

**Tittel:**  
**Behandling av åpenstående ductus  
arteriosus hos premature**

**5. årsoppgave i Stadium IV –  
medisinstudiet ved Universitetet i  
Tromsø**

**Stud. Med. Åse Florholmen kull –00 og  
Stud. Med. Haldor Tømmervik Holien  
kull –99**

**Veileder: Overlege Per Erling Dahl  
og overlege Per Ivar Kaaresen**

**Tromsø 2004**

## *Innholdsfortegnelse*

<b>Forside</b>		<b>Side 1</b>
<b>Innholdsfortegnelse</b>		<b>Side 2</b>
<b>Forord</b>		<b>Side 3</b>
<b>Resymé</b>		<b>Side 3</b>
<b>Tekst</b>	<b>Introduksjon</b>	<b>Side 4</b>
	<b>Metoder</b>	<b>Side 6</b>
	<b>Resultater</b>	<b>Side 8</b>
	<b>Diskusjon</b>	<b>Side 11</b>
	<b>Konklusjon</b>	<b>Side 16</b>
	<b>Tabeller</b>	<b>Side 16</b>
<b>Referanser</b>		<b>Side 20</b>

## *Forord*

Vi ønsker med dette å takke våre veiledere overlege Per Erling Dahl og overlege Per Ivar Kaaresen for god hjelp med dette prosjektet. Vi vil også rette en takk til de hjelpsomme damene på kirurgisk ekspedisjon som har vært svært oppofrende.

## *Resymé*

Vi har tatt for oss ulike behandlingsformer på åpenstående/persisterende ductus arteriosus ( PDA ) hos premature med gestasjonsalder på  $\leq 37$  uker, samt fødselsvekt  $\leq 2000$  gram behandlet ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, UNN, ( tidligere RiTø ) i perioden 1984 til 2004. Fremgangsmåten vår har vært gjennomgang av journaler med registrering av morbiditet, mortalitet og andre forhold ved behandlingen, samt søk i relevant litteratur.

PDA varierer i insidens, som fra 20 % hos premature  $> 32$  uker og opptil 60 % hos premature  $< 28$  uker. Behandlingen av PDA er medikamentell og/eller kirurgisk lukning, også en andel av ductus arteriosus vil lukke seg spontant.

2/3 av de kirurgiske behandlede pasientene hadde forut for operasjonen fått medikamentell behandling uten at ductus arteriosus lukket seg. Vi kan derfor ikke trekke slutninger hvor vidt det ene behandlingsopplegget er bedre enn det andre.

Ut i fra vår definisjon av tilstanden sepsis har vi påvist økt utberedelse av behandling med sepsisregime blant pasientene som gjennomgår kirurgisk intervensjon sammenliknet med de pasientene som får medikamentell behandling (  $0,005 < p < 0,01$  ). Det er ingen forskjell i forekomst av pneumothorax hos de opererte sammenliknet med de medikamentelt behandlede. Vi har ikke påvist forskjell i mortalitet mellom de som har fått kirurgisk- og medikamentell behandling. Opererte pasienter ligger lengre på respirator sammenliknet med de som er medikamentelt behandlet ( median 49 vs 15 døgn,  $0,001 < p < 0,002$  ). Forskjellen i respiratorbehov baserer seg spesielt på respiratortid etter intervensjon ( median 40 vs 10 døgn,  $0,002 < p < 0,005$  ). Det er forskjell i alder ved intervensjon mellom de som kun får kirurgi

sammenliknet med de medikamentelt behandlede ( gjennomsnittlig 21 vs 6,6 døgn,  $p < 0,001$  ).

Vi finner heller ingen forskjell i NEC, IVH, nyresvikt eller BPD mellom gruppene. Våre funn er i hovedsak i samsvar med internasjonal litteratur.

Vår konklusjon blir derfor at det optimale intervensjonstidspunkt og behandlingsmåte er ukjent. Derimot beskriver litteraturen kirurgisk behandling til premature med lav vekt og stor åpning på ductus arteriosus som gode kandidater til kirurgi. Kirurgi og medikamentell behandling er fortsatt to forskjellige alternativer til behandling av PDA.

## *Introduksjon*

Ductus arteriosus ( arteriosus ) er en vaskulær forbindelse mellom pulmonal arterien og descenderende aorta i den føtale periode. Det er stor motstand i det pulmonale kretsløp, og ca 90 % av høyre ventrikkels minuttvolum shuntes til aorta. Arteriosus holdes åpen pga sirkulerende prostaglandiner, spesielt PGE2. Det hypoksiske blodet som strømmer gjennom arteriosus, bidrar også til å holde den åpen.

Etter fødsel ekspanderer lungene og reduser motstanden i pulmonale kretsløpet. Partialtrykket av oksygen øker og dette fører til en konstriksjon og lukning av arteriosus. Samtidig øker lungenes katabolisme av prostaglandiner. Den funksjonelle lukningen skjer i løpet av de første 96 timer hos fullbårne og friske nyfødte, mens den anatomiske lukning skjer over flere uker.<sup>1</sup>

En prematur's arteriosus er mer sensitiv til prostaglandiners vasodilaterende egenskaper, men er mindre sensitiv til den normale økningen i partial trykket av oksygen som finner sted etter fødselen.

Hvis ikke arteriosus lukker seg, vil det etter hvert føre til en shunting av blod fra venstre til høyre. Dette fører til volumbelastning av hjertes venstre side, og vil tilslutt kunne føre til hjertesvikt med evt kardiogent sjokk. Denne prosessen bidrar til generell hypoperfusjon av

vitale organer som CNS, GI-tractus og nyre. Dette er årsaken til sykkeligheten som gjerne er karakteristisk ved tilstanden.

Insidensen av PDA er inverst relatert til gestasjonsalderen ved fødselen, med insidens som varierer fra 20 % hos premature > 32 uker og opptil 60 % hos premature < 28 uker.<sup>2</sup> Jenter utvikler PDA to til tre ganger hyppigere enn gutter.<sup>3</sup>

Det kliniske bildet ( symptomer og funn ) ved en hemodynamisk betydningsfull PDA preges av:<sup>4</sup>

- Parasternal, systolisk bilyd
- Hyperaktivt precordium
- Tachycardi og tachypnoe
- Bradykardi og apnoe
- Hypotensjon
- Sterke pulser med økt puls trykk
- Økt O<sub>2</sub> forbruk og CO<sub>2</sub> retensjon
- Ekstrem sensitivitet i små økninger i væske og salttilførsel
- Cyanose

Diagnosen verifiseres vha ekkokardiografi. Ultralyd ( UL ) kan bl.a. påvise størrelse, hastighet og retning over arteriosus i alle hjertesykluser, og bestemme ve. atrium/aorta roten ratio ( LA/Ao ratio ).<sup>5</sup>

Den generelle behandlingen av PDA er basert på væske restriksjon, diuretika, forsiktig enteral ernæring, adekvat vevsoksygenering, korreksjon av evt anemi og syre/base feilbalanse. Disse tiltak kan i enkelte tilfeller føre til at arteriosus lukkes spontant. Spesifikk årsaksbehandling er medikamentell behandling, kirurgi og eventuelt en kombinasjon av disse.

- Medikamentell behandling: Av medikamenter er det to inhibitorer av prostaglandin syntesen, såkalte cyclooxygenase hemmere, som er aktuelle: Indometacin ( INDO ) og Ibuprofen. ( Se tabell 1 ). INDO er det konvensjonelle medikamentet. Selv om INDO forårsaker lukning av PDA hos majoriteten, er det ineffektivt hos opptil 40 % av pasientene. Hos de pasienter som initialt lukkes, er det en reåpning hos inntil 35 %.<sup>6</sup>

Kontraindikasjoner: Dokumentert hypersensitivitet, GI-blødning, nyresvikt og stor hjerneblødning. Bivirkninger: Nyresvikt med salt- og væskeretensjon, nedsatt blodplate aggregering og nøytrofili funksjon, GI blødning eller perforasjon.<sup>7</sup> Medikamentet kan administreres fra forskjellige protokoller. ( Se tabell 2 ).

Det er flere strategier for hvem man skal behandle medikamentelt:

- I Profylaktisk behandling ( behandling ved UL funn av PDA ).
  - II Presymptomatisk ( behandling ved kliniske funn på PDA, før symptomer er etablert ).
  - III Symptomatisk ( behandling ved etablerte kliniske symptomer ).
- Kirurgisk metode er torakotomi med ligering av arteriosus. Kirurgi benyttes vanligst når medikamentell behandling er kontraindisert eller når arteriosus ikke lukkes vha medikamenter. Operative komplikasjoner er infeksjon, blødning eller nerveskade<sup>8</sup> En annen beskrevet komplikasjon til kirurgi er pneumothorax.<sup>9</sup>

Formålet med denne oppgaven er å kartlegge ulike behandlingsformer for behandling av PDA og knytte data om morbiditet og mortalitet opp mot resultater som er beskrevet i litteratur.

Rasjonale for oppgaven har vært å forsøke å beskrive en tilnærmet optimal behandlingsmetode for PDA.

## *Metoder*

Journalene til premature med gestasjonsalder på  $\leq 37$  uker, samt fødselsvekt  $\leq 2000$  gram og med diagnose PDA er gjennomgått. Kun individer behandlet ved UNN er vurdert.

Søkekriterier i databaser for å finne aktuelle kandidater har vært basert på diagnosen PDA, prosedyrekode for behandling av PDA og prematuritet. Videre har vi benyttet oss av større databaser på Internett for å finne relevante artikler. Aktuelle søkeord har blant annet vært PDA, PDA og behandling og PDA hos premature.

Vi har registrert pasientene med fødselsvekt, gestasjonsalder ved fødsel og evt. operasjonsdato/alder ved intervensjon.

Sykdommer og tilstander vi har registrert:

- Intra ventrikulær hemorragi ( IVH ) inkl. grad påvist radiologisk
- Periventrikulær cyste påvist radiologisk
- Pneumothorax påvist radiologisk
- Sepsis registrert som positivt funn hvis én eller flere av følgende faktorer er innfridd:
  - totalt klinisk bilde mistenker sepsis
  - bekreftet unormale infeksjonsprøver
  - ført sepsisregime på kurveark
  - oppvekst i blodkultur
- Kreatininstigning som tegn på nyresvikt påvist ved forhøyede kreatininverdier
- Necrotiserende entero colitt ( NEC ) beskrevet klinisk
- Bruk av O<sub>2</sub> ved alder tilsvarende gestasjonsalder 36 uker. Dette som påvisning av tilstanden BPD, bronkopulmonal dysplasi.

Vi har også registrert evt. bruk av respirator, både før og etter behandling.

Medikamentell behandling av arteriosus er registrert med tanke på hvilket legemiddel som er gitt. Vi har ikke registrert hvilke doser eller hvor lenge behandling har pågått.

Mortaliteten er anført, samt alder ved død og tid fra behandlingsstart til død. Årsak til død er ikke registrert.

Etter at data ble samlet inn har vi systematisert indikasjonene for behandling inn i kategorier.

Vi har inkludert 52 pasienter i studiet, og ekskludert 64 pasienter. Dette etter å ha gått gjennom journalene deres for så å forkaste de som aktuelle kandidater i studien, da de ikke oppfyller inklusjonskriteriene.

For å beregne evt statistisk signifikant nivå har vi benyttet oss av statistiske metoder som to-utvalgs t-test for sammenligning av populasjonsgjennomsnitt og kji-kvadrat test for beregning av resultater for krysstabeller. Vi har satt p verdi for forkastningsområdet til å være p lik eller mindre enn 0,05. Alle utregninger er ført for hånd. I de tilfeller hvor forutsetningene ikke var tilstedet for å bruke kji-kvadrat test, har vi benyttet oss av Graphpad`s kalkulator for beregning ved hjelp av Fisher`s eksakte test.

## *Resultater*

I perioden 1984 til 2004 ble 116 premature behandlet for sin PDA ved UNN, vi har inkludert 52 av dem i vår studie.:

- 36 pasienter har kun fått medikamentell behandling, gruppe M.
- 5 pasienter har kun fått kirurgisk behandling, gruppe K.
- 11 pasienter har fått både medikamentell og kirurgisk behandling, gruppe KIND.
- Summen av gruppe K og gruppe KIND er 16 pasienter. Disse pasientene har fått enten kirurgi eller begge behandlingstilbudene, kalt gruppe M&K.

64 premature er ekskludert fra studien. Årsaker til ekskludering er:

- for høy alder, dvs ikke prematuritet
- for høy vekt, til tross for prematuritet
- autolukking av arteriosus
- arteriosus av liten klinisk betydning

En fortegnelse over medikamenter som er brukt foreligger som tabell 1. I tabell 2 er det beskrevet administrasjonsform og dosering av legemiddel.

Gjennomsnittlig vekt i gruppe M er 853 gram SD  $\pm$  206 gram ( range 405-1284 gram ). Vekt i gruppe K er 922 gram SD  $\pm$  265 gram ( range 685-1346 gram ) og vekt i gruppe M&K er 868 gram SD  $\pm$  267 gram ( range 620-1565 gram ). Det er ingen signifikant forskjell mellom gruppe M og K (  $p > 0,5$  ). Det er heller ingen forskjell mellom gruppe M og M&K (  $p > 0,5$  ). Se kriterier for forkastningsområder under avsnittet metoder.

Gjennomsnittlig gestasjonsalder for gruppe M er 26 uker og 4 dager SD  $\pm$  2 døgn ( range 23 uker og 5 dager-30 uker ). Gjennomsnittlig alder for gruppe K ( range 24 uker og 6 dager-28 uker ) og M&K ( range 23-24 uker-32 uker ) er lik på 26 uker SD  $\pm$  1,5 døgn og SD  $\pm$  2,4 døgn. Forskjellen mellom gruppe M og gruppe K er ikke signifikant (  $0,2 < p < 0,5$  ). Det er heller ikke forskjellen mellom gruppe M og gruppe M&K (  $0,2 < p < 0,5$  ).

47 pasienter totalt får medikamentell behandling i vårt utvalg, 17 av disse får påvist IVH en eller annen gang i sykdomsforløpet ( 36,2 % ). Prosentandelen i gruppe K er 60%. Forskjellen mellom gruppene er ikke signifikant (  $p = 0,36$  ). Sammenlignes forskjellen mellom gruppe M, hvor prosentandelen er 36,1 %, og gruppe K er denne heller ikke signifikant (  $0,25 < p < 0,5$  ). Tabell 5 viser fordeling av grad av IVH. Vi finner ikke signifikant forskjell mellom gruppe M og gruppe K med tanke på forekomst av grad I og II (  $p = 1,00$  ).

En pasient fikk påvist periventrikulær cyste, hjemmehørende i K-gruppen.

8,3 % av pasientene i gruppe M fikk pneumothorax. Ingen forekomst i gruppe K og 6,3 % i gruppe M&K. Forskjellen mellom gruppe M og gruppe K er ikke signifikant (  $p > 0,5$  ). Det eksisterer heller ingen signifikant forskjell mellom gruppene M og M&K (  $p = 1,00$  ).

Forekomst av sepsis beregnes til 55,6 % i gruppe M. I gruppe K behandles alle for sepsis, mens andelen hos M&K gruppen er på 93,8 %, jamfør definisjon av sepsis under metoder. Sammenliknes gruppe M og gruppe K påvises det ingen signifikant forskjell (  $p = 0,14$  ). Forskjellen mellom gruppe M og M&K er statistisk signifikant (  $0,005 < p < 0,01$  )

NEC ble registrert i gruppe M&K hos 12,5 %, 8,3 % i gruppe M og 20 % i gruppe K. Forskjellen mellom gruppe M&K og gruppe M er ikke signifikant (  $p = 0,64$  ). Forskjellen mellom gruppe K og gruppe M er ikke signifikant (  $p = 0,42$  ).

Kreatininstigning som tegn på nyresvikt uansett i sykdomsforløpet forekommer hos 40,0 % hos gruppe K. Hos M&K gruppen er denne andelen 43,8 % og M gruppen 52,8 %. Det er ingen signifikant forskjell mellom M og M&K gruppen (  $p > 0,5$  ). Sammenlignes data fra gruppe K og gruppe M påvises det ingen statistisk signifikans (  $p = 0,66$  ).

Den vanligste indikasjonen for spesifikk årsaksbehandling er tegn på sirkulatoriske forandringer. Etter sirkulatorisk instabilitet er respiratorisk instabilitet den nest vanligste indikasjonen. Sammenlignes disse to indikasjonene konkluderes at det er ingen forskjeller på indikasjonene for behandling hvis man sammenligner gruppen M og gruppen K (  $p > 0,05$  ). Alle indikasjoner er samlet i tabell 4.

Premature opereres, gruppe K, i en gjennomsnittsalder på 21 dager SD  $\pm 8,7$  døgn ( range 8-27 dager ). Gjennomsnittlig alder ved oppstart medikamentell behandling, uansett gruppe, er 6,6 dager SD  $\pm$  ( range 1-18 dager ). De barna som først ble forsøkt medikamentelt behandlet uten effekt, gruppe KIND, var 30,7 dager gamle SD  $\pm 12,1$  døgn ( range 16-57 dager ) ved kirurgisk intervensjon. Disse premature hadde en tidsperiode som i gjennomsnitt var 23,9 dager ( range 2-49 dager ) fra første dose ble gitt til kirurgisk intervensjon ble gjennomført. Forskjellen i gjennomsnittlig alder ved kirurgi mellom gruppene ( mellom gruppe K og KIND ) er ikke statistisk signifikant (  $0,10 < p < 0,20$  ). Forskjellen i tid for intervensjon mellom gruppe K og gruppe M er signifikant (  $p < 0,001$  ).

De siste 5 årene har pasientene fått medikamentell intervensjon i en gjennomsnittlig alder av 6,4 døgn ( range 1-17 dager, median 3 ). Årene før ble de behandlet i gjennomsnitt på dag 6,7 døgn ( range 1-18 dager, median 6 ). Forskjellen mellom gruppene er ikke signifikant (  $p > 0,5$  ).

Alle pasientene har ligget på respirator. Median total liggetid på respirator er 24,5 døgn ( range 1-130 døgn ). I gruppe M er median respiratorbehandling 15 døgn ( range 1-130 dager ). Median tid før spesifikk årsaksbehandling starter er 4 ( range 1-18 dager ). Median respiratorbehandling etter behandlingsstart er 10 døgn ( range 0-128 dager ). 16,7 % av pas. blir tatt av respiratoren samme dag som medikamentell behandling startes. I gruppe K er median respiratorbehandling 47 døgn ( range 6-113 dager ). Median tid før kirurgisk intervensjon er 16 døgn på respirator ( range 1-25 dager ). Median respiratorbehandling etter behandlingsstart er 22 døgn ( range 5-88 dager ). I gruppe M&K er median respiratorbehandling 49 døgn ( range 6-113 dager ). Median tid før behandling starter er 7 døgn ( range 0-25 dager ), og median respiratorbehandling etter behandlingsstart er 40 døgn ( range 6-88 dager ). I gruppe KIND er median respiratorbehandling 51 døgn ( range 6-84 dager ). Median tid før behandling starter er 4 døgn ( range 0-16 dager ). Median respiratorbehandling etter kirurgisk behandling er 13 døgn ( range 0-57 dager ).

Forskjellen mellom gruppe M og gruppe K i total tid på respirator er signifikant ( $0,01 < p < 0,02$ ). Det er en statistisk signifikant forskjell i total respirator behandlingstid mellom gruppe M og gruppe M&K ( $0,001 < p < 0,002$ ). Det er ikke statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig total respirator tid mellom gruppe K og gruppe KIND ( $0,2 < p < 0,5$ ). Det er en statistisk signifikant forskjell i respirator behandlingstid etter behandling mellom gruppe M og gruppe M&K ( $0,002 < p < 0,005$ ).

43,8 % i gruppe M&K har behov for O<sub>2</sub> ved alder tilsvarende gestasjonsalder 36 uker, som et funn ved bronkopulmonal dysplasi. Til sammenlikning er denne prosenten på 22,2 % hos premature i gruppe M. Forskjellen er ikke signifikant ( $0,10 < p < 0,25$ ).

I gruppe M fikk fire pasienter Ibuprofen, tre av dem deretter INDO. To av disse fire ble meldt døde. Vi undersøkte om det kunne være en sammenheng mellom økt mortalitet hos de som fikk Ibuprofen sammenlignet med de som kun fikk INDO. Forskjellen var ikke signifikant ( $0,10 < p < 0,25$ ).

37,5 % av gruppe K er meldt døde, 27,8 % av gruppe M er meldt døde og 37,5 % av gruppe M&K er meldt døde. Forskjellen mellom gruppe K og gruppe M er ikke signifikant ( $p = 0,30$ ). Forskjellen mellom gruppe M og gruppe M&K er heller ikke signifikant ( $0,25 < p < 0,5$ ). De døde i gruppen M&K døde etter gjennomsnitt 133,5 døgn (range 29-264, median 133,5). Hos gruppen M er gjennomsnittlig alder ved død 71,3 døgn (range 6-310, median 15,5).

## *Diskusjon*

Ductus arteriosus er en vaskulær forbindelse mellom pulmonal arterien og descenderende aorta i den føtale periode. Hvis ikke ductus arteriosus lukker seg etter fødsel, vil det etter hvert føre til en shunting av blod fra venstre til høyre. Denne prosessen bidrar til generell hypoperfusjon av vitale organer. Dette er årsaken til sykdommen som gjerne er karakteristisk ved tilstanden. Spesifikk årsaksbehandling er medikamentell behandling, kirurgi og eventuelt en kombinasjon av disse.

Generell praksis ved UNN er å behandle symptomatiske premature med påvist PDA først med medikamentell lukning. Hvis det er kontraindisert eller ikke lykkes, forsøker man evt. med kirurgisk lukning av PDA.

Det er få prospektive randomiserte studier som sammenlikner medikamentell- og kirurgisk behandling. Disse studiene er alle over 20 år gamle.

Introduksjonen av denne oppgaven beskriver tre strategier for når medikamentell lukning skal forsøkes:

**Profylaktisk:** En canadisk meta-analyse publisert i 1996<sup>10</sup>, så på hvor effektivt det var med profylaktisk INDO i en eventuell reduksjon i mortaliteten og morbiditeten som er assosiert med PDA og IVH hos nyfødte < 1750 g. De fant en signifikant reduksjon i insidens av symptomatisk PDA og redusert insidens av IVH grad 3 og 4. En trend var økt insidens av NEC og forbigående nedsatt nyre funksjon. De konkluderte med at profylaktisk behandling har flere fordeler, men man trenger mer data på de uheldige bivirkningen før man kan anbefale denne behandlingsstrategien. I vårt materiale er det to individer som er behandlet med medikament profylaktisk. To observasjoner er for lite grunnlag til å kunne trekke konklusjoner.

**Presymptomatisk:** Presymptomatisk behandling av PDA er undersøkt av David B Knight<sup>11</sup>. Han refererer til L Mahony som gjorde et studie der premature barn ble behandlet profylaktisk med INDO på mistanke om PDA. Bakgrunn for intervensjon var funn av bilyd eller fødselsvekt < 1000 gram. Mahony konkluderer at presymptomatisk behandling av PDA ikke reduserer morbiditet med tanke på respirasjonsproblemer, ROP og NEC, eller forandring i mortalitet. Gjennomsnittets alder ved start medikamentell behandling, uansett gruppe, i vårt utvalg er 6,6 dager. Det vil si at eventuell hørbar bilyd er sannsynlig etablert før behandling starter. Dette bekreftes ved tolking av indikasjoner for behandling. Den vanligste indikasjonen for behandling er tegn på sirkulatoriske forandringer. Dette er indikasjoner som viser at tilstandene oppfattes som symptomatiske. Derfor kan vi ikke trekke paralleller fra presymptomatisk behandling til vårt studie.

**Symptomatisk:** I en canadisk studie publisert 1993<sup>12</sup>, behandlet man premature med PDA med fødselsvekt < 800 g. De konkluderte med at INDO er assosiert med signifikante

komplikasjoner samt høy grad av reåpning. PDA assosiert med en stor LA/Ao ratio vil sjelden lukkes ved hjelp av INDO. Kirurgisk lukning av arteriosus er derimot assosiert med minimal morbiditet. Deres konklusjon er at kirurgisk ligering er optimal behandling for PDA hos selekterte pasienter.

I vårt materiale har vi påvist få signifikante forskjeller mellom kirurgisk- og medikamentell behandling med tanke på morbiditet og mortalitet. Med tanke på tilstander som IVH, periventrikulær cyste, BPD, NEC og nyresvikt har vi ikke funnet forskjeller. Lignende funn er gjort i et materiale publisert av Little m fl.<sup>13</sup> De konkluderer med at det ikke er noen forskjell mellom premature som får kirurgi eller medikamentell behandling mht NEC, IVH og/eller mortalitet. Dette er i samsvar med andre materialer. Vi fant ikke økning i forekomst av nyresvikt når vi sammenliknet kreatininverdiene mellom de ulike behandlingsgruppene. Det bemerkes likevel en økt forekomst av høye kreatininverdier hos de som får medikamentell behandling. En liknende trend er publisert i Little m fl. , derfor kan man ikke se bort fra en viss forbigående nyresvikt. Vi fant en høyere forekomst av sepsis hos de som gjennomgår kirurgisk behandling. Det må påpekes at vår registrering av denne tilstanden har vært lite spesifikk med tanke på hvem vi har registrert under denne diagnosen. Vi har registrert sepsis ut i fra faktorer tidligere beskrevet under metoder. En av de største feilkildene her er at pasienter som opereres blir satt på antibiotikabehandling lik sepsis regime. Det går ikke klart fram av journaler hvor vidt det er indikasjoner for sepsis behandling eller om de får det profylaktisk. Dermed kan insidensen av sepsis hos kirurgi gruppen bli kunstig høyt. Våre funn støttes ikke av Malviya m.fl.<sup>9</sup>. De konkluderer at det er ingen forskjell mellom de to aktuelle gruppene. Vårt funn kan også representere et tilfeldig funn. Det kan eventuelt eksistere en lavere terskel for å sette premature på sepsisregime i vårt utvalg, og/eller at premature som behandles med kirurgi ligger lengre på respirator etter inngrepet. Pga økt liggetid øker risikoen for å utvikle infeksjoner.

En finsk retrospektiv studie fra 2000<sup>14</sup>, konkluderte med at kirurgisk lukning av PDA er sikkert og effektivt hos barn med fødselsvekt < 1500 gram ( VLBW-Se tabell 2 ). Kirurgi fører ikke til økt mortalitet. I vårt materiale har vi heller ikke påvist større forskjeller med hensyn til mortalitet hvis man sammenlikner kirurgi- og medikamentell behandling, med unntak av forekomsten av sepsis. Dette bekreftes av en amerikansk studie der kirurgi foretrekkes fremfor medikamentell behandling dersom fødselsvekt er under 1000 gram og arteriosus er større enn 2,4 mm. Mortaliteten i vårt materiale er beregnet til 37,5 %, den

nevnte finske artikkel refererer til mortalitet beskrevet i litteraturen i inntil 40 %. Vi har registrert dødsfall fra første registreringsdag, dvs februar '84 til mai '04. Det vil si at vi har registrert dødsfall som er knyttet til pasientjournalene ved UNN. Det kan tenkes at dødsfall ved lokalsykehus ikke er registrert i UNN sine journalarkiver.

Little m fl. bemerker i sin artikkel at de premature som ser ut til å trenge kirurgisk behandling, vanligvis blir observert i en lengre periode før man endelig bestemmer seg for operativ intervensjon. Dette til tross for at tidlig kirurgisk lukning kan resultere i færre komplikasjoner. I vårt studie påviste vi ingen forskjell mht alder ved kirurgi uansett gruppe. Vi påviste derimot forskjell i alder ved første intervensjon mellom gruppen som får medikament og gruppen som kun får kirurgisk behandling. Premature opereres i en gjennomsnittsalder på 21 dager. Gjennomsnittlig alder ved oppstart medikamentell behandling, uansett gruppe, er 6,6 dager. Det kan tolkes fra vårt materiale at man ved UNN baserer sin behandling av PDA på en konservativ behandlingsmåte. Det vil si at man generelt er mer avventende i den spesifikke årsaksbehandling.

Vi har ikke påvist økt insidens av pneumothorax hos premature som er operert sammenliknet med de som får medisinsk intervensjon. Insidens i vårt kirurgiske utvalg var 6,3 %. Gersony med flere viste i 1983<sup>15</sup> en økt insidens av pneumothorax hos premature som ble kirurgisk behandlet. En av årsaken til lav forekomst av pneumothorax i vårt materiale hos de opererte kan være økt kirurgisk kompetanse sammenliknet med materialet publisert i 1983. I tillegg beskrev Gersony heller ikke den kirurgiske teknikk som ble benyttet. Dette gjør det vanskelig å kommentere etiologien til påviste pneumothoraxer. Malviya med flere<sup>9</sup> refererer til andre studier som er av nyere dato. Disse rapporterer om insidens som varierer mellom 6 % til 10 %. På bakgrunn av dette konkluderer vi med at kirurgisk intervensjon ved UNN er lite risikofylt på tross av lite volum.

Vi samlet indikasjonene for tiltak i hver sin hovedkategori for hver av behandlingsgruppene. Vi påvist ingen forskjeller mht indikasjon for generell behandling. En mulig feilkilde ved innsamling av data, er at journalføring kan være noe upresis og lite fyldig.

Vi påviste ikke økt mortalitet hos de individer som fikk Ibuprofen istedenfor INDO. En prospektiv studie publisert i 2000<sup>16</sup>, sammenlignet Ibuprofen og INDO i hvor effektive og sikre de var. Resultatet viste at lukningsraten var like for begge medikamentene. Det var

heller ingen signifikante forskjeller i komplikasjoner. Ibuprofen er assosiert med signifikant mindre nedsetting av nyre funksjon. Ingen andre signifikante forskjeller mht bivirkninger ble observert. Man har også påvist store interindividuelle variasjoner hos premature mht. Ibuprofens farmakokinetiske egenskaper. Det er signifikante forskjeller mellom dag 3 og dag 5 etter fødsel hos premature som har en lukkende arteriosus.<sup>17</sup>

En amerikansk prospektiv, kohorte studie<sup>18</sup> brukte individuell dosejustering av INDO mht. farmokinetikk og farmakodynamikk for å tilpasse optimal lukning sammen med en lav bivirkningsprofil. Totalt ble det oppnådd en lukning hos 91 % av pasientene. 15 % fikk forbigående nyresvikt. De påviste ingen statistiske signifikante forskjeller mht. behandling mellom vektgruppen over og under 1000 g. De påviste en statistisk signifikant forskjell i antall dager med behandling mellom pasienter som var over og under 10 postnatale dager: Yngre neonatale krever færre dager med behandling, samt at de krever færre og lavere doser for å stenge arteriosus. En amerikansk litteratur studie publisert 2003<sup>19</sup> konkluderer med at forlenget INDO behandling sammenliknet med kort behandlingstid, fører til at reåpningsraten av PDA går ned ved lang behandlingstid. Samtidig synker insidensen av uttalt IVH og risikoen for nyresvikt reduseres. De påviste økt risiko for å utvikle kronisk lunge sykdom.

Vi har påvist flere respiratortrengende døgn hos de som får kirurgisk behandling sammenliknet med de som er medikamentelt behandlet. En pasient som får medikamentell behandling har en median total respiratortid på 15 døgn, mens en som gjennomgår kirurgi har en medianverdi på 49 døgn. Vi har ikke kunne beregne om forskjellen i respiratorbehov var forskjellig før oppstart spesifikk årsaksbehandling, men vi fant en forskjell i liggetid på respirator etter behandlingsstart. En pasient som gjennomgår kirurgi har en median verdi på 40 respirator døgn etter operasjonen, mens en medikamentelt behandlet har til sammenlikning 10 døgn. Forklaringer på disse forskjellene kan være at dette er to forskjellige populasjoner, for eksempel at gruppen som opereres er mer lungesyk. Vi har ikke påvist signifikant forskjell i BPD mellom gruppene, men der var en klar tendens til økt lungesykdom hos de opererte. En annen forklaring til forskjell i tid på respirator er at det kirurgisk inngrepet i seg selv fører til økt tid på respirator.

## *Konklusjon*

2/3 av de kirurgiske behandlede pasientene hadde forut for operasjonen fått medikamentell behandling uten at ductus arteriosus lukket seg. Vi kan derfor ikke trekke slutninger hvor vidt det ene behandlingsopplegget er bedre enn det andre.

Vår konklusjon blir derfor at det optimale intervensjonstidspunkt og behandlingsmåte er ukjent. Derimot beskriver litteraturen kirurgisk behandling til premature med lav vekt og stor åpning på ductus arteriosus som gode kandidater til kirurgi. Kirurgi og medikamentell behandling er fortsatt to forskjellige alternativer til behandling av PDA.

## *Tabeller*

Tabellene er nummerert i den rekkefølge de er omtalt i tekst.

**Tabell 1. Fortegnelse over medikamenter som er beskrevet i oppgaven mht nomenklatur.**

Generisk navn	Salgsnavn
Indometacin	Confortid, Indocid
Ibuprofen	Brufen, Brufen retard, Ibumetin, Ibux

**Tabell 2. Fortegnelse over medikamenter som er beskrevet i oppgaven mht doser og administrasjonsmåter.**

Administrasjonsform	Administrasjonsdose
Intravenøst ( Indometacin )	0,1-0,2 mg/kg hver 12-24 time X 3-7
Intravenøst ( Ibuprofen )	10 + 5 + 5 mg/ kg hver 24. time X 3

**Tabell 3. Definisjoner på nyfødte mht vekt.**

Nomenklatur	Vekt ( gram )
ELBW ( extremely low birth weight )	< 1000
VLBW ( very low birth weight )	< 1500
LBW ( low birth weight )	< 2500

**Tabell 4. Indikasjoner for behandling ( antall pasienter ).**

	Medikament alene- gruppe M ( n = 36 )	Medikament og kirurgi- gruppe KIND ( n = 11 )	Kirurgi alene- gruppe K ( n = 5 )	Kirurgi eller begge behandlingsalternativer gruppe M&K ( n = 16 )
Respiratorisk ustabil	7	4	1	5
Sirkulatorisk ustabil	19	4	3	7
Både resp. og sirk. ustabil	4	3	-	3
Profylakse	2	-	-	-
Annet	4	-	1	1

**Tabell 5. Fordeling av IVH mht grad og type behandling: Pasienter kun behandlet med medikament, gruppe M, og gruppe kun kirurgisk behandlet, gruppe K ( antall pasienter ).**

Grad IVH	Gruppe M	gruppe K
Grad I og II	8	1
Grad III og IV	5	2

**Tabell 6. Resultater.**

	Medikament alene- gruppe M ( n = 36 )	Medikament og kirurgi – gruppe KIND ( n = 11 )	Kirurgi alene – gruppe K ( n = 5 )	Kirurgi eller begge behandlingstilbudene - gruppe M&K ( n = 16 )	P verdi*	P verdi**
IVH	36,1 %	36,4 %	60,0 %	43,8 %	0,25 < p < 0,5	P > 0,5
Sepsis	55,6 %	90,9 %	100,0 %	93,8 %	P = 0,14	0,005 < p 0,01
NEC	8,3 %	10,0 %	20,0 %	12,5 %	P = 0,42	P = 0,64
Kreatinin- stigning	52,8 %	45,4 %	40,0 %	43,8 %	P = 0,66	P > 0,5
Dager på respirator*	15	51	47	49	0,01 < p 0,02	0,001 < p 0,002
Dager på respirator før beh.*	4	4	16	7	X	X
Dager på respirator etter beh.*	10	13	22	40	0,10 < p < 0,20	0,002 < p < 0,005
O2 behov v/ 36 uker	22,2 %	36,4 %	60,0 %	43,8 %	0,05 < p < 0,10	0,10 < p < 0,25

\* P verdi sammenlikner medikament alene imot kirurgi alene ( gruppe M versus gruppe K ).

\*\* P verdi sammenlikner medikament alene mot kirurgi eller begge behandlingstilbudene ( gruppe M versus gruppe M&K ).

X Ikke mulig statistisk og sammenligne, da standardavvik er ulike ( dvs  $s_1/s_2 > 2$  ).

\* Dager er oppgitt i medianverdi.

## *Referanser*

- 
- <sup>1</sup> Evans NJ, Archer LN. Postnatal circulatory adaptation in healthy term and preterm neonates. *Arch Dis Child* 1990;65:24-26
- <sup>2</sup> Wyllie J., Treatment of patent ductus arteriosus. *Seminars in Neonatology* (2003) 8, 425-432
- <sup>3</sup> Kurt Pflieger. Patent Ductus Arteriosus. 29.oktober 2003, emedicine.com
- <sup>4</sup> Karatza AA, Azzopardi DVGardiner HM. The persistently patent arterial duct in the premature infant. *Images Paediatr Cardiol* 2000;6:4-17
- <sup>5</sup> Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol.* 2001 Feb;6(1):49-61.
- <sup>6</sup> Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *The Cochrane Library* 2004, Issue 1, 2004
- <sup>7</sup> Shorter NA, Liu JY, Mooney DP, Harmon BJ. Indomethacin-associated bowel perforations: a study of possible risk factors. *J Pediatr Surg.* 1999 Mar;34(3):442-4
- <sup>8</sup> Marit L. Dalen og Per G. Bjørnstad. Kateterlukking av persisterande ductus arteriosus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 3358-60
- <sup>9</sup> Malviya M, Ohlsson, Shah S, Surgical versus treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *The cochrane Library*, Issue 1, 2004.
- <sup>10</sup> PW Fowlie. Prophylactic indomethacin: systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, Vol 74, F81-F87
- <sup>11</sup> David B. Knight The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol.* 2001 6:63-73
- <sup>12</sup> Trus T m. fl. Optimal management of patent ductus arteriosus in the neonate weighing less than 800 g. *Journal of Pediatric Volume* 28, Issue 9 , September 1993, Pages 1137-1139
- <sup>13</sup> Danny C. Little m. fl. Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: the relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment. *Journal of Pediatric Surgery*, Vol 38, No 3 ( March ), 2003: pp 492-496
- <sup>14</sup> Niinikoski H m. fl. Surgical closure of patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Surg Int* ( 2001 ) 17:338-341
- <sup>15</sup> Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: the results of a national collaborative trial. *J Pediatr* 1983;102:895-906

- 
- <sup>16</sup> Bart Van Overmeire m. fl. A Comparison of Ibuprofen and Indomethacin for Closure of Patent Ductus Arteriosus. *N Engl J Med* Number 10, Sept 7, 2000 Volume 343:674-681
- <sup>17</sup> Bart Van Overmeire m. fl. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* Vol 17, Issue 4, October 2001, Pages 336-343
- <sup>18</sup> Shaffer CL m. fl. Effect of age and birth weight on indomethacin pharmacodynamics in neonates treated for patent ductus arteriosus. *Crit Care Med* 2002 Vol. 30, No. 2
- <sup>19</sup> Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004