

# **Evaluation der Therapie mit intravenösem Sildenafil bei Frühgeborenen mit einer frühen pulmonalen Hypertonie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Paulina Monno**

aus Siegen

2025

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Florian Kipfmüller
2. Gutachter: Prof. Dr. Ehrenfried Schindler

Tag der Mündlichen Prüfung: 03.12.2024

Aus der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin am Eltern-Kind-  
Zentrum (ELKI)

*Meinen Eltern*



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>10</b>
1.1 Frühgeburtlichkeit	10
1.1.1 Definition	10
1.1.2 Ätiologie	11
1.1.3 Intrauterine Wachstumsverzögerung IUGR	11
1.1.4 Komplikationen bei Frühgeborenen	13
1.1.5 Therapiekonzepte bei Frühgeborenen	16
1.2 Fetaler Kreislauf	17
1.3 Persistierende Pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN) und Pulmonale Hypertonie (PH) des Frühgeborenen	17
1.3.1 Ätiologie	18
1.3.2 Pathophysiologie	19
1.3.3 Definition der PPHN und PH des FG	24
1.3.4 Diagnostik der PPHN bzw. PH des FG	24
1.3.5 Echokardiographisches Assessment und Einteilung der PH in Schweregrade	25
1.3.6 Behandlung	27
1.4 Phosphodiesterase 5	32
1.4.1 Allgemeines	32
1.4.2 Sildenafil	32
1.5 Zielsetzung der Arbeit	35
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>36</b>
2.1 Zeitraum der retrospektiven Analyse	36
2.2 Ethikvotum und Patientenkollektiv	36
2.3.1 Erhobene Parameter	39
2.4. Statistische Auswertung und Zielparameter	47

2.4.1 Deskriptive Statistik	48
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>50</b>
3.1. Echokardiographische Daten	52
3.2. Begleitende Behandlung	56
3.3. Oxygenierungsindizes	63
3.4. Mortalität	68
<b>4. Diskussion</b>	<b>69</b>
4.1. Einordnung in die aktuelle Datenlage	69
4.2. Limitationen	76
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>78</b>
<b>6. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>80</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis</b>	<b>81</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>82</b>
<b>9. Danksagung</b>	<b>101</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom des Neugeborenen
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	Biphasischer positiver Atemwegsdruck
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CDH	Congenital diaphragmatic hernia (kongenitale Zwerchfellhernie)
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CHD	Cyanotic heart defect (zyanotischer Herzfehler)
CPAP	Continuous positive airway pressure (Beatmungsform mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (PEEP))
CRIB-Score	Clinical-risk-index-for-Babies-Score (Klinischer Risikoindex für Neugeborene)
DA	Ductus arteriosus
FRC	Funktionelle Residualkapazität
ELBW	Extremely low birth weight (extrem geringes Geburtsgewicht < 1000g)
ELGAN	Extremely low gestational age newborn (mit sehr geringem Gestationsalter geborene Neugeborene)
FFTS	Fetofetales Transfusionssyndrom
FG	Frühgeburt / Frühgeborene
HFNC	High-flow-Nasenkanüle
iNO	Inhalatives Stickstoffmonoxid

IUGR	Intrauterine growth restriction (intrauterine Wachstumsverzögerung)
IVH	Intraventricular hemorrhage (intraventrikuläre Blutung)
LBW	Low birth weight (niedriges Geburtsgewicht < 2500g)
LUTO	Lower urinary tract obstruction (Verengung der unteren ableitenden Harnwege)
LVD	Linksventrikuläre Dysfunktion
LT	Lebenstag
MAS	Mekoniumaspirationssyndrom
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NG	Neugeborenes
NIV	Nicht-invasive Beatmung
OI	Oxygenierungs-Index
OSI	Oxygenation Saturation Index (Oxygenierungs-Sättigungs-Index)
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PH	Pulmonaler Hypertonus
PIP	Peak inspiratory pressure (maximaler positiver Atemwegsdruck)

PPHN	Persistierender pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen
PVR	Pulmonary vascular resistance (Druck der Pulmonalgefäße)
RCT	Randomisiert-kontrollierte-Studie
RDS	Respiratory distress syndrome (Atemnotsyndrom des Neugeborenen)
ROP	Retinopathia praematurorum
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RVD	Rechtsventrikuläre Dysfunktion
SAP	Systemischer arterieller Druck
SGA	Small for gestational age (zu klein für das Gestationsalter)
SIDS	Sudden infant death syndrome (plötzlicher Kindstod)
SIMV	Synchronisierte intermittierende maschinelle Beatmung
SOPI	Saturation Oxygenation Pressure Index
SSW	Schwangerschaftswoche
SVR	Systemic vascular resistance (Druck der systemischen Gefäße)
TVR	Tricuspid valve regurgitation (Trikuspidalklappenregurgitation)
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
VLBW	Very low birth weight (sehr geringes Geburtsgewicht <1500g)

## 1. Einleitung

Die Pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) ist ein Syndrom mit erhöhtem Widerstand der pulmonalen Gefäßmuskulatur und erniedrigtem Widerstand der systemischen Gefäßmuskulatur und daraus folgenden Zirkulationsstörungen, was vor allem bei termingerecht oder nahezu termingerecht geborenen Säuglingen auftritt (Singh und Lakshminrusimha, 2021). Durch Strömungsumkehr über Residuen des fetalen Kreislaufes, den persistierenden Ductus arteriosus (PDA) und das persistierende Foramen ovale (PFO), führt dieses Syndrom zu Hypoxämie mit erhöhter Morbidität und Mortalität beim Neugeborenen (Abman, 2021; Arjaans et al., 2018; Eriksen et al., 2009; Puthiyachirakkal und Mhanna, 2013; Steurer et al., 2017). Auch bei Frühgeborenen kann dieses Syndrom sekundär in Folge anderer neonataler Erkrankungen auftreten (Nair und Lakshminrusimha, 2014). Die PPHN tritt mit einer Häufigkeit von ca. 2/1000 bei lebendgeborenen Früh- und Neugeborenen auf (Nair und Lakshminrusimha, 2014). Im Folgenden wird der Pulmonale Hypertonus bei Frühgeborenen (FG) als PH des FG bezeichnet, um diese Entität gegenüber der PPHN des termingeborenen Neugeborenen (NG) abzugrenzen.

### 1.1 Frühgeburtlichkeit

#### 1.1.1 Definition

Frühgeburtlichkeit (FG) ist laut WHO definiert als eine vorzeitige Geburt des Fetus vor Beendigung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW; Zeit nach Beginn der letzten Periode der Schwangeren), die etwa 11 % aller Lebendgeburten (ca. 15 Mio. Neugeborene weltweit) betrifft (WHO, 1977). Man unterscheidet zwischen moderat früher (32. bis 37. SSW), sehr früher (28. bis 32. SSW) und extrem früher (22. bis 27. SSW) FG. Mit ungefähr 84 % Prozent ist die moderate FG (>32. SSW) am häufigsten (Beck et al., 2010). Ungefähr 10 % entfallen auf Frühgeborene zwischen der 28. und 32. SSW und weitere 5 % auf Frühgeborene <28. SSW (Beck et al., 2010). Als häufigster Grund für ein vorzeitiges Versterben vor dem 5. Lebensjahr führt die Frühgeburtlichkeit bei Betroffenen zu lebenslänglichen Beeinträchtigungen, wie schwerer sensomotorischer Retardierung, Hör-

und Sehstörungen und ist als intensiv behandlungsbedürftige Erkrankung in ihrem Outcome deutlich vom sozioökonomischen Status des jeweiligen Landes abhängig (WHO, 2018).

### 1.1.2 Ätiologie

Ursachen können kindliche oder maternale Faktoren sein. Risikofaktoren für eine Frühgeburtlichkeit sind unter anderem ein erhöhtes maternales Alter oder ein maternales Alter <19. Lebensjahr (Palatnik et al., 2020; Smith und Pell, 2001). Auch eine vorherige Frühgeburt, eine maternale Präeklampsie und maternale Nulliparität gelten als wichtige Risikofaktoren für eine Frühgeburt (Ferrero et al., 2016). Ebenso haben männliche Neugeborene und per in-vitro-Fertilisation gezeugte Kinder ein höheres Risiko für eine Frühgeburtlichkeit (Ferrero et al., 2016). Eine Verkürzung der Zervix auf < 25 mm, Rauchen und Drogenmissbrauch während der Schwangerschaft (Cnattingius, 2004; Faber et al., 2017) sowie maternale Infektionen mit HIV, bakterielle Vaginosen, eine Infektion mit Chlamydia trachomatis, eine Chorionamnionits, Infektionen des harnableitenden Systems, Hepatitis C, Malaria und Syphilis tragen zur FG bei (Adachi et al., 2021; Cunnington et al., 2013; Forray, 2016; Xiao et al., 2015). Auch plazentare und kindliche Faktoren wie ein Plazentaabriss, eine Placenta praevia, ein Polyhydramnion sowie auch anatomische Anomalien des Uterus, Leiomyome und fetale Anomalien spielen eine Rolle. Aktuell wird noch diskutiert, inwiefern vorhergegangene Operationen im Bereich des Uterus (Abrasio, etc.) eine Rolle spielen (Morgan, 2016). Weitere Faktoren wie einschneidende Lebensereignissen, sozioökonomische Benachteiligung und Gewalt in der Partnerschaft haben Einfluss auf Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit (WHO, 2018). In ca. 65% der Fälle ist die Ursache der FG unbekannt. (Ferrero et al., 2016).

### 1.1.3 Intrauterine Wachstumsverzögerung IUGR

Intrauterine Growth Restriction (IUGR) beschreibt ein eingeschränktes Wachstum des Fetus in utero und betrifft 3-10 % aller Geburten (Unterscheider et al., 2013). Oft wird dieser Begriff gleichgesetzt mit dem Begriff Small for gestational age (SGA), der ein zu geringes Gewicht beim Kind unterhalb der 10. Gewichtsperzentile postpartum beschreibt

(Alexander et al., 1996). Diese Begriffe hängen nicht zwingend zusammen, Kinder mit IUGR können mit Normalgewicht geboren werden, Kinder mit SGA können intrauterin normwertig gewachsen sein (Battaglia und Lubchenco, 1967).

#### 1.1.3.1 Ätiologie

Die IUGR kann Folge einer Störung der Trophoblasteninvasion in der Frühschwangerschaft sein. Infolgedessen ist die Versorgung über die Plazenta gestört und deren hämodynamischen Eigenschaften verändert (Francis et al., 1998). Dieses Krankheitsbild kommt gehäuft auch in Kombination mit Präeklampsie und mütterlichen Erkrankungen wie Anämie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, sowie bei hohem mütterlichen Alter und bei Gebrauch von Noxen wie Alkohol und Nikotin vor (Suhag und Berghella, 2013). Das Kind bleibt hierbei deutlich hinter seinem genetisch-determinierten Wachstumspotential zurück (Mandrizzato et al., 2008).

Abgrenzend dazu stellt SGA keine zwingende Gefährdung des Säuglings dar. Hier handelt es sich nicht um eine Abweichung wie bei der IUGR, sondern um ein kontinuierliches Wachstum unter der 10. Perzentile. Gründe dafür können auch genetischer Natur sein (Illanes und Soothill, 2004).

#### 1.1.3.2 Diagnostik

Diagnostische Kriterien sind eine pränatale Abweichung von Abdomenumfang und Gewicht unter die 10. Perzentile, Perzentilenkreuzung, auffällige Doppler-Untersuchungen und die Ausbildung eines Oligohydramnions (Chauhan et al., 2008; Kehl et al., 2011; Niknafs und Sibbald, 2001). Durch diese Veränderungen ergibt sich ein erhöhtes Risiko für nachfolgende Probleme wie nutritive Deprivation, Hypoxämie und bleibende neurologische Schäden. Während der Schwangerschaft muss abgewogen werden, ob die Wachstumseinschränkung und ihre Folgen oder die Folgen einer Frühgeburtlichkeit gravierender für das Kind sind (Boers et al., 2010). Zwischen der 24. und 32. SSW sollte im Falle einer Entbindung eine Lungenreifetherapie angestrebt werden (Roberts et al., 2017).

### 1.1.3.3 Klinik

Eine Früherkennung einer IUGR ist extrem wichtig, da ein sehr niedriges Geburtsgewicht Risiken für viele Erkrankungen birgt und zur Steigerung der Mortalität bei Früh- und Neugeborenen beiträgt (McCormick, 1985). Viele der Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko sowohl bei Frühgeburtlichkeit als auch bei zu niedrigem Geburtsgewicht. Da oft beides zusammen auftritt, ist hier eine explizite Unterscheidung schwierig zu treffen. Die Hauptprobleme dieser Säuglinge sind niedrige Sauerstoffsättigung bei Geburt, Probleme die eigene Körpertemperatur aufrecht zu erhalten, Schwierigkeiten sowohl bei der Nahrungsaufnahme als auch bei der Gewichtszunahme, Infektionen, ein Atemnotsyndrom des Neugeborenen (RDS), intraventrikuläre Blutungen, nekrotisierende Enterokolitis, plötzlicher Kindstod (SIDS), aber auch Entwicklung einer PPHN (Kim et al., 2022).

### 1.1.3.4 Einteilung von Neonaten mit zu niedrigem Geburtsgewicht

Je niedriger das Gewicht des Kindes ausfällt, desto größer ist das Risiko für eine der obengenannten Begleiterkrankungen. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Gewicht und Mortalität, deshalb werden die Kinder in folgende Gruppen unterteilt:

- a) Low birth weight (niedriges Geburtsgewicht, LBW): 1501-2500g
- b) Very low birth weight (sehr niedriges Geburtsgewicht, VLBW) 1001-1500g
- c) Extremely low birth weight (extrem niedriges Geburtsgewicht, ELBW) <1000g  
(Osterman et al., 2023)

### 1.1.4 Komplikationen bei Frühgeborenen

Frühgeborene leiden sowohl unter direkten Komplikationen als auch unter Spätkomplikationen, die verschiedene Organsysteme betreffen. Häufig sind pulmonale, zerebrale, gastrointestinale und kardiale Komplikationen. Insgesamt sterben jährlich 3,1 Millionen Kinder weltweit an Frühgeburtlichkeit und deren Folgen (WHO, 2012).

Die Lunge steht im Fokus von möglichen Komplikationen. Typische Komplikationen sind respiratorische Infektionen, die 48-68% der vor der 28. SSW geborenen FG betreffen, die

bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und infolge der Komplikationen der Neonatalperiode motorische, kognitive und soziale Entwicklungsverzögerungen (Stoll et al., 2010). Da die Komplikationen ein weites Feld umspannen wird nachfolgend auf die für diese Dissertation relevanten Komplikationen eingegangen.

#### 1.1.4.1 Atemnotsyndrom des Neugeborenen (ANS)

Durch strukturelle Unreife und Surfactantmangel der Lunge kommt es bei FG häufig zur Minderbelüftung und Atelektasenbildung der Lunge (Gortner, 01/2017; Walmrath et al., 2001). Es betrifft 30-50 % der FG <32. SSW und 60-80 % der FG <28. SSW (Saboute et al., 2015). Folge sind unbehandelt eine respiratorische Globalinsuffizienz mit Herz-Kreislaufstillstand (Parvathaneni et al., 2017). Eine Spätfolge bei FG <32. SSW ist die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) (Heneghan et al., 2006).

Weitere Risikofaktoren sind eine primäre Sectio, ein Gestationsdiabetes, ein Mekoniumaspirationssyndrom (MAS), perinatale Asphyxie, u.v.m. (Kumar und Vishnu Bhat, 1996; Olicker et al., 2021). Das Atemnotsyndrom (ANS) wird radiologisch in vier Schweregrade eingeteilt, anhand derer die adäquate Beatmungstherapie erfolgt (Giedion et al., 1973). Therapeutisch stehen zunächst die nicht-invasive Beatmung (NIV) mittels continuous positive airway pressure (CPAP) und im höheren Stadium intratracheale Surfactant-Applikation sowie invasive maschinelle Beatmung zur Verfügung. Mit der sogenannten Lungenreifetherapie mittels zweifacher präpartaler Corticosteroidgabe ist in Kombination mit der Therapie heute eine Mortalitätssenkung <10 % möglich (Gortner, 01/2017; Jobe et al., 1993).

#### 1.1.4.2 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Die schwere BPD ist eine der wichtigsten Langzeitfolgen extremer FG, mit chronisch-entzündlichen Strukturveränderungen über den 28. Lebenstag (LT) hinaus als Folge von struktureller Unreife der Lunge und Beatmungstraumata. Sie betrifft ca. 18-40 % der FG in Deutschland <28. SSW bzw. <1000g Geburtsgewicht, während die Inzidenz weltweit zwischen 10 % und 89 % variiert (Siffel et al., 2021). Vor allem Sauerstofftoxizität und

Barotraumen tragen zum Schweregrad dieser Folgeerkrankung bei (Northway et al., 1967). Weitere Risikofaktoren sind ein PDA und IUGR. Die BPD äußert sich als persistierende respiratorische Insuffizienz mit Sauerstoffbedarf und kann eine fortgeführte maschinelle Beatmung notwendig machen (Jensen et al., 2015). Dieses Krankheitsbild ist potentiell reversibel und hängt stark von Lungen-protektiver Beatmung, zurückhaltender Sauerstoffgabe, aber auch vom begleitenden Therapieregime mit Glucocorticoiden und Diuretika ab. Langzeitfolgen können eine durch die veränderte Lungenstruktur getriggerte PH mit Cor pulmonale und progredienter Herzinsuffizienz sein. Auch neurologische Langzeitfolgen sind möglich (Trittmann et al., 2013).

Eingeteilt wird die BPD bei FG <32. SSW zum Zeitpunkt der 36.SSW oder bei Entlassung, wenn diese zuerst erfolgte, wenn die Voraussetzung eines Sauerstoffbedarfs >21 % >12 h pro Tag für  $\geq 28$  Tage erfüllt ist in:

Milde BPD: Atmet Raumluf

Moderate BPD: Sauerstoffbedarf < 30 %

Schwere BPD: Sauerstoffbedarf  $\geq 30$  % und/oder positiver Beatmungsdruck via positive-pressure Ventilation oder nasal continuous positive airway pressure (Jobe und Bancalari, 2001; Walsh et al., 2004).

#### 1.1.4.3 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Die NEC betrifft 3 % der FG <1500g und äußert sich als transmurale nekrotisierende Entzündung des unreifen Darms von FG (Pierro und Hall, 2003). Sie ist in der Schwere der Symptome variabel von blutigen Stühlen bis hin zum akuten Abdomen mit Sepsis (Hall et al., 2013). Die Letalität liegt bei 10-40 %, weswegen diese Erkrankung sofortige Therapie mit Nahrungskarenz, Breitspektrumantibiose, sowie eventuell einer Laparotomie und supportiver intensivmedizinischer Behandlung bedarf (Hall et al., 2013; Pierro und Hall, 2003). In ca. 15 % folgen Rezidive dieser Erkrankung (Bull et al., 2021). Die NEC bedingt Folgeprobleme wie ein Kurzdarmsyndrom und entwicklungsneurologische Defizite (Hall et al., 2013).

#### 1.1.4.4 Retinopathia praematurorum (ROP)

Durch die schwankenden Sauerstoffpartialdrücke sind vor allem bei FG <32.SSW Veränderungen der Netzhaut in Form von Neovaskularisationen häufig. In Folge können Netzhautblutungen und damit auch bleibende Schädigungen der Netzhaut auftreten. Alle FG <32. SSW und alle FG zwischen der 32.-36. SSW mit Sauerstoffbedarf über drei Tagen werden daher in ein Screening eingeschlossen. Therapeutisch sind Laserkoagulationen, eine Vitrektomie oder experimentell Gabe von VEGF-Inhibitoren möglich (Niranjan et al., 2012).

#### 1.1.4.5 Intraventrikuläre Blutung (IVH)

Hirnblutungen treten vor allem bei FG <32. SSW und <1000g Geburtsgewicht auf. Durch Unreife des Gehirns, gestörte Autoregulation der Durchblutung und erhöhte Kapillarfragilität treten bei FG meist intraventrikuläre Blutungen auf (Khanfer-Larocque et al., 2019). Unterteilt wird die IVH in subependymal (Grad I), leichte bis mäßige Ventrikeleinbruchsblutung <50 % des Ventrikellumens (Grad II) oder schwere Ventrikeleinbruchsblutung >50 % des Ventrikellumens (Deeg et al., 1999). Da ein wichtiger Faktor Stress ist, ist bei der Prophylaxe ein minimal handling entscheidend (Christ et al., 2015). Kleinere Blutungen können spontan resorbiert werden, ggf. ist eine antikonvulsive Therapie oder eine Shuntanlage bei Bildung eines posthämorrhagischen Hydrocephalus möglich (Brouwer et al., 2015). Bleibende Schäden wie Paresen und neurologische Defizite hängen vom Schweregrad der Blutung ab, so haben Grad I und II eine gute Prognose, während Grad III in ca. 30 % der Fälle und Grad IV sogar in 40-90 % der Fälle zu schweren neurologischen Folgeschäden führt (Gilard et al., 2018; Radic et al., 2015).

#### 1.1.5 Therapiekonzepte bei Frühgeborenen

##### Antenatale Corticosteroide

Bei drohender Frühgeburt hat sich die antenatale Gabe von Corticosteroiden als prognoseverbessernde Maßnahme bewährt. Dafür werden Beta-, Dexa- oder Hydrocortison genutzt. Sie bieten eine signifikante Verbesserung bezüglich perinataler

und neonataler Mortalität, RDS, IVH, NEC und systemischen Infektionen innerhalb der ersten 48 h. Postulierte Nachteile konnten bisher nicht eindeutig belegt werden (Roberts et al., 2017). Die Gabe erfolgt bei allen Frauen mit drohender Frühgeburt zwischen der 24. und 34. SSW, eine weitere Gabe ist möglich wenn die Frau sich vor der 34. SSW befindet, die Geburt in den nächsten sieben Tagen zu erwarten ist und die letzte Gabe 14 Tage zurück liegt (Committee on Obstetric Practice, 2017).

## 1.2 Fetaler Kreislauf

Im fetalen Kreislauf ist der Widerstand der Lungengefäße hoch und die Durchblutung der Fruchtwasser-gefüllten Lunge gering. Der für die Sauerstoffversorgung des Fetus notwendige Gasaustausch findet über die Plazenta statt. Über das Foramen ovale und den Ductus arteriosus wird das Blut an den Lungengefäßen vorbei geleitet. Zum Widerstand der Lungengefäße tragen in utero unter anderem die mit Flüssigkeit gefüllten Alveolen, die fehlende rhythmische Dehnung und Kompression der Lunge, und die niedrige Sauerstoffspannung in Alveolen und Arteriolen sowie ein relativer Mangel von Vasodilatoren bei (Lakshminrusimha und Steinhorn, 1999).

## 1.3 Persistierende Pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN) und Pulmonale Hypertonie (PH) des Frühgeborenen

Die PPHN beschreibt eine fehlende Adaption des fetalen Zirkulationssystems nach der Geburt. Zugrundeliegend ist die fehlende Umstellung der Lungengefäße von einem pränatalen, fetalen Hochdrucksystem zu einem postnatalen Niederdrucksystem. Wenn dieser erhöhte Gefäßwiderstand der pulmonalen arteriellen Gefäße persistiert, wird der Blutfluss durch die Lunge und nachfolgend die Oxygenierung des Blutes massiv eingeschränkt (Lakshminrusimha, 2012). Daraus entsteht über verschiedene Mechanismen ein schweres respiratorisches Versagen mit schwerer Hypoxämie. Durch den erhöhten pulmonal-arteriellen Druck und damit dem erhöhten Widerstand der rechtsventrikulären Ausflussbahn kommt es zunächst zur Belastung des rechten Herzens und unbehandelt in Folge zur globalen kardialen Insuffizienz.

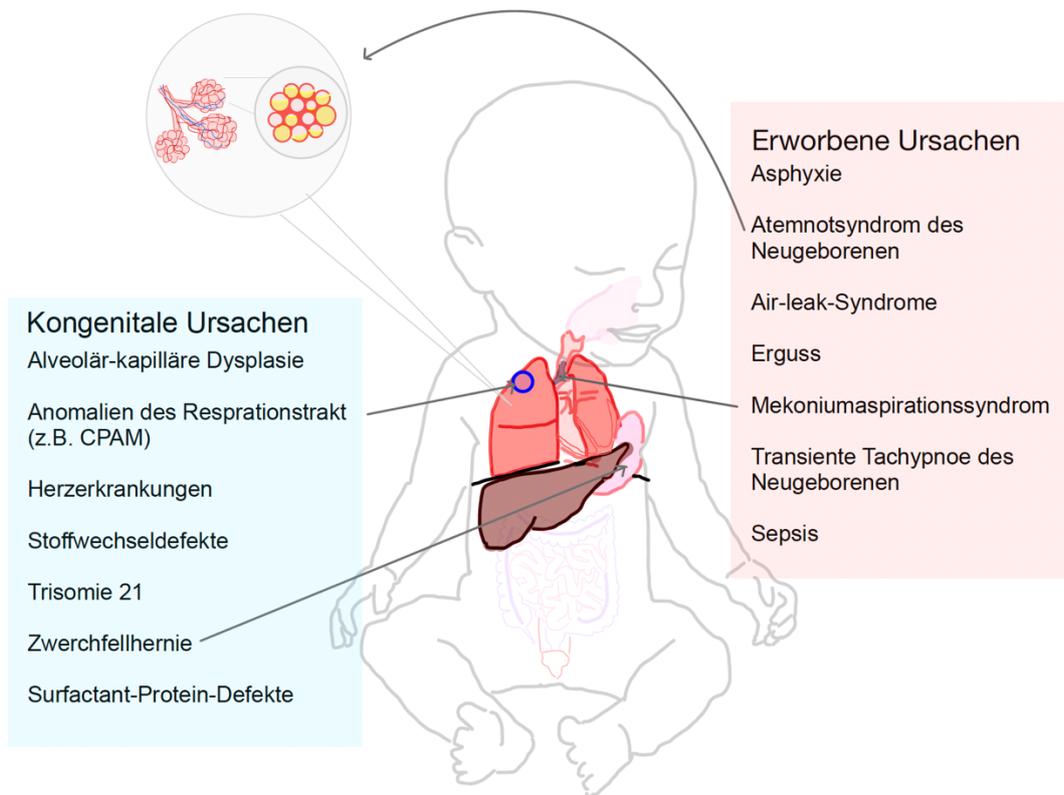
Meist wird die PPHN bei Neugeborenen beobachtet, die termingerecht oder „near-term“ (34+0 bis 36+6 SSW) geboren werden, allerdings ist er auch in der Population der Frühgeborenen unter der 37. SSW zu beobachten, wenn beispielsweise ein RDS oder eine BPD vorliegt (Nair und Lakshminrusimha, 2014). Im Folgenden wird für Frühgeborene der Terminus PH verwendet, um dies gegenüber der PPHN bei reifen Neugeborenen abzugrenzen. Die frühe PH <28. Lebenstage tritt mit einer Inzidenz von ca. 20 % bei Frühgeborenen auf, während die Inzidenz der späten PH bzw. der BPD-PH mit 5 % angegeben wird (Kim et al., 2022). Es handelt sich um einen neonatalen Notfall, der sofortiger Therapie bedarf um akute und langfristige Komplikationen zu begrenzen oder zu vermeiden (Lakshminrusimha et al., 2016a).

### 1.3.1 Ätiologie

Die PPHN kann beim Neugeborenen (NG) idiopathisch (10-20 %) oder sekundär durch Erkrankungen des Lungenparenchyms auftreten. Die häufigsten Gründe, die auch in Abb. 1 aufgezeigt sind, sind Infektionen (30 %), MAS (24 %), idiopathisch (20 %), ANS (7 %) durch Unreife der Lunge oder Surfactantmangel und kongenitale Zwerchfellhernie (CDH 6 %) (Steurer et al., 2017).

Weitere Faktoren die einen solchen persistierenden erhöhten Lungengefäß-Widerstand (pulmonary vascular resistance, PVR) verursachen können, sind erhöhte Thromboxanlevel oder anderer Vasokonstriktoren beim NG und die Einnahme von Serotonin-Reuptake-Hemmern in der Schwangerschaft (Nair und Lakshminrusimha, 2014).

Andere Einflussfaktoren sind eine IUGR, ein vorzeitiger Blasensprung mit konsekutiver pränatal bestehender Lungenhypoplasie, das Amnioninfektionssyndrom und maternale Faktoren wie eine Präeklampsie/ Eklampsie. Mehrlingsschwangerschaften und vor allem Zwillinge mit einem fetu-fetalen Transfusionssyndrom (FFTS) gelten als Risikopatienten für eine PH bei Frühgeborenen. Als weitere Risikofaktoren werden männliches Geschlecht und Kaiserschnitt als Geburtsmodus diskutiert (Arshad et al., 2021).



**Abb. 1:** Darstellung möglicher Ätiologien zur Entwicklung einer sekundären PPHN (adaptiert nach Singh und Lakshminrusimha, 2021)

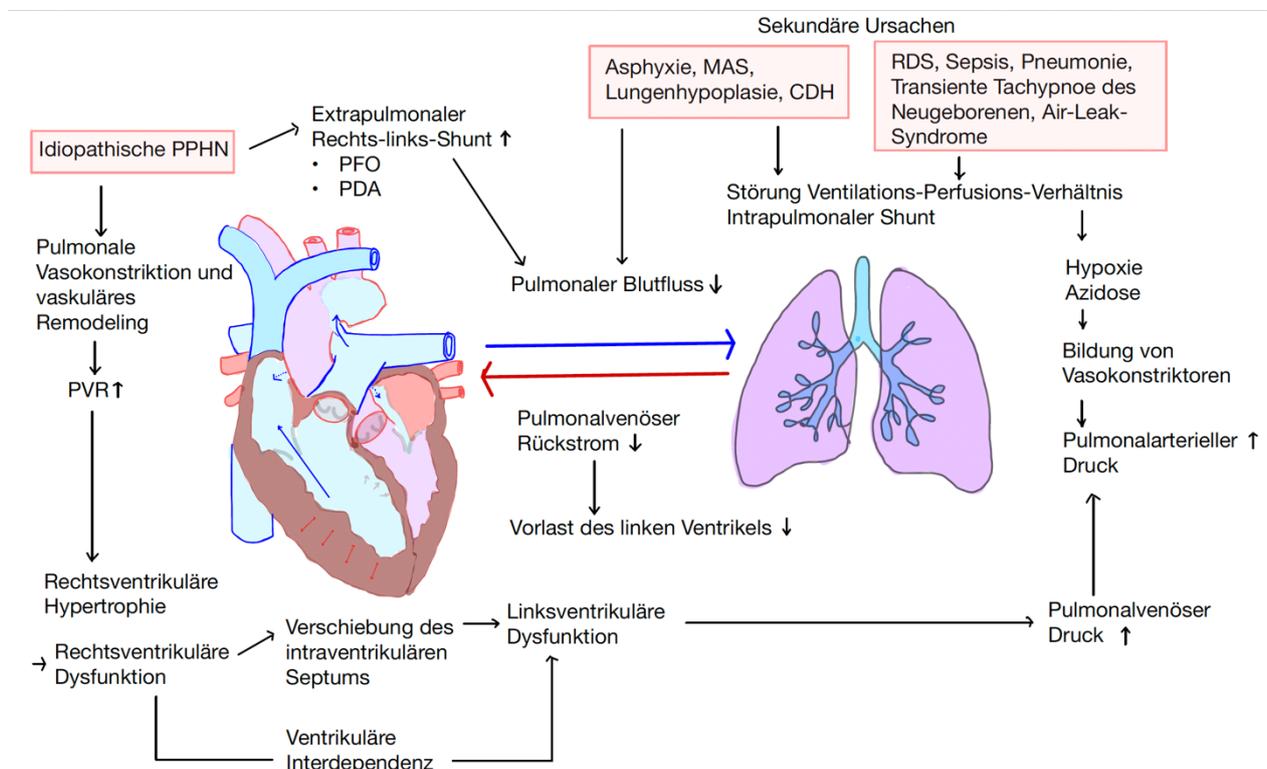
### 1.3.2 Pathophysiologie

Der Verschluss des Foramen ovale und des Ductus arteriosus, die den Blutfluss an der Lunge vorbei im fetalen Kreislauf gewährleisten, wird regulär postnatal durch die Veränderung der Lungendurchblutung, der Oxygenierung des Blutes im Lungenkreislauf und den Abfall von Prostaglandinen und dem Druckabfall des rechten Ventrikels bei Einsetzen der kindlichen Atmung ausgelöst. Bei Neonaten mit PPHN ist die Ausbildung einer suffizienten Durchblutung der Lunge und Oxygenierung des Blutes nicht möglich, da der Widerstand der pulmonalen Gefäße unter anderem durch Surfactantmangel und dadurch ausgelöstes Kollabieren der Alveolen erhöht bleibt, was, wie man in Abb. 2 sieht, zur Pumpeinschränkung des rechten Ventrikels und Weiterbestehen des Umgehungskreislaufes über Foramen ovale und Ductus arteriosus beiträgt (Nair und Lakshminrusimha, 2014). Durch den verringerten Fluss von oxygeniertem Blut von der Lunge in die linke Herzkammer und damit auch geringerer Versorgung des systemischen Kreislaufes mit Sauerstoff entstehen durch Hypoxie und Azidose potente

Vasokonstriktoren. Der erhöhte Widerstand der Lungengefäße wird so, wie in Abb. 2 zu erkennen, gefördert und bleibt bestehen.

Da das Verhältnis zwischen PVR und dem systemischen Widerstand der Blutgefäße (systemic vascular resistance, SVR) erhöht ist, ist ein bi-direktionaler oder ein reiner Rechts-Links-Shunt über das PFO möglich. Die Nachlast des rechten Ventrikels ist deutlich erhöht und kann nur über ein Weiterbestehen des Ductus arteriosus gesenkt werden. Ein erhöhter PVR führt im rechten Herzen langfristig über Überdehnung des Myokards sowie Ischämie, Hypoxämie und Azidose zur rechtsventrikulären Dysfunktion (Arrigo et al., 2019).

Wie in Abb. 2 dargestellt kann die Dysfunktion des rechten Ventrikels über Desynchronisation der Kontraktion von rechtem und linken Ventrikel auch zur Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion führen, was neben der ohnehin eingeschränkten Oxygenierung des Blutes auch die Perfusion der Endorgane eingeschränkt und eine Verstärkung der Azidose und Vasokonstriktion und damit Verschlimmerung der PH bedingt (Singh und Lakshminrusimha, 2021).



**Abb. 2:** Pathomechanismus der Entwicklung einer PH, sowie graphische Darstellung des circulus vitiosus der PPHN (adaptiert nach Singh und Lakshminrusimha, 2021)

Der Formenkreis der Pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH), der die PPHN bzw. PH des FG einschließt, lässt sich nach dem Paper von Wagenvoort 1981 und der aktuellen AWMF Leitlinie „Pulmonale Hypertension“ von 2020 in verschiedene histologische Formen unterteilen, jedoch können alle Formen auch kombiniert vorkommen. Typische histologische Veränderungen sind die zelluläre Verdickung der Tunica media der pulmonalarteriellen Gefäßwand und die Dilatation der präazinären Pulmonalarterien, sowie eine zelluläre Intimaproliferation und -fibrose, Ausbildung von lokalen Thrombosen, und die Ausbildung von plexiformen Läsionen als Umgehungskreisläufe durch Vasa vasorum für die fibrotisch verschlossenen Pulmonalarterien (C. Apitz, 2020; Wagenvoort, 1981).

Auf molekularpathologischer Ebene lassen sich drei relevante Signalwege identifizieren, die im Rahmen medikamentöser Therapie relevant sind und in Abb. 3 dargestellt sind.

Am besten erforscht ist der Signalweg über Stickstoffmonoxid (NO). Das Gefäßendothel der pulmonalarteriellen Gefäße produziert NO, dieses aktiviert die lösliche Guanylatzyklase (sGC), die in den glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) produziert. NO und cGMP wirken beide als potente Vasodilatoren, was eine Herabsetzung des PVR bewirkt, die Nachlast des rechten Ventrikels senkt und insgesamt die Pumpleistung und den Auswurf in den systemischen Kreislauf verbessert. Funktioniert dieser Signalweg durch äußere Faktoren nicht, ist Sildenafil ein effektives Medikament was die Phosphodiesterase-5 blockiert (Lakshminrusimha und Keszler, 2015) und so die Produktion von cGMP verbessert.

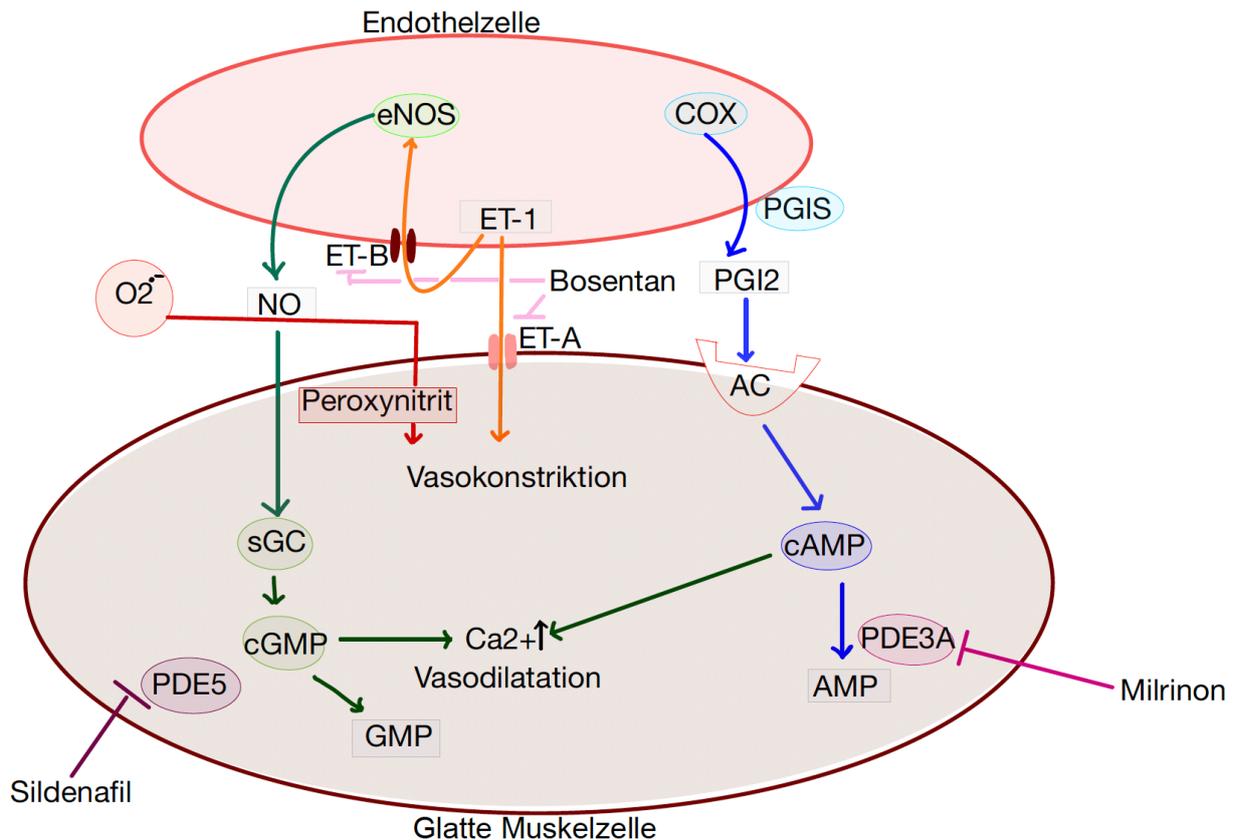
Ebenfalls relevant für die PH ist der Prostacyclin-Signalweg. Prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) wirkt über Aktivierung der Adenylatzyklase und daraus folgend steigende zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP)-Spiegel als potenter Vasodilatator. Intravenöse Therapie mit PGI<sub>2</sub>-Analoge ist eine anerkannte Therapie bei Erwachsenen mit PAH (Lakshminrusimha et al., 2009). Zusätzlich beugen PGI<sub>2</sub>-Analoge einem Rebound-Effekt bei Absetzen von iNO vor und verbessern die Oxygenierung (Kelly et al., 2002; Soditt et al., 1997). Dieser Mechanismus wird von dem Medikament Milrinon adressiert.

Als dritter Signalweg kann der Endothelin- Signalweg bei der Therapie der PH eine Rolle spielen. Endothelin-1 wirkt an einem A und einem B-Rezeptor. Während es am ET<sub>A</sub>-

Rezeptor vasokonstriktiv wirkt, wirkt es am ET<sub>B</sub>-Rezeptor vasodilatativ vermittelt über vom Gefäßendothel produziertes NO (Mann et al., 1991; Perreault und Coceani, 2003). Eine selektive intrauterine Blockade von ET<sub>A</sub> führt bei Neonaten zu einer Vasodilatation. Eine intrauterine nichtselektive ET-Rezeptor-Blockade nach Duktusverschluss führt im Tiermodell bei Lämmern zu Reduktion der Rechtsherzhypertrophie und zum besseren Abfall des PVR bei Geburt sowie die distale Muskulatur der kleinen Lungenarterien (Ivy et al., 1997). Bosentan greift diesen Wirkmechanismus auf und führt zur Verbesserung der PH (Mohamed und Ismail, 2012).

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die bei zu hoher Sauerstoffexposition entstehen, haben einen negativen Einfluss auf die PH und sind deshalb so relevant, da die Beatmungstherapie bei PH essenziell ist und generell häufig zum Therapieregime bei kritisch kranken Frühgeborenen zählt (C. Apitz, 2020). ROS wie Wasserstoffperoxid, Superoxid und Peroxinitrit wirken vasokonstriktiv und haben einen Einfluss auf die Aktivität verschiedener Enzyme. Unter anderem hemmen sie die zur Vasodilatation beitragenden Enzyme eNOS und sGC, während die PDE-5 übermäßig aktiviert wird. Sinkende cGMP-Level und eine eingeschränkte Vasodilatation sind die Folge (Farrow et al., 2010).

Da Sauerstoff andererseits aber der wichtigste Vasodilatator direkt nach der Geburt ist und zur Vasodilatation und zum Abfall des PVR führen soll, muss Hypoxämie unter strenger Beachtung von ROS vermieden werden (Lakshminrusimha und Keszler, 2015).



**Abb. 3:** Darstellung der pharmakologischen Angriffspunkte im Rahmen der Therapie der PH bei Frühgeborenen (adaptiert nach Nair und Lakshminrusimha, 2014)

Man unterscheidet die PH in drei grundlegende Formen. Zuerst die durch Maladaptation entstandene PH, welche durch abnorme Vasoreaktivität bei regelrechter Anatomie der Lungengefäße sekundär bei RDS, MAS, Pneumonie und Sepsis entsteht. Die zweite Form ist durch zu starke Entwicklung der Muskulatur, das heißt Verdickung der glatten Muskelzellen und distale Muskelausbreitung in regulär muskelfreie Gefäße bei chronischer fetaler Hypoxie und idiopathischer PPHN bedingt. Die Dritte entsteht durch eine Unterentwicklung der gesamten Lunge, die sowohl Parenchymreduktion als auch geringere Anzahl an Pulmonalarterien umfasst, wie sie bei CDH oder Oligohydramnion vorkommt (Mandell et al., 2021).

### 1.3.3 Definition der PPHN und PH des FG

Eine PH ist laut AWMF Leitlinie „Pulmonale Hypertonie“ von 2020 definiert als eine Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP)  $>20$  mmHg (C. Apitz, 2020). Die PPHN bzw. PH des FG bildet eine Unterform der PH und tritt nur im Früh- und Neugeborenen-Alter auf. Für die PPHN bei Neugeborenen muss man die Veränderung der Druck- und Flussverhältnisse im Lungen- und Körperkreislauf nach der Geburt berücksichtigen. Daher wird eine PH bei Kindern mit einem mPAP  $>20$  mmHg erst ab einem Alter von drei Monaten nach der Geburt klassifiziert, da anzunehmen ist, dass dann der PVR postnatal auf Normwerte abgefallen ist und nicht mehr von einer PPHN bzw. PH des FG gesprochen werden kann. Zudem wird empfohlen, den PVR als Körperindex zu betrachten, der im Falle einer PH bei  $> 3 \text{ WU} \cdot \text{M}^2$  liegt (Rosenzweig et al., 2019).

Nach AWMF-Leitlinie „Pulmonale Hypertonie“ von 2020 gilt die PPHN als Untergruppe der Pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH). Diese ist laut Leitlinie definiert als:

- mPAP  $> 20$  mmHg
- PAWP oder LVEDP  $< 15$  mmHg
- PVR-Index  $< 3 \text{ WU} \times \text{m}^2$  (C. Apitz, 2020)

### 1.3.4 Diagnostik der PPHN bzw. PH des FG

Bei einer Erstdiagnostik sind die Empfehlungen laut AWMF-Leitlinie zur Feststellung der Krankheitsschwere und zur Prognose eine Diagnostik mittels Echokardiographie, EKG, Röntgen-Thorax, Pulsoxymetrie, Langzeit-EKG, Laboranalysen inklusive genetischer Diagnostik und eine Herzkatheteruntersuchung inklusive Vasoreagibilitätstestung. Andere aufgeführte Maßnahmen sind auf das hier untersuchte Studienkollektiv von Neonaten nicht anwendbar. Die Herzkatheteruntersuchung gilt als Goldstandard bei Diagnosestellung vor Beginn einer medikamentösen Therapie, welche unter Normoventilation und Normokapnie durchgeführt werden sollte (C. Apitz, 2020).

Die meisten FG und NG mit PH erkranken innerhalb der ersten zwölf Lebensstunden an einer PH. Mögliche auffällige Befunde in der körperlichen Untersuchung können neben Hypoxiezeichen wie sternokostale Einziehungen, Nasenflügeln und verändertem

Hautkolorit ein lauter zweiter Herzton oder ein systolisches Herzgeräusch, bedingt durch eine Trikuspidalklappen-Insuffizienz, sein (Mandell et al., 2021).

Häufig lässt sich bei betroffenen Neonaten ein Gradient zwischen der prä- und der postduktalen Sauerstoffsättigung feststellen. Ist dieser größer als zehn Prozent kann ein extrapulmonaler Rechts-Links-Shunt vorliegen (Lakshminrusimha et al., 2016a). Für differenziertere Diagnostik und Evaluation der Ursache und der Unterscheidung in primäre und sekundäre PH eignet sich eine Röntgenaufnahme des Thorax. Bei primären Ursachen wie MAS und RDS kann man radiologisch eine pulmonale Oligämie, also eine verminderte Durchblutung des Lungengewebes, sowie eventuell eine leichte Überblähung des Parenchyms beobachten. Abgrenzend zu anderen Differentialdiagnosen treten hier keine Infiltrate des Gewebes auf. Bei einer primären PH korreliert das Verhältnis von Befundschwere und Grad der Hypoxämie allerdings nur sehr schlecht, sodass nur eine Aussage über die Erkrankung, nicht aber über den Schweregrad getroffen werden kann (Mandell et al., 2021).

Die wichtigsten Differentialdiagnosen der PH sind die zyanotischen Herzfehler (CHD), da sich diese klinisch aber ähnlich präsentieren ist eine Abgrenzung oft schwierig (Lakshminrusimha und Keszler, 2015). Zur Unterscheidung eignen sich prä- und postduktale Sauerstoffsättigungsunterschiede  $>5-10\%$  und Sauerstoffpartialdruckunterschiede von  $10-20\text{ mmHg}$  zugunsten der präduktalen Komponente, um die Diagnose der PH zu festigen. Außerdem schwankt das Ausmaß der Hypoxie bei einer PH, während bei CHD eine konstante Problematik zu erwarten ist (Lakshminrusimha und Keszler, 2015; Martinho et al., 2020; Steinhorn, 2010).

### 1.3.5 Echokardiographisches Assessment und Einteilung der PH in Schweregrade

Mittels Echokardiographie kann man sowohl die Druckverhältnisse der Herzkammern als auch die der Lunge abschätzen, sowie eine Orientierung über Ventrikelfunktion, Größenverhältnissen des Herzens gewinnen. Diese Methode ist in der Aktuellen AWMF-Leitlinie von 2020 die wichtigste nicht-invasive Screening-Methode, die man auch zusätzlich prognostisch verwenden kann (C. Apitz, 2020).

In unserer Klinik wird analog zu der beschriebenen PH-Klassifizierung nach Keller et al. das in der Echokardiographie ermittelte Verhältnis von mPAP zu systemischem arteriellem Blutdruck (SAP) genutzt und ermöglicht die Einteilung in:

Mild (mPAP >20 mmHg und <2/3 SAP)

Moderat (mPAP >20 mmHg und >2/3 SAP)

Schwer (mPAP >20 mmHg und >SAP). (Keller et al., 2010)

Der mPAP kann indirekt über verschiedene Mechanismen gemessen werden, welche im Verlauf näher erläutert werden. Bei einer milden bis moderaten PPHN steigt die Nachlast des rechten Ventrikels an, was zunächst zu einer Ventrikelhypertrophie mit zunächst erhöhter Kontraktilität führt und im Verlauf mit einer absinkenden Kontraktilität und Pumpfunktion einhergeht. Bei einem erhöhten rechtsventrikulären Druck verschiebt sich die Position des interventrikulären Septums auf eine gedachte Mittellinie und das Septum flacht ab. Häufig ist eine Trikuspidalklappen-Insuffizienz (TI) zu erkennen. Über eine TI ist mittels einer Pulsed-waved (PW)-Doppler Messung eine indirekte Druckabschätzung des PAP möglich nach der modifizierten Bernoulli-Gleichung ( $sPAP = (V_{max}^2 \text{ über die Trikuspidalklappen-Insuffizienz} \times 4) + \text{rechtsatrialer Druck}$ ). Der Fluss über dem PFO bzw. über einem PDA verändert sich zunächst von einem Links-Rechts-Shunt zu einem bidirektionalen Shunt und gegebenenfalls schon in Richtung eines Rechts-Links-Shunts. Alternativ kann über das Flussmuster des PDA, welches mittels des PW-Dopplers gemessen wird, eine Abschätzung des mPAP erfolgen. Bei >1/3 Rechts-Links-Shunt-Komponente ist von einem mPAP > SAP auszugehen. Die Vorlast des linken Ventrikels ist in diesem Stadium noch konstant oder schon erniedrigt. Der systemische Blutdruck verhält sich analog und ist entweder gleichbleibend oder schon leicht erniedrigt (Keller et al., 2010).

Im Rahmen einer schweren PH ist damit zu rechnen, dass die rechtsventrikuläre Nachlast deutlich höher ist und als Folge dessen über eine Gefüge-Dilatation des rechten Ventrikels die Kontraktilität drastisch abnimmt. Daraus ergibt sich in der Folge eine deutlich verringerte rechtsventrikuläre diastolische Funktion. Die septale Position verändert sich in

eine Vorwölbung zum linken Ventrikel. Auf Ebene des PFO bzw. PDA zeigt sich ein Rechts-Links-Shunt, womit die Vorlast und Ventrikelfüllung des linken Ventrikels deutlich abnehmen, was drastische Folgen für die Perfusion des systemischen Kreislaufs mit deutlich abnehmendem SAP hat.

### 1.3.6 Behandlung

Aktuell besteht die Standardtherapie aus einer iNO-Therapie. Da aber nur bei etwa 30 % eine Verbesserung zu erwarten ist, werden aktuell andere pharmakologische Strategien entwickelt, um die Erfolgchancen für die Patienten verbessern zu können (Lakshminrusimha et al., 2016b). Ein zusätzliches Problem der Therapie stellt dar, dass bei extremer FG, sowie BPD und CDH eine deutlich schlechtere Response auf diese medikamentöse Strategie zu erwarten ist. Gegenstand der Forschung sind daher Therapiestrategien mit Pharmaka, die am Endothel der Lunge wirken und eine Vasodilatation erzeugen sollen. Dazu zählen unter anderem die Therapie mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, dem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan und, unter der Voraussetzung, dass keine systemische Entzündung vorliegt, auch verschiedene Glucocorticoide (Lakshminrusimha et al., 2016b).

Ziel der Therapie ist es, die Rekrutierung der Lunge zu fördern und gleichzeitig die Oxygenierung zu verbessern. Beide Mechanismen sind erforderlich, um den notwendigen Sauerstoff-Transport zu den verschiedenen Geweben zu gewährleisten und die gewebescheidigende Bildung von Sauerstoffradikalen zu verhindern, die durch den oxidativen Stress entsteht (Mathew und Lakshminrusimha, 2017). Sildenafil kann die Wirkung von iNO in Fällen von FG, die schlecht auf die Therapie ansprechen, deutlich verbessern über die Aktivierung desselben Signalwegs (Steinhorn et al., 2009).

#### 1.3.6.1 Supportive Therapie

Zum Outcome tragen die Regulierung von Körpertemperatur, Glucose-Spiegel, Calcium-Spiegel und auch die optimale Sedierung bei (Mathew und Lakshminrusimha, 2017).

### 1.3.6.2 Lungenrekrutierung

Durch Kollabieren der Alveolen, wie im Abschnitt Pathophysiologie beschrieben ist, wird die funktionelle Residualkapazität (FRC) der Lunge stark eingeschränkt und es sind deutlich höhere Beatmungsdrücke nötig, um das gleiche Beatmungsvolumen erreichen zu können. FG sind durch unausgereifte Lungenstrukturen und Surfactantmangel besonders davon betroffen und gleichzeitig sehr anfällig für Beatmungs-assoziierte Schäden durch eine Baro- oder Volutrauma des Lungengewebes (Wung et al., 1985). Eine Lungenrekrutierung kann mittels nicht-invasiver Atemunterstützung wie CPAP (continuous positive airway pressure) via Maske, Nasenprong oder Highflow-brille erfolgen. Bei unzureichender Oxygenierung und Ventilation erfolgt bei Versagen der nicht-invasiven Therapie eine maschinelle Beatmung (C. Apitz, 2020).

### 1.3.6.3 Mechanische Beatmung

Die effektive mechanische Beatmung ist eine große Herausforderung, da sowohl zu viel als auch zu wenig Ventilation den PVR erhöhen (Singh und Lakshminrusimha, 2021). Neben optimaler Lungenrekrutierung sind sanfte Beatmungsstrategien nötig, da sonst Lungenüberblähung und Parenchymverletzungen riskiert werden. Eine optimale PEEP (positiver endexpiratorischer Druck)-Einstellung ist wichtig, außerdem sollten möglichst geringe inspiratorische Spitzendrücke (Peak inspiratory pressure, PIP) oder möglichst geringe Tidalvolumina appliziert werden (Wung et al., 1985). Hochfrequenzbeatmung ist eine häufig genutzte Strategie bei Neugeborenen mit schweren Lungenerkrankungen (Kinsella und Abman, 1996). Die Kombination aus iNO und Hochfrequenzbeatmung hat sich als effektiv und zielführend bei sekundären Formen der PH erwiesen, verspricht jedoch keine Verbesserung bei primärer PH (Kinsella et al., 1997).

### 1.3.6.4 Oxygenierung

Durch eine Hypoxie wird in den Lungengefäßen über den Euler-Liljestrand-Mechanismus eine Vasokonstriktion ausgelöst. Da Sauerstoff selbst ein potenter Vasodilatator ist, führt die Etablierung einer Normoxämie ( $\text{PaO}_2$  zwischen 50 und 80 mmHg) zu einer Verbesserung des PH-Schweregrades. Dies lässt sich über eine Sauerstoffzufuhr mittels

Atemunterstützung oder invasiver Beatmung erreichen (Rudolph und Yuan, 1966). Beatmung mit Hyperoxie ( $\text{PaO}_2 > 100 \text{ mmHg}$ ) erweist sich jedoch nicht als sinnvoll, da die pulmonale Vasodilatation nicht weiter verbessert wird (Lakshminrusimha et al., 2007), sondern sich im Gegenteil durch Erhöhung der freien Sauerstoffradikale und damit einhergehender Vasokonstriktion die Oxygenierung verschlechtert (Lakshminrusimha et al., 2006). Wichtig ist dies auch für die Therapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO), da die Effizienz dieser Therapie durch Hyperoxie deutlich eingeschränkt wird (Mathew und Lakshminrusimha, 2017).

#### 1.3.6.5 Surfactant

Durch Erkrankungen des FG und NG wie eine Pneumonie, eine Sepsis, RDS und ein MAS kann es zu Mangel oder Inaktivierung von in der Lunge produziertem Surfactant kommen. Daher ist es sehr effektiv, bei sekundärer PH, die auf dem Boden einer Parenchymerkrankung der Lunge auftritt, Surfactant zu substituieren. Die frühe Surfactant-Gabe in Kombination mit früher Therapie mit iNO reduziert die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie und die Sterblichkeit der betroffenen Säuglinge (Konduri et al., 2013; Lotze et al., 1998). Tritt die PPHN sekundär zu einer Lungenparenchymerkrankung auf, ist die Gabe von einem Präparat mit hohem Anteil an Surfactant-Protein B sinnvoll (Lakshminrusimha und Keszler, 2015; Lotze et al., 1998).

#### 1.3.6.6 Inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO)

Aktuelle Erstlinientherapie für maschinell beatmete Kinder mit erhöhtem PVR ist iNO. Es ist ein sehr potenter und selektiver Vasodilatator. Ziel der Therapie ist die Verbesserung der Perfusion und des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses. Bei termingerecht geborenen Neugeborenen mit PPHN wird die Oxygenierung dadurch deutlich verbessert (Davidson et al., 1998; Konduri et al., 2013). Aktuell ist iNO die einzige zugelassene Therapie der US Food and Drug Administration für Neugeborene >34 Wochen. Bei termingerecht geborenen Säuglingen mit hypoxämischem respiratorischen Versagen verringert diese Therapie die Wahrscheinlichkeit für eine ECMO-Therapie (Lakshminrusimha und Keszler, 2015).

Als Standarddosis verwendet man zu Beginn der Therapie 20 ppm, da sie das beste Verhältnis von pulmonalem zu systemischem Blutdruck erzielt (Tworetzky et al., 2001). Überschreitet man diesen Wert, ist mit Bildung von Stickstoffdioxid und Methämoglobin zu rechnen, und damit einhergehend mit starken Nebenwirkungen (Davidson et al., 1998). Die Therapieinitiierung erfolgt bei einem Oxygenierungsindex von 20 mit 20 ppm, die optimale Reaktion auf die Therapie sollte ein Anstieg von 20 mmHg des Quotienten  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  sein (Singh und Lakshminrusimha, 2021). Bei echokardiographischem Nachweis einer PH wird die Therapie direkt begonnen. Da Methämoglobin zu deutlichen Problemen in der Oxygenierung des Organismus führen kann, erfolgt ein entsprechendes Monitoring nach 2h, 8h und dann pro 24 h (Lakshminrusimha und Keszler, 2015).

Eine standardisierte, behutsame Entwöhnung ist nötig, um ein Rebound mit massiver Vasokonstriktion und resultierender PH zu vermeiden. Eine mögliche Methode ist, 30 Minuten nach Start damit zu beginnen, vorausgesetzt die  $\text{FiO}_2$  ist kleiner 60 % und der  $\text{PaO}_2$  kann über 60 mmHg gehalten werden (Lakshminrusimha und Keszler, 2015). Spricht der Säugling nicht gut auf die Therapie mit iNO an, sollte sie beendet werden um keine Abhängigkeit zu erzeugen (Sokol et al., 2001).

iNO sollte bei linksventrikulärer Dysfunktion oder Hochdruck der Lungenvenen durch erhöhten rechtsarterialen Druck mit Vorsicht eingesetzt werden (McNamara et al., 2013).

#### 1.3.6.7 Phosphodiesterase-Inhibitoren

Neben der im nächsten Kapitel aufgegriffenen Phosphodiesterase 5, die mit Sildenafil gehemmt wird, ist die Hemmung der Phosphodiesterase 3A ein weiterer pharmakologischer Ansatzpunkt.

Wie in 1.3.1 beschrieben ist Milrinon ein PDE3A-Hemmer, der über Erhöhung des cAMP-Spiegels zur Vasodilatation beiträgt. Es kann bei Säuglingen mit regelrechtem Blutdruck und Zeichen für Ventrikeldysfunktion angewendet werden. Es wirkt sowohl vasodilatatorisch als auch inotrop und wird eingesetzt, wenn iNO kontraindiziert ist oder die Kinder nicht auf Therapie mit iNO ansprechen bzw. als begleitende Therapie (Lakshminrusimha und Steinhorn, 2013; McNamara et al., 2013). Dieses Medikament wird

intravenös regulär ohne Bolusgabe genutzt um eine systemische Hypotension zu vermeiden.

#### 1.3.6.8 Inotropika/ Vasopressoren

Tritt bei kritisch kranken FG eine Hypotension auf, kann diese mit verschiedenen Medikamentengruppen behandelt werden, um den systemischen Blutdruck wieder auf ein akzeptables Niveau anzuheben (ca. 50 mmHg bei termingerecht Geborenen). Dazu werden im klinischen Gebrauch Epinephrin, Noradrenalin und Vasopressin als Vasopressoren, Dopamin und Dobutamin als Inotropika, sowie Milrinon und Levosimendan als Inodilatoren genutzt. Die Steigerung des systolischen Blutdrucks kann auch zur Verbesserung von Rechts-Links-Shunts oder sogar zur Shuntumkehr beitragen, was die pulmonale Durchblutung verbessert, und die Hypoxämie verringert (Lakshminrusimha und Keszler, 2015; Singh et al., 2018).

Im Paper von Siefkes et al. von 2021 wird empfohlen diese Medikamente nur niedrigdosiert und unter echokardiographischem Monitoring mit schnellstmöglichem Ausschleichen zu verwenden, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden (Siefkes und Lakshminrusimha, 2021).

#### 1.3.6.9 Prostaglandine

Bei gleichzeitigem Lungenhochdruck und versagendem rechten Ventrikel, ist es möglich, dass kritisch kranke Säuglinge von einem PDA profitieren. Bei sich verschließendem Ductus kann Prostaglandin E1 intravenös angewendet werden, um das Verschließen des PDA durch Prostaglandinabfall zu verhindern und das Herz damit zu entlasten (Lakshminrusimha und Keszler, 2015).

#### 1.3.6.10 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Die ECMO ermöglicht durch suffizienten Ersatz der extrakorporalen Zirkulation einen Zeitgewinn bei NG mit schwerer PH, die auf eine Therapie mit optimierter Ventilation und medikamentöser Unterstützung nicht ausreichend ansprechen (Mandell et al., 2021).

## 1.4 Phosphodiesterase 5

### 1.4.1 Allgemeines

Das von der Gefäßendothelzelle produzierte NO wirkt in der glatten Muskelzelle aktivierend auf die sGC. Diese katalysiert die Umwandlung von 5'-GMP (inaktiv) in den aktiven Metaboliten cGMP. cGMP wirkt aktivierend auf die Proteinkinase G und auch auf die Öffnung von Ionenkanälen. Beides bewirkt eine Beendigung der Kontraktion und damit eine Vasodilatation (Biel et al., 1999; Francis et al., 2001; Hofmann et al., 2000; Julifs et al., 1999).

Dieser Mechanismus ist in verschiedenen Organsystemen von großer Wichtigkeit, so reguliert er den vaskulären Tonus, die Signaltransduktion im Auge, die Nierenfunktion, die Darmperistaltik, die Antiinflammation, die Apoptose, um nur einige der Haupteffekte zu nennen (Mostafa, 2017).

Die PDE 5 ist hauptsächlich in den Gefäßen des Lungenkreislaufs und den arteriellen Gefäßen der Corpora cavernosa des Penis lokalisiert und katalysiert dort die Aufhebung der von cGMP ausgelösten Relaxation in den glatten Muskelzelle, was zur Beendigung der Vasodilatation führt (Corbin et al., 2005; Lin et al., 2013). cGMP selbst aktiviert dieses Enzym bei steigendem Spiegel allosterisch und reguliert damit seinen eigenen Abbau. Die PDE-5 wird aktiviert durch cGMP, dass über die NO-aktivierte sGC aktiviert wird (Lin et al., 2003).

### 1.4.2 Sildenafil

Sildenafil gehört wie Vardenafil und Tadalafil zu den Hemmstoffen der PDE-5. Vardenafil und Sildenafil hemmen zusätzlich auch teilweise die PDE-6 der Retina.

Die Wirkung beruht auf einer kompetitiven Hemmung der PDE-5, da Sildenafil, ebenso wie weitere PDE-5 Inhibitoren strukturell cGMP ähneln und so an die katalytische Domäne binden können. Dadurch wird der Abbau von cGMP verringert und die NO-vermittelte arterielle Vasodilatation verstärkt. Insgesamt wird so der mPAP gesenkt. Ein zusätzlicher Effekt ist, dass durch die steigenden cGMP Spiegel die in den Kardiomyozyten lokalisierte

PDE-3 gehemmt wird, was dort durch steigende cAMP-Spiegel zur erhöhten Kontraktilität des rechten Ventrikels und damit auch zur Nachlastsenkung beiträgt (Wallis, 1999).

Die orale Bioverfügbarkeit (BV) von Sildenafil beträgt ca. 41 % bei erwachsenen Männern, wobei angemerkt werden muss, dass die BV bei Männern >65 Jahren 100 % höher ist als bei jüngeren Männern. Der maximale Plasmaspiegel wird bei Erwachsenen nach 30-120 Minuten erreicht, während die Halbwertszeit (HWZ) ca. vier Stunden beträgt (Marmor, 1999). Während HWZ, Eliminationsrate und die Konstante der Absorptionsrate bei Kindern mit PAH annähernd gleich sind, liegen Plasmaverteilungsvolumen und maximale Konzentration bei Kindern mit PAH deutlich höher (Olguín et al., 2017).

Sildenafil wird hauptsächlich hepatisch abgebaut mittels des Cytochrom-P<sub>450</sub>-Systems. Den Hauptanteil hat dabei das Isozym CYP3A4, während ein sehr geringer Anteil über CYP2C9 metabolisiert wird (Hyland et al., 2001). Innerhalb der ersten Lebenswoche verdreifacht sich die Clearance von Sildenafil, da postnatal von hoher Expression von CYP3A7 im fetalen Gewebe auf die Expression von CYP3A4 umgestellt wird (Mukherjee et al., 2009). Der aktive Metabolit von Sildenafil, N-desmethylsildenafil (DMS) hat nur die Hälfte der inhibitorischen Wirkung auf die PDE-5 von Sildenafil (Muirhead et al., 2002).

Sildenafil wird bei der PAH bei Erwachsenen in oraler, inhalativer und intravenöser Form angewendet. Aktuell ist Sildenafil zur Anwendung <18. Lebensjahr nicht zugelassen und wird als sogenanntes off-label Medikament verwendet.

Eine weitere Anwendungsform von Sildenafil bei Erwachsenen ist die erektile Dysfunktion. Auch bei benigner Prostatahyperplasie sowie Lower Urinary Tract Syndroms kann es erfolgreich angewendet werden (Eryildirim et al., 2010). Weitere vielversprechende Anwendungsformen sind Gegenstand aktueller Forschung (Ala et al., 2021).

#### 1.4.2.1 Nebenwirkungen

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen gehören arterielle Hypotonie, Kopfschmerzen und Schwindel, die sich auf die erzeugte Vasodilatation zurückführen lassen, sowie eine Lichtempfindlichkeit und Farbsehstörung durch Inhibition der PDE-6 der Retina (Fraunfelder, 2005). Dyspeptische Beschwerden, Flush, Schnupfen und Exantheme

können ebenfalls auftreten (Goldstein et al., 1998). Auch Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Gesichtssödeme und Bindehautrötung sind möglich.

#### 1.4.2.2 Interaktion

Durch den Abbau über das Cytochrom-P<sub>450</sub>-System ergeben sich relevante Wechselwirkung, die gerade bei Patienten mit einer vielfältigen medikamentösen Therapie bedacht werden muss. So wird der Plasmaspiegel und damit auch die Wirkung von Sildenafil durch Hemmstoffe des Cytochrom-P<sub>450</sub>-Systems, insbesondere von CYP3A4 wie beispielsweise Erythromycin verstärkt und durch Induktoren von CYP3A4 wie Rifampicin oder Carbamazepin abgeschwächt (Tang et al., 2020).

Bei gleichzeitiger Gabe von NO-Donatoren besteht die Gefahr einer schwerer arteriellen Hypotonie (Schwemmer et al., 2001).

#### 1.4.2.3 Kontraindikationen

Kontraindikationen zur Gabe von Sildenafil sind die Einnahme von NO-Donatoren, Zustand nach Apoplex oder eine stabile Angina pectoris, sowie schwere Herzinsuffizienz, unkontrollierbare Herzrhythmusstörungen, schwere arterielle Hypotonie, schwere Leberinsuffizienz und genetisch bedingte Erkrankungen der Retina (Marmor, 1999).

#### 1.4.2.4 Anwendung von Sildenafil bei Früh- und Neugeborenen

Sildenafil ist in verschiedenen Darreichungsformen verfügbar. Aktuell ist Sildenafil noch nicht zur Therapie <18. Lebensjahr zugelassen, daher wird dieses Medikament in aktuellen Studien nur im Off-Label-Use verwendet. Sildenafil wird in Studien sowohl oral, als auch kontinuierlich und intermittierend intravenös verabreicht. In den letzten Jahren wurden einige prospektive Studien zur intravenösen Therapie bei PH, PPHN und BPD-PH veröffentlicht, die auch im Cochrane Review „Sildenafil Treatment for PH“ von 2017 verglichen werden, allerdings bisher nur bei Neonaten mit einem Gestationsalter >34. SSW. Daten zur Darreichung bei jüngeren FG beschränken sich bisher auf die orale

Darreichungsform (Cohen et al., 2019; Trottier-Boucher et al., 2015). Insbesondere Daten zu FG <28 SSW und VLBW-Neonaten fehlen (Chetan et al., 2022; Pierce et al., 2021).

Im Cochrane Review von 2017 wird eine Verbesserung der Oxygenierung sowie die Senkung der Mortalität unter Sildenafilgabe im Vergleich zu Placebogabe beschrieben. Allerdings ist der Evidenzgrad bei den einbezogenen Studien gering, da Größe der Studienpopulationen gering und das Risiko für Bias zum Teil sehr hoch waren. Außerdem wurden keine relevanten Nebenwirkungen der Sildenafiltherapie festgestellt (Kelly et al., 2017). Auch bei Anwendung bei Neonaten mit CDH konnte ein positiver Effekt durch die Sildenafiltherapie beobachtet werden (Kipfmueller et al., 2018). Weitere Studien beobachteten ähnliche Effekte (Steinhorn et al., 2009).

In einer aktuellen prospektiv, randomisierten, doppelverblindeten, multizentrischen Studie von 2021 von Pierce et al. wurde kein überlegener Therapieeffekt von Sildenafil in Kombination mit iNO, gegenüber Placebo und iNO festgestellt. Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie war, dass vor allem keine relevanten Nebenwirkungen bei Neonaten >34. SSW auftraten und die intravenöse Sildenafil in dieser Studie als sicher eingestuft werden konnte (Pierce et al., 2021).

Demgegenüber steht eine deutlich kleinere Studie, die bei intravenöser Darreichung häufiger relevante Hypotensionen bei Neonaten mit einem Gestationsalter >34. SSW als bei oraler Gabe beobachtete (Chetan et al., 2022).

### 1.5 Zielsetzung der Arbeit

Sildenafil konnte in verschiedenen Studien wirksam als Off-Label-Medikament im Rahmen einer PH eingesetzt werden, aktuell fehlen allerdings noch Daten zur Anwendung einer kontinuierlichen Infusion bei Frühgeborenen. In dieser Arbeit soll der Effekt einer Sildenafil-Therapie in einer retrospektiven Kohorte von FG <37 .SSW, insbesondere auch <28. SSW und bei VLBW-Neonaten evaluiert werden und zudem die Sicherheit dieser Therapiestrategie bei FG kritisch betrachtet werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Zeitraum der retrospektiven Analyse

Alle frühgeborenen Säuglinge (Gestations-Alter < 37. SSW), die im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2020 auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätskinderklinik Bonn (ab 2019 Eltern-Kind-Zentrum Bonn) behandelt wurden, wurden retrospektiv für den Studieneinschluss gescreent.

Zum Einschluss in diese Studie waren folgende Kriterien notwendig:

- Frühgeborene mit einem Gestationsalter <37. SSW
- Diagnose einer echokardiographisch nachgewiesenen PH
- Behandlung mit intravenösem Sildenafil, ohne vorhergehende orale Darreichung
- Frühe PH vor dem 28. Lebenstag

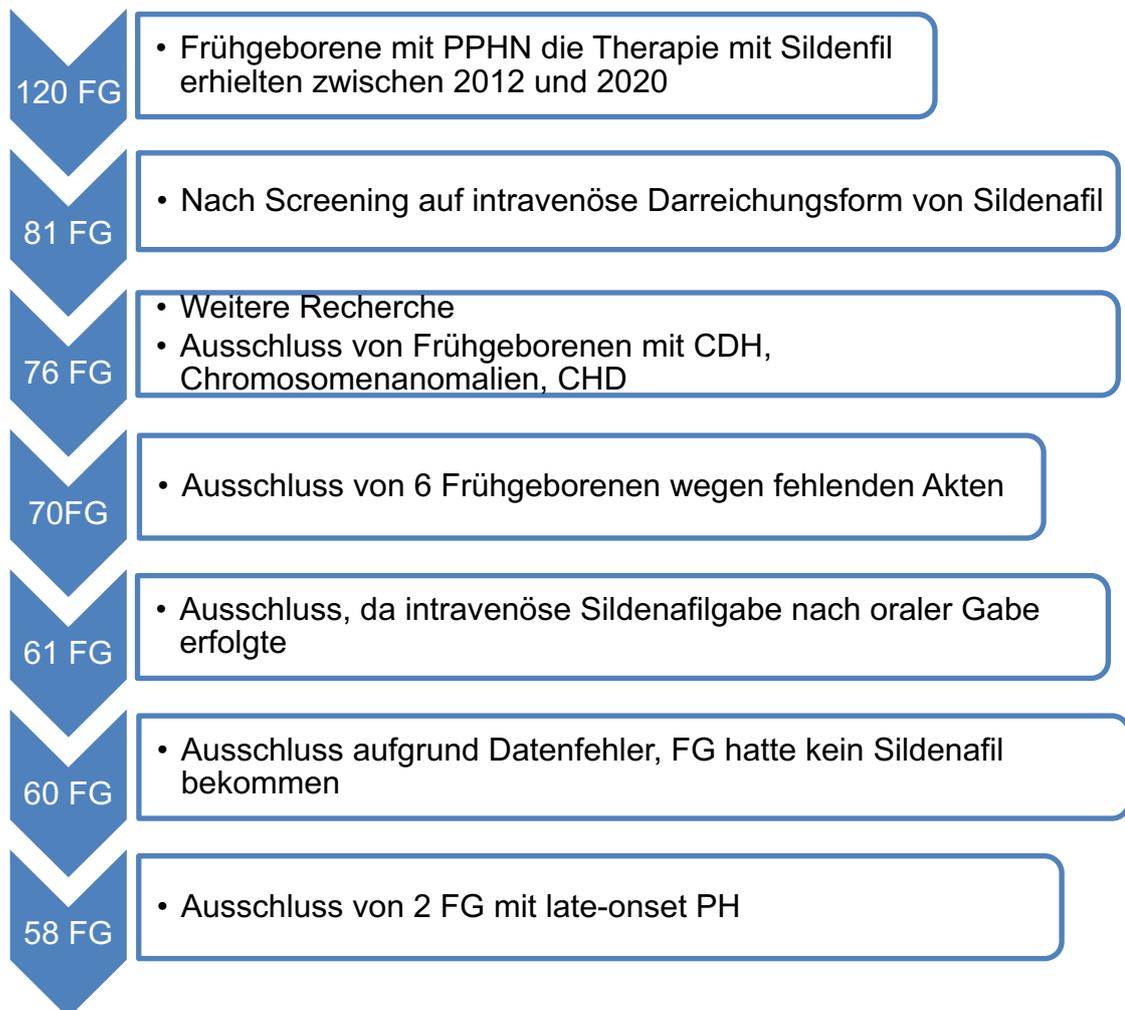
Zum Ausschluss aus der Studie führten folgende Kriterien:

- Schwere, pränatal bekannte Chromosomenanomalien
- Schwere angeborene kongenitale Herzfehler, die einer frühe operative Korrektur bedurften
- Frühgeborene, bei denen eine palliative Versorgung stattfand
- Frühgeborene mit angeborener Zwerchfellhernie
- Frühgeborene mit einer PH-Diagnose nach dem 28. Lebenstag

### 2.2 Ethikvotum und Patientenkollektiv

Es liegt ein positives Ethikvotum der lokalen Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn vom 23.03.2022 (AZ 138/22) vor, in dem keine berufsethischen Bedenken gegenüber dieser retrospektiven Studie geäußert wurden. Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie konnte auf eine Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten verzichtet werden.

Im genannten Zeitraum wurden 120 Frühgeborene mit der Diagnose PH auf der neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Bonn behandelt, die das Medikament Sildenafil in intravenöser sowie oral Darreichungsform erhielten. Nach Ausschluss von 62 Patienten (siehe Abb. 4, Flowchart Patientenkollektiv) wurden 58 Patienten final in die Studie eingeschlossen, die alle Kriterien erfüllten.



**Abb. 4:** Flowchart Patientenkollektiv. Es wird graphisch das Vorgehen beim Einschluss in das finale Studienkollektiv dargestellt.

Der primäre klinische Endpunkt wurde festgelegt bei Therapieansprechen (Response) auf Sildenafil, gemessen in einer Verbesserung des Oxygenierungsindex (OI), des Oxygenierungs-Sättigungs-Index (OSI) oder Sättigungs-Oxygenierungs-Druck-Index (SOPI) mit einem Abfall > 20 %, oder einem Anstieg des P/F-Index um > 20 % nach 12-

24 h (die Kalkulation der Indizes ist unter Abschnitt 3.3.1.2 genauer beschrieben; s.u.). Wenn verfügbar, wurde zur Kalkulation der Oxygenierungs-Indizes der frühere Zeitpunkt 12 h gewählt und bis auf max. 24 h ausgeweitet, wenn nach 12 h auf Grund einer fehlenden arteriellen Blutgasanalyse kein Index berechnet werden konnte. Die Kinder wurden nach Sammeln der Daten in die Subgruppen Response und Nonresponse unterteilt.

### 2.3 Diagnostik und internes Behandlungskonzept von Frühgeborenen mit einer PH

Die Diagnostik einer PH erfolgt in unserer Klinik anhand von multimodalen Kriterien unterteilt in a) Klinik der Patienten, was klinische Zeichen einer PH und Beeinträchtigung der Sauerstoffsättigung einschließt und b) ein echokardiographisches Assessment. Wichtige klinische Parameter, die zur Diagnosestellung genutzt werden, sind hierbei:

- $FiO_2 > 40 \%$
- Differenz zwischen prä- und postduktal gemessener Sauerstoffsättigung 8 -10 %
- $PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$
- Laktat  $> 2 \text{ mmol/l}$

Die FG wurden bei klinischen Zeichen eines Atemnotsyndroms oder einer respiratorischen Anpassungsstörung mittels CPAP oder einer High-flow-Therapie unterstützt. Bei respiratorischem Versagen unter der nicht-invasiven Therapie war eine invasive maschinelle Beatmung notwendig.

Eine Therapie mit Sildenafil wurde in Betracht gezogen bei echokardiographischen Anzeichen einer moderaten bis schweren PH in Kombination mit  $FiO_2 > 0,8$  und/ oder Unterschied der prä- und postduktalen  $SpO_2 > 8 \%$ .

Die intravenöse Sildenafiltherapie erfolgt nach einem in der hiesigen Klinik festgelegten Schema mit einer kontinuierlichen Dosis von  $1,6 \text{ mg/kg/d}$  und im Falle einer Bolusgabe mit einer Dosis von  $0,4 \text{ mg/kg}$  über drei Stunden (h). Simultan wurden alle Neonaten entsprechend der Standardtherapie mit iNO behandelt (Cochius-den Otter et al., 2020; Kipfmueller et al., 2018; Steinhorn et al., 2009).

Neonaten, die eine inotrope Therapie benötigten, erhielten primär Dobutamin und/oder Milrinon. In Fällen, bei denen trotz hochdosierter inotroper Therapie keine Verbesserung der Herzinsuffizienz erzielt werden konnte, erhielten die Neonaten zusätzlich Levosimendan nach Entscheidung des behandelnden Ärzteteams. Für Neonaten, deren Vitalparameter und Schweregrad der PH sich unter dieser Therapie nicht verbesserten, wurden Drittlinientherapien mit inhalativem Iloprost und oralem Bosentan in Betracht gezogen (Schroeder et al., 2023b; Snoek et al., 2016).

Die Möglichkeit einer Behandlung mittels ECMO wurde in Betracht gezogen unter folgenden Bedingungen:

- Präduktale Sauerstoffsättigung < 85 % oder postduktale Sättigung < 70 %
- Oxygenierungsindex dauerhaft  $\geq 40$
- $\text{PaCO}_2 > 70$  mmHg mit einem  $\text{pH} < 7,15$
- $\text{PIP} \geq 28$  cm  $\text{H}_2\text{O}$  oder mean airway pressure  $\geq 17$  cm  $\text{H}_2\text{O}$
- Systemische Hypotension bei einem mittleren arteriellen Druck von  $< 40$  mmHg, die sich als therapieresistent gegenüber Therapie mit Flüssigkeit und Inotropika erwies.

Jede durchgeführte ECMO erfolgte unter veno-venöser Kanülierung, anhand aktuell gültiger Leitlinien (Kipfmueller et al., 2023; Maratta et al., 2020; Snoek et al., 2016).

### 2.3.1 Erhobene Parameter

Um die angewendete Therapie mit intravenösem Sildenafil kritisch diskutieren zu können, wurden verschiedene Parameter retrospektiv erfasst, um eine umfassende statistische Auswertung möglich zu machen.

#### 2.3.1.1 Epidemiologische Parameter

Zur epidemiologischen Auswertung unseres Studienkollektives wurden folgende Parameter erfasst:

- Geschlecht (männlich, weiblich)

- Mehrlingsgeburt (ja, nein)
- Versterben (ja, nein)
- Gestationsalter in Wochen und Tagen
- Geburt mittels Kaiserschnitts (ja, nein)
- Geburtsgewicht mit zugehöriger Perzentile (in Gramm)
- Geburtslänge mit zugehöriger Perzentile (in Zentimetern)
- Kopfumfang bei Geburt mit zugehöriger Perzentile (in Zentimetern)
- Apgar-Wert zum Zeitpunkt 1 Minute, 5 Minuten und 10 Minuten nach Geburt,
- Nabelschnur-pH-Wert zum Zeitpunkt der Geburt (1-10)
- Verzögertes Abtrennen der Nabelschnur >30 s nach Geburt (sog. Late-Clamping; ja, nein)
- Clinical Risk Index for Babies (CRIB)-Score, geeignet zur Vorhersage der Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen (in Punkten, erhöhte Mortalität über 9 Punkten)
- Intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH) - Graduierung, als Prädiktor für intrazerebrale Blutungen bei Kindern mit Erfassung einer Parenchym-Einblutung (In Punkten 0-5)
- C-reaktives Protein der Mutter bei Geburt (mg/l)
- Gewicht bei Entlassung mit zugehöriger Perzentile (g)
- Körperlänge bei Entlassung mit zugehöriger Perzentile (cm)
- Kopfumfang bei Entlassung mit zugehöriger Perzentile (cm)

#### 2.3.1.2 Beatmungsparameter

Zur Erfassung des Schweregrades einer PH wird unter anderem der Bedarf an Atemunterstützung und maschineller Beatmung herangezogen. Als Basisparameter wurden erfasst:

- Beatmung mit iNO in h
- Maschinellen Beatmung in h
- Erfassung der Beatmungsform

- Konventionell (Synchronisierte intermittierende maschinelle Beatmung (SIMV) oder Biphasischer positiver Atemwegsdruck (BIPAP)) (Ja, Nein)
- Hochfrequenzbeatmung (HFO) (Ja, Nein)
- CPAP-Unterstützung in h
- Start der CPAP-Unterstützung in h nach Geburt
- Lebenstag des Beginns der Sauerstoffzufuhr
- Beginn der maschinellen Beatmung in h nach Geburt
- Ende der Sauerstoffzufuhr in Schwangerschaftswoche und Lebenstag
- Sauerstoffbedarf bei Entlassung
- Niedrigster Sauerstoffbedarf bis zur zwölften Lebensstunde (Inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO<sub>2</sub>) in Prozent)
- Höchster Sauerstoffbedarf bis zur zwölften Lebensstunde (FiO<sub>2</sub> in Prozent)
- Erfassung der ECMO-Behandlung mit Erfassung (Ja, nein)
- Beginn der Behandlung an der ECMO in h nach Behandlungsstart mit intravenösem Sildenafil
- Ende der Behandlung an der ECMO in h nach Behandlungsstart mit intravenösem Sildenafil
- Erfassung von Kontraindikationen für eine Behandlung an der ECMO (Ja, Nein)

Um den genauen Sauerstoffbedarf und den Erfolg sowohl von Beatmung als auch der medikamentösen Therapie zu evaluieren wurden die folgenden Parameter verwendet, die jeweils zu den Zeitpunkten zum Startzeitpunkt der intravenösen Sildenafil-Therapie, und jeweils nach 3, 6, 9, 12, 24 und 48 h sowie letztmalig sieben Tage nach Startzeitpunkt erfasst wurden:

- Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>) aus arteriellen Blutgasanalysen (mmHg)
- Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaCO<sub>2</sub>) aus arteriellen Blutgasanalysen (mmHg)
- Präduktale Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) ermittelt via arterieller Blutgasanalyse (BGA) (in Prozent)
- Postduktale Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) ermittelt via arterieller BGA (in Prozent)
- FiO<sub>2</sub> (in Prozent)
- Mittlerer Druck der Atemwege (MAP) (mmHg)

Zur besseren Vergleichbarkeit und umfänglichen Erfassung der Oxygenierung wurden verschiedene Oxygenierungsindizes verwendet. Der Oxygenierungsindex (OI) wird berechnet mit der Formel  $OI = \frac{MAP \times FiO_2 \times 100}{PaO_2}$ , dabei ist der MAP der Mittlere Atemwegsdruck an der maschinellen Beatmung, der in cmH<sub>2</sub>O angegeben wird. (DesPrez et al., 2017). Dieser Parameter wurde zur Erfassung aller Patienten benutzt, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung invasiv intubiert waren und eine regelmäßige arterielle Blutgasanalyse erhielten. Zur Erfassung aller Patienten, bei denen eine solche arterielle Blutgasanalyse zum Erfassungszeitpunkt nicht indiziert war, nutzten wir als Oxygenierungsparameter den Oxygenierungs-Sättigungs-Index (OSI) mit der Formel  $OSI = \frac{MAP \times FiO_2 \times 100}{SpO_2}$  (Thandaveshwara et al., 2021). Da ein Anteil der Patienten nicht während des gesamten Erfassungszeitraums invasiv beatmet werden musste und mittels eines nicht-invasiven CPAP-System unterstützt wurde, verwendeten wir für deren Erfassung zusätzlich noch den Oxygenierungsparameter Sättigungs-Oxygenierungs-Druck-Index (SOPI) mittels der Formel  $SOPI = \frac{CPAP \text{ pressure oder PEEP} \times FiO_2}{SpO_2}$  (Thandaveshwara et al., 2021).

### 2.3.1.3 Kreislaufparameter

Zur Bewertung der Kreislaufsituation der FG wurden die folgenden Parameter nach obigem Schema (Baseline, 3 h, 6 h, 12 h, 24 h, 48 h und 7 Tage nach Start der Sildenafiltherapie) erhoben

- Herzfrequenz (bpm)
- Mittlerer arterieller Druck (mmHg)
- Systolischer Blutdruck (mmHg)
- Diastolischer Blutdruck (mmHg)

### 2.3.1.4 Geeignete Laborparameter

Zur laborchemischen Erfassung des Erkrankungsverlaufes unter Therapie, wurden folgender Parameter erfasst:

- Laktat (mmol/l) zum Zeitpunkt Baseline, nach 48 h und nach 7 Tagen

#### 2.3.1.5. Vasoaktive Therapie

Um die Veränderung von Beatmungsparametern sowie Kreislaufparameter in einen Gesamtbehandlungskontext zu setzen, wurden alle Medikamente mit relevantem Einfluss auf die Erkrankung der PH ebenfalls in regelmäßigen Zeitabständen erfasst. Eine vasoaktive Therapie wurde gestartet unter folgenden Bedingungen:

- Signifikante arterielle Hypotonie mit Anzeichen eines reduzierten Herzvolumens wie Tachykardie, verlängerte Rekapillarierungszeit, reduzierte Urinproduktion, Laktatazidose, Blässe und/oder Marmorierung der Haut und Tachypnoe
- Anzeichen einer rechts-, links- oder biventrikulären Dysfunktion (RVD, LVD, BVD) und Anzeichen einer PH im Echokardiogramm.

Hier wurden die Zeitpunkte vor Beginn der intravenösen Sildenafiltherapie (Baseline), 24, 48 h und 7 Tage nach Startzeitpunkt gewählt. Folgende Medikamente wurden erfasst:

- Dobutamin ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )
- Milrinon ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )
- Noradrenalin ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )
- Vasopressin (mU/kg/min)

Zur Erfassung der medikamentösen Kreislaufunterstützung verwendeten wir einen modifizierten Score der vasoaktiven medikamentösen Unterstützung mit der Formel

$$VIS - Score = (\text{Dobutamin } [\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}] * 1) + (\text{Milrinone } [\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}] * 10) +$$

$$\text{Noradrenalin } [\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}] * 100) + (\text{Vasopressin } [U/\text{kg}/\text{min}] * 10\,000).$$
 (Gaies et al., 2014)

#### 2.3.1.6. Weitere medikamentöse Maßnahmen

Es wurden weitere unterstützende medikamentöse Maßnahmen erfasst:

- Gabe von Landiolol mit Gesamtdauer, sowie Maximal- und Minimalwert ( $\mu\text{g/ml/min}$ )
- Levosimendan ( $\mu\text{g/ml/min}$ )
- Gabe von Bosentan mit Startzeitpunkt in h nach Sildenafilgabe
- Pränatale Steroidgabe vor der Geburt aufgrund von mütterlicher Problematik
- Diuretische Therapie (ja, nein)
- Gabe von Surfactant, und Evaluierung einer Gabe am ersten Lebenstag und der letzten Gabe in Lebenstagen sowie die Art der Surfactant-Applikation
  - Unterscheidung in Applikation via Tubus oder LISA
- Unterstützung mittels Transfusionen (ja, nein)

#### 2.3.1.7 Parameter zur Erfassung der Therapie mit intravenösem Sildenafil

Um den Therapieerfolg mit intravenösem Sildenafil diskutieren zu können, wurden folgende Parameter erfasst, die die Therapie in den relevanten Punkten beschreiben:

- Startzeitpunkt der intravenösen Sildenafiltherapie in Lebenstagen
- Bolusgabe (ja, nein)
- Dosierung des Startbolus ( $\text{mg/kg/24 h}$ )
- Ende der intravenösen Sildenafiltherapie in Lebenstagen
- Gesamtlaufzeit von intravenösem Sildenafil in h
- Dosierung von Sildenafil zu den Zeitpunkten Startzeitpunkt, drei, sechs, neun, zwölf, vierundzwanzig, achtundvierzig sowie sieben Tage nach Startzeitpunkt ( $\text{mg/kg/h}$ )
- Orale Weiterführung der Therapie (ja, nein)
- Startzeitpunkt der oralen Therapie nach Geburt in Lebenstagen
- Ende der oralen Therapie in Lebenstagen
- Gesamtzeitraum der oralen Therapie in Tagen
- Dosis der oralen Therapie ( $\text{mg/24 h}$ )
- Überleben bis zur Beendigung der Sildenafiltherapie
- Arterielle Hypotonie unter Sildenafiltherapie definiert als  $5 \text{ mmHg} <$  als dem Gestationsalter entsprechend für  $> 60 \text{ min}$

### 2.3.1.8. Erkrankungen des Frühgeborenen

Als ergänzende Parameter für Beschreibung des Gesamtgesundheitszustandes des FG wurden einige Komorbiditäten und deren Behandlung erfasst:

- Nekrotisierende Enterokolitis, wenn ja mit Erfassung einer nötig gewordenen Operation
- Auftreten eines Pneumothorax
- Radiologisch festgestelltes Atemnotsyndrom des Neugeborenen in den Schweregraden 1-4
- Atemnotsyndrom-Prophylaxe in Form einer Surfactant-Erstversorgung am ersten Lebenstag (ja, nein)
- Retinopathie mit maximalem Schweregrad auf beiden Augen, sowie mit deren Therapie
  - Anti-VEGF-Therapie
  - Kryotherapie
  - Lasertherapie
  - Keine Therapie
- Sepsis Zahl
- PDA und dessen eventueller Verschluss
  - Medikamentös
  - Operativ
  - Keine Therapie nötig
- Die Lungenhypoplasie wurde anhand der pränatalen Diagnostik durch den behandelnden Pränatalmediziner oder durch klinische bzw. radiologische Diagnostik nach der Geburt festgestellt. Radiologische Zeichen waren hierbei kleine Lungenfelder und glockenförmige Zwerchfellkuppeln im Röntgen-Thorax (Laudy und Wladimiroff, 2000).

### 2.3.1.9. Echokardiographische Parameter

Die PH wird definiert über das Vorliegen in der Echokardiographie und als eine frühe PH bezeichnet bei einem Auftreten vor dem 28. Lebenstag (Bhat et al., 2012; Kaluarachchi et al., 2018; Pels et al., 2022).

Da die Graduierung einer PH maßgeblich über echokardiographische Diagnostik bestimmt wird, und so eine gute Beurteilung von Veränderung des Schweregrades der Erkrankung möglich ist, wurde hier die folgenden Parameter in denselben Abständen, wie obige Vitalparameter erfasst. Die Parameter sind zu den Zeitpunkten zum Startzeitpunkt der intravenösen Sildenafiltherapie, und jeweils nach drei, sechs, neun, 12, 24 und 48 h retrospektiv erfasst worden. Die Untersuchung erfolgte mit dem Gerät Philips CX50 Compact Extreme Ultrasound System mit einem S12-4 Sektorschallkopf (Philips Healthcare, Best, Niederlande). Die echokardiographischen Untersuchungen wurden retrospektiv jeweils von zwei unabhängigen Untersuchern offline evaluiert und in Schweregrade eingeteilt. Alle Kinder wurden täglich und nach Stabilisierung alle 48-72h echokardiographisch evaluiert, entsprechend den klinikinternen Standards. Dem qualitativen echokardiographischen Grading liegen aktuelle europäische Leitlinien zur neonatalen Echokardiographie zu Grunde (Mertens et al., 2011; Tissot et al., 2018). Zur Evaluation des PH-Schweregrades wurde eine Einteilung der PH in mild, mittelgradig und schwer gewählt:

- Flussmuster über dem Ductus arteriosus (DA)
- Position des intraventrikulären Septums (IVS)
- Trikuspidalklappenregurgitation Grad I-III (TVR)

Zusätzlich wurde das enddiastolische Verhältnis von rechtem zu linkem Ventrikel (RV/LV-Ratio) anhand eines Standard-Vierkammerblick direkt distal des Trikuspidal- und Mitralklappen-Anulus berechnet. Gemessen wurde dabei jeweils die horizontale Linie als Abstand von dem Endokard der freien Ventrikelwand zum intraventrikulären Septum. Eine rechtsventrikuläre Dysfunktion (RVD) wurde angenommen, wenn die RV/LV-Ratio  $>1,0$  betrug (Tissot et al., 2018).

Die milde PH wurde definiert als: Links-Rechts-Shunt über den DA, abgeflachtes IVS und TVR I°-II°.

Als moderate PH wurde definiert: Abwechselnder Rechts-Links- und Links-Rechts-Shunt über den DA, abgeflachtes IVS und TVR II°-III°.

Die schwere PH wurde definiert als: Rechts-Links-Shunt über den DA, D-förmiges IVS mit Konvexität zum linken Ventrikel und TVR III° (Schroeder et al., 2023b).

Die ventrikuläre Dysfunktion wurde eingeteilt in rechts- oder linksventrikulär (RVD, LVD). Für die Beurteilung der ventrikulären Dysfunktion wurde eine Kombination aus qualitativen und quantitativen Parametern analog zu internationalen Leitlinien genutzt (Levy et al., 2018; Lu et al., 2022; Tissot et al., 2018). Die Beurteilung erfolgte mittels Eyeballing von für alle Patienten gespeicherten 3-5 sekundigen sonographischen Sequenzen, die sowohl einen Vierkammerblick, als auch eine Darstellung der parasternalen langen Achse enthielten (Tissot et al., 2018; Unlüer et al., 2014). Zusätzlich wurden die Ejektionsfraktion EF (normal  $\geq 55\%$ , pathologisch  $<55\%$ ) und die fraktionelle Verkürzung FS (normal: 26-45 %, pathologisch  $\leq 25\%$ ) bei verfügbaren Daten analysiert (Schroeder et al., 2023a).

#### 2.4. Statistische Auswertung und Zielparameter

Nach Erheben aller notwendigen Daten erfolgte die finale Kontrolle und Unterteilung der Neonaten in Subgruppen. Die Einteilung erfolgte anhand des primären Endpunktes: Therapieansprechens auf Sildenafil (Responder) im Sinne einer relevanten Verbesserung der Oxygenierungs-Indices.

Sekundär wurden als Kriterien des Therapieerfolges folgende Ergebnisse erfasst:

- Verbesserung des Schweregrades der PH im echokardiographischen Assessment zu den Zeitpunkten 24 und 48 h
- Verbesserung der ventrikulären Dysfunktion (RVD, LVD)
- Dauer der maschinellen Beatmung
- Dauer der Sauerstoffgabe in Tagen
- Benötigen einer Sauerstofftherapie bei Beenden der Sildenafiltherapie
- Diagnose einer BPD in der 36. SSW

- Überleben bis zum Beenden der Sildenafiltherapie

#### 2.4.1 Deskriptive Statistik

Die Zusammenfassung der Daten erfolgte mithilfe von tabellarischer sowie graphischer Daten, um einen deskriptiven Gesamtzusammenhang darzustellen. Diese wurden mithilfe einer Excel-Tabelle geordnet und der statistischen Auswertung zugänglich gemacht.

Folgende Variablen wurden erfasst, die in kontinuierliche und kategoriale Variablen unterteilt werden müssen:

- Kontinuierlich Variablen: Vitalparameter wie HF, SpO<sub>2</sub>, PAP, Blutdruck, aber auch Beatmungsdaten wie FiO<sub>2</sub>, PEEP, PIP, zusammenfassende Scores wie SOPI, OSI und VIS und auch patientenspezifische Daten wie Geburtsgewicht, Gestationsalter
- Kategorial: unter diese Klasse sind Variablen zu verorten wie beispielsweise Geschlecht, Ausprägung der BPD, Schweregrad des ANS bei NG, der IVH Grad

Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels Median und Interquartilabstand (IQR) beschrieben, während die kategorialen Variablen in absoluten Zahlen (n) und prozentualen Anteilen beschrieben wurden.

Um zwischen den Subgruppen vergleichen zu können wurden für kontinuierliche Variablen der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und der Mann-Whitney-U-Test und für die kategorialen Variablen der Pearson X<sup>2</sup>-Test und der exakte Test nach Fischer verwendet. Als signifikant wurde ein p-Wert von <0,05 gewertet.

Als Programm zur statistischen Datenanalyse wurde SPSS in der Version 27 der IBM Corporation (Armonk, NY) genutzt, die Sammlung der Daten erfolgte mit Microsoft Office Excel 2019.

##### 2.4.1.1 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und Mann-Whitney-U-Test

Um kontinuierliche und nicht-normalverteilte Variablen miteinander vergleichen zu können sollten nicht-parametrische Tests angewendet werden. Zum Vergleich verschiedener unabhängiger Gruppen eignet sich der Mann-Whitney-U-Test, während beim Vergleich

identischer Parameter zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet wird (Fay und Proschan, 2010; Field, 2009; Wilcoxon, 1945).

#### 2.4.1.2. Pearson's $X^2$ -Test und Fishers exakter Test

Auch für kategoriale Variablen ist ein Vergleich möglich, dieser wird mit Hilfe von Pearson's  $X^2$  Test und Fishers exaktem Test durchgeführt (Field, 2009).

#### 2.4.1.3. Kaplan-Meier-Diagramm

Das Kaplan-Meier-Diagramm eignet sich zur Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem Start der Sildenafilbehandlung (Field, 2009).

### **3. Ergebnisse**

In die Studie konnten 58 FG unter Erfüllung aller aufgeführten Kriterien retrospektiv eingeschlossen werden (siehe Abbildung 4).

Es wurden zu jedem Kind die nachfolgend aufgeführten epidemiologischen und therapeutischen Parameter dokumentiert.

Die Ergebnisse wurden zu großen Teilen vorab im Paper „Intravenous sildenafil for treatment of early pulmonary hypertension in preterm infants“ veröffentlicht (Schroeder et al., 2023b).

**Tab. 1:** Demographische Daten und Behandlungsdaten

<b>Variablen</b>	<b>Gesamtko- horte n= 58</b>	<b>Responder n=33</b>	<b>Nonresponder n=25</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Gestationsalter, w</i>	31.8 (28.5/34.3)	32.3 (28/34.9)	31.4 (29.2/34.1)	0.832
<i>Weibliches Geschlecht, n (%)</i>	30 (51)	14 (42)	16 (64)	
<i>Geburtsgewicht, kg</i>	1.8 (0.9/2.5)	1.8 (0.9/2.5)	1.7 (0.8/2.4)	0.423
<i>APGAR 5 Minuten</i>	7 (6/8)	7.5 (6/8)	7 (5.5/8)	0.187
<i>APGAR 10 Minuten</i>	8 (7/9)	8 (7/9)	8 (7/9)	0.346
<i>CRIP-Score</i>	11.5 (9.3/14)	11 (8.8/15.3)	13.5 (10/14)	0.585
<i>Niedrigste FiO2 in den ersten 24 h</i>	0.28 (0.21/0.66)	0.35 (0.21/0.75)	0.26 (0.21/0.4)	0.354
<i>Hauptdiagnose, n (%)</i>				
a) <i>Fetofetales   Transfusionssyndrom, n   (%)</i>	5 (9)	2 (6)	3 (12)	0.643
b) <i>Fetaler Hydrops, n (%)</i>	11 (19)	6 (18)	5 (20)	0.99
c) <i>IUGR, n (%)</i>	13 (22)	7 (21)	6 (24)	0.99
d) <i>Lungenhypoplasie, n</i>	25 (43)	8 (24)	17 (68)	<b>0.001</b>
e) <i>Lower urinary tract   obstruction (LUTO) oder   kongenitale   Nierenfunktionssörung, n</i>	9 (16)	2 (6)	7 (28)	<b>0.031</b>
f) <i>Genetische Anomalien, n</i>	8 (14)	3 (9)	5 (20)	0.272
<i>Komorbiditäten, n (%)</i>				
<i>BPD bei 36 Wochen</i>	15 (26)	12 (36)	3 (12)	<b>0.030</b>
<i>Gestationsalter</i>				
<i>IVH</i>	13 (22)	8 (24)	5 (20)	0.700
<i>NEC</i>	18 (31)	10 (30)	8 (32)	0.99
<i>ROP, Schweregrad ≥2</i>	10 (17)	6 (18)	4 (16)	0.99
<i>Sepsis</i>	15 (26)	7 (21)	8 (32)	0.381
<i>Mechanische Beatmung, d</i>	2.3 (0.1/22.5)	5.8 (0.7/28)	1.1 (0.1/16.5)	0.142
<i>Sauerstoffgabe, d</i>	8 (3/36)	9 (4/52)	5 (2/23)	0.285
<i>Krankenhaussterblichkeit, n (%)</i>	25 (43)	7 (21)	18 (72)	<b>&lt;0.001</b>
<i>Krankenhaussterblichkeit oder BPD, n (%)</i>	38 (66)	18 (55)	20 (80)	<b>0.05</b>
<i>ECMO-Unterstützung, n (%)</i>	4 (7)	3 (9)	1 (4)	0.627

Die demographischen Daten und Behandlungsdaten werden als absolute Zahlen mit prozentuaalem Anteil oder als Medianwerte mit Interquartilsabstand (IQR) dargestellt. Kinder mit Reduktion des OI über  $\geq 20\%$ , des SOPI oder eines Anstiegs des P/F-Quotienten  $\geq 20\%$  wurden als Responder definiert. Parameter mit p-Wert  $< 0.05$  werden fettgedruckt dargestellt. Abkürzungen: IUGR: Intrauterine Wachstumsverzögerung, BPD: bronchopulmonale Dysplasie bei einem Gestationsalter von 36 Wochen; CRIP: Klinischer Risikoindex für Babys, IVH: intraventrikuläre Hirnblutung, NEC: nekrotisierende Enterokolitis, ROP: Retinopathia praematurorum ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung, BPD: Bronchopulmonale Dysplasie (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b).

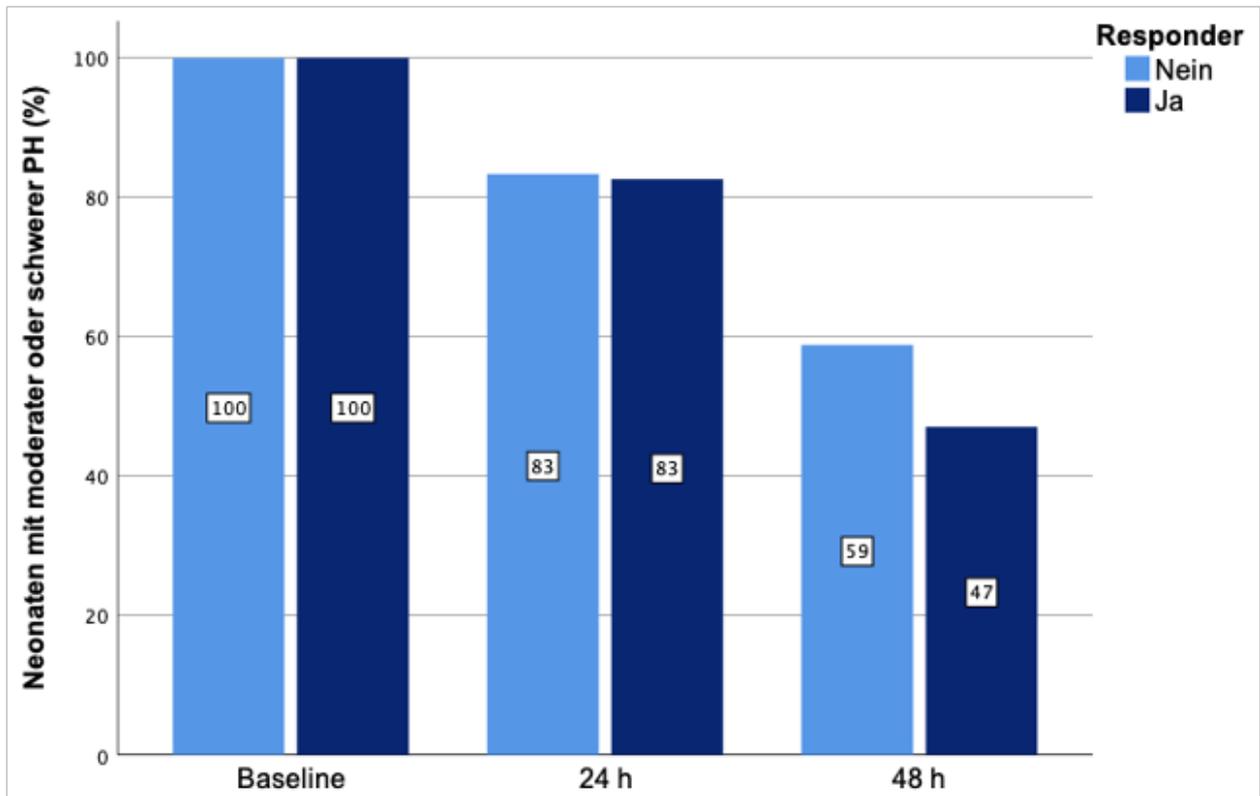
Die Response auf die gewählte intravenöse Therapie mit Sildenafil und damit der definierte primäre Endpunkt wurde bei 57 % (n=33) der Neonaten erreicht. Insgesamt konnten 45 % der Gesamtkohorte retrospektiv als VLBW-Neonaten eingestuft werden (n=26) und 24 % der Gesamtkohorte (n=14) als ELGANs mit einem Gestationsalter <28. SSW. 54 % der VLBW-Neonaten und 59 % der Kinder die ein Geburtsgewicht >1500g hatten erreichten den primären Endpunkt. Bei der Analyse der Vorerkrankungen der Gruppe der Nonresponder lagen signifikant häufiger Lungenhypoplasien ( $p = 0.001$ ) und eine LUTO oder kongenitale Nierenfunktionsstörung ( $p=0.031$ ) vor. Die relative Häufigkeit der postnatalen Komplikationen war ausgewogen ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Subgruppen verteilt.

Die Parameter, die zur Erfassung des klinischen Zustandes der FG zum Zeitpunkt der Baseline dienen (der APGAR nach 5 und 10 Minuten, der CRIP-Score sowie die niedrigste  $FiO_2$  innerhalb der ersten 12 h) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Inzidenz der Mortalität unterschied sich zwischen beiden Subgruppen signifikant. So lag bei der Gesamtkohorte die Gesamtmortalität bei 43 %, während sich die Mortalität der Responder mit einem Wert von 21 % signifikant von der der Nonrespondern von 72 % unterschied ( $p<0.001$ ). In den ersten 24 Stunden verstarben 7 Neonaten in der Gruppe der Responder, und 18 Neonaten in der Gruppe der Nonresponder. Bei Vergleich des kombinierten Endpunktes Versterben/BPD (Tabelle 1) zwischen den Subgruppen, trat dieser in der Gruppe der Nonresponder häufiger auf ( $p=0.05$ ).

### 3.1. Echokardiographische Daten

Aus der Gesamtkohorte waren bei 71 % (42 FG) valide echokardiographische Daten zum Zeitpunkt der Baseline und nach 24 h verfügbar. Zusätzliche Daten nach 48 h lagen bei 59 % vor (35 FG). Von diesen Kindern war bei 93 % zum Zeitpunkt Baseline ein PDA darstellbar, 33 % davon mit einem Rechts-Links-Shunt. Nach 24 h zeigte sich bei 95 % der FG ein PDA; 19 % mit Rechts-Links-Shunt. Bei Betrachtung einer LVD ergab sich zwischen Respondern und Nonrespondern kein Unterschied.

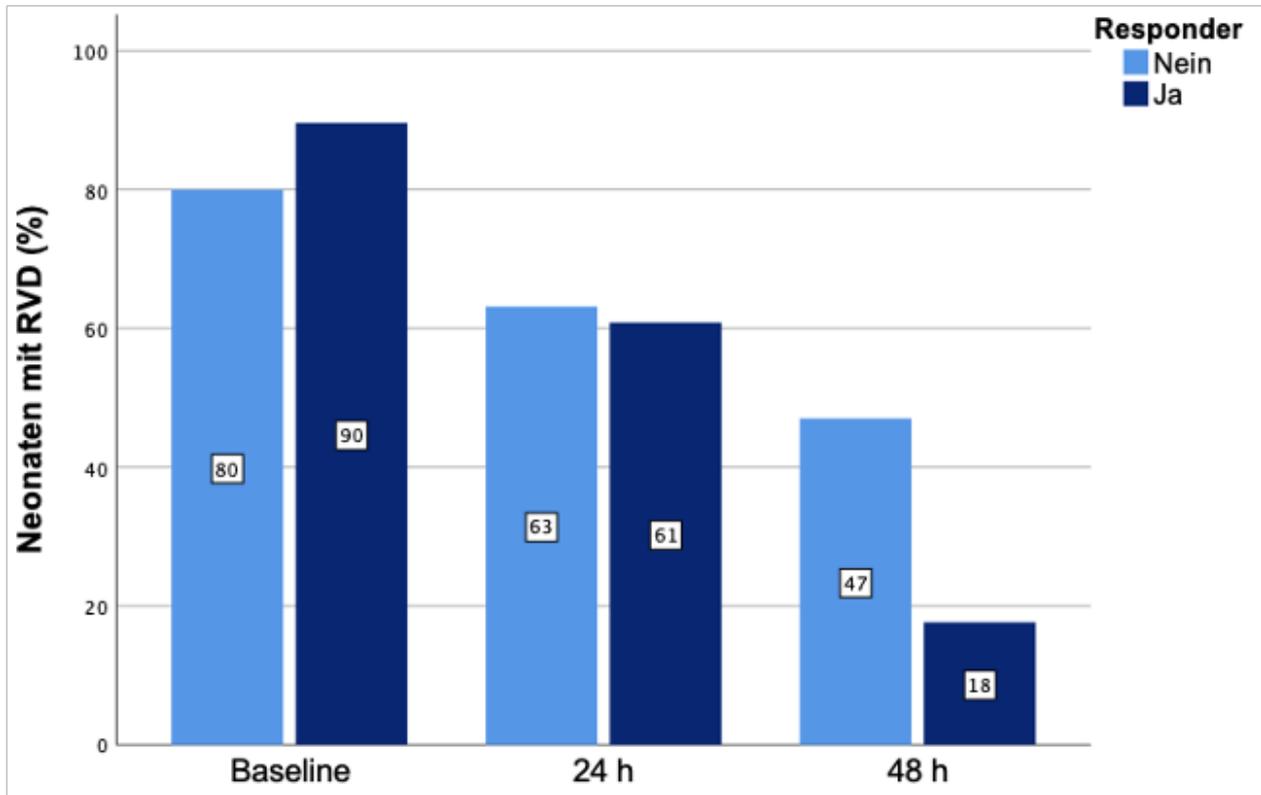
In Abb. 5 sind die FG mit moderater und schwerer PH im Zeitverlauf über 48 h dargestellt.



**Abb. 5:** Neonaten mit moderater oder schwerer PH während der intravenösen Sildenafiltherapie (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b). Der Schweregrad der PH (moderat oder schwer) während der intravenösen Therapie mit Sildenafil wurde anhand des echokardiographischen Assessments zu den Zeitpunkten Baseline, 24 und 48 h festgelegt.

In der Gesamtkohorte zeigte sich, wie in Abb. 5 zu sehen, ein signifikanter Abfall des PH-Schweregrades im Vergleich Baseline 24 h nach Sildenafil-Start ( $p=0.045$ ). Während zum Zeitpunkt Baseline die relative Inzidenz der moderaten und schweren PH bei 100 % lag, fiel die relative Inzidenz in der Responder-Gruppe auf 84 % nach 24 h und nach 48 h auf 47 %. Bei den Nonrespondern fiel die relative Inzidenz der moderaten und schweren PH von 100 % (Baseline) auf 83 % (24 h) und im Folgenden auf 59 % (48 h).

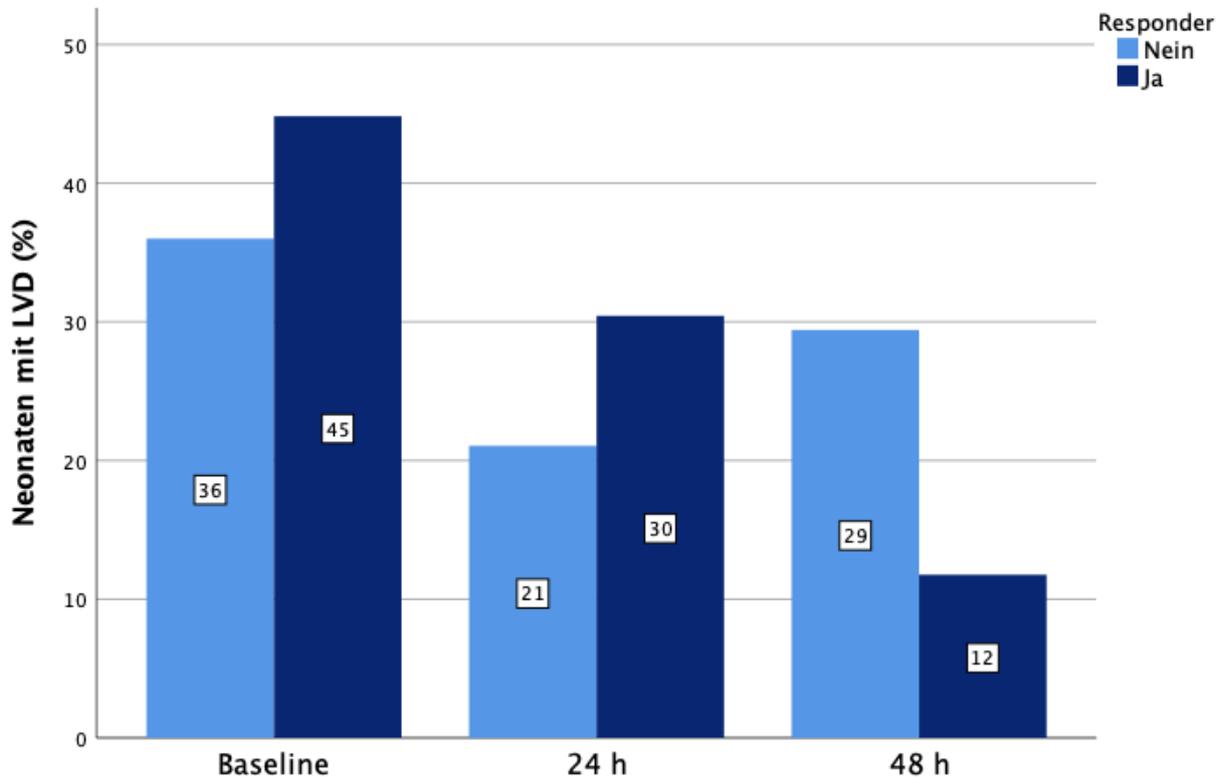
Das Auftreten einer rechtsventrikulären Dysfunktion wird als wichtiger Aspekt nachfolgend grafisch über 48 h dargestellt.



**Abb. 6:** Prozentualer Anteil von Neonaten mit RVD (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b). Anhand des echokardiographischen Assessments wurde die Inzidenz der RVD (vorhanden/nicht vorhanden) während der intravenösen Sildenafiltherapie zu den Zeitpunkten Baseline, 24 und 48 h ermittelt.

Auch in Betrachtung der RVD, die in Abb. 6 dargestellt ist, fiel der prozentuale Anteil von Neonaten mit RVD in der Gesamtkohorte signifikant ab im Vergleich von Baseline zum 24-h-Wert. ( $p=0.008$ )

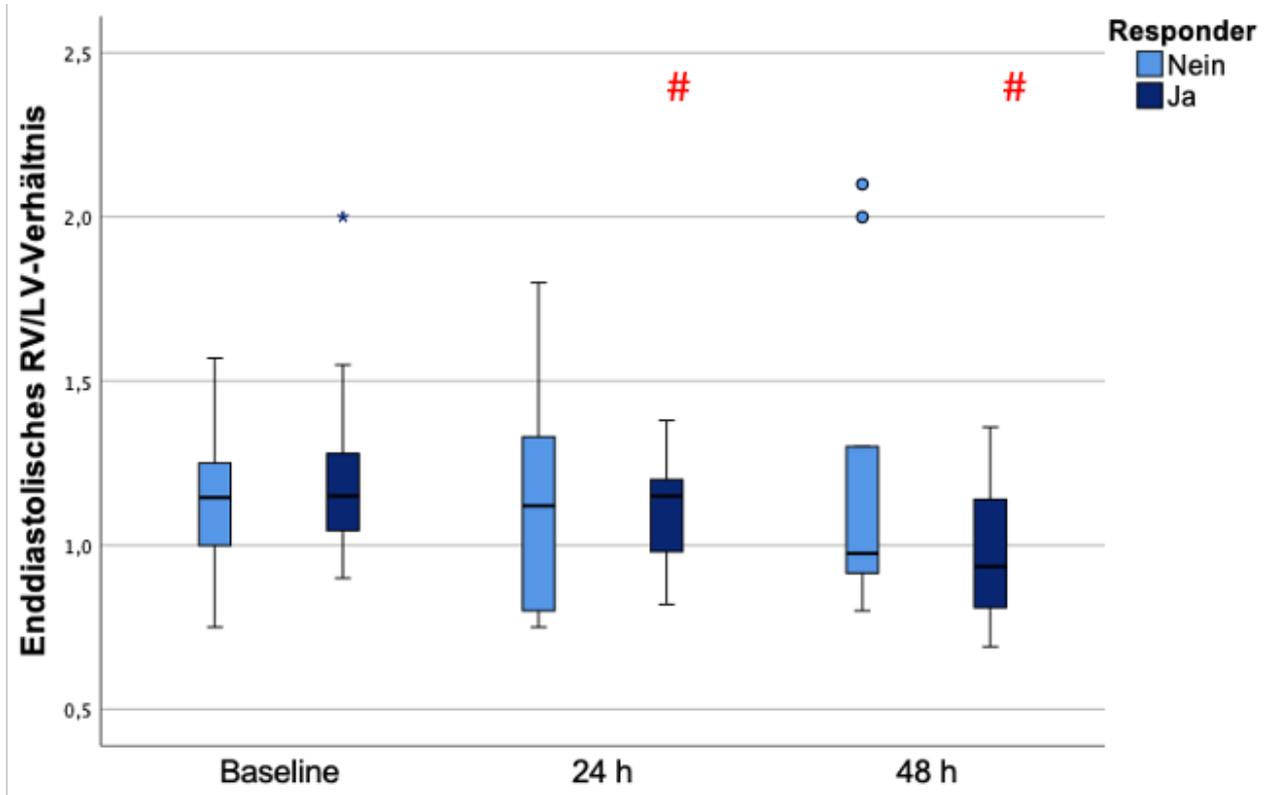
In der Gruppe der Responder war im Vergleich zum Zeitpunkt Baseline (90 %) ein Abfall auf 61 % nach 24 h und auf 18 % nach 48 h zu beobachten. Bei den Nonrespondern nahm die Inzidenz der RVD von 80 % (Baseline) auf 63 % (nach 24 h) und im Verlauf auf 47 % nach 48 h ab. Nach 48 h trat in der Gruppe der Nonresponder deutlich häufiger eine RVD auf als in der Gruppe der Responder. ( $p=0.07$ )



**Abb. 7:** Prozentualer Anteil von Neonaten mit LVD. Anhand des echokardiographischen Assessments wurde die Inzidenz der LVD (vorhanden/nicht vorhanden) während der intravenösen Sildenafiltherapie zu den Zeitpunkten Baseline, 24 und 48 h ermittelt.

In Abb. 7 dargestellt sieht man, dass in der Gruppe der Responder der prozentuale Anteil an Neonaten mit LVD im Vergleich zur Baseline (45 %) jeweils zum Zeitpunkt 24 h (30 %) und 48 h (12 %) abfiel, während in der Gruppe der Nonresponder zum Zeitpunkt 24 h (21 %) im Vergleich zur Baseline (36 %) zwar ein leichter Abfall zu beobachten war, die Inzidenz der LVD jedoch nach 48 h (29 %) wieder anstieg.

Die Größenverhältnisse von rechtem zu linkem Ventrikel sind nachfolgend graphisch im zeitlichen Verlauf dargestellt.



**Abb. 8:** Enddiastolisches Verhältnis von rechtem zu linkem Ventrikel (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b). Das Größenverhältnis von rechten zu linkem Ventrikel wurde durch die Daten des echokardiographischen Assessments zu den Zeitpunkten Baseline, 24 und 48 h ermittelt. Durch die Raute wurden p-Werte  $<0,05$  im Vergleich vom jeweiligen Zeitpunkt der jeweiligen Subgruppe zum Wert zur Baseline dargestellt.

Wie in Abb. 8 dargestellt, war in der Gruppe der Nonresponder vom Zeitpunkt Baseline (1.15 (1/1.27)) über 24 h (1.12 (0.8/1.33)) bis 48 h nach Sildenafil-Start (0.975 (0.91/1.3)) kein signifikanter Abfall des enddiastolischen RV-LV-Verhältnis zu verzeichnen. In der Gruppe der Responder hingegen konnte ein signifikanter Abfall des RV/LV-Verhältnis von der Baseline (1.15 (1.04/1.3)) zu 24 h (0.935 (0.80/1.18)) und zu 48 h (0.8 (0.72/0.98)) beobachtet werden.

### 3.2. Begleitende Behandlung

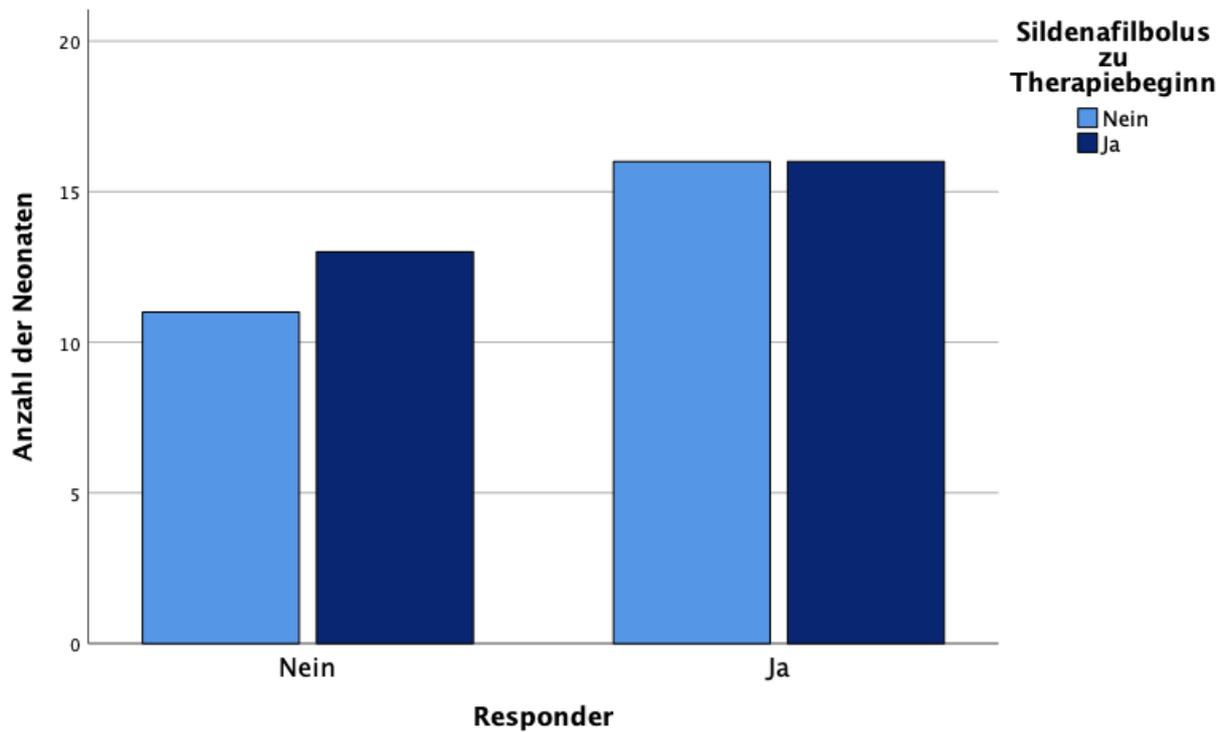
Die erste Sildenafilgabe erfolgte im Median am 2. LT. Die begleitende Medikation wurde bei allen FG erfasst und zwischen den Subgruppen verglichen, diese ist in Tab. 2 dargestellt. Es ergab sich kein relevanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Analog zu Kapitel 2.3.1.7. wurde die schwere arterielle Hypotension als medikamentenassoziierte Nebenwirkung definiert und retrospektiv evaluiert. Unsere Daten ergaben keinen dokumentierten Fall einer Sildenafil-assoziierten arteriellen Hypotension. In der Gesamtkohorte kam es bei 9 FG zu einer schweren arteriellen Hypotension im Beobachtungszeitraum, jedoch konnte kein kausaler zeitlicher Zusammenhang zum Start der Sildenafil-Infusion festgestellt werden und es wurden andere Gründe für die arterielle Hypotension kausal ermittelt.

**Tab. 2:** Daten zur Behandlung mit Sildenafil und begleitende medikamentöse Maßnahmen

<b>Variablen</b>	<b>Gesamtkohorte n= 58</b>	<b>Responder n= 33</b>	<b>Nonresponder n=25</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Sildenafil - Behandlungsdaten</b>				
<i>Start von i.v. Sildenafil, LT</i>	2 (1/3)	2,5 (1/3)	2 (1/2,5)	0,344
<i>Beendigung von i.v. Sildenafil, LT</i>	7 (3/13)	8 (6/15)	5 (2/12,5)	0,057
<i>Dauer von i.v. Sildenafil, h</i>	120 (26/216)	141 (53/233)	41 (11/216)	0,067
<i>Sildenafil Bolus zu Infusionsbeginn (0.4 mg/kg, 3 h)</i>	29 (50)	16 (48)	13 (52)	0,793
<i>Dosisverdopplung von Sildenafil auf 3.2 mg/kg/d nach Beendigung der Bolusinfusion, n (%)</i>	4 (8)	3 (10)	1 (5)	0,99
<i>Orale Sildenafilbehandlung während Aufenthalt auf ITS, n (%)</i>	21 (36)	16 (49)	5 (20)	<b>0,031</b>
<i>Entlassung mit oraler Sildenafil-Therapie, n (%)</i>	20 (35)	12 (36)	8 (32)	0,786
<b>Daten zur begleitenden Behandlung</b>				
<i>iNO- Gabe zu Beginn der Sildenafiltherapie, n (%)</i>	55 (95)	32 (97)	23 (92)	0,572
<i>Dauer der iNO-Gabe, h</i>	115 (29/291)	123 (54/355)	37 (20/241)	0,083
<i>Behandlung mit Bosentan nach Beginn der Sildenafiltherapie, n (%)</i>	8 (14)	6 (18)	2 (8)	0,445
<i>Dobutamin Dosis zu Beginn der Sildenafiltherapie, µg/kg/min</i>	10 (5/12)	9 (5/11)	10 (5/14)	0,456
<i>Dobutamindosis nach 24 h Sildenafil-Therapie, µg/kg/min</i>	10 (6/10)	10 (5/10)	10 (8/13)	0,418
<i>Milrinondosis zu Beginn der Sildenafiltherapie, µg/kg/min</i>	0,69 (0,46/0,70)	0,7 (0,5/0,7)	0,66 (0,3/0,7)	0,360
<i>Milrinondosis nach 24 h Sildenafil-Therapie, µg/kg/min</i>	0,70 (0,67/0,70)	0,7 (0,67/0,7)	0,7 (0,67/0,7)	0,928
<i>Noradrenalindosis zu Beginn der</i>	0,45 (0,2/0,5)	0,5 (0,18/0,5)	0,4 (0,2/0,5)	0,901

<i>Sildenafiltherapie, <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math> Noradrenalindosis nach 24 h Sildenafil-Therapie, <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math></i>	0,5 (0,25 /0,65)	0,5 (0,34/0,72)	0,5 (0,17/0,6)	0,588
<i>Vasopressindosis zu Beginn der Sildenafiltherapie, mU/kg/min</i>	0,7 (0,4/1,6)	0,6 (0,4/1,4)	0,9 (0,4/1,9)	0,489
<i>Vasopressindosis nach 24 h Sildenafil-Therapie, mU/kg/min</i>	1,2 (0,6/2,3)	1,1 (0,6/2,1)	1,4 (0,6/4,0)	0,431
<i>Levosimendan-Gabe (0.2<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math>) zu Beginn der Sildenafiltherapie, n (%)</i>	6 (10)	3 (9)	3 (12)	0.99
<i>Mechanische Beatmung zu Beginn der Sildenafiltherapie, n (%)</i>	48 (83)	26 (79)	22 (88)	0.490
<i>Entlassung mit Sauerstoffbedarf, n (%)</i>	32 (59)	14 (45)	18 (78)	<b>0.024</b>

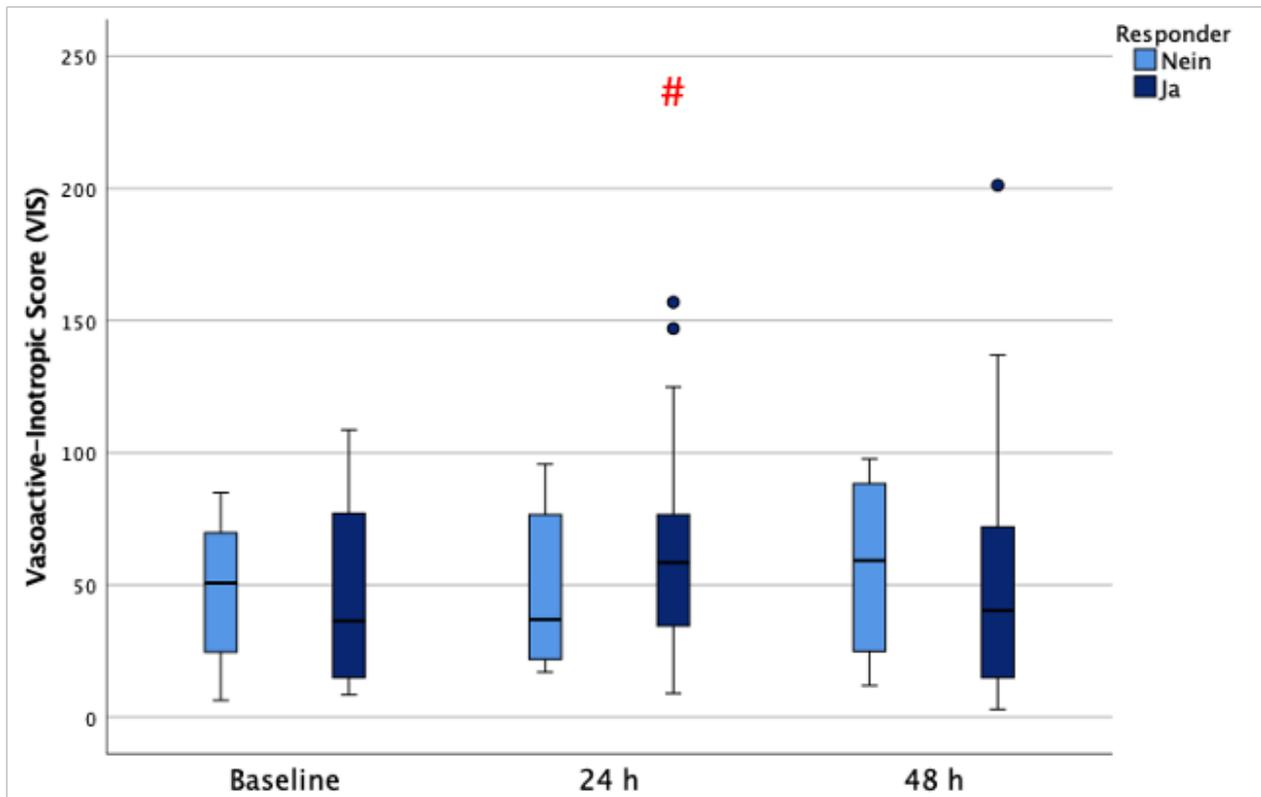
Die Behandlungsdaten sind dargestellt als Median mit IQR oder als absolute Zahlen mit prozentualem Anteil in %. Ein p-Wert <0.05 wurde als statistisch significant angenommen und ist fett hinterlegt. (Abkürzungen: d: Tage, CPAP: continuous positive airway pressure, LT: Lebenstage, h: Stunden, iNO: inhalatives Stickstoffmonoxid, i.v.: intravenös, n: Anzahl, NIPS: Neonatologische und Pädiatrische Intensivmedizin) (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b).



**Abb. 9:** Response im Vergleich zwischen Neonaten mit initialer Bolusgabe und ohne initiale Bolusgabe. Abhängig von Gabe eines initialen Sildenafilbolus von 0,4 mg/kg über 3 h ist die Response der Neonaten auf die gesamte Sildenafiltherapie als absolute Zahl dargestellt.

Es ergab sich, wie in Abb. 9 dargestellt, kein signifikanter Unterschied in der absoluten Zahl der Responder im Vergleich bei Subgruppierung in Neonaten die einen Bolus erhielten und denen, die direkt mit einer kontinuierlichen Therapie von 1,6 mg/kg/d behandelt wurden.

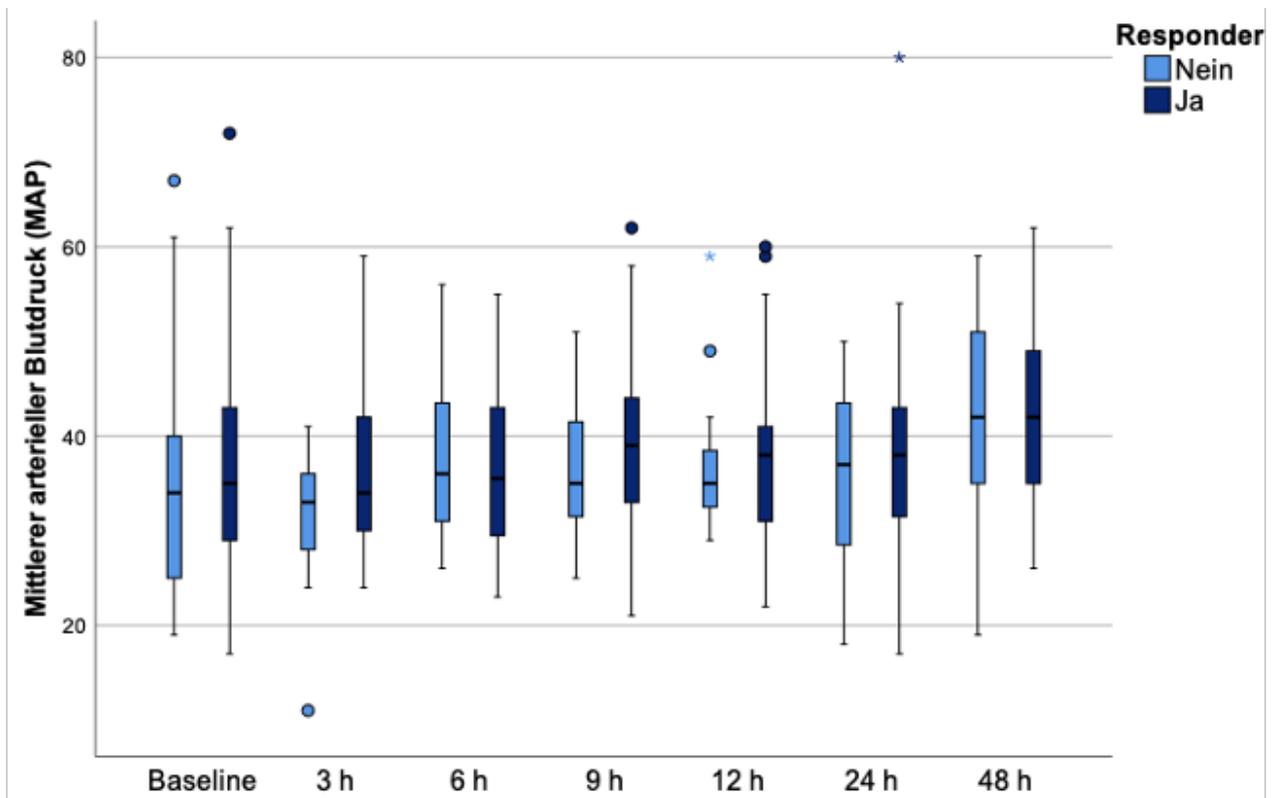
Nachfolgend ist der VIS-Score im zeitlichen Verlauf graphisch dargestellt.



**Abb. 10:** VIS-Score im Subgruppenvergleich im zeitlichen Verlauf (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b). Der VIS-Score wurde jeweils für die Subgruppen Nonresponder und Responder ermittelt zu den Zeitpunkten Baseline, 12 h, 24 h, 48 h nach Beginn der Sildenafiltherapie. Blaue Kreise kennzeichnen milde Ausreißer. Die Raute kennzeichnet signifikante Unterschiede der Subgruppe im Vergleich zur Baseline.

Wie in Abb. 10 zu sehen sank der VIS bei Betrachtung der Gesamtkohorte im Mittel vom Zeitpunkt Baseline (42 (16,8/77,1)) zum Zeitpunkt 48 h nach Sildenafil-Start signifikant ab (40,7 (17/79)). Bei Differenzierung in Responder und Nonresponder fiel zum Zeitpunkt 24 h (60,1 (37,3/93)) nach Sildenafil-Start ein signifikanter Anstieg des mittleren VIS in der Gruppe der Responder im Vergleich zur Baseline (40 (15/77)  $p=0,002$ ) auf, während sich in der Gruppe der Nonresponder keine signifikante Veränderung zeigte.

Der MAP wurde bei allen Kindern kontinuierlich erfasst und kommt im Folgenden zur graphischen Darstellung.



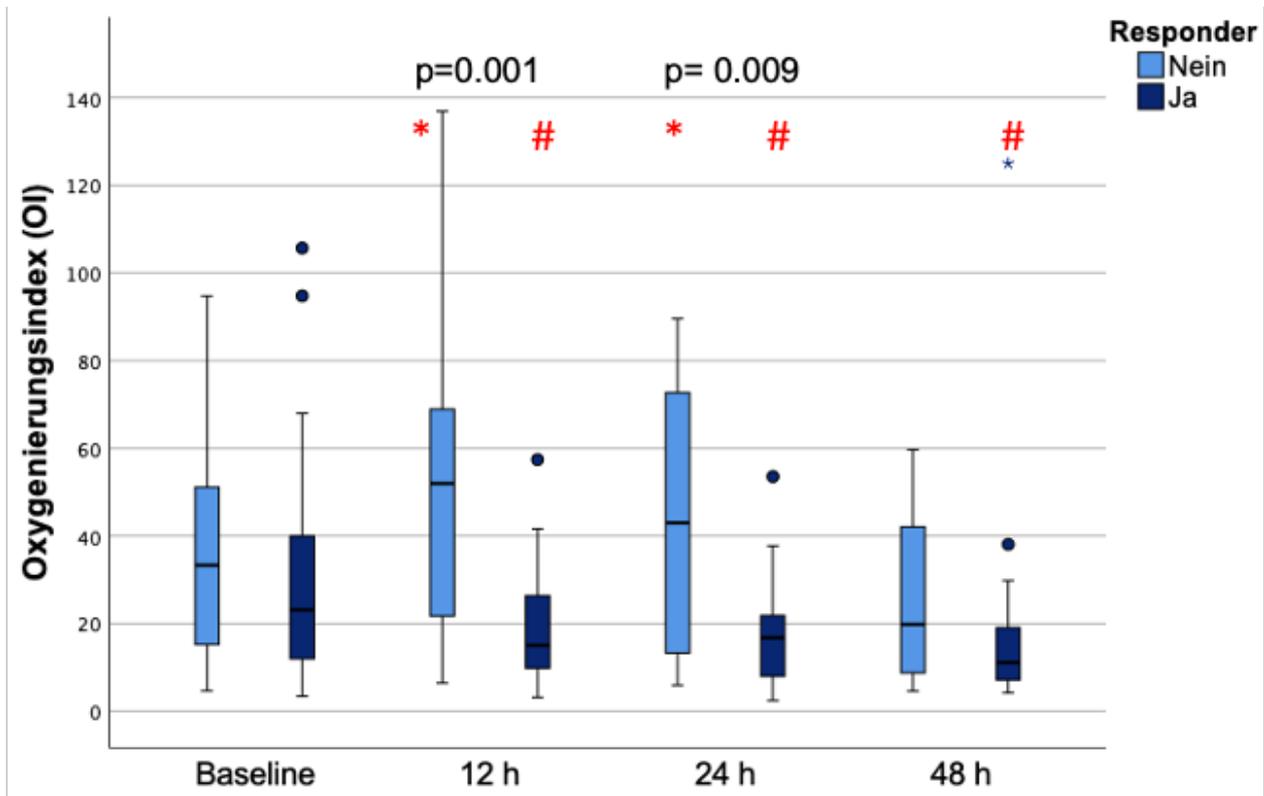
**Abb. 11:** MAP im Subgruppenvergleich im zeitlichen Verlauf (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b). Der MAP wurde in Patientenakten und ab 2019 in einem elektronischen Erfassungssystem alle drei Stunden vom Zeitpunkt der Baseline bis zu 48 h nach Beginn der intravenösen Sildenafiltherapie erfasst. Blaue Kreise kennzeichnen milde Ausreißer, blaue Sterne kennzeichnen starke Ausreißer.

Der MAP stieg unter Sildenafiltherapie an, erreichte jedoch keine Signifikanz zur Baseline, wie in Abb. 11 dargestellt ist. Wichtig anzumerken ist jedoch, dass in unserer Kohorte keine Therapie-assoziierten Hypotensionen zu beobachten waren über den Gesamtbeobachtungszeitraum.

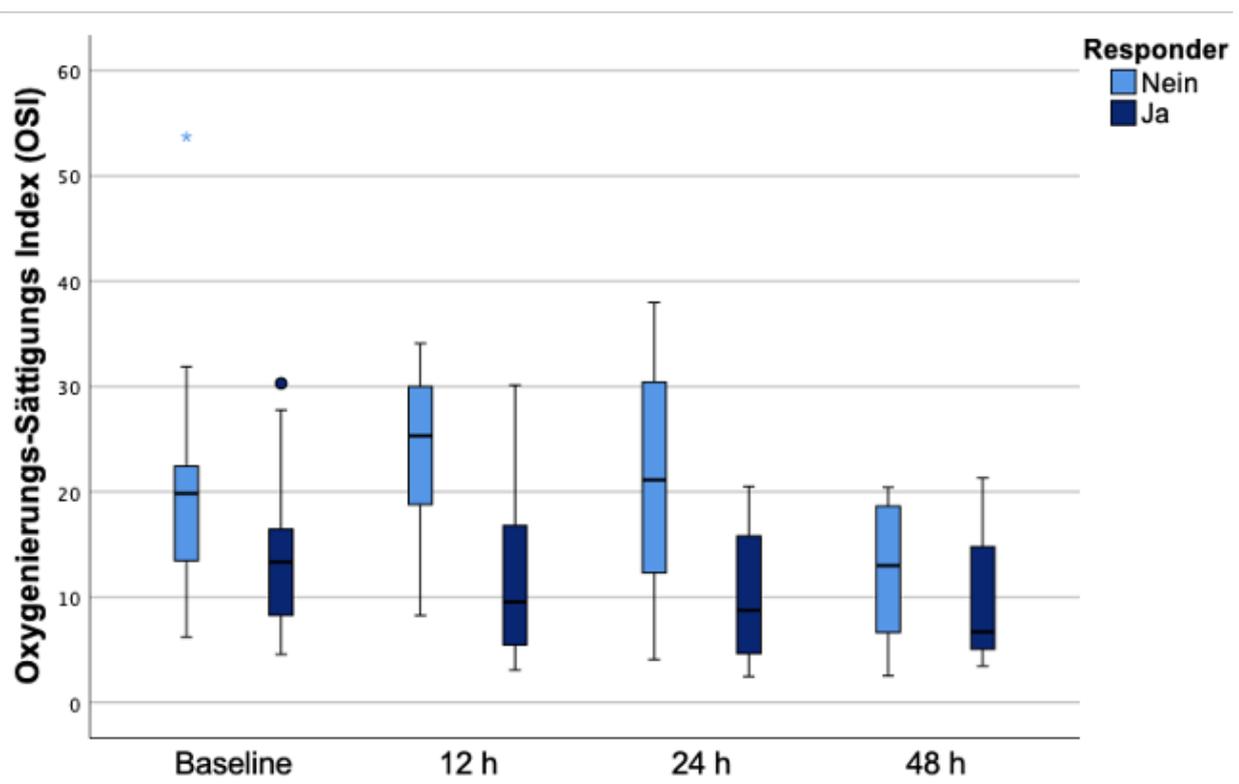
Bezüglich des arteriell gemessenen Laktat-Wertes zeigte sich im Vergleich zur Baseline (3,0 (1,9/5,8) mmol/l) in der Gesamtkohorte nach 48 h ein signifikanter Abfall des mittleren Laktat-Wertes (2,2 (1,5/3,3) mmol/l,  $p=0,037$ ). Zwischen den Subgruppen gab es keinen signifikanten Unterschied.

### 3.3. Oxygenierungsindizes

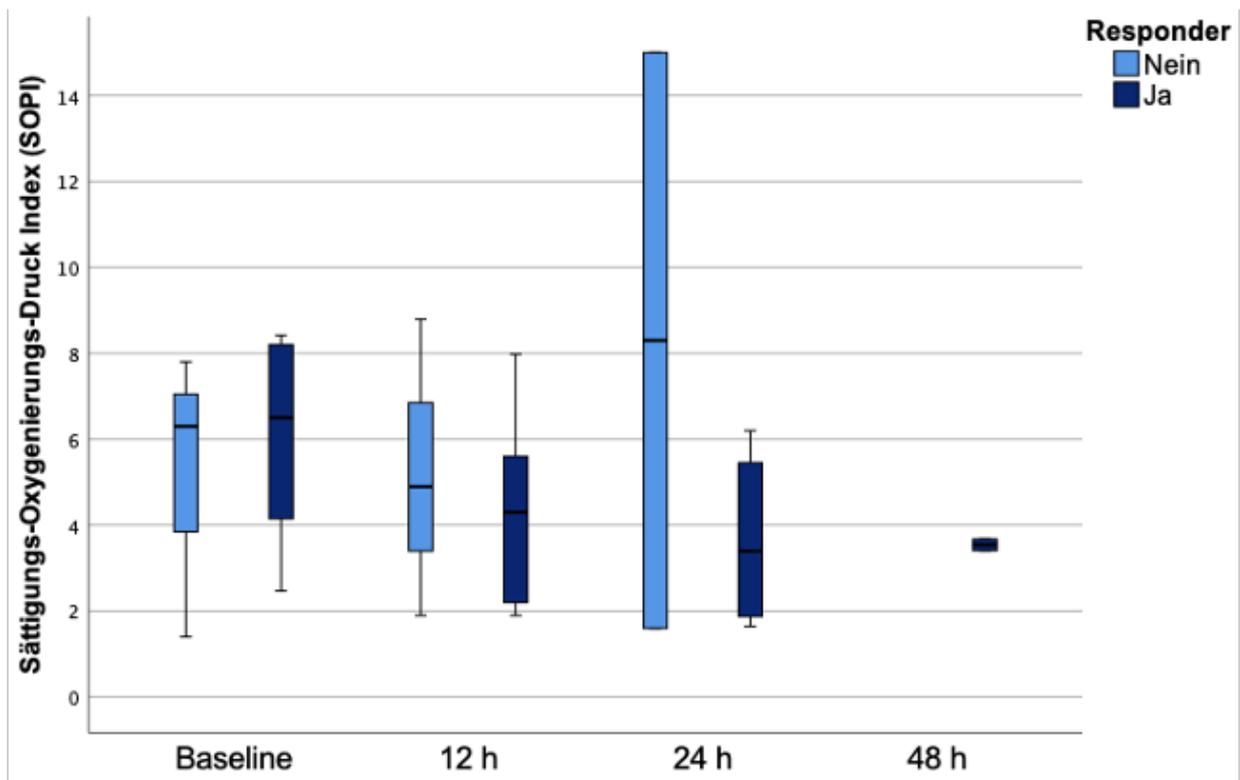
Der Verlauf der Oxygenierungs-Scores (OI, OSI und SOPI) wird in den nachfolgenden Abbildungen 12-14 (mit Unterteilung in Responder und Nonrespondern) dargestellt.



**Abb. 12:** Oxygenierungsindizes im Subgruppenvergleich im zeitlichen Verlauf (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b). Die Mittelwerte des OI wurden jeweils für die Subgruppen Nonresponder und Responder ermittelt zu den Zeitpunkten Baseline, 12 h, 24 h, 48 h nach Beginn der Sildenafiltherapie. Die ausgeschriebenen p-Werte beziehen sich auf signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen zum gleichen Zeitpunkt, während roter Stern und rote Raute signifikante Werte innerhalb der Subgruppe zum jeweiligen Zeitpunkt im Vergleich zur Baseline zeigen.

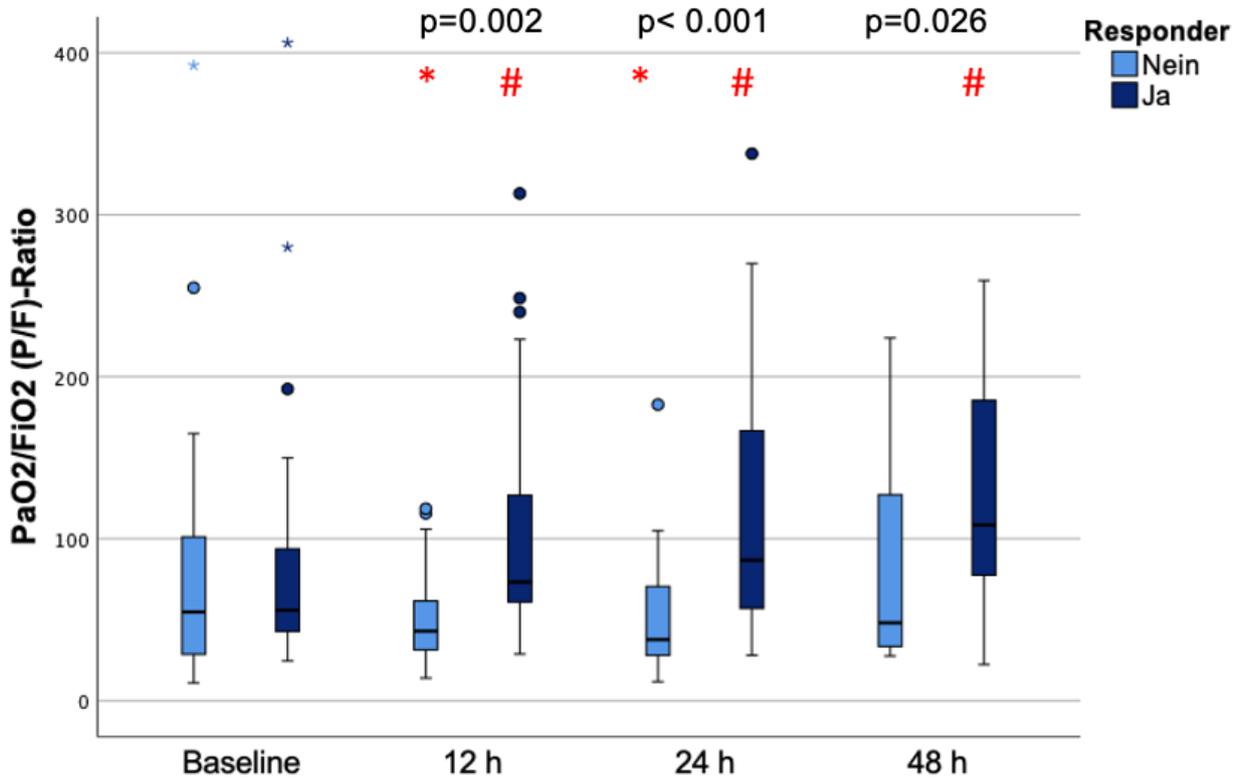


**Abb. 13:** Oxygenierungs-Sättigungs Index im Subgruppenvergleich im zeitlichen Verlauf (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b). Die Mittelwerte des OSI wurden jeweils für die Subgruppen Nonresponder und Responder ermittelt zu den Zeitpunkten Baseline, 12 h, 24 h, 48 h nach Beginn der Sildenafiltherapie. Die ausgeschriebenen p-Werte beziehen sich auf signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen zum gleichen Zeitpunkt, während Stern und Raute signifikante Werte innerhalb der Subgruppe zum jeweiligen Zeitpunkt im Vergleich zur Baseline zeigen.



**Abb. 14:** Sättigungs-Oxygenierungs-Druck-Index im Subgruppenvergleich im zeitlichen Verlauf (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b). Die Mittelwerte des SOPI wurden jeweils für die Subgruppen Nonresponder und Responder zu den Zeitpunkten Baseline, 12 h, 24 h, 48 h nach Beginn der Sildenafiltherapie ermittelt. Die ausgeschriebenen p-Werte beziehen sich auf signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen zum gleichen Zeitpunkt, während Stern und Raute signifikante Werte innerhalb der Subgruppe zum jeweiligen Zeitpunkt im Vergleich zur Baseline zeigen.

Im Weiteren ist der Verlauf der P/F-Ratio und die Unterteilung für die Subgruppen in Abb. 15 dargestellt.



**Abb. 15:** P/F-Ratio im Subgruppenvergleich im zeitlichen Verlauf (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b). Die Mittelwerte der P/F-Ratio wurden jeweils für die Subgruppen Nonresponder und Responder ermittelt zu den Zeitpunkten Baseline, 12 h, 24 h, 48 h nach Beginn der Sildenafiltherapie. Die ausgeschriebenen p-Werte beziehen sich auf signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen zum gleichen Zeitpunkt, während Stern und Raute signifikante Werte innerhalb der Subgruppe zum jeweiligen Zeitpunkt im Vergleich zur Baseline zeigen. Blaue Kreise kennzeichnen milde Ausreißer, blaue Sterne kennzeichnen starke Ausreißer.

Bei den invasiv beatmeten Kindern ergab sich für die Responder im Vergleich zur Baseline (21,7 (11,3/40,9)) zu allen Zeitpunkten eine signifikante Verbesserung des mittleren OI. So war dieser nach 12 h bei 14,4 (9,03/26,6) ( $p=0,002$ ), nach 24 h bei 14,7 (7/21,7) ( $p=0,003$ ) und nach 48 h bei 10,2 (6,6/20,4) ( $p<0,01$ ). Bei den invasiv beatmeten Kindern der Subgruppe Nonresponder war der Verlauf der ersten 24 h konträr, so war im Vergleich zur Baseline (33,3 (12,3/61,9)) ein signifikanter Anstieg nach 12 h (52 (21/69,1)  $p=0,01$ ) und nach 24 h (43 (13/81,1),  $p=0,02$ ) zu beobachten.

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei den invasiv beatmeten Kindern zur Evaluation des mittleren OSI.

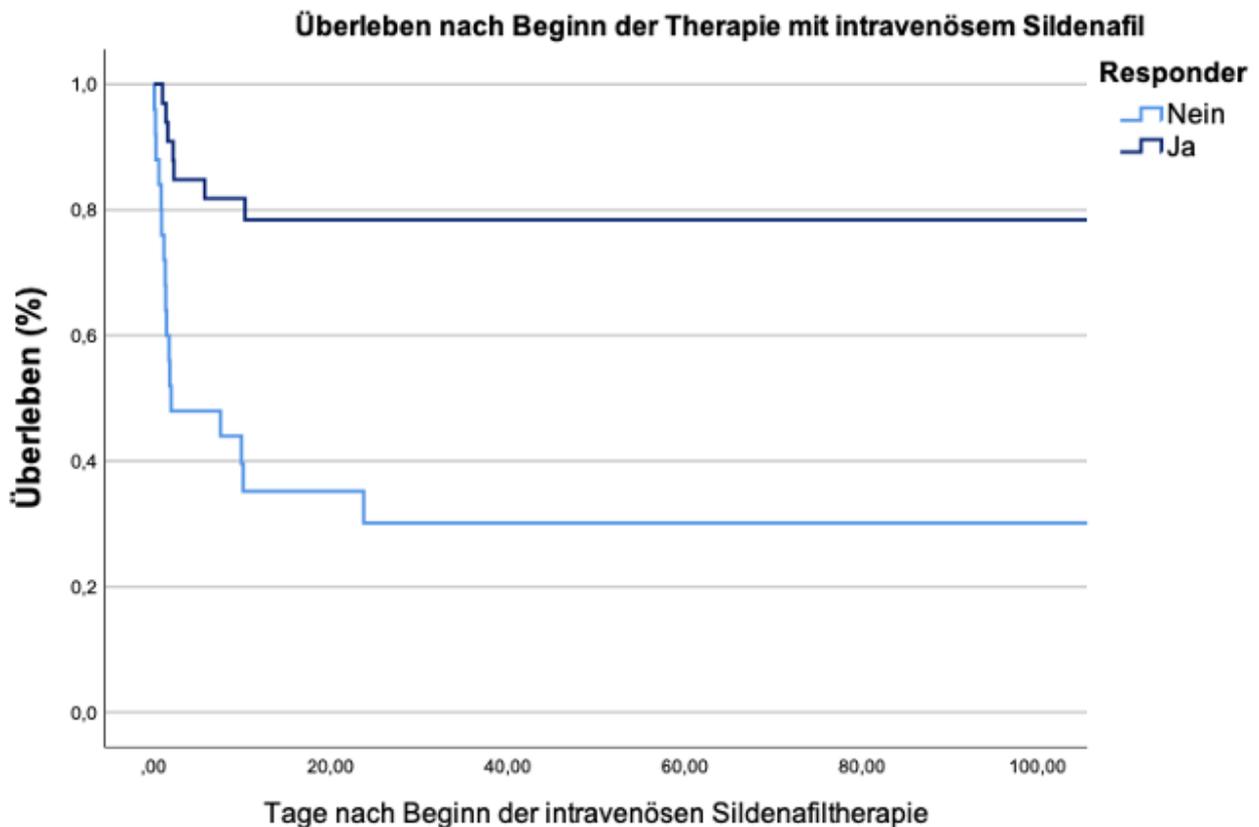
Während sich in der Gruppe der Responder ein signifikanter Abfall des mittleren OSI zur Baseline (13,4 (8,1/17,0)) zum Zeitpunkt 12 h (9,6 (5,5/17,2)  $p=0,012$ ), 24 h (8,8 (4,7/16,2),  $p=0,039$ ), 48 h (6,7 (4,99/15,8),  $p=0,007$ ) zeigte, war auch hier in der Nonresponder-Gruppe ein Anstieg zu beobachten. Ein signifikanter Anstieg im Vergleich zur Baseline (19,9 (12,9/22,6)) zeigte sich nach 12 h (25,3 (16,3/33,3),  $p<0,001$ ) und nach 24 h (21,1 (10,9/34,2),  $p=0,031$ ).

Bei den zehn Kindern, die zum Zeitpunkt Baseline mittels CPAP unterstützt wurden, wurde der SOPI im Verlauf beurteilt (s.h. Abbildung 14). In der Gruppe der Responder zeigte sich ein absteigender Trend, allerdings ohne Signifikanz. (Baseline: 7,9 (4,5/8,3) 12 h: 5,7 (3,7/7,7), 24 h: 3,4, 48 h: 3,5). In der Subgruppe der Nonresponder ergab sich nur ein Vergleichswert zur Baseline.

Auch bezüglich der P/F-Ratio (siehe Abb. 15) fielen deutliche Unterschiede zwischen den Subgruppen auf. In der Responder-Gruppe war im Vergleich zur Baseline (59,6 (42,8/97,3)) ein signifikanter Anstieg des Mittelwertes zu den Zeitpunkten 12 h (82,9 (61/131,4),  $p=0,011$ ), 24 h (87,5 (57/170),  $p<0,001$ ) und 48 h (130,3 (80/191,1),  $p<0,001$ ) zu verzeichnen. In der Nonresponder-Gruppe zeigte sich ein Abfall des Mittelwertes im Vergleich zur Baseline (54,9 (27,1/103,7) zu den Zeitpunkten 12 h (43,0 (29/64,4),  $p=0,042$ ) und 24 h (37,8 (27,1/76,1)  $p<0,001$ ).

### 3.4. Mortalität

Auch bezüglich der Mortalität war, wie in Abb. 16 im Kaplan-Meier Plot dargestellt, ein Unterschied zwischen den Subgruppen zu beobachten.



**Abb. 16:** Überleben nach Beginn der Therapie mit Sildenafil in Tagen (nach Schroeder et al., 2023b). Die Überlebensrate nach Beginn der Sildenafiltherapie wird mittels Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Die dunkelblaue Linie repräsentiert die Responder und die hellblaue Linie die Nonresponder.

In der Gruppe der Nonresponder war ein über dreifach höheres Risiko für ein Versterben während des Krankenhausaufenthaltes zu beobachten. Bei den Nonrespondern verstarben während des Krankenhausaufenthaltes 72 %, während es in der Vergleichsgruppe der Responder nur 21 % waren ( $p < 0,001$ ). Alle Kinder, die nicht bis zur Beendigung der Sildenafil-Therapie überlebten, verstarben innerhalb der ersten 30 Tage.

## 4. Diskussion

### 4.1. Einordnung in die aktuelle Datenlage

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Schwere der PH, das Auftreten einer RVD und das enddiastolische RV/LV-Verhältnis im Verlauf der ersten 24 h unter intravenöser Sildenafiltherapie signifikant reduziert werden konnten. Außerdem zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Oxygenierung gemessen via OI, SOPI und P/F-Ratio im Großteil der Kohorte, die sowohl ELBW-Neonaten, als auch bei FG mit einem Gestationsalter > 28 SSW einschloss. In der Gruppe der Responder war die Mortalitätsrate signifikant niedriger als in der Gruppe der Nonresponder. Insgesamt lag die Ansprech-Rate auf die intravenöse Sildenafil-Therapie jedoch nur bei 58 % der eingeschlossenen FG, 42 % wurden als Nonresponder eingestuft. Die Sildenafil-Response war unabhängig von Gewicht und Gestationsalter.

Bei unserer Studie handelt es sich um die größte Kohorte, die bezüglich der intravenösen Sildenafil-Therapie bei FG mit früher PH publiziert wurde. Im Besonderen wurden FG unter der 28. SSW (ca. 50 % der Kohorte, ELGAN) und FG mit sehr geringem Geburtsgewicht (ca. 30 %, VLBW) eingeschlossen. Sowohl für ELGAN, als auch für VLBW-Neonaten stehen bisher kaum Daten zur Verfügung. Eine PH tritt jedoch relevant häufig bei FG auf, speziell ein niedriges Geburtsgewicht kann bei FG eine PH bedingen und diese bedarf häufig einer spezialisierten pharmakologischen Therapie. Daher ist die Diskussion der vorliegenden Ergebnisse im Kontext der bis dato verfügbaren wissenschaftlichen Daten notwendig (Chetan et al., 2022; Kim et al., 2022; Pierce et al., 2021).

Zur intravenösen Therapie mit Sildenafil bei VLBW-Neonaten mit PH gibt es lediglich zwei aktuelle Studien, zur oralen Gabe ist die Datenlage deutlich besser (Nees et al., 2020; Sharma et al., 2021; Tan et al., 2015; Trottier-Boucher et al., 2015). In den meisten Studien wurde die Diagnose der PH erst nach einer BPD-Diagnose in der 36. SSW gestellt. Alle Studien berichten positive Effekte bezüglich echokardiographischem Grading der BPD-PH und der Oxygenierungsindizes. Aktuell läuft eine Studie zur Therapiesicherheit von Sildenafil bei Frühgeborenen mit schwerer BPD (Schneider et al.,

2020) als multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelverblindete Studie mit Dosisescalation.

Die signifikante und schnelle Reduktion des Schweregrads der PH, die in unserer Studie retrospektiv festgestellt werden konnte, deckt sich mit vorangegangenen Studien zur PPHN und PH in Folge von kongenitaler Lungenerkrankung oder BPD-PH (Kipfmueller et al., 2018; Nees et al., 2020; Sharma et al., 2021; Tan et al., 2015; Trottier-Boucher et al., 2015). Trottier-Boucher et al. konnten bei 22 Neonaten mit BPD-assoziiierter PAH unter oraler Sildenafilgabe eine echokardiographische Response bei 71 % der Studienpopulation beobachten, sowie eine klinische Response von 35 %. Diese Studie schloss sowohl Frühgeborene ELGAN- als auch ELBW-Neonaten ein. Die Behandlung mit Sildenafil wurde median am 106. Lebenstag begonnen. In dieser Studie war zwar eine deutliche echokardiographische Response zu beobachten, allerdings traten aber auch bei 44 % der Studienpopulation transiente Hypotensionen auf, die bei 2 Neonaten die Beendigung der Therapie zur Folge hatten (Trottier-Boucher et al., 2015). Demgegenüber steht die Studie von Tan et al. die ebenfalls die orale Sildenafilverabreichung bei 22 Neonaten mit BPD-PH, die ebenfalls ELBW und ELGAN-FG einschloss. Bei dem von Tan et al. verwendeten oralen Verabreichungsschema von Sildenafil, das einen Beginn mit 0,25 mg/kg/24 h mit Steigerung auf 1,5 mg/kg/24 h mit Maximum bei 6 mg/kg/24 h beinhaltete fiel auf, dass auch hier 67 % der Neonaten eine Verbesserung des echokardiographischen Gradings und der FiO<sub>2</sub> zeigten, allerdings keine therapiessoziierten Nebenwirkungen beobachtet werden konnten (Tan et al., 2015). Diese Daten decken sich mit der in unserer Klinik durchgeführten Studie zu Neonaten mit CDH von Kipfmüller et al in der ein identisches intravenöses Therapieregime mit 1,6 mg/kg/24 h nach initialer Bolusgabe verwendet wurde. Allerdings wurden in der Studie von Kipfmueller et al. ELGAN- oder ELBW-Neonaten nicht mitbetrachtet. Diese Studie von Kipfmueller et al. zeigte eine Response-Rate von 44 %, mit Verbesserung des echokardiographischen Gradings und des OI, keine therapielimitierenden Hypotensionen, aber in der Gruppe der Responder einen erhöhten Bedarf von Vasopressoren um den Blutdruck im Zielbereich zu halten (Kipfmueller et al., 2018). Sharma et. al verglichen ein intermittierendes und ein kontinuierliches Verabreichungsschema (1,6 mg/kg/24 h) von intravenöser Sildenafilgabe. Die Gruppe die ein kontinuierliches Schema erhielt, war zum

Zeitpunkt der Baseline deutlich schwerer erkrankt, es dominierten Neonaten mit PAH und PPHN, während in der Gruppe des intermittierenden Schemas vermehrt Neonaten mit PH nach struktureller Lungenerkrankung eingeschlossen waren. Interessant ist, dass es keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Vitalparametern und Nebenwirkungen von Sildenafil gab, aber eine signifikante Verbesserung der echokardiographischen Parameter in der Gruppe der Neonaten mit kontinuierlicher Sildenafilgabe auffiel. Insgesamt war die Mortalität in der Gruppe der kontinuierlichen Verabreichung höher, was mit der Erkrankungsschwere bei Baseline zusammenhängen könnte (Sharma et al., 2021). Diese echokardiographische Verbesserung konnten wir unter Gabe desselben kontinuierlichen Verabreichungsschema in der Gruppe der Responder ebenfalls beobachten. Bei allen genannten Studien handelt es sich um retrospektive Studien, in denen neben Sildenafil noch weitere Medikamente, wie iNO und andere supportive Strategien wie ECMO-Therapie im klinischen Management verwendet wurden. Daher ist die Aussagekraft und Vergleichbarkeit bei hohem Risiko für Beeinflussung durch bekannte oder auch unbekannte Effekte nur eingeschränkt möglich und macht randomisiert-kontrollierte doppelverblindete Studien nötig.

Obengenannte Einflussfaktoren werden auch im aktualisierten Cochrane Review von 2017 zur Sildenafiltherapie bei Frühgeborenen und reifgeborenen Neonaten mit PH genannt. In diesem Review zeigte sich im Vergleich zur Placebogabe eine reduzierte Mortalität, sowie eine nach 6 Stunden signifikante Verbesserung des OI bei Reifgeborenen. Die number needed to treat (NNT) betrug drei Patienten um bei reifgeborenen Neonaten ein verbessertes Outcome durch alleinige Therapie mit Sildenafil zu erreichen. Auch hier verbesserten sich die Oxygenierungsindizes in den ersten 24 h der Behandlung. In Abgrenzung zu unserer Studie wurde Sildenafil allerdings oral verabreicht. Keine der Studien schloss Neonaten zum Vergleich von Placebo mit Sildenafil ein (Kelly et al., 2017).

Demgegenüber steht die kürzlich publizierte Phase III- Studie zu einem intravenösem Therapieregime mit Sildenafil von Pierce et al (2021) welche bei Kindern mit PPHN oder hohem Risiko für eine PPHN keinen positiven Therapieeffekt von Sildenafil gegenüber dem Standardprocedere, das eine Monotherapie mit iNO von 10-20 ppm bei einer FiO<sub>2</sub> über  $\geq 50\%$  und einem OI  $> 15$  bis zu  $< 60$  beinhaltete, feststellen konnte. Es handelt sich

um eine multinationale, doppelverblindete, randomisierte und placebokontrollierte Studie die FG und NG mit einem Gestationsalter über 34. SSW untersuchte. Zunächst erfolgte eine Bolusinfusion mit Sildenafil mit 0,1 mg/kg über 30 Minuten und anschließend eine kontinuierliche Infusion mit 0,03 mg/kg/h und alternativ in der Placebogruppe mit 0.9 % NaCl oder 10 % Dextrose. Es ergab sich sowohl bei der Rate an Therapieversagern (zusätzlicher Medikamentenbedarf zur Behandlung der PPHN, Versterben vor Beendigung der Sildenafiltherapie, ECMO-Bedarf) als auch bei der Länge der benötigten Unterstützung mit iNO bei Respondern im Vergleich zu Placebo kein Unterschied (Pierce et al., 2021). Berechtigterweise wirft diese Studie die Frage auf, ob eine intravenöse Sildenafiltherapie im Falle einer PPHN bei Früh- und Neugeborenen sinnvoll ist. Neben dem Aspekt, dass diese Ergebnisse konträr zu den meisten anderen Studien sind, muss im Vergleich mit der Studie von Steinhorn, et al. die eine Wirksamkeit von intravenösem Sildenafil bei dieser Studienpopulation postulierte, die unterschiedliche Dosierung von Sildenafil in beiden Studien erwähnt werden. Pierce et al. nutzten eine Aufsättigungsdosis von 0,1 mg/kg über 30 Minuten und eine Erhaltungsdosis von 0,03 mg/kg/h, während Steinhorn et al. mit einer Bolusinfusion von 0,4 mg/kg starteten und eine kontinuierliche Erhaltungsinfusion von 1,6 mg/kg/d (entspricht 0,067 mg/kg/h) anschlossen (Pierce et al., 2021; Steinhorn et al., 2009). Dies ergibt sich zum Teil auch aus der Intention der beiden Studien, da die Studie von Pierce et al. zur Evaluation von Wirksamkeit und Sicherheit von Sildenafil durchgeführt wurde, während es sich bei der Studie von Steinhorn et al. um eine Studie zur Sildenafil-Dosisescalation handelte. In der hiesigen Abteilung für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin wird die Sildenafil-Dosis wie von Steinhorn et al. (1,6 mg/kg/d, +/- Bolusinfusion) seit ca. 10 Jahren verwendet und retrospektiv konnten wir einen signifikanten Effekt feststellen. Daraus ergibt sich die kritische Frage, ob die Aussage über die fehlende Wirksamkeit von Sildenafil bei Pierce et al. eventuell durch die niedrigere kontinuierliche Dosierung und geringere Gesamtdosis verursacht sein könnte. Im Vergleich zur Studie von Steinhorn et al. gibt es in der vorliegenden Studie den Unterschied, dass nur in 50 % der Fälle eine Bolusinfusion erfolgt ist. Dieser Unterschied ergibt sich in diesem Falle aus dem Studienformat, da bei Steinhorn et al. ein prospektives Studiendesign vorliegt und demnach die ganze Kohorte exakt dieselbe Behandlung erfuhr. In der vorliegenden Studie hingegen erfolgte der Einschluss retrospektiv und zum Zeitpunkt der Therapie wurde die Durchführung und

Dosierung durch den jeweils behandelnden Arzt entschieden, was in diesem Falle zum Unterschied in der initialen Bolusgabe führt. Ein Unterschied in der Responserate ergab sich jedoch nicht bei Subgruppierung in Neonaten mit initialer Bolusgabe und ohne initiale Bolusgabe. Ein weiterer Unterschied ist, dass vier FG nach Beendigung der Bolusinfusion nicht mit 1,6 mg/kg/d weiterbehandelt wurden, sondern die kontinuierliche Infusion in der doppelten Dosierung von 3,2 mg/kg/d weitergeführt wurde. Diese Strategie ist vor dem Hintergrund einer kritischen Verschlechterung des Kindes in Form von Oxygenierungsversagen oder einer schweren PPHN als Notfallmanagement zu betrachten und führte im Vergleich der Subgruppen nicht zu einer Veränderung in der Response auf Sildenafil. Zwar gibt es Daten die bei oraler Sildenafilgabe darauf schließen lassen, dass bei höherer Dosierung schneller therapeutische Spiegel erreicht werden können, allerdings fehlen aktuell Daten zu intravenösem Therapieregime, insbesondere bei ELBW und ELGAN (Rhee et al., 2022). Daher ist fraglich, ob diese Therapie zu einem schnelleren Erreichen eines adäquaten Wirkspiegels beitragen konnte. (Vgl. Tabelle 2)

Unsere Studienpopulation ist mit beiden obengenannten Studien bezüglich Beeinträchtigung der Oxygenierung und Schweregrad der PPHN vergleichbar. Der Median unseres OI betrug 26,2 (12,0/47,3) was genau im Einschlussbereich der beiden obengenannten Studien von Pierce et al. (2021) und Steinhorn et al. (2009), die Patienten mit einem OI zwischen 15 und 60 einschlossen, liegt.

Mirza et al. zeigten, dass FG mit verzögerter kardiopulmonaler Anpassung definiert als Bestehen einer PH über die ersten 72-96 Lebensstunden hinaus im Vergleich zur regulären kardiopulmonalen Anpassung mit PAP<50 % des systolischen Blutdrucks in den ersten 72-96 Lebensstunden ein signifikant höheres Risiko für Komplikationen wie BPD oder Versterben haben (Mirza et al., 2018). Dabei lag das Risiko für Neonaten mit regulärer kardiopulmonaler Anpassung bei 4 % im Vergleich zu denen mit verspäteter kardiopulmonaler Anpassung 84 % (<0,01) (Mirza et al., 2018). In der Studie zeigten 55 % der zu frühgeborenen Neonaten eine verspätete kardiopulmonale Anpassung. Bei Betrachtung der Gesamtkohorte hatten die Neonaten mit der verspäteten kardiopulmonalen Anpassung ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht und ein niedrigeres Gestationsalter und waren von einem höherem Bedarf an FiO<sub>2</sub> in den ersten 72-96 h, sowie längerem Sauerstoffbedarf und längerem Gesamtaufenthalt im

Krankenhaus betroffen (Mirza et al., 2018). Die BPD als häufige Komplikation der Frühgeburt führt über eine Beeinträchtigung der alveolären Diffusion, einen abnormalen Gefäßumbau und eine Rarefizierung der Lungengefäße zu einer BPD-assoziierten PH mit erhöhtem Gefäßwiderstand der pulmonalarteriellen Gefäße (Hansmann et al., 2021). In der retrospektiven Betrachtung unserer Gesamtkohorte findet man Ergebnisse, die diese Beobachtung unterstützen. Während die BPD in der Gesamtkohorte bei 26 % der FG diagnostiziert wurde, waren es in der Gruppe der Responder 36 %, die bis zur Beendigung der Sildenafiltherapie überlebten und mit der Diagnose BPD entlassen wurden. Von 20 Kindern die mit Weiterführung der Sildenafiltherapie entlassen wurden waren 7 (35 %) von einer BPD betroffen.

Bei Betrachtung der Gruppe der Nonresponder fiel auf (siehe Tabelle 1), dass diese FG deutlich häufiger von einer LUTO, kongenitalen Nierenfunktionsstörungen und Lungenhypoplasien betroffen waren. Bei einer LUTO und kongenitalen Nierenfunktionsstörungen entsteht pränatal ein Oligo-/Anhydramnion, was sich auf die Entstehung einer Lungenhypoplasie auswirken kann (Yoshimura et al., 1997). FG mit Lungenhypoplasie scheinen schlechter auf eine Sildenafil- Therapie anzusprechen, was für die Therapie mit iNO ebenfalls bekannt ist (Goldman et al., 1996). Das könnte durch ausgeprägte strukturelle Veränderungen im Vergleich zu gesundem Lungengewebe zu erklären sein, da die Lungenhypoplasie mit einer Vaskulopathie, d.h. Intimaverdickung, glattmuskuläre Verdickung und Rarefizierung von pulmonalen Arterien und Gefäßen einhergeht, wodurch ein Effekt durch iNO oder Sildenafil eventuell schwerer zu erreichen ist (Goldman et al., 1996). Bei diesen Kindern muss kritisch abgewogen werden, ob es sinnvoll ist, Sildenafil als Zweitlinientherapie zur Behandlung der PH anzuwenden.

Auch die von uns retrospektiv beobachtete signifikante Verbesserung der RVD unter intravenöser Sildenafiltherapie wurde in vorangegangenen Studien vorbeschrieben. Diese wurde sowohl im Tiermodell für die RVD, als auch in Studien mit Untersuchung der rechtsventrikulären Funktion via MRT und Rechtsherzkatheter gezeigt (Borgdorff et al., 2014; Corrado et al., 2021; Gan et al., 2007; Imai et al., 2018; Monzo et al., 2021). Die insgesamt Verbesserung der diastolischen RVD ist durch die Verringerung der Nachlast und damit der Verbesserung des Auswurfes des rechten Ventrikels zu erklären. Dazu kommt eine Verbesserung des rechtsventrikulären myokardialen Remodelings durch

Hochregulierung von genetischen Markern für Hypertrophie und Inflammation. Bezüglich der systolischen RVD gibt es aktuell noch gegensätzliche Studienergebnisse. Dieser Mechanismus wird von unseren Studienergebnissen durch Verbesserung des Größenverhältnisses von linkem zu rechtem Ventrikel möglicherweise untermauert, da dadurch indirekt der verbesserte rechtsventrikuläre Auswurf und die höhere Vorlast des linken Ventrikels gezeigt werden könnte.

Die aktuelle Literatur deutet darauf hin, dass Sildenafil möglicherweise zur Verschlechterung einer vorbestehenden LVD führt, ausgelöst durch eine erhöhte Vorlast des LV und erhöhte Füllungsdrücke, was auch zu Verschlechterung der Kontraktilität des linken Ventrikels führen könnten (Borlaug et al., 2015). In einer Studie unserer Arbeitsgruppe zur Anwendung von intravenösem Sildenafil bei NG mit einer CDH zeigte sich, dass in der Gruppe der Nonresponder der Anteil an Kindern mit LVD deutlich höher lag, was ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Ansprechen auf eine Sildenafiltherapie und vorbestehende LVD sein könnte (Kipfmueller et al., 2018). In unserer Studie zeigten sich ebenfalls entsprechende Hinweise, jedoch sind diese auf Grund des retrospektiven Designs dieser Studie mit Vorsicht zu interpretieren. Die Inzidenz der LVD in der echokardiographischen Evaluation sank in den ersten 24 h in der Gruppe der Nonresponder, während ein starker Anstieg 24-48 h nach Beginn der Sildenafiltherapie zu beobachten war. Eine RCT von Guazzi et al., die an 45 Erwachsenen, die jeweils mit 50 mg Sildenafil p.o. pro 24 h therapiert wurden zeigte, dass bei Erwachsenen mit PH unter Sildenafil keine LVD aufzutreten scheint. Guazzi et al. zeigten, dass in der in der akuten Phase, zwei h nach erster Gabe, lediglich der pulmonalarterielle Druck sank, die linksventrikuläre Funktion jedoch unverändert blieb, sowohl bei Placebo- als auch bei Interventionsgruppe. Im follow-up über ein Jahr zeigte sich in der Placebogruppe keine Veränderung der linksventrikulären Funktion, während in der Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung des linksventrikulären enddiastolischen Volumen, der linksventrikulären Masse und des linksventrikulären Volumen-Index zeigte, was darauf hindeuten könnte, dass ein erfolgtes kardiales Remodeling, sowohl ventrikulär als auch atrial rückgängig gemacht werden konnte. Zusätzlich konnte die LVEF signifikant, auch im Vergleich zur Placebogruppe verbessert werden. Ein signifikanter Abfall des pulmonalarteriellen Druckes in der Sildenafilgruppe

konnte im follow-up nach einem Jahr festgestellt werden. Insgesamt ist diese Studie jedoch nur bedingt auf unsere Studienpopulation anwendbar, da einerseits Erwachsene untersucht wurden, allerdings auch die Grunderkrankungen und Begleitmedikation im Vergleich zur Studienpopulation von Kipfmueller et al. und unserer nicht identisch waren (Guazzi et al., 2011).

#### 4.2. Limitationen

Obwohl unsere Daten einen positiven Einfluss von Sildenafil auf das Therapiemanagement bei Frühgeborenen mit früher PH, sowohl bei ELBW als auch bei ELGAN nahelegen, müssen bezüglich unseres Studienformates einige Einschränkungen in der Verlässlichkeit der Daten gemacht werden.

Unsere Patienten erhielten während ihrer Behandlung mit Sildenafil in der Regel noch eine begleitende Behandlung mit vasoaktiven Medikamenten, wie sich auch in der Kalkulation des VIS-Scores zeigte. Dadurch kann der arterielle Blutdruck deutlich beeinflusst werden, und was hier kritisch zu betrachten ist, auch eine arterielle Hypotension maskieren, was eine wichtige medikamentenassoziierte Nebenwirkung wäre. Die Notwendigkeit einer intensivierten Vasopressortherapie unter Anwendung von Sildenafiltherapie lässt auf einen Einfluss von Sildenafil auf den arteriellen Blutdruck schließen. In der gesamten Erfassungszeit traten bei 9 Kindern schwere arterielle Hypotensionen auf. Über Erfassung in unserem Dokumentationssystem war es möglich die Assoziation mit Sildenafil zu überprüfen, und da sie unabhängig vom Start der Bolusgabe und kontinuierlichen Sildenafilinfusion waren, wurden sie als eher unwahrscheinlich gewertet. Es muss kritisch erwähnt werden, dass diese Studie retrospektiv durchgeführt wurde und damit nicht geeignet ist, die Sicherheit von Sildenafil zu evaluieren.

Eine Vergleichkohorte fehlt in unserer Studie, was die Aussagekraft der Studie reduziert und zukünftige prospektive RCTs notwendig macht. Die Ergebnisse unserer Studie sind jedoch hilfreich für die Planung zukünftiger Studien.

Eine weitere Limitation ist die Untersucherabhängigkeit der Echokardiographie und insbesondere die subjektive qualitative Einstufung von PH, RVD und LVD.

Bei Anwendung von Sildenafil in der Neonatalperiode muss berücksichtigt werden, dass möglicherweise das Ansprechen auf die Sildenafiltherapie bei verschiedenen Komorbiditäten unterschiedlich stark ausgeprägt sein könnte.

## 5. Zusammenfassung

Die PH trägt als häufige Erkrankung des FG zu gesteigerter Morbidität und Mortalität bei (Collaco et al., 2012). Während die frühe PH (<28 LT) eine Inzidenz von ca. 20 % bei Frühgeborenen aufweist, liegt die Inzidenz der BPD-PH oder späten PH bei 5-25 % (Kim et al., 2022). Der Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil wurde als off-label-Medikation im Rahmen der PH bei Früh- und Neugeborenen erfolgreich in verschiedenen Studien eingesetzt, aktuell fehlen jedoch Daten zur kontinuierlichen intravenösen Verabreichung bei Frühgeborenen, insbesondere bei ELGAN (<28 SSW) und ELBW (<1500g). Diese Studie evaluiert den Effekt einer kontinuierlichen intravenösen Sildenafiltherapie bei FG < 37 SSW. In dem retrospektiven Studiendesign wurden nach ausführlichem Screening 60 Neonaten eingeschlossen, die in der Klinik für Neonatologie und Päd. Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn von 2012-2020 eine kontinuierliche intravenöse Sildenafiltherapie erhielten. Erfasst wurden epidemiologische Daten, Beatmungs- und Kreislaufparameter, die Therapie mit Sildenafil und die begleitende Therapie mit Vasoaktiva, Beatmungs- und Kreislaufparameter, relevante Laborparameter und echokardiographische zur Baseline, nach 12 h, 24 h und 48 h nach Beginn der intravenösen Sildenafiltherapie. Als Parameter um das Outcome zu beurteilen wurden zudem Oxygenierungs- und Vasoaktiva-Indizes verwendet. Als Response auf die intravenöse Sildenafiltherapie und damit primären Endpunkt wurden eine Verbesserung des Oxygenierungs-Index (OI) und des Saturation-Oxygenation-Pressure-Index (SOPI) um > 20 % oder ein Anstieg der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (P/F) - Ratio um >20 % nach 12 - 24 h gewertet (Schroeder et al., 2023b). Eine Response wurde bei 35 Neonaten beobachtet (59 %) in die Gruppe der Nonresponder fielen 25 Neonaten (41 %) (Schroeder et al., 2023b). Eine frühe PH lag bei 58 Neonaten (97 %) vor (Schroeder et al., 2023b). In dieser Kohorte waren 16 (27 %) Neonaten die als ELGAN und 28 (47 %) die als ELBW-Neonaten klassifiziert werden konnten eingeschlossen (Schroeder et al., 2023b). Das Ansprechen auf die Sildenafiltherapie zeigte bei einem Gestationsalter <28 SSW und >28 SSW keinen relevanten Unterschied (62 % vs. 57 %) (Schroeder et al., 2023b). In der Gruppe der Responder konnte zu allen Zeitpunkten im Vergleich zur Baseline eine signifikante Verbesserung von OI, SOPI und P/F-Ratio (p<0,05) beobachtet werden (Schroeder et al., 2023b). Demgegenüber war bei der Gruppe der Nonresponder ein Anstieg des OI und ein

Abfall der P/F-Ratio nach Therapiebeginn zu sehen. In der echokardiographischen Beurteilung der PH war sowohl in der Klassifikation der PH, als auch bezüglich der RVD und der RV/LV-Ratio eine signifikante Reduktion nach 24 h im Vergleich zur Baseline zu beobachten ( $p=0,038$ ,  $p=0,009$ ,  $p=0,036$ ) (Schroeder et al., 2023b). Die gefährliche Nebenwirkung einer medikamenten-assoziierten arteriellen Hypotension, die die Sicherheit des Medikamentes maßgeblich beeinflusst, konnten wir bei keine FG feststellen (Schroeder et al., 2023b). Soweit bei einem retrospektiven Studiendesign beurteilbar erscheint die Anwendung von Sildenafil sicher.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung möglicher Ätiologien zur Entwicklung einer sekundären PPHN (adaptiert nach Singh und Lakshminrusimha, 2021).....	19
Abb. 2: Pathomechanismus der Entwicklung einer PH, sowie graphische Darstellung des circulus vitiosus der PPHN (adaptiert nach Singh und Lakshminrusimha, 2021) .....	20
Abb. 3: Darstellung der pharmakologischen Angriffspunkte im Rahmen der Therapie der PH bei Frühgeborenen (adaptiert nach Nair und Lakshminrusimha, 2014).....	23
Abb. 4: Flowchart Patientenkollektiv. Es wird graphisch das Vorgehen beim Einschluss in das finale Studienkollektiv dargestellt. ....	37
Abb. 5: Neonaten mit moderater oder schwerer PH während der intravenösen Sildenafiltherapie (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b) .....	53
Abb. 6: Prozentualer Anteil von Neonaten mit RVD (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b) .....	54
Abb. 7: Prozentualer Anteil von Neonaten mit LVD .....	55
Abb. 8: Enddiastolisches Verhältnis von rechtem zu linkem Ventrikel (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b).....	56
Abb. 9: Response im Vergleich zwischen Neonaten mit initialer Bolusgabe und ohne initiale Bolusgabe .....	60
Abb. 10: VIS-Score im Subgruppenvergleich im zeitlichen Verlauf (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b).....	61
Abb. 11: MAP im Subgruppenvergleich im zeitlichen Verlauf (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b) .....	62
Abb. 12: Oxygenierungsindizes im Subgruppenvergleich im zeitlichen Verlauf (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b).....	63
Abb. 13: Oxygenierungs-Sättigungs Index im Subgruppenvergleich im zeitlichen Verlauf (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b).....	64
Abb. 14: Sättigungs-Oxygenierungs-Druck-Index im Subgruppenvergleich im zeitlichen Verlauf (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b) .....	65
Abb. 15: P/F-Ratio im Subgruppenvergleich im zeitlichen Verlauf (adaptiert nach Schroeder et al., 2023b).....	66
Abb. 16: Überleben nach Beginn der Therapie mit Sildenafil in Tagen (nach Schroeder et al., 2023b) .....	68

## 7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Demographische Daten und Behandlungsdaten.....	51
Tab. 2: Daten zur Behandlung mit Sildenafil und begleitende medikamentöse Maßnahmen .....	58

## 8. Literaturverzeichnis

Abman SH. Pulmonary Hypertension: The Hidden Danger for Newborns. *Neonatology*. 2021; 118: 211-217

Adachi KN, Nielsen-Saines K, Klausner JD. Chlamydia trachomatis Screening and Treatment in Pregnancy to Reduce Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes: A Review. *Front Public Health*. 2021; 9: 531073

Ala M, Mohammad Jafari R, Dehpour AR. Sildenafil beyond erectile dysfunction and pulmonary arterial hypertension: Thinking about new indications. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021; 35: 235-259

Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996; 87: 163-168

Arjaans S, Zwart EAH, Ploegstra MJ, Bos AF, Kooi EMW, Hillege HL, Berger RMF. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018; 32: 258-267

Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, Flammer AJ, Ruschitzka F. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Card Fail Rev*. 2019; 5: 140-146

Arshad MS, Adnan M, Anwar-UI-Haq HM, Zulqarnain A. Postnatal causes and severity of persistent pulmonary Hypertension of Newborn. *Pak J Med Sci*. 2021; 37: 1387-1391

Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967; 71: 159-163

Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010; 88: 31-38

Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA, Ambalavanan N. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2012; 129: e682-689

Biel M, Zong X, Ludwig A, Sautter A, Hofmann F. Structure and function of cyclic nucleotide-gated channels. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1999; 135: 151-171

Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, van der Salm PC, van Pampus MG, Spaanderman ME, de Boer K, Duvekot JJ, Bremer HA, Hasaart TH, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, van Meir CA, Willekes C, Wijnen EJ, Rijken M, le Cessie S, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, Scherjon SA. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *Bmj*. 2010; 341: c7087

Borgdorff MA, Bartelds B, Dickinson MG, van Wiechen MP, Steendijk P, de Vroomen M, Berger RM. Sildenafil treatment in established right ventricular dysfunction improves diastolic function and attenuates interstitial fibrosis independent from afterload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014; 307: H361-369

Borlaug BA, Lewis GD, McNulty SE, Semigran MJ, LeWinter M, Chen H, Lin G, Deswal A, Margulies KB, Redfield MM. Effects of sildenafil on ventricular and vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015; 8: 533-541

Brouwer AJ, Groenendaal F, Han KS, de Vries LS. Treatment of neonatal progressive ventricular dilatation: a single-centre experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28 Suppl 1: 2273-2279

Bull KE, Gainey AB, Cox CL, Burch AK, Durkin M, Daniels R. Evaluation of Time to Resolution of Medical Necrotizing Enterocolitis Using Severity-Guided Management in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021; 26: 179-186

C. Apitz RK-F, H. Kaemmerer, M. Gorenflo, A. Lammers. S2k Leitlinie Pulmonale Hypertonie. AWMF online. 2020: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/023-038l\\_S2k\\_Pulmonale-Hypertonie\\_2021-02\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-038l_S2k_Pulmonale-Hypertonie_2021-02_01.pdf), Zugriffsdatum: 29.04.2020

Chauhan SP, Magann EF, Doherty DA, Ennen CS, Niederhauser A, Morrison JC. Prediction of small for gestational age newborns using ultrasound estimated and actual amniotic fluid volume: published data revisited. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008; 48: 160-164

Chetan C, Suryawanshi P, Patnaik S, Soni NB, Rath C, Pareek P, Gupta B, Garegrat R, Verma A, Singh Y. Oral versus intravenous sildenafil for pulmonary hypertension in neonates: a randomized trial. *BMC Pediatr.* 2022; 22: 311

Christ L, Barber JA, Murray A, Dunleavy M, Stoller JZ, Taha DK, Brown-Jackson L, McElroy M, Posencheg MA. REDUCING INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN A LEVEL III NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT. *BMJ Quality & Safety.* 2015; 24: 731 - 732

Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res.* 2004; 6 Suppl 2: S125-140

Cochius-den Otter SCM, Kipfmuller F, de Winter BCM, Allegaert K, Tibboel D, Mueller A, Koch BCP. Pharmacokinetic modeling of intravenous sildenafil in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020; 76: 219-227

Cohen JL, Nees SN, Valencia GA, Rosenzweig EB, Krishnan US. Sildenafil Use in Children with Pulmonary Hypertension. *J Pediatr.* 2019; 205: 29-34.e21

Collaco JM, Romer LH, Stuart BD, Coulson JD, Everett AD, Lawson EE, Brenner JI, Brown AT, Nies MK, Sekar P, Noguee LM, McGrath-Morrow SA. Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2012; 47: 1042-1053

Corbin JD, Beasley A, Blount MA, Francis SH. High lung PDE5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 334: 930-938

Corrado PA, Barton GP, Francois CJ, Wieben O, Goss KN. Sildenafil administration improves right ventricular function on 4D flow MRI in young adults born premature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021; 320: H2295-h2304

Cunnington M, Kortsalioudaki C, Heath P. Genitourinary pathogens and preterm birth. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; 26: 219-230

Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, Rhines J, Chang CT. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics*. 1998; 101: 325-334

Deeg KH, Staudt F, von Rohden L. [Classification of intracranial hemorrhage in premature infants]. *Ultraschall Med*. 1999; 20: 165-170

DesPrez K, McNeil JB, Wang C, Bastarache JA, Shaver CM, Ware LB. Oxygenation Saturation Index Predicts Clinical Outcomes in ARDS. *Chest*. 2017; 152: 1151-1158

Eriksen V, Nielsen LH, Klokke M, Greisen G. Follow-up of 5- to 11-year-old children treated for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Acta Paediatr*. 2009; 98: 304-309

Eryildirim B, Aktas A, Kuyumcuoglu U, Faydaci G, Tarhan F, Ozgöl A. The effectiveness of sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction and lower urinary system symptoms and the significance of asymptomatic inflammatory prostatitis. *Int J Impot Res*. 2010; 22: 349-354

Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, Millett C, Basu S, Sheikh A, Been JV. Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017; 2: e420-e437

Farrow KN, Wedgwood S, Lee KJ, Czech L, Gugino SF, Lakshminrusimha S, Schumacker PT, Steinhorn RH. Mitochondrial oxidant stress increases PDE5 activity in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010; 174: 272-281

Fay MP, Proschan MA. Wilcoxon-Mann-Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules. *Stat Surv.* 2010; 4: 1-39

Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, Di Renzo GC, Norman JE, Martin JN, Jr., D'Alton M, Castelazo E, Howson CP, Sengpiel V, Bottai M, Mayo JA, Shaw GM, Verdenik I, Tul N, Velebil P, Cairns-Smith S, Rushwan H, Arulkumaran S, Howse JL, Simpson JL. Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PLoS One.* 2016; 11: e0162506

Field A. *Discovering statistics using SPSS: and sex and drugs and rock 'n' roll.* 3. ed. ed. Los Angeles, Calif. u.a.: Sage, 2009

Forray A. Substance use during pregnancy. *F1000Res.* 2016; 5:

Francis SH, Turko IV, Corbin JD. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: relating structure and function. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 2001; 65: 1-52

Francis ST, Duncan KR, Moore RJ, Baker PN, Johnson IR, Gowland PA. Non-invasive mapping of placental perfusion. *The Lancet.* 1998; 351: 1397-1399

Fraunfelder FW. Visual side effects associated with erectile dysfunction agents. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140: 723-724

Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, Gall C, Rice TB, Thiagarajan RR. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15: 529-537

Gan CT, Holverda S, Marcus JT, Paulus WJ, Marques KM, Bronzwaer JG, Twisk JW, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Right ventricular diastolic dysfunction and the acute effects of sildenafil in pulmonary hypertension patients. *Chest.* 2007; 132: 11-17

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: 145-152

Gilard V, Chadie A, Ferracci FX, Brasseur-Daudruy M, Proust F, Marret S, Curey S. Post hemorrhagic hydrocephalus and neurodevelopmental outcomes in a context of neonatal intraventricular hemorrhage: an institutional experience in 122 preterm children. *BMC Pediatr.* 2018; 18: 288

Goldman AP, Tasker RC, Haworth SG, Sigston P, Macrae D. Four patterns of response to inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 1996; 98 4 Pt 1: 706-713

Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1397-1404

Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). 01/2017 ed.: AWMF, 01/2017

Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail.* 2011; 4: 8-17

Hall NJ, Eaton S, Pierro A. Royal Australasia of Surgeons Guest Lecture. Necrotizing enterocolitis: prevention, treatment, and outcome. *J Pediatr Surg.* 2013; 48: 2359-2367

Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2021; 89: 446-455

Heneghan MA, Sosulski R, Baquero JM. Persistent pulmonary abnormalities in newborns: The changing picture of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Radiology.* 2006; 16: 180-184

Hofmann F, Ammendola A, Schlossmann J. Rising behind NO: cGMP-dependent protein kinases. *J Cell Sci.* 2000; 113 ( Pt 10): 1671-1676

Hyland R, Roe EG, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-demethylation of sildenafil. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51: 239-248

Illanes S, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004; 9: 395-401

Imai Y, Kariya T, Iwakiri M, Yamada Y, Takimoto E. Sildenafil ameliorates right ventricular early molecular derangement during left ventricular pressure overload. *PLoS One.* 2018; 13: e0195528

Ivy DD, Parker TA, Ziegler JW, Galan HL, Kinsella JP, Tudor RM, Abman SH. Prolonged endothelin A receptor blockade attenuates chronic pulmonary hypertension in the ovine fetus. *J Clin Invest.* 1997; 99: 1179-1186

Jensen EA, DeMauro SB, Kornhauser M, Aghai ZH, Greenspan JS, Dysart KC. Effects of Multiple Ventilation Courses and Duration of Mechanical Ventilation on Respiratory Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr.* 2015; 169: 1011-1017

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1723-1729

Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168: 508-513

Juilfs DM, Soderling S, Burns F, Beavo JA. Cyclic GMP as substrate and regulator of cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDEs). *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1999; 135: 67-104

Kaluarachchi DC, Woo KM, Colaizy TT. Role of Early Pulmonary Hypertension as a Risk Factor for Late Pulmonary Hypertension in Extremely Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2018; 35: 120-126

Kehl S, Schmidt U, Spaich S, Sütterlin M, Siemer J. OP33. 06: Where are the limits of accuracy for fetal weight estimation with two-dimensional parameters? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011; 38: 151-151

Keller RL, Tacy TA, Hendricks-Munoz K, Xu J, Moon-Grady AJ, Neuhaus J, Moore P, Nobuhara KK, Hawgood S, Fineman JR. Congenital diaphragmatic hernia: endothelin-1, pulmonary hypertension, and disease severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 555-561

Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 8: Cd005494

Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, Carroll CL, Steinhorn RH. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr*. 2002; 141: 830-832

Khanafer-Larocque I, Soraisham A, Stritzke A, Al Awad E, Thomas S, Murthy P, Kamaluddeen M, Scott JN, Mohammad K. Intraventricular Hemorrhage: Risk Factors and Association With Patent Ductus Arteriosus Treatment in Extremely Preterm Neonates. *Front Pediatr*. 2019; 7: 408

Kim YJ, Shin SH, Park HW, Kim EK, Kim HS. Risk factors of early pulmonary hypertension and its clinical outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022; 12: 14186

Kinsella JP, Abman SH. Clinical approaches to the use of high-frequency oscillatory ventilation in neonatal respiratory failure. *J Perinatol*. 1996; 16: S52-55

Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, Redding GJ, deLemos RA, Sardesai S, McCurnin DC, Moreland SG, Cutter GR, Abman SH. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr*. 1997; 131: 55-62

Kipfmueller F, Bo B, Schmitt J, Sabir H, Schroeder L, Mueller A, Dresbach T. Percutaneous, ultrasound-guided single- and multisite cannulation for veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in neonates. *Pediatr Pulmonol.* 2023; 58: 2574-2582

Kipfmueller F, Schroeder L, Berg C, Heindel K, Bartmann P, Mueller A. Continuous intravenous sildenafil as an early treatment in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53: 452-460

Konduri GG, Sokol GM, Van Meurs KP, Singer J, Ambalavanan N, Lee T, Solimano A. Impact of early surfactant and inhaled nitric oxide therapies on outcomes in term/late preterm neonates with moderate hypoxic respiratory failure. *J Perinatol.* 2013; 33: 944-949

Kumar A, Vishnu Bhat B. Epidemiology of respiratory distress of newborns. *The Indian Journal of Pediatrics.* 1996; 63: 93-98

Lakshminrusimha S. The pulmonary circulation in neonatal respiratory failure. *Clin Perinatol.* 2012; 39: 655-683

Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neoreviews.* 2015; 16: e680-e692

Lakshminrusimha S, Konduri GG, Steinhorn RH. Considerations in the management of hypoxemic respiratory failure and persistent pulmonary hypertension in term and late preterm neonates. *J Perinatol.* 2016a; 36 Suppl 2: S12-19

Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol.* 2016b; 40: 160-173

Lakshminrusimha S, Morin FC, 3rd, Steinhorn RH, Gugino SF, Ryan RM, Kumar VH, Russell JA. Ovine bronchial-derived relaxing factor: changes with development and hyperoxic ventilation. *J Appl Physiol (1985).* 2006; 101: 135-139

Lakshminrusimha S, Porta NF, Farrow KN, Chen B, Gugino SF, Kumar VH, Russell JA, Steinhorn RH. Milrinone enhances relaxation to prostacyclin and iloprost in pulmonary

arteries isolated from lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10: 106-112

Lakshminrusimha S, Russell JA, Steinhorn RH, Swartz DD, Ryan RM, Gugino SF, Wynn KA, Kumar VH, Mathew B, Kirmani K, Morin FC, 3rd. Pulmonary hemodynamics in neonatal lambs resuscitated with 21%, 50%, and 100% oxygen. *Pediatr Res*. 2007; 62: 313-318

Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Pulmonary vascular biology during neonatal transition. *Clin Perinatol*. 1999; 26: 601-619

Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Inodilators in nitric oxide resistant persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14: 107-109

Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; 16: 482-494

Levy PT, Tissot C, Horsberg Eriksen B, Nestaas E, Rogerson S, McNamara PJ, El-Khuffash A, de Boode WP. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the Assessment and Management of Neonatal Heart Failure unrelated to Congenital Heart Disease. *Pediatr Res*. 2018; 84: 78-88

Lin CS, Albersen M, Xin Z, Namiki M, Muller D, Lue TF. Phosphodiesterase-5 expression and function in the lower urinary tract: a critical review. *Urology*. 2013; 81: 480-487

Lin CS, Xin ZC, Lin G, Lue TF. Phosphodiesterases as therapeutic targets. *Urology*. 2003; 61: 685-691

Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *Survanta in Term Infants Study Group*. *J Pediatr*. 1998; 132: 40-47

Lu DF, Tong XM, Liu YF, Zhang H. Reference Values for Point-of-Care Echocardiographic Measurements of Preterm Infants in China. *Front Pediatr*. 2022; 10: 894152

Mandell E, Kinsella JP, Abman SH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56: 661-669

Mandrizzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med.* 2008; 36: 277-281

Mann J, Farrukh IS, Michael JR. Mechanisms by which endothelin 1 induces pulmonary vasoconstriction in the rabbit. *J Appl Physiol (1985).* 1991; 71: 410-416

Maratta C, Potera RM, van Leeuwen G, Castillo Moya A, Raman L, Annich GM. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): 2020 Pediatric Respiratory ELSO Guideline. *Asaio j.* 2020; 66: 975-979

Marmor MF. Sildenafil (Viagra) and ophthalmology. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117: 518-519

Martinho S, Adão R, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Pathophysiological Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches. *Front Pediatr.* 2020; 8: 342

Mathew B, Lakshminrusimha S. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. *Children (Basel).* 2017; 4:

McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med.* 1985; 312: 82-90

McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14: 74-84

Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, Moon-Grady AJ, Coon PD, Noori S, Simpson J, Lai WW. Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 12: 715-736

Mirza H, Garcia JA, Crawford E, Pepe J, Zussman M, Wadhawan R, Oh W. Natural History of Postnatal Cardiopulmonary Adaptation in Infants Born Extremely Preterm and Risk for Death or Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2018; 198: 187-193.e181

Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol*. 2012; 32: 608-613

Monzo L, Reichenbach A, Al-Hiti H, Borlaug BA, Havlenova T, Solar N, Tupy M, Ters J, Kautzner J, Melenovsky V. Acute Unloading Effects of Sildenafil Enhance Right Ventricular-Pulmonary Artery Coupling in Heart Failure. *J Card Fail*. 2021; 27: 224-232

Morgan TK. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol*. 2016; 33: 258-266

Mostafa T. Non-Sexual Implications of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Sexual medicine reviews*. 2017; 5: 170-199

Muirhead GJ, Rance DJ, Walker DK, Wastall P. Comparative human pharmacokinetics and metabolism of single-dose oral and intravenous sildenafil. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53 Suppl 1: 13s-20s

Mukherjee A, Dombi T, Wittke B, Lalonde R. Population pharmacokinetics of sildenafil in term neonates: evidence of rapid maturation of metabolic clearance in the early postnatal period. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85: 56-63

Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol*. 2014; 38: 78-91

Nees SN, Rosenzweig EB, Cohen JL, Valencia Villeda GA, Krishnan US. Targeted Therapy for Pulmonary Hypertension in Premature Infants. *Children (Basel)*. 2020; 7:

Niknafs P, Sibbald J. Accuracy of single ultrasound parameters in detection of fetal growth restriction. *Am J Perinatol*. 2001; 18: 325-334

Niranjan HS, Benakappa N, Reddy KB, Nanda S, Kamath MV. Retinopathy of prematurity promising newer modalities of treatment. *Indian Pediatr.* 2012; 49: 139-143

Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967; 276: 357-368

Olgúin HJ, Martínez HO, Pérez CF, Mendiola BR, Espinosa LR, Pacheco JLC, Pérez JF, Magaña IM. Pharmacokinetics of sildenafil in children with pulmonary arterial hypertension. *World J Pediatr.* 2017; 13: 588-592

Olicker AL, Raffay TM, Ryan RM. Neonatal Respiratory Distress Secondary to Meconium Aspiration Syndrome. *Children (Basel).* 2021; 8:

Osterman MJK, Hamilton BE, Martin JA, Driscoll AK, Valenzuela CP. Births: Final Data for 2021. *Natl Vital Stat Rep.* 2023; 72: 1-53

Palatnik A, De Cicco S, Zhang L, Simpson P, Hibbard J, Egede LE. The Association between Advanced Maternal Age and Diagnosis of Small for Gestational Age. *Am J Perinatol.* 2020; 37: 37-43

Parvathaneni K, Belani S, Leung D, Newth CJL, Khemani RG. Evaluating the Performance of the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome\*. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2017; 18: 17–25

Pels A, Onland W, Berger RMF, van Heijst AFJ, Lopriore E, Reiss IKM, Limpens J, Gordijn SJ, Ganzevoort W. Neonatal pulmonary hypertension after severe early-onset fetal growth restriction: post hoc reflections on the Dutch STRIDER study. *Eur J Pediatr.* 2022; 181: 1709-1718

Perreault T, Coceani F. Endothelin in the perinatal circulation. *Can J Physiol Pharmacol.* 2003; 81: 644-653

Pierce CM, Zhang MH, Jonsson B, Iorga D, Cheruvu N, Balagtas CC, Steinhorn RH. Efficacy and Safety of IV Sildenafil in the Treatment of Newborn Infants with, or at Risk of,

Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN): A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr.* 2021; 237: 154-161.e153

Pierro A, Hall N. Surgical treatments of infants with necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol.* 2003; 8: 223-232

Puthiyachirakkal M, Mhanna MJ. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Front Pediatr.* 2013; 1: 23

Radic JA, Vincer M, McNeely PD. Outcomes of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. *J Neurosurg Pediatr.* 2015; 15: 580-588

Rhee SJ, Shin SH, Oh J, Jung YH, Choi CW, Kim HS, Yu KS. Population pharmacokinetic analysis of sildenafil in term and preterm infants with pulmonary arterial hypertension. *Sci Rep.* 2022; 12: 7393

Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3: Cd004454

Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, Ivy DD, Berger RMF. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J.* 2019; 53:

Rudolph AM, Yuan S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H<sup>+</sup> ion concentration changes. *J Clin Invest.* 1966; 45: 399-411

Saboute M, Kashaki M, Bordbar A, Khalessi N, Farahani Z. The Incidence of Respiratory Distress Syndrome among Preterm Infants Admitted to Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Study. *Open Journal of Pediatrics.* 2015; 05: 285-289

Schneider S, Bailey M, Spears T, Esther CR, Jr., Laughon MM, Hornik CP, Jackson W. Safety of sildenafil in premature infants with severe bronchopulmonary dysplasia (SILDI-

SAFE): a multicenter, randomized, placebo-controlled, sequential dose-escalating, double-masked, safety study. *BMC Pediatr.* 2020; 20: 559

Schroeder L, Holcher S, Leyens J, Geipel A, Strizek B, Dresbach T, Mueller A, Kipfmueller F. Evaluation of levosimendan as treatment option in a large case-series of preterm infants with cardiac dysfunction and pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr.* 2023a:

Schroeder L, Monno P, Strizek B, Dresbach T, Mueller A, Kipfmueller F. Intravenous sildenafil for treatment of early pulmonary hypertension in preterm infants. *Sci Rep.* 2023b; 13: 8405

Schwemmer M, Bassenge E, Stoeter M, Hartmann B, Hess U, Fink B. Potentiation of sildenafil-induced hypotension is minimal with nitrates generating a radical intermediate. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 38: 149-155

Sharma C, Burns J, Kulkarni A, Cerise JE, Molina Berganza F, Hayes DA. Continuous and intermittent administration of intravenous sildenafil in critically ill infants with pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56: 2973-2978

Siefkes HM, Lakshminrusimha S. Management of systemic hypotension in term infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: an illustrated review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021; 106: 446-455

Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; 34: 1721-1731

Singh Y, Katheria AC, Vora F. Advances in Diagnosis and Management of Hemodynamic Instability in Neonatal Shock. *Front Pediatr.* 2018; 6: 2

Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Clin Perinatol.* 2021; 48: 595-618

Smith GC, Pell JP. Teenage pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study. *Bmj.* 2001; 323: 476

Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlsberger B, Wessel L, Storme L, Deprest J, Schaible T, van Heijst A, Tibboel D. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology*. 2016; 110: 66-74

Soditt V, Aring C, Groneck P. Improvement of oxygenation induced by aerosolized prostacyclin in a preterm infant with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Intensive Care Med*. 1997; 23: 1275-1278

Sokol GM, Fineberg NS, Wright LL, Ehrenkranz RA. Changes in arterial oxygen tension when weaning neonates from inhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32: 14-19

Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11: S79-84

Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, Butrous G, Dilleen M, Oakes M, Wessel DL. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2009; 155: 841-847.e841

Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm and Term Infants in California. *Pediatrics*. 2017; 139:

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID, 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010; 126: 443-456

Suhag A, Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*. 2013; 2: 102-111

Tan K, Krishnamurthy MB, O'Heney JL, Paul E, Sehgal A. Sildenafil therapy in bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension: a retrospective study of efficacy and safety. *Eur J Pediatr.* 2015; 174: 1109-1115

Tang PF, Zheng X, Hu XX, Yang CC, Chen Z, Qian JC, Cai JP, Hu GX. Functional Measurement of CYP2C9 and CYP3A4 Allelic Polymorphism on Sildenafil Metabolism. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 14: 5129-5141

Thandaveshwara D, Chandrashekar Reddy AH, Gopalakrishna MV, Doreswamy SM. Saturation oxygenation pressure index: a non-invasive bedside measure for severity of respiratory disease in neonates on CPAP. *Eur J Pediatr.* 2021; 180: 1287-1292

Tissot C, Singh Y, Sekarski N. Echocardiographic Evaluation of Ventricular Function-For the Neonatologist and Pediatric Intensivist. *Front Pediatr.* 2018; 6: 79

Trittmann JK, Nelin LD, Klebanoff MA. Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr.* 2013; 172: 1173-1180

Trottier-Boucher MN, Lapointe A, Malo J, Fournier A, Raboisson MJ, Martin B, Moussa A. Sildenafil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Cardiol.* 2015; 36: 1255-1260

Tworetzky W, Bristow J, Moore P, Brook MM, Segal MR, Brasch RC, Hawgood S, Fineman JR. Inhaled nitric oxide in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Lancet.* 2001; 357: 118-120

Unlüer EE, Karagöz A, Akoğlu H, Bayata S. Visual estimation of bedside echocardiographic ejection fraction by emergency physicians. *West J Emerg Med.* 2014; 15: 221-226

Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208: 290.e291-296

Wagenvoort CA. Grading of pulmonary vascular lesions--a reappraisal. *Histopathology*. 1981; 5: 595-598

Wallis RM. The pharmacology of sildenafil, a novel and selective inhibitor of phosphodiesterase (PDE) type 5. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1999; 114 Suppl 1: 22p-26p

Walmrath D, Günther A, Grimminger F, Seeger W. Surfactant-Therapie für das akute Lungenversagen (ARDS). *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2001; 38: 514-523

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, McDavid G. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004; 114: 1305-1311

WHO. Born too soon: The global action report on preterm birth. 30.11.2012 ed.: WHO, 2012, 128

WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977; 56: 247-253

Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol*. 2017; 130: e102-e109

WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Hrsg. WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant. Geneva: World Health Organization © World Health Organization 2022., 2022: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363697/9789240058262-eng.pdf?sequence=1>, Zugriffszeitpunkt: 02.01.2023

WHO. Preterm Birth. 2018: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>, Zugriffszeitpunkt: 06.02.2023

Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin*. 1945; 1: 80-83

Wung JT, James LS, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. *Pediatrics*. 1985; 76: 488-494

Xiao PL, Zhou YB, Chen Y, Yang MX, Song XX, Shi Y, Jiang QW. Association between maternal HIV infection and low birth weight and prematurity: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15: 246

Yoshimura S, Masuzaki H, Miura K, Hayashi H, Gotoh H, Ishimaru T. The effects of oligohydramnios and cervical cord transection on lung growth in experimental pulmonary hypoplasia in rabbits. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177: 72-77

## 9. Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. Kipfmüller sehr herzlich für die Bereitschaft meine Promotion zu betreuen, sowie für den Themenvorschlag und die wegweisenden Hilfestellungen bei Durchführung der Datenrecherche und Ausarbeitung der Promotionsschrift.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. Lukas Schröder, der mich während Erstellung dieser Arbeit hauptsächlich betreut hat, ohne den die Realisierung dieser Promotionsschrift nicht möglich gewesen wäre. Vielen herzlichen Dank für die vielen Gespräche, Hilfestellung beim Einfinden in die Thematik, Unterstützung bei der Datenrecherche und Korrektur der Arbeit.

Ich danke meinen Eltern, ohne deren Unterstützung mein Studium gar nicht erst möglich gewesen wäre. Danke für die vielen kritischen, motivierenden und unterstützenden Gespräche, die für diese Arbeit nötig waren!

Zum Schluss möchte ich Constantin Scholl danken – danke für deine Unterstützung in den vielen verschiedenen Phasen meines Studiums, die zum Teil sehr turbulent und stressig waren. Danke dass du an mich bei allen meinen Vorhaben unterstützt!