLBW-FG sollte daher erst ausgesprochen werden, sofern geeignete klinisch kontrollierte, randomisierte Studien mit ausreichender Populationsgröße vorliegen, um statistisch relevante Unterschiede in der Gegenüberstellung zwischen der intravenösen und oralen Interventionsgruppe darstellen zu können.

5.3 Stärken und Schwächen dieser Arbeit

Ein Vorteil der vorliegenden Studie zum Vergleich des Verschlusses eines hsPDA mit intravenösem oder oralem Ibuprofen stellt die Größe der Gesamtkohorte von 165 sehr kleinen und unreifen FG dar. Bei nahezu allen Kindern dieser Arbeit (n=162) lagen die Daten zur Therapiewirksamkeit vollständig vor, sodass für die Beantwortung der Fragestellung aussagekräftige Ergebnisse erhoben werden konnten.

Beim Vorliegen eines DA im Untersuchungszeitraum schufen konstante Kriterien zum diagnostischen Vorgehen sowie zur Beurteilung seiner hämodynamischen Relevanz einheitliche Voraussetzungen für die Entscheidung über die Interventionsnotwendigkeit bei den VLBW-FG. Bereits 2011 konnte die Arbeitsgruppe von Harling et al. [85] feststellen, dass der echokardiographische Nachweis eines Ductus-Dm von ≥ 2 mm bei zeitgleich pulsatilem Fluss über den PDA eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität aufweist, um im Alter von 24 Lebensstunden einen therapiebedürftigen PDA beim NG zu prognostizieren [85]. Nach heutigem Kenntnisstand erscheint die Bewertung eines PDA alleinig basierend auf echokardiographischen Kriterien eher unzureichend und würde vermutlich zur Übertherapie vieler FG führen. Die Indikation zur intravenösen oder oralen Ductustherapie mit Ibuprofen wurde in der Patientenpopulation dieser Studie nach Zusammenschau klinischer, echokardiographischer und schädelsonographischer Befunde gestellt, aber auch respiratorische Parameter wie die mechanische Beatmung oder

Notwendigkeit einer Sauerstoffsupplementierung wurden mitberücksichtigt. Ein Nachteil sonographischer Untersuchungen ist, dass beschriebene Befunde trotz genau definierter Kriterien und gewisser klinischer Standards untersucherabhängig bleiben, sowie ebenfalls vom genauen Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung beim FG abhängig sind. Wechselnde Zuständigkeiten der Untersucher, nicht auszuschließende Abweichungen durch Messungenauigkeiten sowie teilweise unterschiedliche Dokumentationsverfahren erschweren das Bestehen sicher reproduzierbarer Bedingungen.

Bei der Erfassung von Daten zu Therapie-assoziierten Komplikationen und in Hinblick auf die Quantifizierung des Einflusses typischer Begleiterkrankungen wie NEC, IVH oder BPD mit Bewertung des Outcomes dieser sehr vulnerablen Patientengruppen nach intravenöser oder oraler Ibuprofentherapie stellte sich die Fallzahl der untersuchten Patientenpopulation der Charité von 2009-2013 als zu gering dar, um die statistische Relevanz zwischen beiden Behandlungsgruppen hinreichend zu überprüfen. Um verlässliche Aussagen hierzu treffen zu können, wäre eine wesentlich größere Anzahl VLBW-FG erforderlich gewesen.

Limitiert wird die vorliegende Studie insbesondere aufgrund des verwendeten retrospektiven Studiendesigns. Bei retrospektiver Datenerhebung ist eine Analyse des Zusammenhanges zwischen den häufig multifaktoriell bedingten Komorbiditäten der sehr unreifen FG und der durchgeführten Ibuprofentherapie nicht immer zweifelsfrei durchführbar. Eine sichere Zuordnung war bei entsprechend schriftlichem Vermerk in der jeweiligen Patientenakte möglich oder bei einer Änderung des Therapieregimes mit Ibuprofen nachvollziehbar, sofern diese im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten einer Komplikation stand.

Ein weiterer Aspekt, der den Behandlungserfolg beim medikamentösen Ductusverschluss von FG beeinflusst haben könnte, sind das Vorhandensein nicht identifizierter und daher nicht auszuschließender Störvariablen. Durch die Verwendung genauer Definitionen und „Cut-off“-Werte für die erhobenen statistischen Daten im Patientenkollektiv wurde in der vorliegenden Studie versucht, diese möglichen Einflussfaktoren zu minimieren. Um differenzierte Unterschiede bezüglich der Therapieeffektivität der intravenösen im Vergleich zur oralen Ibuprofentherapie beim FG mit PDA unter Einschluss aller Kofaktoren erheben zu können, eignet sich daher ausschließlich ein prospektiv randomisiertes Studiendesign. Dennoch hat die vorgelegte Datenerhebung an sehr unreifen FG mit einem GG <1500g hierzu wichtige Vorerkenntnisse geliefert.

5.4 Ausblick

Ob und zu welchem Zeitpunkt FG mit PDA einer Therapie bedürfen ist bis heute umstritten und entsprechende Behandlungsentscheidungen werden häufig anhand abteilungsinterner bewährter Vorgehensweisen getroffen. Dies hängt ursächlich auch damit zusammen, dass es kaum Daten zum möglichen Nutzen der Ductustherapie sowohl hinsichtlich des kurzfristigen neonatalen Verlaufes Frühgeborener aber auch bezüglich der längerfristigen entwicklungsneurologischen Ergebnisse gibt, obwohl ein PDA bei FG mit verschiedenen unerwünschten Krankheitszuständen in Verbindung gebracht wird. Erschwerend wirkt sich diesbezüglich zudem aus, dass nahezu alle großen randomisierten Studien eine Rescuetherapie der Kontrollgruppe beinhalteten.

So gibt es beispielsweise bisher nur einzelne Studienansätze, die zur Überprüfung der Wirksamkeit einer Ductustherapie mit Ibuprofen vs. Placebo dienen [86-88]. In diesem Zusammenhang wurde bereits 2005 eine multizentrisch angelegte Studie an elf verschiedenen US-amerikanischen Standorten bei ELBW-FG durchgeführt. Da die Diagnose eines hsPDA jedoch ein Ausschlusskriterium darstellte bzw. Patienten dessen Ductus im klinischen Verlauf hämodynamische Signifikanz erlangte eine zeitnahe Therapie erhielten, konnten kaum zuverlässige Daten zu gesicherten Schlussfolgerungen beitragen [87]. Einige Jahre später (2012) konnte die Arbeitsgruppe von Lin et al. [86] anhand einer Single-Center-Studie in China bei VLBW-FG (n=64) mit echokardiographisch diagnostiziertem und symptomatischem PDA die klinische Sicherheit und therapeutische Wirksamkeit einer frühen oralen Ibuprofengabe vs. Placebo (physiologische Kochsalzlösung) untersuchen. Hierbei zeigte sich, dass die Gabe von oralem Ibuprofen im therapeutischen Dosisschema (10-5-5 mg/kg KG) nach 24, 48 und 72 Lebensstunden einerseits die Therapieversagerrate bedeutsam reduzieren konnte (15,6% vs. 59,4%), zum anderen aber auch die Inzidenz der PVL und BPD verringerte bei ebenso verkürzter Beatmungszeit und Krankenhausaufenthaltsdauer der FG.

Weiterhin wirkt sich die bis dato zu geringe Anzahl rekrutierter Patienten in der Gegenüberstellung der intravenösen und oralen Applikation von Ibuprofen ungenügend aus, um statistisch valide Aussagen zum vorrangigen Einsatz des oralen Ibuprofens zum therapeutischen Verschluss des PDA treffen zu können. Das spiegelt sich auch darin wieder, dass die Anzahl mehrerer relativ kleiner Studien zu dieser Fragestellung bisher nicht zu einer bevorzugten Empfehlung zur Verwendung von oralem Ibuprofen beim FG mit hsPDA durch die Cochrane Database geführt hat. Schlussendlich kann eine generelle Empfehlung zugunsten des intravenösen oder oralen Ibuprofens in der

medikamentösen Ductustherapie bei unreifen FG erst dann ausgesprochen werden, wenn geeignete klinisch kontrollierte, randomisierte Studien mit ausreichender Populationsgröße vorliegen, um statistisch relevante Unterschiede in der Gegenüberstellung beider Interventionsgruppen darstellen zu können.

Darüber hinaus bedarf es weiterer Forschung, um festzustellen welche FG überhaupt von einer Ductustherapie profitieren und wie Therapieprotokolle aussehen sollten bzw. adaptiert werden müssten, um eine optimale und bedarfsgerechte Therapie des einzelnen FG zu etablieren. Zukünftige, groß angelegte Studien sollten im länderübergreifenden Vergleich zwischen FG unterschiedlicher Ethnizitäten durchgeführt werden, um auch eine Einschätzung dieser Einflussfaktoren auf die PDA-Verschlussrate bei der Ductustherapie in dieser Patientengruppe zu ermöglichen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Olukman O, Calkavur S, Ercan G, Atlihan F, Oner T, Tavli V, Kultursay N. Comparison of oral and intravenous ibuprofen for medical closure of patent ductus arteriosus: which one is better? *Congenit Heart Dis* 2012;7:534-43.
- [2] Koehne P. Diagnostik und Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus des Frühgeborenen. AWMF online 2011;024/015:1-16. (Accessed March 11, 2016, at <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/024-015.html>)
- [3] 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.
- [4] Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S, Rubaltelli FF. 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.
- [5] Neumann R, Schulzke SM, Bühner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2012;102:9-15.
- [6] Lago P, Salvadori S, Opocher F, Ricato S, Chiandetti L, Frigo AC. Continuous infusion of ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatology* 2014;105:46-54.
- [7] Dani C. New therapeutic strategies for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011;3:5-6.
- [8] Van der Lugt NM, Lopriore E, Bökenkamp R, Smits-Wintjens VE, Steggerda SJ, Walther FJ. Repeated courses of ibuprofen are effective in closure of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2012;171:1673-7.
- [9] Ohlsson A, Walia R, Shah SS: Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/ or low birth weight infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD003481.
- [10] Erdevė O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, Uras N. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:279-83.

- [11] 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.
- [12] Cherif A, Kharouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Amara MB, Guellouze N, Kacem S. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2008;6:122.
- [13] Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003481.
- [14] Van Overmeire B. Patent ductus arteriosus. *Neonatology A Practical Approach to Neonatal Diseases. Neonatology* 2012:599-607. (Accessed January 27, 2017 at https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-88-470-1405-3_80)
- [15] Dani C. Update on management of patent ductus arteriosus in the preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;3:1.
- [16] 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.
- [17] Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwé W, Jespers A, Weyler J, Harrewijn I, Langhendries JP. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1945-9.
- [18] Schena F, Ciarmoli E, Mosca F. Patent ductus arteriosus: wait and see? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;3:2-4.
- [19] Diseases of Pulmonary Circulation. Figure 48-3; Fetal circulation showing the shunting of blood at the ductus venosus, foramen ovale, and ductus arteriosus. *Pediatrics*, 2015. (Accessed February 16, 2017 at <https://clinicalgate.com/diseases-of-pulmonary-circulation>)
- [20] The Fetal to Neonatal Circulatory transition. Figure 415-1; The Fetal Circulation. *Pediatrics*, 2015. (Accessed September 1, 2017, at <https://clinicalgate.com/the-fetal-to-neonatal-circulatory-transition/>)
- [21] Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: a new look at what we thought we knew. *Semin Perinatol* 2012;36:130-8.
- [22] Arcilla RA, Thilenius OG, Ranniger K. Congestive heart failure from suspected ductal closure in utero. *J Pediatr* 1969;75:74-8.

- [23] Starling MB, Elliott RB. The effects of prostaglandins, prostaglandin inhibitors, and oxygen on the closure of the ductus arteriosus, pulmonary arteries, and umbilical vessels in vitro. *Prostaglandins* 1974;8:187-203.
- [24] Sharpe GL, Thalme B, Larsson KS. Studies on closure of the ductus arteriosus. XI. Ductal closure in utero by a prostaglandin synthetase inhibitor. *Prostaglandins* 1974;8:363-8.
- [25] Clyman RI, Seidner SR, Kajino H, Roman C, Koch CJ, Ferrara N, Waleh N, Mauray F, Chen YQ, Perkett EA, Quinn T. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282: 199-206.
- [26] Rheinlaender C, Weber SC, Sarioglu N, Strauss E, Obladen M, Koehne P. Changing expression of cyclooxygenases and prostaglandin receptors EP4 during development of the human ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2006;60:270-5.
- [27] Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, Rudelius M, Seidl S, Kremmer E, Emambokus NR, von Bruehl ML, Frampton J, Isermann B, Genzek-Boroviczény O, Schreiber C, Mehili J, Kastrati A, Schwaiger M, Shivdasani RA, Massberg S. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* 2010;16:75-82.
- [28] Deeg KH, Gerstner R, Bundscherer F, Harai G, Singer H, Gutheil H. Doppler sonographic detection of reduced flow velocity in the celiac trunk of newborn infants with patent ductus arteriosus Botalli compared to a healthy control group. *Monatsschr Kinderheilkd* 1987;135:24-9.
- [29] Eras Z, Gokmen T, Erdeve O, Ozyurt BM, Saridas B, Dilmen U. Impact of oral versus intravenous ibuprofen on neurodevelopmental outcome: a randomized controlled parallel study. *J Perinatol* 2013;30:857-62.
- [30] Barzilay B, Youngster I, Batash D, Keidar R, Baram S, Goldman M, Berkovitch M, Heyman E. Pharmacokinetics of oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:116-9.
- [31] Van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Patent ductus arteriosus in a cohort of 1338 preterm infants: a collaborative study. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1988;2:328-36.
- [32] 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.
- [33] 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.

- [34] Keady S, Grosso A. Ibuprofen in the management of neonatal patent ductus arteriosus. *Intensive and Critical Care Nursing* 2005;21:56-8.
- [35] Aranda JV, Thomas R. Systematic review: intravenous ibuprofen in preterm newborn. *Semin Perinatol* 2006;30:114-20.
- [36] Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, Langhendries JP. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:674-81.
- [37] Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:728-30.
- [38] Gross R, Hubbard J. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus: a report of first successful case. *JAMA* 1939;112:729-31.
- [39] Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, Chien LY, Sale J. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000;106:1070-9.
- [40] Romagnoli C, Bersani I, Rubertone SA, Lacerenza S, De Carolis MP. Current evidence on the safety profile of NSAIDs for the treatment of PDA. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;3:10-3.
- [41] Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth (or both) weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD003481.
- [42] Ahlfors CE. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding. *J Pediatr* 2004;144:386-8.
- [43] Desfrere L, Zohar S, Morville P, Brunhes A, Chevret S, Pons G, Moriette G, Rey E, Treluyer JM. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:121-32.
- [44] Erdeve O, Gokmen T, Altug N, Dilmen U. Oral versus intravenous ibuprofen: which is better in closure of patent ductus arteriosus? *Pediatrics* 2009;4:123.
- [45] Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM, Chamboux C, Blanc T, Fichtner C, Savagner C, Gouyon JB, Flurin V, Thiriez G. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1939-44.
- [46] Gournay V. Early ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in premature infants. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), 2012. (Accessed March 12, 2017 at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01630278>)

- [47] Kanmaz G, Erdeve O, Canpolat FE, Oğuz SS, Uras N, Altug N, Greijdanus B, Dilmen U. Serum ibuprofen levels of extremely preterm infants treated prophylactically with oral ibuprofen to prevent patent ductus arteriosus. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1075-81.
- [48] Sangtawesin C, Sangtawesin V, Lertsutthiwong W, Kanjanapattanakul W, Khorana M, Ayudhaya JK. Prophylaxis of symptomatic patent ductus arteriosus with oral ibuprofen in very low birth weight infants. *J Med Assoc Thai* 2008;91:28-34.
- [49] El-Khuffash A, Jain A, Corcoran D, Shah PS, Hooper CW, Brown N, Poole SD, Shelton EL, Milne GL, Reese J, McNamarara PJ. Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies. *Pediatr Res* 2014;76:238-44.
- [50] 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.
- [51] Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, Altug N, Ozdemir R, Ekmen S, Erdeve O, Dilmen U. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:94.
- [52] Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, Canpolat FE, Dilmen U. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2014;164:510-4.
- [53] Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent advantages in the treatment of preterm infants with patent ductus arteriosus. *Clin Perinatol* 2016;43:113-29.
- [54] Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C, Hill S, Fries JT. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.
- [55] Aly H, Lotfy W, Badrawi N, Ghawas M, Abdel-Meguid IE, Hammad TA. Oral ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: a randomized pilot studie. *J Perinatol* 2007;24:267-70.
- [56] 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.

- [57] Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Assoc Thai* 2003;86:563-9.
- [58] The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care unit. The International Network. *Lancet* 1993;342:193-8.
- [59] 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.
- [60] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- [61] The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-4.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- [65] Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, Letsky EA, Roberts IA. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med* 2002;12:35-41.
- [66] Roberts IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: new insights into pathogenesis and implications for clinical management. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:16-21.
- [67] Xu W, Judge MP, Maas K, Hussain N, McGrath JM, Henderson WA, Cong X. Systematic Review of the Effect of Enteral Feeding on Gut Microbiota in Preterm Infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2018;47:451-63.
- [68] AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD005496.

- [69] Prühs I. Vergleich der Erfolgsrate der Ductustherapie bei Frühgeborenen <1500g an zwei Perinatalzentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Medizinische Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin 2014; 32-5. (Accessed March 20, 2017, at http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000014534/diss_i.pruhs.pdf)
- [70] Van Overmeire B, Touw D, Schepens PJC, Kears G, Van Anker J. Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:336-43.
- [71] Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM, Langhendries JP, Marguglio A, Eisinger MJ, Schepens P, Urien S. 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.
- [72] Sharma PK, Garg SK, Narang A. Pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants. *J Clin Pharmacol* 2003;43:968-73.
- [73] Dani C, Vangi V, Bertini G, Pratesie S, Lori I, Favelli F, Ciuti R, Bandinelli A, Martano C, Murru P, Messner H, Schena F, Mosca F. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol and Ther* 2012;9:590-6.
- [74] Pourarian S, Takmil F, Cheriki S, Amoozgar H. The effect of oral high-dose ibuprofen on patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Am J Perinatol* 2015;32:1158-63.
- [75] Amitai Y, Hammerman C. Pharmacokinetics of oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:76.
- [76] Soligard HT, Nilsen OG, Bratlid D. Displacement of bilirubin from albumin by ibuprofen in vitro. *Pediatr Res* 2010;67:614-8.
- [77] Cooper-Peel C, Brodersen R, Robertson A. Does ibuprofen affect bilirubin-albumin binding in newborn infant serum? *Pharmacol Toxicol* 1996;79:297-9.
- [78] Diot C, Kibleur Y, Desfrere L. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding in vitro at concentrations observed during treatment of patent ductus arteriosus. *E Hum Dev* 2010;86:315-7.
- [79] Sallmon H, Weber SC, Hüning B, Stein A, Horn PA, Metzke BC, Dame C, Bühner C, Felderhoff-Müser U, Hansmann G, Koehne P. Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2012;130:623-30.
- [80] Sallmon H, Weber SC, Dirks J, Schiffer T, Klippstein T, Stein A, Felderhoff-Müser U, Metzke B, Hansmann G, Bühner C, Cremer M, Koehne P. Association between Platelet Counts

before and during Pharmacological Therapy for Patent Ductus Arteriosus and Treatment Failure in Preterm Infants. *Front Pediatr* 2018;6:41.

[81] Weber SC, Weiss K, Bühner C, Hansmann G, Koehne P, Sallmon H. Natural History of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants after Discharge. *J Pediatr* 2015;167:1149-51.

[82] Engeseth MS, Olsen NR, Maeland S, Halvorsen T, Goode A, Røksund OD. Left vocal cord paralysis after patent ductus arteriosus ligation: A systematic review. *Pediatr Respir Rev* 2017;15:1526-42.

[83] Reese J, Veldman A, Shah L, Vucovich M, Cotton RB. Inadvertent relaxation of the ductus arteriosus by pharmacological agents that are commonly used in neonatal period. *Semin Perinatol* 2010;34:222-30.

[84] Gonzales 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 weighting 1000 grams or less. *J Pediatr* 1996;128:470-8.

[85] Harling S, Hansen-Pupp, I, Baigi A, Pesonen E. Echokardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention. *Acta Paediatr* 2011;100:231-5.

[86] Lin XZ, Chen HQ, Zheng Z, Li JD, Huang LH. Therapeutic effect of early administration of oral ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2012;14:502-5.

[87] Aranda JV, Clyman R, Cox B, Van Overmeire B, Wozniak P, Sosenko I, Carlo WA, Ward RM, Shalwitz R, Baggs G, Seth A, Darko L. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of non-symptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol* 2009;26:235-45.

[88] Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr* 2012;160:929-35.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Mahta Yoosefi Moridani, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wirksamkeit von Ibuprofen beim Ductusverschluss sehr kleiner Frühgeborener - ein Vergleich oraler und parenteraler Therapie“ 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) 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 der Betreuerin, 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.“

Datum

Unterschrift

LEBENS LAUF

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

DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau Priv. Doz. Dr. med. Petra Koehne für die Überlassung meines Promotionsthemas sowie der freundlichen und intensiven Unterstützung und Beratung bei der Betreuung meiner Arbeit. Ihre Hilfestellungen bei der Erfassung und Interpretation der Daten, sowie zahlreiche Vorschläge und Anregungen zur Bearbeitung der Fragestellung waren mir zu jeder Zeit eine sehr große Stütze.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Gabriele Voelker und insbesondere Herrn Boris Metze für die Bemühungen und Geduld bei der statistischen Bearbeitung und Auswertung der Daten meiner Arbeit vielmals danken.

Auch möchte ich mich bei Frau Petra Blank für die unermüdliche Hilfe bei der Beantwortung vieler weiterer Anliegen danken.

Ein großer Dank geht auch an alle weiteren Mitarbeiter der Klinik für Neonatologie am Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum für die herzliche Atmosphäre und lehrreiche Zeit während meines PJ auf der neonatologischen Intensivstation 40i sowie der Begleitung während der gesamten Zeit meiner Promotionsarbeit. Besonders möchte ich in diesem Zusammenhang auch Frau Priv. Doz. Dr. med. Andrea Loui für die Unterstützung danken.

Ich bedanke mich auch bei Frau Jessika Blank und Frau Nagel für die tatkräftige Unterstützung bei der Beschaffung der Akten am Campus Mitte, sowie den helfenden Händen von Herrn Sebastian Espig und weiteren Mitarbeiter des Zentralarchivs im Campus Virchow-Klinikum und am Standort Rohrdamm, die mir durch ihren ausnahmslosen Einsatz die angeforderten Akten schnellstmöglich und problemlos zur Verfügung stellen konnten und somit Wartezeiten minimieren konnten.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Familie, insbesondere meiner Schwester und meinen Freunden für die liebevolle und fortwährende Unterstützung, die Motivation und das Vertrauen, die eine Fertigstellung dieser Arbeit erst ermöglichten.