

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie

(Prof. Dr. med. T. Paul)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Personalisierte Medizin beim medikamentösen
Verschluss des persistierenden *Ductus arteriosus*
– ein Vergleich zwischen konventioneller
Ibuprofen-Therapie und einem
patientenadaptierten/individualisierten
Indometacin-Therapieschema**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Maren Aniela Cornelius

aus

Bremen

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück
Referent: Prof. Dr. med. T. Paul
Ko-Referent: Prof. Dr. med. T. Tirilomis

Datum der mündlichen Prüfung: 8. März 2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Personalisierte Medizin beim medikamentösen Verschluss des persistierenden *Ductus arteriosus* – ein Vergleich zwischen konventioneller Ibuprofen-Therapie und einem patientenadaptierten/individualisierten Indometacin-Therapieschema“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 15.01.2022

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
2 Patienten und Methoden	3
2.1 Patienten	3
2.2 Behandlungs-Protokolle	3
2.3 Statistik	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Deskriptive Charakteristika der Patienten	6
3.2 Verschluss des PDA.....	9
3.2.1 Ibuprofen-Gruppe.....	9
3.2.2 Indometacin-Gruppe	10
3.2.3 Vergleich	10
3.3 Dauer und Dosis der Therapie.....	11
3.3.1 Therapieverlauf.....	11
3.3.2 Indometacindosis	12
3.4 Nebenwirkungen	13
3.5 SIRS unter Therapie.....	16
3.6 Kurzzeitergebnis.....	16
3.7 Langzeitergebnis	16
4 Diskussion.....	18
4.1 Verschluss des PDA.....	18
4.2 PDA-Therapie hinsichtlich Lebensalter und Sepsis	19
4.3 Nebenwirkungen der PDA-Therapie.....	20
4.4 Langzeitverlauf.....	21
4.5 Grenzen der vorliegenden Analyse.....	22
5 Zusammenfassung.....	23
6 Literaturverzeichnis	25

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Indometacin-Therapieschema	4
Abbildung 2: PDA-Verschluss	9
Abbildung 3: PDA-Verschluss in Bezug auf das Medikament und das Lebensalter	11
Abbildung 4: Therapiedauer	12
Abbildung 5: Indometacindosis und Lebensstag	13
Abbildung 6: Kreatininwert in Bezug zur Indometacin-Maximaldosis	14
Abbildung 7: Kreatininwert in Bezug zur Indometacin-Kumulativdosis	15
Abbildung 8: Miktionsvolumen unter der Therapie	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Charakteristika der Patienten.....	7
Tabelle 2: Ausgangssituation der Patienten vor PDA-Therapie	8
Tabelle 3: Langzeitergebnisse für die Patienten.....	17

Abkürzungsverzeichnis

BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i> , kontinuierlicher, positiver Druck in den Atemwegen
CRP	C-reaktives Protein
FiO ₂	<i>Fraction of inspired oxygen</i> , inspiratorischer Sauerstoffanteil
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
LA/Ao	<i>Left atrium to aortic root ratio</i> , Verhältnis des linken Vorhofs zur Aortenwurzel
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PDA	Persistierender <i>Ductus arteriosus Botalli</i>
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
ROP	<i>Retinopathy of prematurity</i> , Frühgeborenenretinopathie
SIP	Spontane intestinale Perforation
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
VLBW	<i>Very low birth weight</i> , sehr geringes Geburtsgewicht
SSW	Schwangerschaftswoche

1 Einleitung

Der *Ductus arteriosus Botalli* ist ein Blutgefäß zwischen Pulmonalarterie und Aorta, welches, zusammen mit dem Foramen ovale, intrauterin für die Umgehung des Lungenkreislaufs verantwortlich ist. Von der Plazenta und dem *Ductus arteriosus Botalli* selbst gebildete Prostaglandine bewirken das Offenbleiben dieses Gefäßes. Nach der Geburt verschließt sich der *Ductus arteriosus Botalli* in der Regel innerhalb der ersten Tage aufgrund des Wegfalls der plazentaren Prostaglandine einerseits, der Zunahme des Prostaglandinmetabolismus in der Lunge und der Zunahme des Sauerstoffpartialdrucks im Blut andererseits (Hundscheid et al. 2019).

Insbesondere bei Frühgeborenen kommt es häufig zu einem Persistieren des *Ductus arteriosus Botalli* (PDA). Aus dem postnatalen Links-rechts-shunt des Blutes über den PDA resultiert eine Lungenhyperperfusion und eine systemische Hypoperfusion mit konsekutiver Häufung von Komorbiditäten, wie z. B. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und Nekrotisierende Enterokolitis (NEC). Außerdem ist der PDA mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Aufgrund dieser Auswirkungen ist ein Verschluss des PDA bei sehr kleinen und frühen, den sogenannten *Very low birth weight* (VLBW)-Frühgeborenen häufig indiziert. Bis heute besteht aber kein Konsens über die angemessene Methode des PDA-Verschlusses (van Overmeire et al. 2000; Thomas et al. 2005; Jones et al. 2011; Ohlsson et al. 2013; 2020; Gulack et al. 2015; Slaughter et al. 2016; Elmashad et al. 2017). Außer der chirurgischen Ligatur sind aktuell Indometacin und Ibuprofen die meistverwendeten Therapeutika. Neuere Studien untersuchen auch andere nicht-steroidale antiphlogistische Medikamente wie Paracetamol und Aspirin. Zusätzlich wird auch die Technik des interventionellen Verschlusses im Herzkatheterlabor immer weiterentwickelt, so dass mittlerweile auch bereits PDAs bei Frühgeborenen ab 700 g Körpergewicht interventionell verschlossen werden können. Nichtsdestotrotz bleiben die invasiven Maßnahmen immer der letzte Schritt nach erfolgloser medikamentöser Therapie, so dass die Indometacin-Therapie weiterhin von großer Bedeutung ist.

Indometacin wird seit mehr als 35 Jahren für den medikamentösen PDA-Verschluss verwendet. Ibuprofen wurde in den 1990er Jahren in die klinische Praxis aufgenommen, nachdem es als erstes Medikament zur Therapie des PDA eine Zulassung erhielt. Beide Medikamente haben eine vergleichbare Potenz bei der Verschlussrate des PDA, zeigen aber unterschiedliche Nebenwirkungen: Ibuprofen verursacht möglicherweise erhöhte Bilirubinwerte und – im Falle eines frühzeitigen Einsatzes im Leben des Frühgeborenen – eine erhöhte Rate an BPD (van Overmeire et al. 2000; Ohlsson et al. 2013). Indometacin dagegen wird in Zusammenhang mit erhöhten Nierenwerten und Oligurie gebracht (Thomas et al. 2005). Bis heute konnten jedoch keine Unterschiede zwischen beiden Medikamenten in den neurologischen und nephrologischen Langzeitfolgen gezeigt werden (van Overmeire et al. 2000; Thomas et al. 2005; Jones et al. 2011; Ohlsson et al. 2013; 2020; Gulack et al. 2015; Slaughter et al. 2016; Elmashad et al. 2017). Eine beeinträchtigte neurokognitive

Leistung als Langzeitfolge wird für die chirurgische Ligatur berichtet – womöglich durch die dafür benötigte Vollnarkose (Kabra et al. 2007; Bourgoin et al. 2016; Andropoulos und Greene 2017).

Als Ibuprofen-Therapie zum PDA-Verschluss hat sich das von der Herstellerfirma angegebene Schema mit der intravenösen Gabe von 10-5-5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden etabliert. Das geläufigste Indometacin-Dosierungsschema besteht aus drei Einzelgaben von 0,2 mg/kg Körpergewicht jeweils alle zwölf Stunden. Zur Verbesserung der Verschlussrate, wurde Ibuprofen in zusätzlichen zu oben genannten oder höheren Dosen gegeben, ohne dass es dadurch zu einer Zunahme von schweren Nebenwirkungen kam (Meißner et al. 2012). In Publikationen zu versehentlichen Überdosierungen von Indometacin wurde zudem berichtet, dass selbst eine hundertfach höhere Dosis außer einer vorübergehenden Niereninsuffizienz keine Auswirkungen hatte und der PDA hernach verschlossen war (Schuster et al. 1990; Narayanan et al. 1999).

Auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Göttingen wurde ab Februar 2013 Ibuprofen in der vom Hersteller empfohlenen Dosierung verwendet, da Ibuprofen zu diesem Zeitpunkt als einziges Medikament für diese Indikation zugelassen war. Nach 16 Monaten erfolgte aufgrund einer auffälligen Häufung von SIRS-artigen (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom) Verläufen unter der Ibuprofen-Therapie eine Änderung der Therapileitlinie von Ibuprofen auf Indometacin. Indometacin wurde dabei in einem individualisierten Behandlungs-Schema verabreicht, welches eine tägliche Dosissteigerung beinhaltete, in einer anderen Klinik lang erprobt war und im Methodenkapitel ausführlich beschrieben wird.

Die Fragestellung dieser Dissertation ist der Vergleich von Erfolgsrate, Nebenwirkungen und Langzeitergebnissen zwischen herkömmlicher standardisierter Ibuprofen-Therapie und individualisierter Indometacin-Therapie zum Verschluss des PDA bei Frühgeborenen in zwei aufeinanderfolgenden Zeiträumen von jeweils 16 Monaten.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Eingeschlossen wurden alle VLBW-Frühgeborenen, die in der Zeit von Februar 2013 bis Oktober 2015 geboren und auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Göttingen mit einem therapiebedürftigen PDA betreut wurden. Ausgeschlossen wurden Frühgeborene, die Indometacin ausschließlich als prophylaktisches und nicht als therapeutisches Medikament erhielten.

Ein symptomatischer PDA wurde dabei durch die folgenden Kriterien festgelegt. Erstens musste ein PDA mit Links-rechts-shunt vorliegen, zweitens eine Vergrößerung des linken Herzvorhofs mit einer *left atrium to aortic root ratio* (LA/Ao) $> 1,5$ in der echokardiographischen Untersuchung und/oder drittens eine erfolglose Entwöhnung des Frühgeborenen vom Beatmungsgerät oder anhaltendem Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffgabe.

Aus den Akten der Patienten wurden retrospektiv Daten zu demographischen Charakteristika, Körpermaßen zur Geburt und zum Ende des stationären Aufenthaltes sowie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus übernommen. Des Weiteren wurden alle Daten bezüglich des PDA und der PDA-Therapie erfasst. Hierzu gehörten die Charakteristika der Patienten und des PDA vor PDA-Therapie, die verwendete Medikation bzw. Notwendigkeit einer operativen PDA-Ligatur, die Laborwerte in Bezug auf die Therapie, die Nebenwirkungen unter der Therapie, der Beatmungsbedarf vor und nach der PDA-Therapie, die Gewichtsentwicklung, Ernährung und Urinausscheidung sowie die supportive Therapie mit Diuretika unter der PDA-Therapie.

Die Patienten wurden nach ihrer primären Therapie in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe wird im Folgenden „Ibuprofen-Gruppe“ und die zweite Gruppe „Indometacin-Gruppe“ genannt.

Bei jedem Patienten wurde im Alter von korrigiert zwei Jahren eine standardisierte Nachuntersuchung vorgenommen, deren Bestandteile die Erhebung der Anamnese, eine körperliche Untersuchung und eine *Bayley*-Testung (standardisierter Individualtest zur Untersuchung des Entwicklungsniveaus) waren.

Hinsichtlich des Vorhabens dieser Arbeit wurde ein positiver Bescheid der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen eingeholt (DOK 267 2015).

2.2 Behandlungs-Protokolle

Die in dieser Analyse eingeschlossenen Patienten der ersten 16-Monats-Periode (beginnend im Februar 2013, Ibuprofen-Gruppe) erhielten Ibuprofen in folgendem, vom Hersteller

angegebenem Schema: drei Dosen Ibuprofen von 10-5-5 mg/kg Körpergewicht wurden im Abstand von jeweils 24 Stunden intravenös verabreicht. Ein zweiter Zyklus Ibuprofen von 20-10-10 mg/kg Körpergewicht wurde angeschlossen, wenn das Therapieziel eines verschlossenen oder nicht mehr hämodynamisch relevanten PDA noch nicht erreicht war. Bei einigen dieser Kinder wurde der zweite Zyklus noch um zwei zusätzliche Tage mit jeweils 10 mg/kg erweitert. Diese Erweiterung der Therapie beruht auf publizierten pharmakodynamischen Studien zur Ibuprofen-Therapie (Ohlsson et al. 2013; Meißner et al. 2012).

Die Patienten der zweiten 16-Monats-Periode (beginnend im Juli 2014, Indometacin-Gruppe) erhielten primär Indometacin intravenös (Abbildung 1: Indometacin-Therapieschema). Die Dosierung begann mit 0,2 mg/kg zur Stunde 0, 12 und 24 und wurde danach alle zwölf Stunden bis zu einer Dosis von 0,4 mg/kg um 0,1 mg/kg gesteigert, danach um 0,2 mg/kg bis zu einer Maximaldosis von 3 mg/kg Körpergewicht. Trat der Verschluss des PDA ein, wurde die zuletzt verwendete Dosis zur Konsolidierung noch zwei weitere Male verabreicht. Abbruchkriterien waren ein Anstieg des Kreatininwerts über 1,5 mg/dl (133 µmol/L) oder eine Oligurie (< 0,6 ml/kg/h).

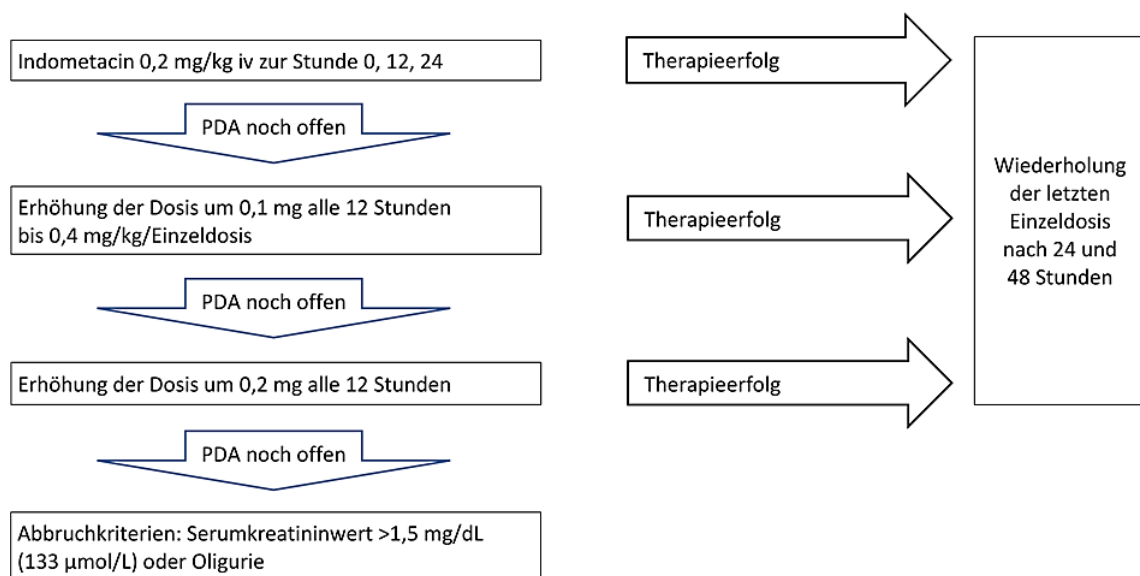


Abbildung 1: Indometacin-Therapieschema. Dargestellt ist die schrittweise Erhöhung der Indometacin-Therapie mit jeweiliger Therapieentscheidung.

Vor und jeden zweiten Tag während der Therapie wurden eine Echokardiographie und eine Schädelsonographie durchgeführt. Des Weiteren wurden der Kreatininwert und die Thrombozytenzahl bestimmt. Alle Patienten erhielten eine Reduktion der oralen Nahrungsmenge auf zwei Drittel des Ausgangswertes (und entsprechend eine intravenöse Substitution des fehlenden Drittels) während der Indometacin-Therapie und der nachfolgenden 24 Stunden zur Vorbeugung einer spontanen intestinalen Perforation (SIP), welche als mögliche Nebenwirkung in der Literatur beschrieben wird (Wadhawan et al. 2013).

2.3 Statistik

Zur statistischen Analyse wurde das Programm MedCalc für Windows (Version 4.31.010, MedCalc Software, Ostend, Belgien) verwendet. Aufgrund der kleinen Datenmenge wurde eine Standardverteilung abgelehnt. Es wurden Spearmans Rangkorrelationskoeffizient, Fishers exakter Test, Chi-Quadrat-Test und der Mann-Whitney-U-Test verwendet. $P < 0,05$ wurde als signifikant definiert. Außer für die Indometacin-Maximaldosis, die Indometacin-Kumulativedosis und die Therapiedauer wurde für den Vergleich bei den Patienten, die mehrere Medikamenten-Zyklen erhielten, jeweils nur der erste Zyklus herangezogen. Die BPD wurde anhand der von Walsh et al. (2004) eingeführten physiologischen Definition der BPD über zusätzlichen Sauerstoffbedarf oder *continuous positive airway pressure* (CPAP)-Beatmung in einem postmenstruellen Alter von 36 Wochen definiert. Die Sepsis wurde nach Höpfl et al. (2010) durch einen Score von klinischen und laborchemischen Zeichen definiert, unabhängig von Bakteriennachweis in einer Blutkultur. Der Index der *Bayley scales of infant development* < 50 wurde in die Berechnungen als ≤ 50 einbezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Charakteristika der Patienten

Zwischen Februar 2013 und Oktober 2015 wurden 188 VLBW-Frühgeborene auf der Intensivstation der Universitätsmedizin Göttingen betreut. Von diesen wurden 39 Kinder aufgrund eines PDA behandelt. Im ersten 16-Monats-Zeitraum waren dies 20 von insgesamt 97 Frühgeborenen (Ibuprofen-Gruppe), im zweiten 16-Monats-Zeitraum 19 von 103 Frühgeborenen (Indometacin-Gruppe) (Abbildung 2: PDA-Verschluss).

Unter den 39 Patienten waren 17 Jungen und 22 Mädchen (Tabelle 1). Alle Patienten waren Frühgeborene, das heißt, geboren vor vollendeten 37 Schwangerschaftswochen (SSW). Das Gestationsalter lag im Median bei 26 SSW. Eine Patientin hatte zusätzlich zum PDA eine Aortenisthmusstenose. Sie wurde in der Analyse belassen, da nach interventioneller Stent-Therapie der Aortenisthmusstenose der PDA medikamentös verschlossen wurde. Alle anderen Patienten hatten keine assoziierten Herzfehler.

Das mediane Geburtsgewicht aller Patienten lag bei 800 g. Sowohl das mediane Geburtsgewicht als auch das Gestationsalter waren in beiden Gruppen identisch. Ein Unterschied innerhalb der beiden Gruppen war ein höherer Bedarf an invasiver Beatmung vor Therapiebeginn ($p = 0,03$) und einer höheren Anzahl an Surfactant-Gaben ($p = 0,02$) in der Ibuprofen-Gruppe im Vergleich zur Indometacin-Gruppe.

Tabelle 1: Deskriptive Charakteristika der Patienten

	Ibuprofen-Gruppe (n = 20)	Indometacin-Gruppe (n = 19)	Alle (n = 39)	P
Gestationsalter [Wochen]	26 (25 – 27)	26 (24 – 27)	26 (25 – 27)	0,99 ¹
Geburtsgewicht [g]	713 (607 – 950)	850 (786 – 967)	800 (680 – 967)	0,35 ¹
Weiblich : männlich [n]	9 : 11	8 : 11	17 : 22	0,89 ³
Pränatale Steroide [n] ⁴	19	19	38	1 ³
Surfactantgaben [n] (Spannweite)	1 (0 – 5)	1 (0 – 3)	1 (0 – 5)	0,02¹
Beatmungsdauer: Nicht-invasiv [Tage]	45,5	52	54,5	0,24 ¹
Invasiv [Tage]	19,5	13	19	0,22 ¹
IVH > 2° [n]	3	2	5	1 ²
PVL [n]	1	1	2	1 ²
BPD [n (%)]	5 (25)	3 (16)	8 (20)	0,76 ³
ROP ≥ 2° [n]	6	4	10	0,71 ²
NEC ≥ 1° [n]	3	0	3	0,23 ²
SIP [n]	0	0	0	-
Gastrointestinale Blutung	0	0	0	-
Tod [n]	0	0	0	-
SIRS im Zusammenhang mit PDA-Therapie [n (%)]	13 (65)	3 (16)	16 (41)	0,003²
Oligurie (< 1 ml/kg KG) [n]	0	0	0	-
Dauer des Krankenhausaufenthalts [Tage]	108 (92 – 123)	107 (85 – 118)	108 (88 – 119)	0,75 ¹

Median und (Interquartilsabstand). ¹ Spearmans Rangkorrelationskoeffizient; ² Fishers exakter Test; ³ Chi-Quadrat-Test. ⁴ In der Ibuprofen-Gruppe wurden 4 von 19 Frühgeborenen innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Steroidtherapie geboren, in der Indometacin-Gruppe 1 von 19 Frühgeborenen (p = 0,18). KG=Körpergewicht.

Tabelle 2: Ausgangssituation der Patienten vor PDA-Therapie

	Ibuprofen-Gruppe (n = 20)	Indometacin-Gruppe (n = 19)	Alle (n = 39)	p
Beatmung:				
Keine [n]	0	1	1	0,487 ²
Nicht-invasiv [n]	7	13	20	0,056 ²
Invasiv [n]	13	5	18	0,025²
FiO ₂ [%]	31 (24 – 32)	30 (21 – 39)	31 (22 – 33)	0,197 ¹
pCO ₂ kapillar [mm Hg]	56,5 (51 – 62,4)	51 (48 – 61)	55 (48,2 – 62,2)	0,93 ¹
Resistance index (<i>A. cerebri anterior</i>)	0,82 (0,75 – 0,89)	0,84 (0,77 – 0,9)	0,83 (0,77 – 0,9)	0,456 ¹
LA/Ao Ratio	1,77 (1,58 – 2,05)	1,66 (1,5 – 1,8)	1,76 (1,54 – 2)	0,406 ¹
Größe des PDA [cm]	0,22 (0,2 – 0,26)	0,24 (0,2 – 0,3)	0,24 (0,2 – 0,28)	0,329 ¹

Median (und Interquartilsabstand) ¹ Spearman's Rangkorrelationskoeffizient; ² Fishers exakter Test; ³ Mann-Whitney-U-Test.

3.2 Verschluss des PDA

Die 39 behandelten Frühgeborenen wurden, wie nachfolgend dargestellt, mit Ibuprofen oder Indometacin behandelt.

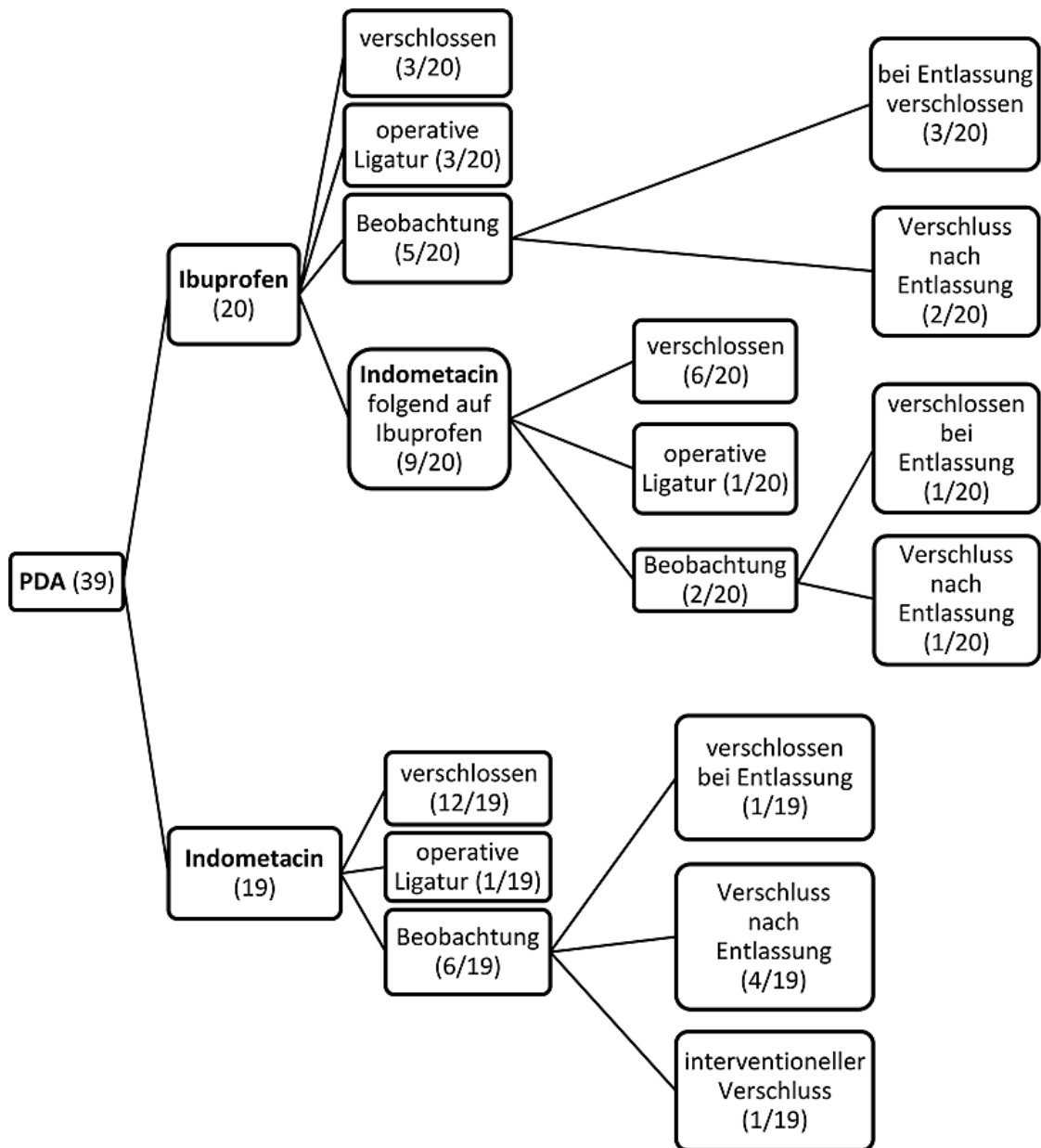


Abbildung 2: PDA-Verschluss. Flussschema zum Verlauf der Therapie mit Ibuprofen oder Indometacin.

3.2.1 Ibuprofen-Gruppe

Bei 3 von 20 Patienten (15 %) war der PDA nach der ersten Ibuprofen-Behandlung verschlossen. Bei 3 der übrigen 17 Patienten aus der Ibuprofen-Gruppe, bei welchen die Ibuprofen-Therapie keinen Verschluss des PDA herbeiführte, wurde ein chirurgischer Verschluss des PDA durchgeführt. Bei fünf weiteren Patienten aus dieser Untergruppe verkleinerte sich der PDA und war dadurch nicht mehr hämodynamisch relevant, so dass die Patienten nur beobachtet wurden und ein sekundärer Spontanverschluss abgewartet wurde.

Tatsächlich verschloss sich der PDA im Verlauf bei allen fünf Patienten ohne weitere Therapie.

Bei neun Patienten der Ibuprofen-Gruppe wurde im Anschluss an die nicht erfolgreiche Ibuprofen-Therapie Indometacin verabreicht, womit der PDA bei sechs von diesen neun Patienten verschlossen werden konnte.

Von den restlichen drei dieser sowohl mit Ibuprofen als auch mit Indometacin behandelten Patienten wurde ein Patient chirurgisch therapiert, zwei weitere hatten einen kleinen, nicht relevanten PDA, und ein sekundärer Spontanverschluss in den ersten Lebensmonaten konnte abgewartet werden.

3.2.2 Indometacin-Gruppe

Mit der Indometacin-Behandlung gelang ein Verschluss des PDA bei 12 von 19 Patienten (63 %).

Nach initial erfolgreicher Indometacin-Therapie eröffnete sich der PDA bei drei Frühgeborenen im weiteren Verlauf wieder, und der PDA wurde mit einem zweiten Indometacin-Zyklus erneut entweder verschlossen oder zu hämodynamisch nicht relevanter Größe verkleinert.

In der Indometacin-Gruppe wurde von sieben Patienten mit noch offenem PDA nach Therapie ein Kind operativ durch PDA-Ligatur behandelt. Bei den restlichen sechs Frühgeborenen mit noch kleinem, nicht mehr relevantem PDA wurde der sekundäre Spontanverschluss abgewartet. Dieser erfolgte auch bei fünf Frühgeborenen in den ersten Lebensmonaten. Ein PDA, der auch nach 16 Lebensmonaten des Kindes keine Verschluss Tendenzen zeigte, wurde schließlich katheter-interventionell verschlossen.

3.2.3 Vergleich

Fasst man sowohl den vollständigen Verschluss als auch die Reduktion des PDA auf hämodynamisch nicht mehr relevantes Niveau mit sekundärem Spontanverschluss als Erfolg nach Therapie zusammen und betrachtet man Ibuprofen- und Indometacin-Therapie getrennt, lag die Erfolgsrate der alleinigen Ibuprofen-Therapie bei 40 %, verglichen mit einer Erfolgsrate von 95 % bei der alleinigen Indometacin-Therapie ($p < 0,001$) (Abbildung 3).

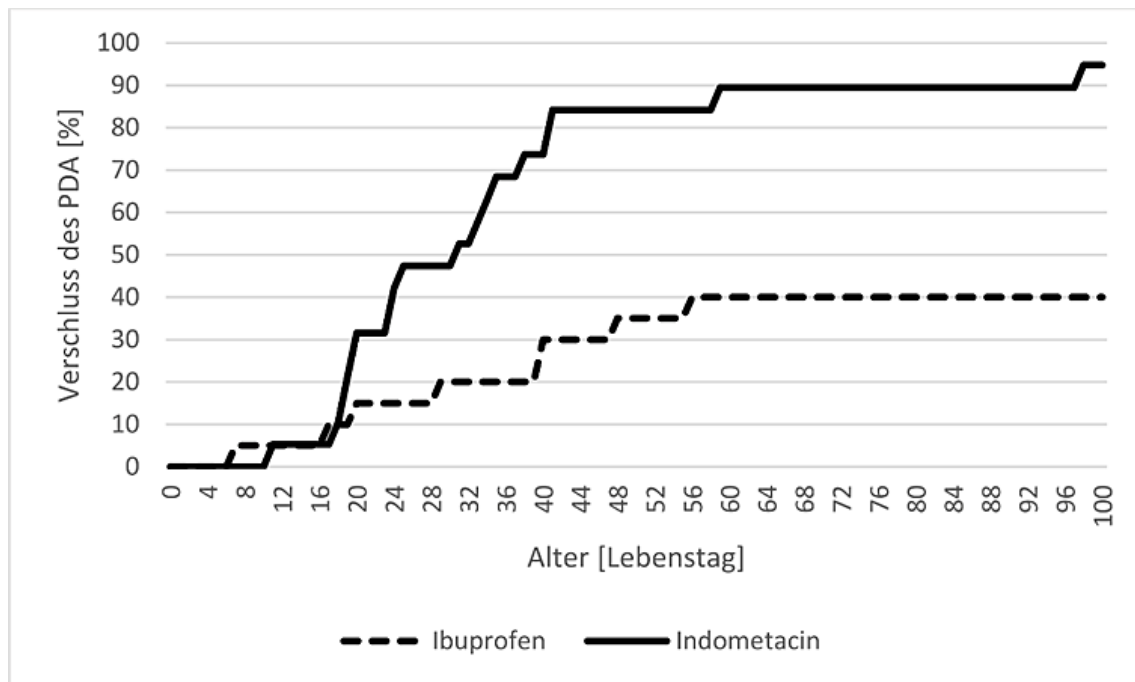


Abbildung 3: PDA-Verschluss in Bezug auf das Medikament und das Lebensalter.

Eine chirurgische PDA-Ligatur war bei vier Patienten der Ibuprofen-Gruppe und bei einem Patienten der Indometacin-Gruppe notwendig ($p = 0,09$).

Alle 13 Frühgeborenen (sieben aus der Ibuprofen-Gruppe und sechs aus der Indometacin-Gruppe) mit nach Therapie noch bestehendem, hämodynamisch nicht relevantem PDA wurden alle vier Wochen mittels Echokardiographie und klinischer Untersuchung vor der Entlassung und in 3-Monats-Abständen nach Entlassung bis zum Verschluss des PDA überwacht. Keiner der Patienten entwickelte Symptome aufgrund des PDA.

3.3 Dauer und Dosis der Therapie

3.3.1 Therapieverlauf

Die Therapie des PDA wurde in der Ibuprofen-Gruppe zwischen dem 6. und 45. Lebensstag begonnen (Median 16,5), in der Indometacin-Gruppe zwischen dem 5. und 94. Lebensstag (Median 15, $p = 0,89$). Die zusätzliche Indometacin-Therapie nach erfolgloser Ibuprofen-Therapie in der Ibuprofen-Gruppe begann im Median am 30. Lebensstag.

Die Therapiedauer lag zwischen 2 und 20 Tagen. In der Ibuprofen-Gruppe lag sie im Median bei 6 Tagen (3 bis 20 Tage). Es ergaben sich zusätzliche 7 Tage, wenn die Patienten noch Indometacin erhielten. Die Therapiedauer lag in der Indometacin-Gruppe im Median bei 7 Tagen (2 bis 16 Tage, $p = 0,97$ bzw. $0,79$).

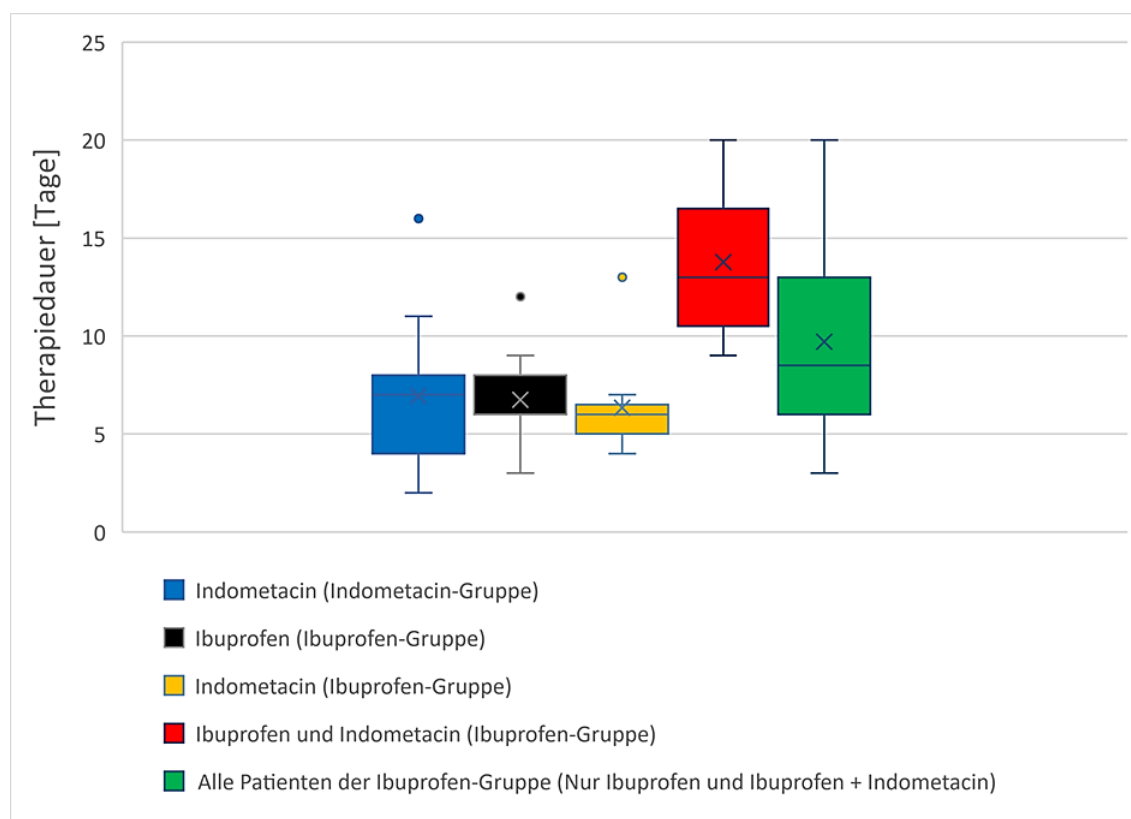


Abbildung 4: Therapiedauer. Anzahl der Therapietage in den einzelnen Untergruppen samt der Mediane (X). Ganz links die Indometacin-Gruppe (n = 19). Die Ibuprofen-Gruppe wird im 2. und 3. Kasten unterteilt dargestellt in Therapiedauer nur des Ibuprofens (n = 11), und rechts davon Therapiedauer nur des Indometacins (n = 9). Im 4. Kasten die Therapiedauer von Ibuprofen und Indometacin in der Ibuprofen-Gruppe zusammengerechnet (n = 9). Im 5. Kasten ist die Therapiedauer aller Patienten der Ibuprofen-Gruppe dargestellt (n = 20).

3.3.2 Indometacindosis

Die kumulative Dosis des Indometacins in beiden Gruppen variierte zwischen 0,29 mg/kg Körpergewicht und 41 mg/kg Körpergewicht. Die Indometacin-Einzeldosen lagen zwischen 0,1 bis 3 mg/kg Körpergewicht.

Das Lebensalter bei Beginn der Indometacin-Therapie hatte weder einen Einfluss auf die erforderliche Dosishöhe noch den Zeitpunkt des Therapieerfolgs (Abbildung 3, Abbildung 5).

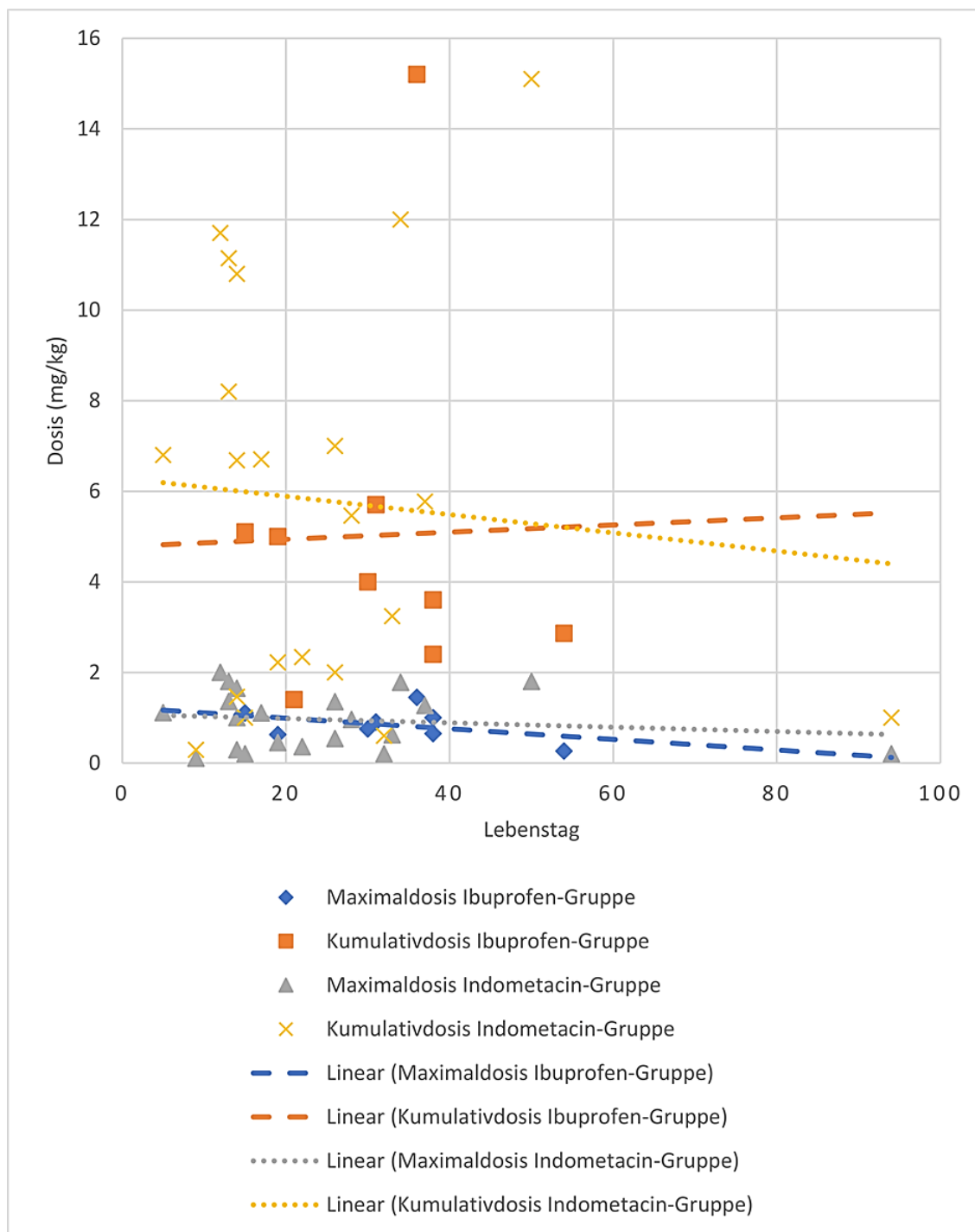


Abbildung 5: Indometacindosis und Lebenstag. Dargestellt sind Maximal- und Kumulativ-Dosis des Indometacins in Bezug auf den Lebenstag, an dem sie verabreicht wurde. Dargestellt ist sowohl die Kumulativ- und Maximaldosis der Patienten aus der Ibuprofen-Gruppe als auch aus der Indometacin-Gruppe.

3.4 Nebenwirkungen

Von den Patienten der Ibuprofen-Gruppe entwickelten 25 % eine BPD verglichen mit 16 % der Patienten aus der Indometacin-Gruppe ($p = 0,76$) (Tabelle 1).

Drei Patienten der Ibuprofen-Gruppe entwickelten eine NEC, dies geschah allerdings zwischen 12 und 27 Tagen nach Ende der PDA-Therapie und im zeitlichen Zusammenhang zu einem Ausbruch einer Adenovirusinfektion bei mehreren Kindern der Intensivstation.

Eine reversible Erhöhung der Leberwerte trat bei sieben Kindern in jeder Gruppe auf.

In der Indometacin-Gruppe kam es unter der Therapie zu einer milden, nach Beendigung der Therapie sofort reversiblen Einschränkung der Nierenfunktion mit einem Anstieg des Kreatininwertes von im Mittel 0,48 mg/dl auf 0,59 mg/dl (42 auf 52 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,01$). Der höchste Kreatininwert lag bei 1,1 mg/dl und stand in keinem Zusammenhang zu einer hohen Indometacindosis (Kumulativedosis des Indometacins in diesem Fall 0,29 mg/kg Körpergewicht). Alle erhöhten Kreatininwerte normalisierten sich prompt nach Beendigung der Therapie.

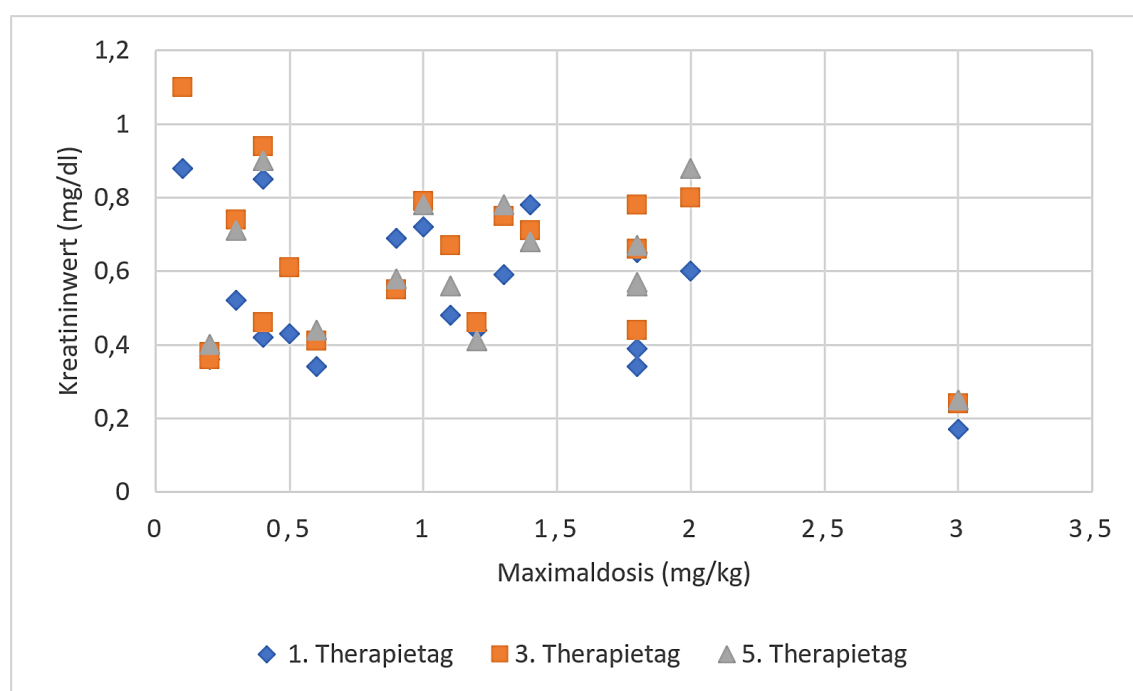


Abbildung 6: Kreatininwert in Bezug zur Indometacin-Maximaldosis.

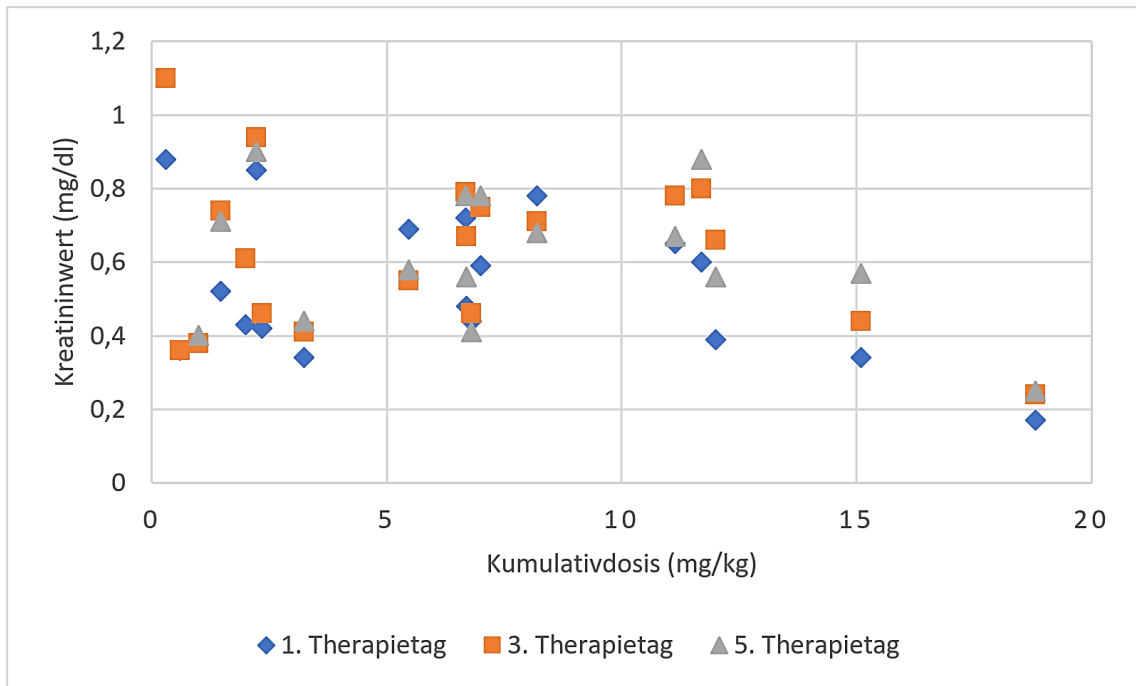


Abbildung 7: Kreatininwert in Bezug zur Indometacin-Kumulativedosis.

Das Miktionsvolumen unter der medikamentösen Therapie blieb sowohl in der Indometacin-Gruppe ($p = 0,14$) als auch in der Ibuprofen-Gruppe ($p = 0,34$) unter der Therapie ohne relevante Änderung.

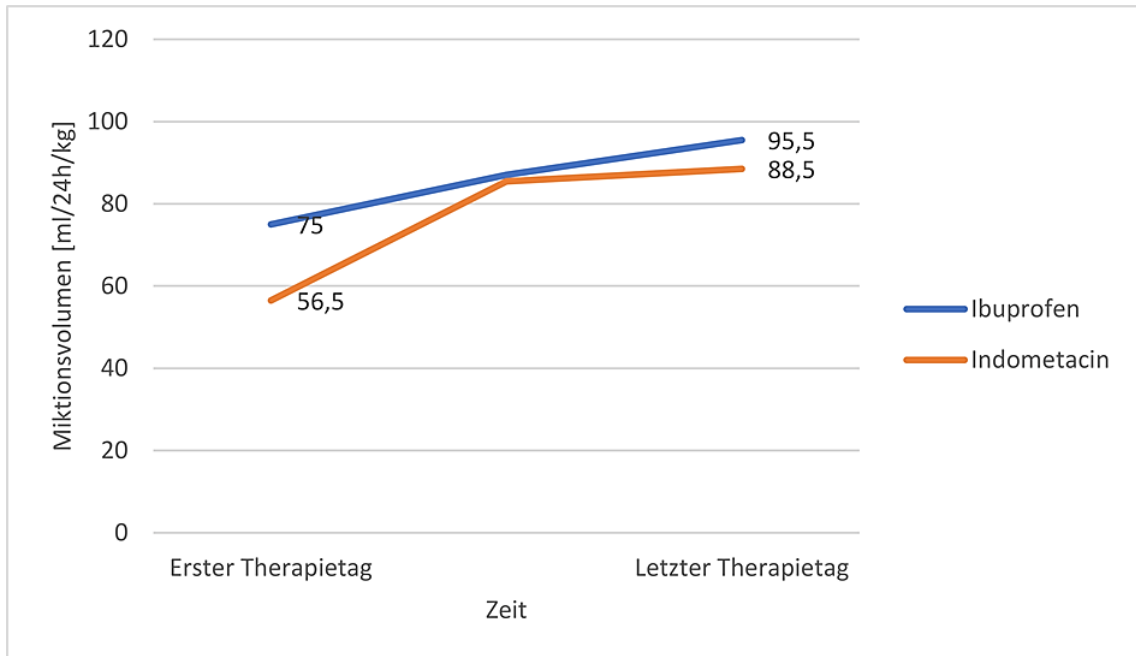


Abbildung 8: Miktionsvolumen unter der Therapie.

3.5 SIRS unter Therapie

Während der PDA-Therapie trat bei 65 % ($n = 13$) Frühgeborenen der Ibuprofen-Gruppe eine SIRS auf, wohingegen eine SIRS in der Indometacin-Gruppe bei 16 % ($n = 3$) der Patienten auftrat ($p = 0,003$). Die SIRS blieb bei allen betroffenen Patienten kulturell ohne Keimnachweis und trat am häufigsten am sechsten Tag der Therapie auf. Von den 13 Kindern mit SIRS unter Ibuprofen-Therapie aus der Ibuprofen-Gruppe benötigten acht einen verlängerten Ibuprofen-Zyklus und sechs zusätzlich eine Indometacin-Therapie, um den Verschluss des PDA zu erreichen. Die Therapiedauer lag bei Patienten mit SIRS im Median bei 10,5 Tagen (2 – 20) im Gegensatz zu 6 Tagen (2 – 18) bei Patienten ohne SIRS ($p = 0,52$).

In der Indometacin-Gruppe erhielten zwei betroffene Frühgeborene Maximaldosen (1,2 bzw. 3 mg/kg) und Kumulativdosen (12,6 bzw. 41 mg/kg) im oberen Dosisbereich, das dritte Frühgeborene erhielt mit einer Maximaldosis von 0,2 mg/kg und einer Kumulativdosis von 0,6 mg/kg keine erhöhte Dosis. Bei dem zuerst und drittens genannten Frühgeborenen war der PDA nach der Therapie noch vorhanden. Dieser verschloss sich im späteren Verlauf, beim zweiten Patienten mit der höchsten Kumulativdosis von 41 mg/kg wurde der nach Therapie weiterhin hämodynamisch relevante PDA schließlich operativ verschlossen.

3.6 Kurzzeitergebnis

Es gab in beiden Gruppen keine Todesfälle. Kein Kind hatte eine SIP. Beide Gruppen zeigten keine Unterschiede beim Auftreten von Intraventrikulären Hämorrhagien (IVH), periventrikulärer Leukomalazie (PVL), Frühgeborenenretinopathie (ROP), BPD und bezüglich der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ab Geburt. Zusätzlich zu den in Tabelle 1 angegebenen Werten lagen keine Unterschiede im Vergleich beider Gruppen für die APGAR-Werte der Minuten 1 ($p = 0,85$), 5 ($p = 0,99$) und 10 ($p = 0,56$), dem Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff zwei Wochen nach der medikamentösen PDA-Therapie ($p = 0,51$) und den Werten für Hämatokrit ($p = 0,93$), Proteinwert im Blut ($p = 1$), minimalem Natriumwert unter PDA-Therapie ($p = 0,51$) und supportiver Therapie mit Diuretika (Coffein, Theophyllin, $p = 0,20$) vor.

3.7 Langzeitergebnis

Bei fast allen Patienten (17 Kinder je Gruppe) gelang eine standardisierte Nachuntersuchung in einem Alter von korrigiert zwei Jahren (Spannweite 1,9 bis 2,7 Jahre, $p = 0,58$). Es gab keine Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen hinsichtlich Kopfumfang ($p = 0,077$) und *Bayley mental development index* (MDI, $p = 0,48$). Das Gewicht war in der Indometacin-Gruppe höher ($p = 0,019$). Essstörungen, Blindheit, Taubheit, Zerebralparese und mentale Retardierung traten nur in Einzelfällen auf.

Tabelle 3: Langzeitergebnisse für die Patienten

	Ibuprofen-Gruppe n = 20	Indometacin-Gruppe n = 19	P
Anzahl Untersuchungen [n]	17	17	-
Korrigiertes Alter in Jahren bei der Nachuntersuchung	2 (1,9 – 2,7)	2 (1,9 – 2,3)	0,581 ¹
Gewichtspersentile	16,5 (1 – 92)	32 (1 – 60)	0,019 ²
Kopfumfangspersentile	25 (1 – 54)	27 (1 – 86)	0,077 ²
Essstörung [n (%)]	4 (20 %)	0	-
Blindheit [n (%)]	1 (5 %)	0	-
Taubheit [n]	0	0	-
Zerebralparese [n (%)]	3 (15 %)	0	-
Mentale Retardierung [n (%)]	3 (15 %)	1 (5 %)	-
Wert des Bayley MDI	80 (50 – 134)	55 (49 – 122)	0,480 ²

Median (Spannweite) ¹ Spearman's Rangkorrelationskoeffizient; ² Mann-Whitney-U-Test.

4 Diskussion

4.1 Verschluss des PDA

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse von zwei definierten Therapieschemata zum medikamentösen Verschluss eines PDA bei Frühgeborenen in zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Zeiträumen verglichen. Die demographischen sowie klinischen Voraussetzungen vor Beginn der medikamentösen Therapie beider Patientengruppen waren vergleichbar. Ein Unterschied zwischen der Ibuprofen-Gruppe im Vergleich zur Indometacin-Gruppe, der möglicherweise einen Einfluss auf die Effektivität der Ibuprofen-Therapie hatte, war eine schlechtere Ausgangslage der pulmonalen Situation in der Ibuprofen-Gruppe, was sich in einem höheren Bedarf an Surfactantgaben nach Geburt ($p = 0,02$) und mehr invasiver Beatmung vor Therapiebeginn des PDA ($p = 0,03$) zeigte. Die Erfolgsquote lag bei 40 % für die alleinige Ibuprofen-Therapie und bei 95 % für die alleinige Indometacin-Therapie. Während die Verschlussrate des PDA nach Ibuprofen-Therapie unterhalb der in anderen Publikationen beschriebenen Rate von 60 bis 70 % lag (van Overmeire et al. 2000), war die Erfolgsrate unter Indometacin in den vorliegenden Ergebnissen deutlich höher gegenüber einer publizierten Rate von ebenfalls 60 bis 70 %. Eine Studie mit einem ähnlichen Therapieschema, einer schrittweise erhöhten Indometacin-Therapie, berichtete über eine Verschlussrate des PDA von 98,5 %, wobei die höchste Indometacin-Einzeldosis willkürlich bei 1 mg/kg Körpergewicht begrenzt wurde (Sperandio et al. 2005). Jegatheesan et al. (2008) berichteten in ihrer Studie andererseits von keiner Verbesserung der Erfolgsrate bei Therapie mit erhöhter Indometacin-Dosierung, wobei aber lediglich drei zusätzliche Gaben von 0,2 oder 0,5 mg/kg/Tag erfolgten. Allerdings fand sich in dieser Behandlungsgruppe eine Zunahme der ROP-Rate. Eine weitere retrospektive Analyse zu intensivierter Indometacin-Therapie zeigte eine Verbesserung der PDA-Verschlussrate von 65 % in der Gruppe mit Standarddosierung auf 79 % in der Gruppe mit erhöhter Anzahl oder höherer Einzeldosis des Indometacins (Kumulativedosis im Median bei 2,1 mg/kg, maximale Kumulativedosis 8,4 mg/kg) (Waldvogel et al. 2021). Auch in dieser Studie fand sich eine höhere ROP-Rate, außerdem eine Zunahme der gastrointestinalen Blutungen und der BPD in letztgenannter Gruppe. In der hier vorliegenden Analyse zeigte sich trotz der sehr hohen Erfolgsrate in der Indometacin-Gruppe keine Zunahme der ROP-Rate oder anderer Komplikationen in dieser Gruppe, obwohl höhere Kumulativedosen des Indometacins (im Median bei 4,75 mg/kg, maximale Kumulativedosis 41 mg/kg) verabreicht wurden. Möglicherweise ist das individualisierte Indometacin-Therapieschema der vorliegenden Analyse mit schrittweise erfolgreicher Eskalation der Einzeldosis unter Beachtung möglicher Nebenwirkungen ein Grund für das Ausbleiben von Komplikationen. Jedoch ist zu bedenken, dass die Patientenzahl der vorliegenden Analyse mit 39 gering war. Das Therapieschema mit schrittweise erfolgreicher Erhöhung der Indometacin-Gabe über die übliche Dosis wurde aufgrund von veröffentlichten Fallberichten entwickelt, welche über

einen sofortigen PDA-Verschluss nach versehentlicher 100-facher Überdosierung des Indometacins berichteten (Schuster et al. 1990; Narayanan et al. 1999). In diesen Fällen wurden trotz der Überdosierung bis auf eine transiente Beeinträchtigung der Nierenfunktion keine Nebenwirkungen beobachtet. Obwohl solche Fallberichte den Gebrauch von höheren Indometacin-Dosierungen nahelegen, gilt es zu bedenken, dass vermutlich mehr positive als negative Fallberichte veröffentlicht werden.

In beiden Gruppen wurde in einigen Fällen nach der medikamentösen Therapie der Spontanverlauf des noch nicht komplett verschlossenen PDA abgewartet, solange dieser nicht klinisch relevant war. Dieses Vorgehen wird von Studienergebnissen gestützt, welche teilweise ausschließlich den Spontanverlauf des PDA untersuchten und eine hohe Spontanverschlussrate des PDA zeigen konnten, ohne dass es zu vermehrten Komplikationen kam (Sung et al. 2016; Semberova 2017). Auch in dem in dieser Analyse untersuchten Kollektiv verschloss sich der PDA bei allen Beobachtungskindern mit einer Ausnahme im Verlauf der ersten Lebensmonate.

4.2 PDA-Therapie hinsichtlich Lebensalter und Sepsis

In der Fachliteratur gibt es widersprüchliche Daten zur Pharmakodynamik von Indometacin. Die Clearance und das Verteilungsvolumen von Indometacin nehmen von Geburt um täglich 3,4 % bzw. 1,5 % zu. Während in den Ergebnissen dieser Analyse kein Zusammenhang zwischen der benötigten Indometacindosis zum PDA-Verschluss und dem Lebensalter des Kindes bestand, gibt es publizierte Daten über einen höheren Indometacin-Bedarf bei Kindern, die älter als zehn Tage waren (Shaffer et al. 2002; Smyth et al. 2004). In der vorliegenden Analyse war Indometacin unabhängig vom Alter gleich effektiv und auch bis zu einem Lebensalter des Kindes von 98 Tagen (Beginn der Therapie mit 94 Tagen, Verschluss des PDA mit 98 Tagen) in geringer Dosierung erfolgreich. Ähnlich berichteten Frauenfelder et al. (2016) von zwei Einzelfällen mit erfolgreicher PDA-Therapie, bei denen die Therapie im Alter von 60 bzw. 88 Lebenstagen begonnen wurde. Es könnte sein, dass andere Faktoren als das Lebensalter dem medikamentösen Verschluss des PDA entgegenstehen. Gonzales et al. (1996) maßen erhöhte Prostaglandin- und TNF α -Werte bei Patienten mit PDA in einem späteren Lebensalter, bei Wiedereröffnung des PDA und bei Patienten, bei denen ein medikamentöser PDA-Verschluss nicht gelang. Diese Daten decken sich mit der Beobachtung, dass Patienten mit SIRS (und darunter vermutlich konsekutiv erhöhten Prostaglandinspiegeln) in den hier vorgestellten Ergebnissen einen höheren und längeren Therapiebedarf an sowohl Ibuprofen als auch Indometacin hatten. Die in der vorliegenden Analyse gefundene Höchstdosis von 3 mg/kg Körpergewicht Indometacin erhielt ein Patient, der ebenfalls eine Infektion entwickelt hatte – letztlich war er auch der einzige Patient der Indometacin-Gruppe, der eine chirurgische PDA-Ligatur benötigte. Ähnlich berichteten Pistulli et al. (2014) und Dani et al. (2008) über eine Assoziation von Infektionen und einem höheren Bedarf an einem zweiten Ibuprofen-Zyklus oder einer

chirurgischen PDA-Ligatur. Aufgrund dieser Tatsachen kann man annehmen, dass die höhere Erfolgsquote in der Indometacin-Gruppe an dem individualisierten Therapieschema lag, bei welchem mit einer höheren Dosierung einem höheren Prostaglandinspiegel entgegengewirkt wurde. Dass die SIRS-Inzidenz in der Ibuprofen-Gruppe höher lag als in der Indometacin-Gruppe, mag auch Einfluss auf die Erfolgsquote des PDA-Verschlusses in dieser Gruppe gehabt haben. In einer Metaanalyse zum Therapievergleich wurde, anders als in der vorliegenden Analyse, kein Unterschied bezüglich des Auftretens einer Sepsis unter Ibuprofen- oder Indometacin-Therapie gefunden (Thomas et al. 2005). Zukünftige Studien sollten den Effekt der Indometacin-Dosierung in Zusammenhang mit dem Prostaglandinspiegel messen, um eine auf die aktuelle Situation des Patienten zugeschnittene individualisierte Therapiestrategie anwenden zu können. Zusätzlich könnte man den aktuellen Indometacin-Metabolismus, der sich nach einer Studie von Lewis et al. (2018) mit zunehmender Reife ändert, wie von diesem vorgeschlagen, anhand von Urinmetaboliten messen, um die individuelle Indometacindosis so gering wie möglich, aber so hoch wie nötig wählen zu können.

4.3 Nebenwirkungen der PDA-Therapie

Einige Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit Ibuprofen- und Indometacin-Therapie beschrieben. Die meisten Vergleichsstudien von Indometacin und Ibuprofen berichten über einen stärker negativen Effekt von Indometacin auf die Nierenfunktion als von Ibuprofen (van Overmeire et al. 2000; Thomas et al. 2005). Andererseits beschrieben Kushnir und Pinheiro (2011) in einer Vergleichsstudie zwischen Ibuprofen und Indometacin keine Unterschiede bezüglich der Nierenfunktion, insbesondere wenn mehrere Zyklen Ibuprofen gegeben wurden. In der vorliegenden Analyse trat bei keinem Patienten eine kritische Oligurie auf. Dies beruhte möglicherweise auf der langsamen Steigerung der Indometacin-Dosierung unter ständiger Beobachtung der Miktionsmenge und engmaschiger Evaluation des PDA mittels Echokardiographie. Die (nicht signifikanten) Veränderungen des Kreatininspiegels (Abbildung 6 und Abbildung 7) und der Urinausscheidung (Abbildung 8) normalisierten sich in allen Fällen nach Beendigung der Indometacin-Therapie. Diese Ergebnisse decken sich mit denen der bereits oben genannten Studien, in welchen eine höhere Dosis Indometacin verabreicht wurde als vom Hersteller empfohlen (Schuster et al. 1990; Narayanan 1999). In einer Studie zu den Langzeitauswirkungen einer PDA-Therapie bei Frühgeborenen mit Indometacin auf die Nierenfunktion im Alter von zwei bis vier Jahren wurden keine Änderungen der Nierenfunktion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Frühgeborenen ohne PDA-Therapie gesehen (Ojala et al. 2001). Ob sich im Erwachsenenalter aus bestimmten Formen der medikamentösen Therapie eines PDA Langzeitfolgen, eventuell sogar eine höhere Rate an Dialysepflichtigkeit ergibt, ist bislang nicht bekannt. Da in der vorliegenden Analyse unter der Ibuprofen-Therapie eine Messung des Kreatininspiegels während der Therapie nicht zum regulären Behandlungsregime

gehörte, kann keine Aussage zur Nierenfunktion der Frühgeborenen unter Ibuprofen-Therapie gemacht und zum Vergleich herangezogen werden.

Weitere relevante Nebenwirkungen von Indometacin- und Ibuprofen-Therapie sind gastroenterale Probleme wie gastrointestinale Blutungen, NEC und SIP. Eine SIP wurde mit einer Inzidenz von 3 bis 8 % angegeben (Wadhawan et al. 2013). In der hier durchgeführten Analyse trat keine SIP oder gastrointestinale Blutung auf. Ob dies an der kleinen Fallzahl liegt oder auf eine reduzierte orale Nahrungszufuhr auf zwei Drittel der Ausgangsmenge während der PDA-Therapie zurückzuführen ist, lässt sich nicht klären. Den reversibel erhöhten Leberwerten in beiden Gruppen lag am wahrscheinlichsten die prolongierte teilerparenterale Ernährung unter der PDA-Therapie zugrunde.

25 % der Frühgeborenen in der Ibuprofen-Gruppe entwickelten eine BPD, 16 % in der Indometacin-Gruppe ($p = 0,76$). Jones et al. (2011) berichteten in einer Vergleichsstudie zwischen Ibuprofen- und Indometacin-Therapie von einem um 30 % höheren Risiko, nach einer Ibuprofen-Therapie eine BPD zu entwickeln als nach einer Indometacin-Therapie, wohingegen Ohlsson et al. (2013) in einer Metaanalyse zum Vergleich von Ibuprofen- und Indometacin-Therapie über keinen Unterschied im Auftreten einer BPD berichteten.

In Fällen, wo die primäre medikamentöse Therapie des PDA versagt, wird eine operative Ligatur in Betracht gezogen. Obwohl dies mittlerweile meist bettseitig auf der Intensivstation im Inkubator, also ohne Risiken durch Transport und Temperaturschwankungen möglich geworden ist, bleibt die Notwendigkeit einer Allgemeinnarkose bestehen. Mehrere Studien berichteten von einer eingeschränkten kognitiven Entwicklung nach einer PDA-Ligatur im Vergleich zu Frühgeborenen mit medikamentöser PDA-Behandlung, was der Allgemeinnarkose in der Neonatalzeit zugeschrieben wird (Kabra et al. 2007; Bourgoin et al. 2016). Unabhängig von der PDA-Ligatur berichteten Andropoulos und Greene (2017) über eine eingeschränkte neurokognitive Entwicklung nach Allgemeinnarkosen bei Kindern im Alter von unter drei Jahren. Als weitere Komplikation zeigte sich in einer Studie von Wang et al. (2021) eine Stimmbandlähmung bei einem Drittel der durch Laryngoskopie untersuchten Patienten nach PDA-Ligatur. Dies zeigt, wie wichtig es ist, die Erfolgsrate der medikamentösen Therapie des PDA zu optimieren.

4.4 Langzeitverlauf

In den Nachuntersuchungen im korrigierten Alter von zwei Jahren zeigten sich in der vorliegenden Analyse keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, so dass das individualisierte Indometacin-Schema auch im Langzeitverlauf sicher zu sein scheint. Leider gibt es in der Fachliteratur kaum Daten zum Langzeitverlauf in anderen Studien zur PDA-Therapie. Einzig für die neurokognitive Entwicklung gibt es einige wenige Daten, die besagen, dass Patienten mit PDA-Therapie im Vergleich zu nicht behandelten Patienten (also denjenigen ohne PDA oder ohne PDA-assoziierte Symptome) ein höheres Risiko für eine

schlechtere neurokognitive Entwicklung haben (Janz-Robinson et al. 2015). Gesichert ist dies auch für Patienten nach operativer PDA-Ligatur im Vergleich zu konservativ behandelten Frühgeborenen (Kabra et al. 2007; Bourgoin et al. 2016).

4.5 Grenzen der vorliegenden Analyse

Die größten Limitationen dieser Analyse bestehen in der geringen Patientenzahl von insgesamt 39 Frühgeborenen und der retrospektiven Analyse der Daten. Eine prospektive randomisierte Studie zur Bestätigung dieser Ergebnisse ist daher notwendig. Wünschenswert wäre für diese Studie auch die Aufnahme von Daten zu Konzentrationen der Indometacin-Metabolite und eine detaillierte Erfassung der Nierenfunktion. Damit könnte man einer personalisierten Medizin näherkommen, in der die individuellen Voraussetzungen des Patienten zur Dosisfindung zugrunde gelegt werden, noch nähergekommen werden. Diese Strategie könnte man auch auf andere Medikamente zum PDA-Verschluss wie Ibuprofen, Paracetamol oder Aspirin oder auf die Therapien weiterer Erkrankungen anwenden.

5 Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurde die Wirksamkeit einer standardisierten Ibuprofen-Therapie mit einer individualisierten Indometacin-Therapie zur Behandlung eines PDA bei Frühgeborenen verglichen. In zwei aufeinanderfolgenden Perioden von je 16 Monaten hatten von den 200 auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Göttingen versorgten VLBW-Frühgeborenen insgesamt 39 Frühgeborene einen symptomatischen PDA. Die Daten dieser Frühgeborenen wurden retrospektiv analysiert und dazu entsprechend ihrer primären Therapie einer Ibuprofen-Gruppe oder einer Indometacin-Gruppe zugeteilt. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der klinischen Ausgangssituation vor der Therapie. Ein Einfluss der höheren Rate an invasiver Beatmung vor PDA-Therapie und an SIRS-artigen Verläufen unter Ibuprofen-Therapie in der Ibuprofen-Gruppe auf die Ergebnisse kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Unter einer schrittweisen Erhöhung der Dosierung von Indometacin zeigte sich mit 95 % eine deutlich höhere Erfolgsrate des PDA-Verschlusses dieser individualisierten Therapie verglichen mit 40 % durch eine konventionelle Ibuprofen-Therapie. Bei den Nebenwirkungen der Therapie, den Kurzzeitveränderungen sowie den Langzeitergebnissen im Alter von korrigiert zwei Jahren zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Im Gegensatz zu publizierten Studien zur PDA-Therapie mit Indometacin fand sich keine Korrelation bezüglich der für den erfolgreichen Verschluss des PDA benötigten Indometacindosis und dem Lebensalter des Kindes bei Beginn der Therapie.

Das vermehrte Auftreten von SIRS unter der Therapie mit Ibuprofen hatte zur Umstellung der Therapieleitlinie geführt und war Anlass für die vorliegende retrospektive Analyse. Dieses Phänomen wurde in Metaanalysen zu Vergleichen einer Ibuprofen- mit einer Indometacin-Therapie bislang nicht beschrieben. Die aktuellen Studien deuten lediglich darauf hin, dass erhöhte Spiegel von Prostaglandinen und TNF α im Blut ursächlich für einen höheren Bedarf an Medikamenten für den PDA-Verschluss und eine längere Therapiedauer sein könnten. Diese Daten unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Analyse dahingehend, dass in der Ibuprofen-Gruppe bei Patienten mit SIRS häufig zusätzlich zu Ibuprofen Indometacin gegeben werden musste, um den PDA zu verschließen. So wies der einzige Patient der Indometacin-Gruppe, der eine PDA-Ligatur benötigte, tatsächlich Infektionszeichen auf. Aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Analyse liegen allerdings keine Messwerte von Zytokinen oder Prostaglandinen vor.

Insgesamt zeigte ein schrittweise erfolgreiches Erhöhen der Indometacindosis eine sehr hohe Erfolgsrate ohne eine Zunahme von Nebenwirkungen. Damit könnte das in dieser Analyse untersuchte individualisierte Therapieschema helfen, eine operative Therapie mittels PDA-Ligatur und Vollnarkose und die daraus möglicherweise folgenden neurokognitiven Beeinträchtigungen zu vermeiden.

Die Ergebnisse dieser Analyse sollten durch eine prospektive Studie mit einer größeren Fallzahl untermauert werden, bevor sie Eingang in die klinische Routineversorgung finden. Derartige Studien sollten auch Spiegel der Indometacin-Metabolite und eine detaillierte Erfassung der Nierenfunktion erfassen. Eine personalisierte Medizin, in der die individuellen Voraussetzungen des Patienten zur Dosisfindung zugrunde gelegt werden, könnte auch auf andere Therapieansätze, wie z. B. Ibuprofen, Paracetamol oder Aspirin zum PDA-Verschluss und auch bei anderen Erkrankungen untersucht und angewendet werden.

6 Literaturverzeichnis

- Andropoulos DB, Greene MF (2017): Anesthesia and Developing Brains – Implications of the FDA Warning. *N Engl J Med* 376, 905-907
- Bourgoin L, Cipierre C, Hauet Q, Basset H, Gournay V, Rozé JC, Flamant C, Gascoin G (2016): Neurodevelopmental Outcome at 2 Years of Age according to Patent Ductus Arteriosus Management in Very Preterm Infants. *Neonatology* 109, 139-146
- Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S, Rubaltelli F (2008): The fate of ductus arteriosus in infants at 23-27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. *Acta Paediatr* 97, 1176-1180
- Elmashad A, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M (2017): Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr* 176, 233-240
- Frauenfelder O, van Beynum IM, Reiss IK, Simons SH (2016): Ibuprofen for Ductus Arteriosus Months after Birth. *Case Rep Pediatr* 2016, 2659389
- Gonzales A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E (1996): Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr* 128, 470-478
- Gulack BC, Laughton MM, Clark RH, Sankar MN, Hornik CP, Smith PB (2015): Comparative effectiveness and safety of indomethacin versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus. *Early Hum Dev* 91, 725-729
- Höpfel A, Willeitner A, Arenz T, Jeremias I, Geiger R, Küster H (2010): A score predicting late-onset sepsis in very low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med* 3, 317-324
- Hundscheid T, van den Broek M, van der Lee R, de Boode WP (2019): Understanding the pathobiology in patent ductus arteriosus in prematurity-beyond prostaglandins and oxygen. *Pediatr Res* 86, 28-38
- Janz-Robinson EM, Badawi N, Walker K, Bajuk B, Abdel-Latif ME, Neonatal Intensive Care Units Network (2015): Neurodevelopmental Outcomes of Premature Infants Treated for Patent Ductus Arteriosus: A Population-Based Cohort Study. *J Pediatr* 167, 1025-1032
- Jegatheesan P, Ianus V, Buchh B, Yoon G, Chorne N, Ewig A, Lin E, Fields S, Moon-Grady A, Tacy T, Milstein J, Schreiber M, Padbury J, Clyman R (2008): Increased indomethacin dosing for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Pediatr* 153, 183-189
- Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkestian A, Wright I (2011): Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96, F45-F52
- Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A and the Trial of Indomethacin Prophylaxis in preterms (IIPP) investigators (2007): Neurosensory Impairment after Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants: Results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr* 150, 229-34

- Kushnir A, Pinheiro J (2011): Comparison of renal effects of ibuprofen versus indomethacin during treatment of patent ductus arteriosus in contiguous historical cohorts. *BMC Clin Pharmacol* 11, 8
- Lewis T, Van Haandel L, Scott A, Leeder JS (2018): Intensive and prolonged urine collection in preterm infants reveals three distinct indomethacin metabolic patterns: potential implications for drug dosing. *Pediatr Res* 84, 325-327
- Meißner U, Chakrabarty R, Topf HG, Rascher W, Schroth M (2012): Improved closure of patent ductus arteriosus with high doses of ibuprofen. *Pediatr Cardiol* 33, 586-90
- Narayanan M, Schlueter M, Clyman RI (1999): Incidence and outcome of a 10-fold indomethacin overdose in premature infants. *J Pediatr* 135, 105-107
- Ohlsson A, Walia R, Shah SS (2013): Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD003481
- Ohlsson A, Walia R, Shah SS (2020): Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD003481
- Ojala R, Ala-Houhala M, Ahonen S, Harmoinen A, Turjanmaa V, Ikonen S, Tammela O (2001): Renal follow up of premature infants with and without perinatal indomethacin exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 84, F28–F33
- Pistulli E, Hamiti A, Buba S, Hoxha A, Kelmendi N, Vyshka G (2014): The association between patent ductus arteriosus and perinatal infection in a group of low birth weight preterm infants. *Iran J Pediatr* 24, 42-48
- Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, O'Sullivan S, Franklin O, Stranak Z (2017): Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g. *Pediatrics* 140, e20164258
- Schuster V, von Stockhausen HB, Seyberth HW (1990): Effects of highly overdosed indomethacin in a preterm infant with symptomatic patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 149, 651-653
- Shaffer CL, Gal P, Ransom JL, Carlos RQ, Smith MS, Davey AM, Dimaguila MA, Brown YL, Schall SA (2002): Effect of age and birth weight on indomethacin pharmacodynamics in neonates treated for patent ductus arteriosus. *Crit Care Med* 30, 343-348
- Slaughter JL, Reagan PB, Bapat RV, Newman TB, Klebanoff MA (2016): Nonsteroidal anti-inflammatory administration and patent ductus arteriosus ligation, a survey of practice preferences at US children's hospitals. *Eur J Pediatr* 175, 775-783
- Smyth JM, Collier PS, Darwish M, Millership JS, Halliday HL, Petersen S, McElnay JC (2004): Intravenous indomethacin in preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. A population pharmacokinetic study. *Br J Clin Pharmacol* 58, 249–258
- Sperandio M, Beedgen B, Feneberg R, Huppertz C, Brüssau J, Pöschl J, Linderkamp O (2005): Effectiveness and side effects of an escalating, stepwise approach to indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants below 33 weeks of gestation. *Pediatrics* 116, 1361-1366

- Sung SI, Chang YS, Chun JY, Yoon SA, Yoo HS, Ahn SY, Park WS (2016): Mandatory Closure Versus Nonintervention for Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants. *J Pediatr* 177, 66-71
- Thomas RL, Parker GC, van Overmeire B, Aranda JV (2005): A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 164, 135-140
- van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, van de Broek H, Weyler J, Degroote K, Langhendries JP (2000): A comparison of Ibuprofen and Indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 343, 674-681
- Wadhawan R, Oh W, Vohr BR, Saha S, Das A, Bell EF, Laptook A, Shankaran S, Stoll BJ, Walsh MC, Higgins R (2013): Spontaneous intestinal perforation in extremely low birth weight infants: Association with indometacin therapy and effects on neurodevelopmental outcomes at 18-22 months corrected age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 98, F127-F132
- Waldvogel S, Atkinson A, Wilbeaux M, Nelle M, Berger MR, Gerull R (2021): High Dose Indomethacin for Patent Ductus Arteriosus Closure Increases Neonatal Morbidity. *Am J Perinatol* 38, 707-713
- Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, Everette R, Peters N, Miller N, Muran G, Auten K, Newman N, Rowan G, Grisby C, Arnell K, Miller L, Ball B, Georgia McDavid, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2004): Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 114, 1305-1311
- Wang H, Jain A, Weisz DE, Moraes TJ (2021): Trends in patent ductus arteriosus ligation in neonates and changes in outcomes: A 10-year multicenter experience. *Pediatr Pulmonol* 2021, 1-8

Danksagung

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Herrn Professor Doktor med. Thomas Paul und Herrn Doktor med. Helmut Küster für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Betreuung dieser Dissertation. Ein Dank geht auch an die Abteilung Statistik der Universitätsmedizin Göttingen, die mir als Doktorandin unkompliziert bei Fragen zur Verfügung stand.