

NO BEATMUNG IM KINDESALTER

Physiologie der Wirkung von Stickstoffmonoxid

- NO wird vom Körper selber produziert durch das Enzym NO-Synthetase
- Dieses Enzym existiert in 3 Isoformen:
 - eNOS = endotheliale NO-Synthetase
 - nNOS = neuronale NO-Synthetase
 - Beide produzieren nur sehr wenig NO, sind Ca-abhängig und ubiquitär
 - iNOS = induzierbare NO-Synthetase, Ca-unabhängig
 - Verantwortlich für eine extrem hohe NO-Produktion bei proinflammatorischen Prozessen
 - Wirkung limitiert auf das pulmonale Gefäßbett

Passage des exogen zugeführten inhalativen NO

- Untersuchungen bisher nur bei Erwachsenen:
 - Nach Inhalation kommt es zu einer systemischen Absorption
 - Im Blut Kombination mit Haemoglobin (bei 60-100% Sättigung des Hb) im wesentlichen Bindung an Oxyhemoglobin → Produktion von Methämoglobin und Nitrat
 - Bei niedriger Oxygenierung:
 - Verbindung mit Deoxyhemoglobin → Produktion von Nitrosylhemoglobin → Zerfall in Nitrogen - Oxid und Methemoglobin bei Kontakt zu Sauerstoff
 - In den Alveolen:
 - NO plus O₂ und H₂O → NO₂ und Nitrit
 - NO₂ und Nitrit interagieren mit Oxyhemoglobin zu Nitrat und Methemoglobin

Wirkung von NO

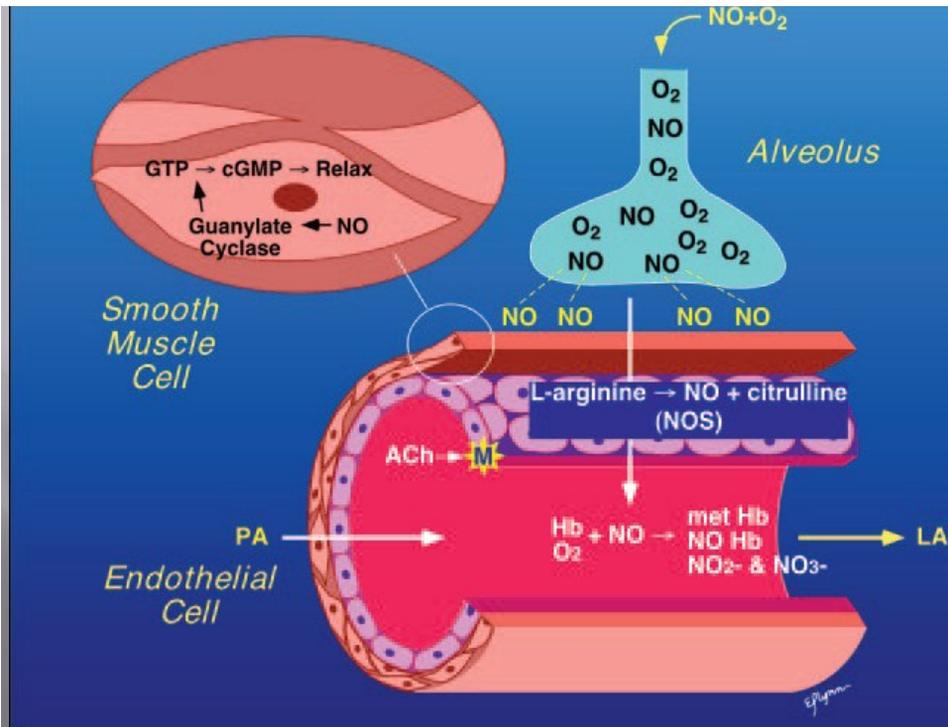
- Gefäßdilatation → Aufrechterhaltung des Blutflusses
- Prävention einer Thrombose:
 - Hemmung der Plättchenaggregation (> 20 ppm) und Leukozytenadhäsion
- Dosen bis 50 ppm: Reduktion der Migration der Neutrophilen aus dem Gefäßcompartment in die Luftwege, bremst die Chemotaxis
 - Begrenzung einer Inflammation
- Antioxdative Effekte
- Antiapoptotische Effekte
- Zytprotective Mechanismen innerhalb folgender Organe
 - Niere, Leber, Gehirn, Herz und Darm
- Es gibt aber auch Zytotoxische Wirkungen
 - Bei Überangebot von O₂ (z.B. Hyperoxie oder Reperfusion nach Ischämie) Ist eine Nitrierung von Proteinen und Lungenschädigung beschrieben
 - In sehr hohen Dosen (80 -100 ppm) hat NO einen proinflammatorischen und prooxidativen Effekt

Wirkung von NO in der Lunge

- ▣ Verbesserung des Ventilations Perfusions Missverhältnis
 - Anhebung des PaO₂ durch Dilatation der pulmonalen Gefäße in besser ventilerten Bereichen der Lunge
 - Umverteilung der Perfusion von schlecht belüfteten Arealen weg zu wieder besser belüfteten Arealen.
 - Dies führt zu einer kurzfristigen Verbesserung bei Patienten mit akutem pulmonalem Versagen, hat aber keinen bewiesenen positiven Langzeiteffekt.
- ▣ Verminderung entzündlicher Reaktionen der Lunge
- ▣ Verminderung von oxidativem Stress in der Lunge
- ▣ Reduktion der Rechtscardialen Belastung
- ▣ Verbesserung der Angiogenese und des Parenchymwachstums in der Lunge
 - (Neo-Reviews 2007)

Lokale Wirkung von NO

- ▣ Relaxierung der glatten Gefäßmuskulatur durch Bindung an die cytosolische Guanylatcylase → Steigerung des cyclischen Guanosin-3`5`-monophosphats → Vasodilatation
- ▣ Halbwertszeit wenige Sekunden in Vivo
- ▣ Bei Überangebot von O₂ (z.B. Hyperoxie oder Reperfusion nach Ischämie) Ist eine Nitrierung von Proteinen und Lungenschädigung beschrieben



Metabolismus von NO

- Endprodukte im System sind immer MetHb und Nitrat
- Hauptmetabolit ist Nitrat das über den Urin ausgeschieden wird (ca 70% der NO Dosis)
- Es besteht keine bewiesene Interaktion von NO mit anderen Medikamenten

Potentielle Toxizität

- ▣ Bildung von Methämoglobin
- ▣ Bildung von NO₂
- ▣ Blutungskomplikationen

Methämoglobinämie

- ▣ Methämoglobin entsteht aus der Reaktion von NO mit Hb und kann keinen Sauerstoff transportieren
- ▣ Eine Konzentration von mehr als 5-10% führt zur Zyanose
- ▣ Frühgeborene haben eine geringere Aktivität der Methämoglobinreduktase
- ▣ Erst ab Dosen > 22 ppm steigt aber die Gefahr einer vermehrten Methämoglobinämie
- ▣ Eine Dosissteigerung > 20 ppm sollte deshalb vermieden werden
- ▣ Während der Therapie ist eine wiederholte Kontrolle des Met-Hb erforderlich (sollte nicht > 5 % des Hb Ansteigen)
 - (anfangs 6 h nach Beginn, dann alle 24h)

Bildung von NO₂

- ▣ Kann durch Kontamination des NO-Gerätes entstehen (deshalb ist ein Spülen des Systems vor dem Einsatz und eine Eichung alle 4 Wochen essentiell)
- ▣ NO₂ ist ein toxisches Gas das zu einem Lungenödem und einer Bronchiolitis obliterans führen kann
- ▣ Ein erhöhtes Risiko für eine erhöhte NO₂-Bildung (> 3 ppm) besteht bei NO-Dosen > 80 ppm
- ▣ Das inspiratorisch entstehende NO₂ wird vom Gerät permanent angezeigt.

Blutungskomplikationen

- ▣ Bei Erwachsenen und Neugeborenen die mit NO behandelt wurden wurde eine Verzögerung der Plättchenaggregation und Verlängerung der Blutungszeit beschrieben
- ▣ Hier zeigen zwei kleine Studien eine erhöhte Hirnblutungsrate bei Frühgeborenen die mit NO behandelt wurden. Das waren aber keine kontrollierten Studien sondern Fallbeschreibungen
 - Peliowski A, Finer NN, Etches PC, Tierney AJ, Ryan CA. Inhaled nitric oxide for premature infants after prolonged rupture of the membranes. *J Pediatr.* 1995;126:450–453
 - Van Meurs KP, Rhine WD, Asselin JM, Durand DJ and Premie NO Collaborative Group. Response of premature infants with severe respiratory failure to inhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24:319–323
- ▣ *In der zweiten Studie traten die Blutungen erst auf als NO schon wieder abgesetzt war, sodass auch diskutiert wird dass die schwere der Grunderkrankung eine wesentliche Rolle spielt*

Indikationen für den Einsatz von Inhalativem NO

Indikationen bei größeren Säuglingen oder Kindern

- ▣ RSV-Bronchiolitis
- ▣ Herzversagen
- ▣ ARDS oder ALI
- ▣ Sichelzellanämie

Akute RSV Bronchiolitis

- Verbesserung der Oxygenierung
- Verbesserung des Gefäßwiderstands im Atemwegssystem
- Vorbehalten für extreme Hypoxien, da auch gegenteilige Effekte möglich

Cardiales Versagen

- Sowohl günstige als ungünstige Effekte
 - Günstig:
 - Verbesserte Relaxation
 - Erhöhter Preload
 - Verminderter Afterload
 - Ungünstig:
 - Myocardiale Depression
 - Desensibilisierung von B-adrenenegen Rezeptoren
 - Contractile Dysfunktion

ARDS oder ALI

- ▣ **Frühe aber nicht anhaltende Verbesserung des paO_2**
 - Verminderung des Oxygenierungsindex
 - Die Verbesserung der Oxygenierung war in einigen Studien etwas länger anhaltend wenn der Oxygenierungsindex bei Einstieg > 25 war
 - Nicht alle Patienten mit nicht septischem ARDS oder ALI scheinen von NO zu profitieren, aber bei einigen scheint das Gefäßsystem diesbezüglich reagibler zu sein, und die profitieren dann länger davon.
- ▣ **Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem NO-Effekt und der verwendeten Beatmungsstrategie, da vor allem die tiefen Atemwege eröffnet und erreicht werden müssen.**
 - Betrachtet man z.B. in den Studien die nur einen kurzfristigen Effekt zeigten, die Patienten selektiv die HFO beatmet wurden so verbessert sich das Outcome deutlich (Critical care medicine 2002; 30; 2424-2429)
Eine anhaltendere alveoläre Rekrutierung scheint den positiven Effekt von NO zu potenzieren
- ▣ **Keine Verbesserung der Mortalität**

Sichelzellanämie

- ▣ Es existieren Therapieversuche in der Sichelzellkrise
 - Hier findet sich bei Verwendung von NO in der Krise eine deutliche Besserung der Symptomatik

NO bei Früh- und Neugeborenen

European consensus statement

Intensive Care Med. 2004

- Indikationen:
 - PPHN
 - ARDS
 - Zwerchfellhernie
 - Frühgeborene mit schweren Oxygenierungsproblemen

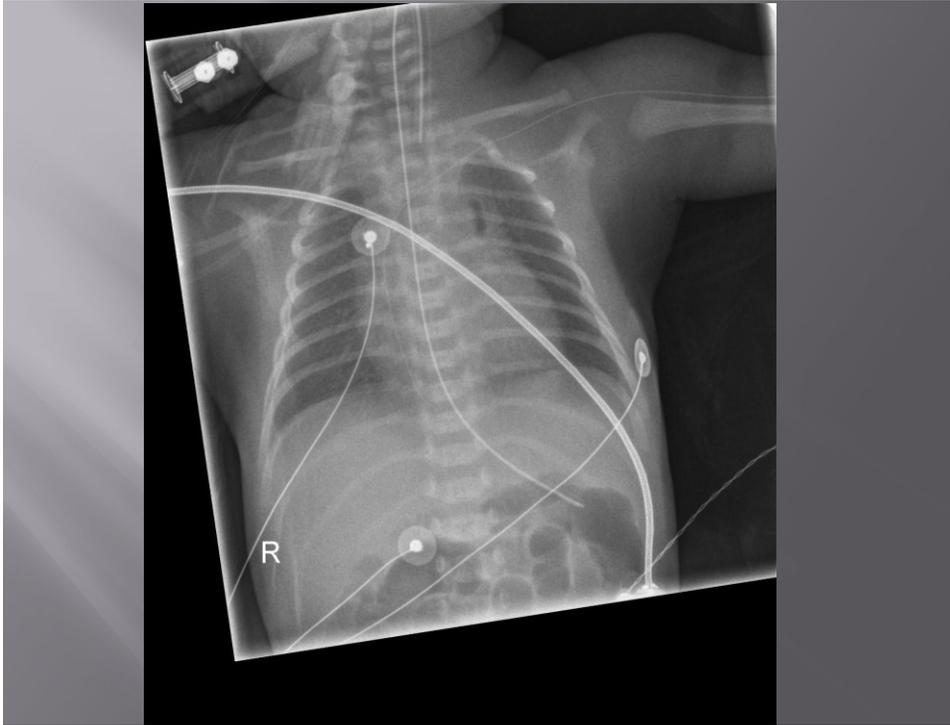
- Kein Effekt:
 - Kinder mit zyanotischen Vitien vor OP

Wirkungen von NO bei Reifgeborenen und größeren Frühgeborenen

- ▣ > 34 SSW ; > 2 kg
 - Akute Verbesserung der Oxygenierung und verminderter Bedarf an ECMO
 - ▣ The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure.
 - N Engl J Med 1997; 336: 597–604.
 - ▣ Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn.
 - N Engl J Med 2000; 342: 469–474.

Exogenes NO (Journal of Perinatology (2007) 27, 347–352)

- ▣ Positiver Effekt auf das Remodelling der Gefäße
- ▣ Beeinflusst die Inflammation und mögliches pulmonales Ödem
- ▣ Verbesserung der Lungenmechanik
- ▣ Lungenwachstum und Angiogenese



NO und kleine Frühgeborene

Randomisierte kontrollierte Studien zum NO-Effekt bei FG

Author	N	Gestational Age	Entry Criteria	Initial iNO Dose	Study Findings
Subhedar (44)	42	<32 wk	CLD prediction score at 96 h	5 to 20 ppm	No effect on death or CLD
Mercier (45)	85	<33 wk	OI >12.5 to 30	10 ppm	↓ OI after 2 hours
Kinsella (46)	80	≤34 wk	aA ratio >0.10	5 ppm	↑ Pao ₂ after 1 h ↓ Ventilator days Trend ↓ CLD
Schreiber (47)	207	<34 wk	Mechanical ventilation and surfactant	10 ppm	↓ Death or CLD
NICHD	420	<34 wk	OI ≥10 OI ≥5, then 7.5	5 or 10 ppm	No effect on death or CLD

CLD=chronic lung disease; OI=oxygenation index, aA=arterial/alveolar, NICHD=National Institute of Child and Human Development

Inhaled Nitric oxide Therapy in the Preterm infant who has RDS. Neoreviews 2005

- ▣ Rationale für die Verwendung von NO beim RDS des Frühgeborenen:
 - ▣ Reduktion des pulmonalen Widerstands
 - ▣ Verbessertes Ventilations-Perfusions-Verhältnis
 - ▣ Verminderte Entzündungsreaktion
- ▣ Die frühere Meinung Frühgeborene könnten aufgrund einer geringeren Gefäßmuskulatur keine pulmonale Hypertonie entwickeln konnte durch verschiedene Untersuchungen widerlegt werden. Frühgeborene mit schwerem RDS haben einen signifikant höheren pulmonalen Widerstand, und damit eine erhöhte Morbidität und Mortalität
- ▣ Die echocardiographisch festgestellten Druckverhältnisse zeigten nahezu Systemwiderstand in den Lungengefäßen. In der Folge dann primär auch einen vorwiegenden Rechts-Links-Shunt über den Ductus

NO und BPD

Reduzierte Entzündungsaktivität

- Wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung einer BPD:
 - Frühgeburtlichkeit
 - Volutrauma
 - Toxizität des Sauerstoffs
 - Infektion
 - Pulmonales Ödem
- In verschiedenen Tiermodellen vermutete Wirkung von NO:
 - Verstärkt den pulmonalen Blutfluss
 - Reduziert den Einstrom der Neutrophilen ins Lungengewebe (diese finden sich vermehrt und länger bei Kindern die später eine BPD entwickeln)
 - Hemmt die Ödembildung in der Lunge

Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial

Jean-Christophe Mercier, Helmut Hummler, Xavier Durrmeyer, Manuel Sanchez-Luna, Virgilio Carnielli, David Field, Anne Greenough, Bart Van Overmeire, Baldvin Jonsson, Mikko Hallman, James Baldassarre, for the EUNO Study Group LANCET 2010

- Hypothese:
 - Kann NO in einer niedrigen prophylaktischen Dosierung (5 ppm) bei sehr kleinen Frühgeborenen die Inzidenz einer BPD reduzieren
 - 800 Kinder GA 24-28 SSW,
 - NO mindestens 7 maximal 21 Tage
 - Zielgruppe waren Frühgeborene mit einem milden – moderaten RDS ($FiO_2 < 50\%$)
- Ergebnis: Eine Reduktion der BPD-Rate ist durch niedrig dosiertes NO nicht möglich
- Keine vermehrten Hirnblutungen aber etwas mehr Kinder mit PVL

Zu Hinterfragen

- Nur mildes RDS
- Auch CPAP Kinder erlaubt
 - → BPD Wahrscheinlichkeit damit von vorneherein niedriger?
- Nur 5 ppm → ist das die richtige Dosis um die Angiogenese zu fördern
- Nahezu alle Kinder waren unter 1000g (würde zu einer früheren Studie von Kinsella passen)

Frühe NO Therapie bei kleinen Frühgeborenen mit respiratorischem Versagen

- ▣ Studie von Kinsella und Mitarbeitern
- ▣ 793 Kinder <1250 g mit mechanischer Beatmung
- ▣ Keine Reduktion der BPD-Rate und Mortalität in der Gesamtgruppe
- ▣ Aber Reduktion der BPD-Rate bei Kindern > 1000g die NO erhielten
 - Nejm 2006, 355; 354-364; Early inhaled Nitric oxide in Premature Newborns with Respiratory failure

NO und Blutungsrisiken

Randomisierte kontrollierte Studien zur Hirnblutung

- ▣ Folgende randomisierte kontrollierte Studien sprechen gegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen NO-Therapie und erhöhter Hirnblutungsrate bei Frühgeborenen:
 - Subhedar NV, Shaw NJ. Changes in Oxygenation and pulmonary haemodynamics in preterm infants treated with inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child.* 1997;77:F185–F190
 - The Franco-Belgium Collaborative Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;354:1066–1071
 - Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;354:1061–1065
 - Schreiber MD, Gin-Mestran K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349:2099 – 2107
 - Srisuparp P, Marks JD, Dixit R, et al. Safety of inhaled nitric oxide in the treatment of premature newborn infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 1998;43:197A

Studien mit einem positiven neurologischen Outcome bzw sogar reduzierter Hirnblutungsrate

- ▣ Schreiber MD, Gin-Mestran K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 2099–107.
- ▣ Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med* 2006; 355: 354–64.
- ▣ Mestran KK, Marks JD, Hecox K, Huo D, Schreiber MD. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med* 2005; 353: 23–32.

Inhaled Nitric Oxide Therapy Decreases the Risk of Cerebral Palsy in Preterm Infants With Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

- ▣ 30 Frühgeborene 24-30 SSW (Median 25 SSW)
- ▣ Schwere Hypoxie
- ▣ Kinder die NO erhielten statt 100 % O₂ hatten einen signifikant besseren Outcome bezüglich der späteren neurologischen Entwicklung
- ▣ “ Inhalieretes NO vermindert das Risiko einer Cerebralparese bei Frühgeborenen mit PPHN “
(*Pediatrics* 2007;119;1159-1164)

Potentieller Benefit von NO in der Frühgeborenenlunge

- ▣ **Kurzzeitig**
 - Pulmonale Vasodilatation
 - Verbessertes Ventilations-Perfusions-Verhältnis
 - Reduktion der Neutrophilenakkumulation und oder Aktivierung
- ▣ **Langzeit**
 - Reduktion von oxidativem Stress
 - Verbesserte Surfactantfunktion
 - Verbesserte Alveolenbildung
 - Reduzierte Gefäßumbildung, verbessertes reguläres Gefäßwachstum

Wie erklären sich die unterschiedlichen Ergebnisse ?

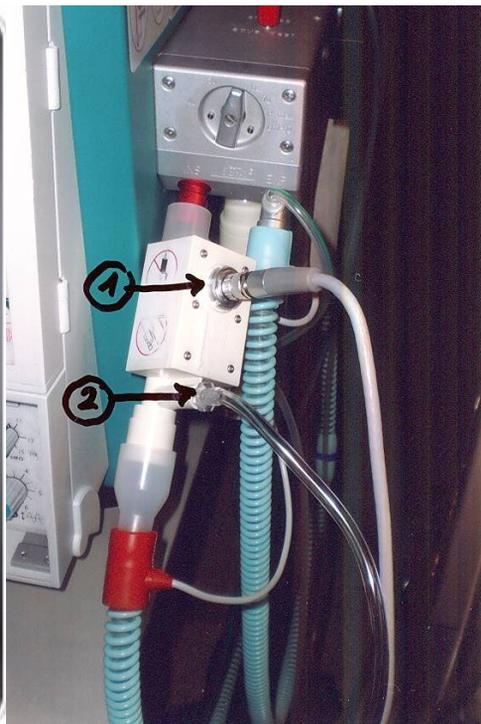
- ▣ Geburtsgewicht und SSW spielen sicher eine Rolle aber eben in anderen Bereichen als früher gedacht
 - Kurzzeit und Langzeiteffekt bei Kindern > 1000g sehr wohl beobachtet
- ▣ Zeitpunkt der Applikation
 - Eigene Beobachtung: Wenn NO zu spät begonnen wird reagiert das Gefäßsystem nicht mehr adäquat und der NO-Effekt bleibt aus
- ▣ Bezüglich des neurologischen Outcomes finden sich in den neueren Studien eher positive als negative Effekte

Bisheriges eigenes Vorgehen

- ▣ Indikation:
 - Primär zunächst immer als Rescue-Methode
 - $OI > 20$ (diese Grenze ist sicher zu überdenken)
 - Noch wenig Erfahrung mit größeren Kindern
 - Neugeborene:
 - MAS
 - PHT bei Asphyxie
 - Zwerchfellhernie (Versuch)
 - Oxygenierungsprobleme beim schweren RDS im Rahmen einer Sepsis
 - Kleine Frühgeborene:
 - Schwere Oxygenierungsprobleme
 - PHT

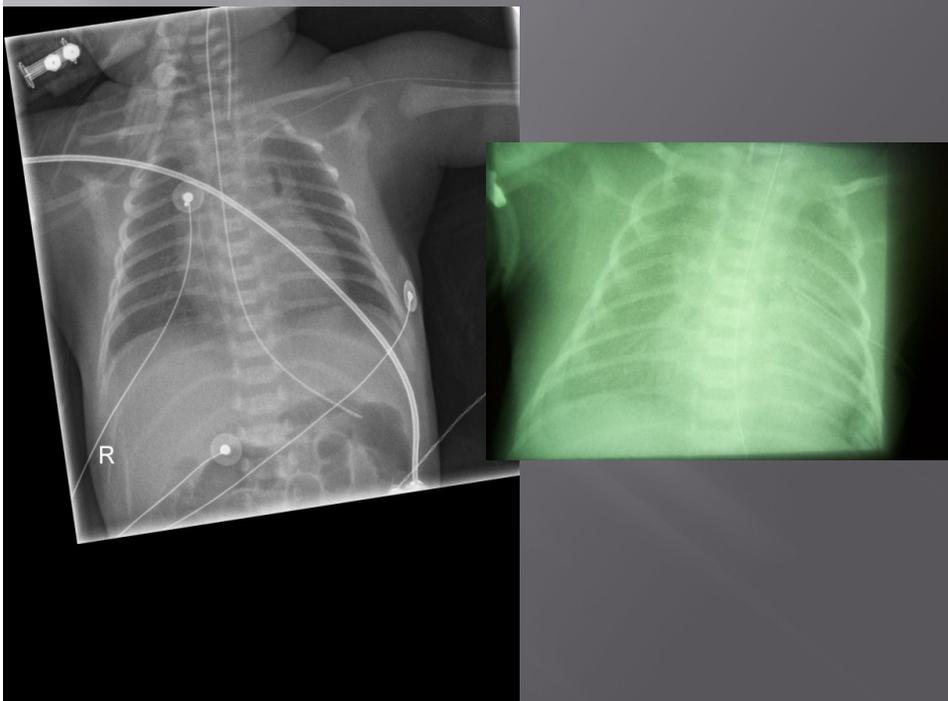
OXYGENIERUNGSINDEX

$$\text{MAP} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{paO}_2$$



Voraussetzungen

- ▣ Rekrutierung der Lunge
 - Surfactantlavage
 - Surfactantgabe beim Frühgeborenen
 - Entsprechende Beatmungsform
 - Oft positiver Effekt in Kombination mit HFOV
- ▣ Entsprechende Analgosedierung
- ▣ Unruhe und erhöhte Atemarbeit bzw Kampf gegen den Respiator ist absolut kontraproduktiv, da sie einen pulmonalen Hochdruck noch erhöhen
- ▣ Ggfs Relaxierung (Bauch-OP, Zwerchfellhernie, MAS)



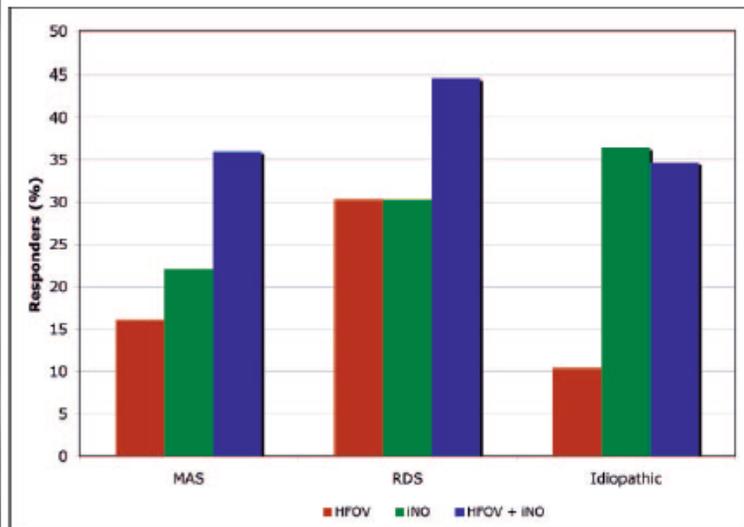


Figure 3. Percentage of patients responding to HFOV, iNO, or combined HFOV plus iNO by disease category. More patients who had RDS or meconium aspiration syndrome responded to combination therapy with HFOV plus iNO than to either treatment alone. Response to iNO during conventional ventilation was more effective than response to HFOV in patients who did not have significant lung disease ("other" category). * indicates $P < 0.05$. Reprinted from Kinsella et al. *J Pediatr.* 1997;131:55–62, copyright 1997, with permission from Elsevier.

Therapieprotokoll

- Beginn mit 10 ppm NO
- Steigerung in Schritten von 5 ppm bis 15ppm (max 20 ppm) bis Effekt eintritt
 - SaO₂-Anstieg um mindestens 5%
 - Anstieg des PAO₂ um 10 mmHg
- Nach 50 Minuten Auslassversuch um Effekt des NO zu verifizieren

Therapieprotokoll

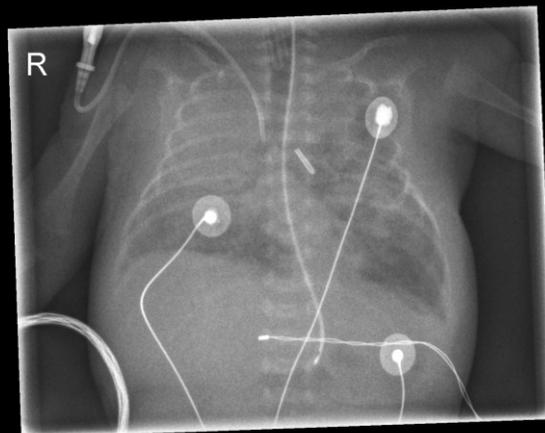
- ▣ Weaning:
 - Beginn wenn $FiO_2 < 50\%$
 - Stündliche Reduktion des NO um 1 ppm
 - Bei Bedarf < 10 ppm um 2 ppm /h

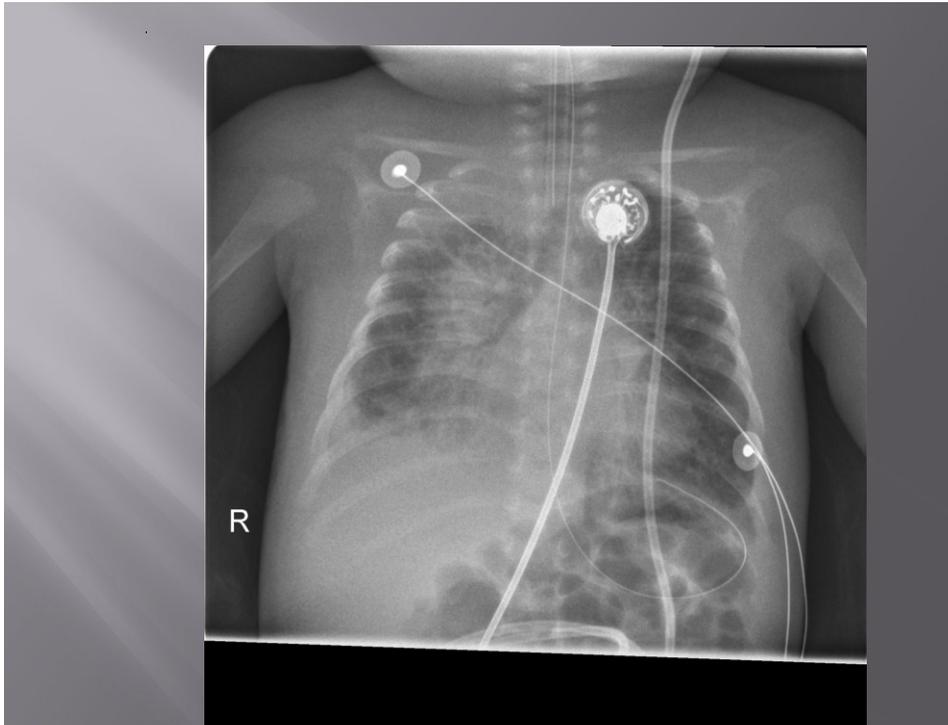
Therapieprotokoll

- ▣ Kontrollen:
 - MetHB:
 - ▣ Kontrollen am 1. LT 12-stündlich, danach alle 24 h
 - ▣ Sollte 2 % nicht überschreiten
 - NO₂:
 - ▣ Wird vom Gerät kontinuierlich angezeigt
 - ▣ Obergrenze 3 ppm

Eigene Zahlen

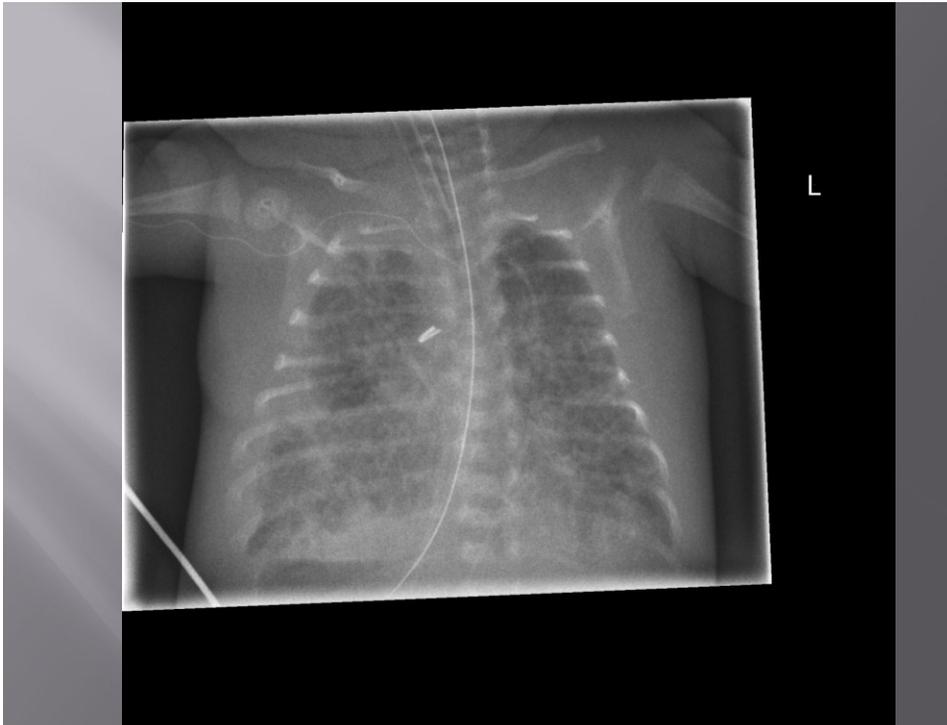
- ▣ 2008 -2010
- ▣ Insgesamt 13 NO-Therapien
- ▣ Positives Ansprechen
 - 1x Mekoniumaspiration NG (39 SSW)
 - 1x Primäre pulmonale Hypertonie nach insuffizienter EV (38 SSW)
 - 1x Asphyxie mit pulmonaler Hypertonie (40 SSW)
 - 1x Schweres Lungenversagen bei V.a. Lungenhypoplasie (34 SSW)
 - 1x Schweres Lungenversagen bei beidseitigem Pneumothorax (36 SSW)
 - 2 Sehr kleine Frühgeborene mit sekundärem pulmonalen Versagen (24 SSW und 26 SSW)
 - 8 Wochen Alter Säugling mit Sepsis und ARDS





Verstorbene Kinder trotz NO-Therapie

- ▣ 2 sehr kleine Frühgeborene mit schwerem pulmonalen Versagen
 - 1x 26 SSW 600 g am 3. LT
 - 1x 24 SSW 700g mit 4 Wochen, und sekundärer Niereninsuffizienz deshalb Therapieabbruch
- ▣ 2 Reife Säuglinge (4Wochen und 8 Wochen alt) mit Multiorganversagen im Rahmen schwerer Septitiden
- ▣ 1 Frühgeborenes 28 SSW mit schwerer BPD im Alter von 8 Wochen



Zusammenfassung

- Die inhalative NO-Therapie hat ihren Platz als **frühzeitige** Rescue-Methode beim schweren Atemversagen von Kindern, Reifen Neugeborenen und auch sehr kleinen Frühgeborenen (nicht unbedingt erst ab OI > 20)
- Einen Einfluss auf die Entwicklung einer BPD kann bei sehr kleinen Frühgeborenen ≤ 1000 g nicht nachgewiesen werden.
- Bei „größeren“ Frühgeborenen ist solch ein Effekt nicht ausgeschlossen
- Für eine prophylaktische Therapie gibt es noch zu wenige Daten