

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	24/015	Klasse:	2e
--------------------------	---------------	----------------	-----------

Diagnostik und Therapie des persistierenden Ductus arteriosus des Frühgeborenen

S2e-Leitlinie der

Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V. (DGPK)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e.V. (DGTHG)

Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V.



Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft

Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Koordination: Prof. Dr. Michael Zemlin, Homburg/Saarland

Bitte wie folgt zitieren:

GESELLSCHAFT FÜR NEONATOLOGIE UND PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN (GNPI)

DIAGNOSTIK UND THERAPIE DES PERSISTIERENDEN DUCTUS ARTERIOSUS DES FRÜHGEBORENEN

LANGVERSION

02.04.2026, VERSIONSNUMMER 4.0

VERFÜGBAR UNTER: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/024-015>

ZUGRIFF AM TT.MM.JJJJ

Was gibt es Neues?

Die Leitlinie wurde vom S2k- auf das S2e-Niveau angehoben.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

	Empfehlung	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
1	Die Echokardiografie ist die Methode der Wahl, um bettseitig einen PDA zu diagnostizieren und soll bei klinischem Verdacht auf einen hsPDA durchgeführt werden.	1	↑↑	[1-3]	100%
2	Wenn eine initiale Echokardiografie durchgeführt wird, sollen strukturelle Fehlbildungen, insbesondere ductusabhängige Vitien, ausgeschlossen werden, die Funktion beider Ventrikel dargestellt werden und die physiologische Umstellung vom fetalen zum neonatalen Kreislauf beurteilt werden.	1	↑↑	[1-3]	100%
3	Die echokardiografische Beurteilung eines PDA sollte auf einer Neugeborenen-Intensivstation zu jeder Zeit möglich sein, um z.B. eine pulmonale Hypertension mit Shuntumkehr über den PDA darzustellen.	5	↑	[4]	100%
4	Bei hämodynamischer Instabilität kann eine fokussierte Verlaufsuntersuchung ausreichend sein.	5	↔	--	100%
5	Zur echokardiografischen Beurteilung sollten folgende Parameter erhoben werden: Ductusdurchmesser, Shuntrichtung, Blutflussgeschwindigkeit, Größe des LA und LV, LA/Ao-Ratio, LV-Funktion, Dopplerfluss in der postductalen Aorta und/oder in Gefäßen der systemischen	5	↑	[1, 3, 5]	100%

	Zirkulation (z.B. Truncus coeliacus; A. mesenterica superior; Nierenarterien; A. cerebri anterior; A. cerebri media).				
6	Biochemische Marker (BNP, NT-proBNP, zlog-proBNP) können bestimmt werden, um das Ausmaß der Herzinsuffizienz bei hsPDA einzuschätzen.	1	↔	[6]	100%
7	In Kliniken, die biochemische Marker (BNP, NT-proBNP, zlog-proBNP) bei Diagnostik und Therapiesteuerung des PDA einsetzen, sollten standort-spezifische Leitlinien festgelegt werden, da es keine validierten allgemeingültigen Referenzwerte gibt.	4	↑	[6]	100%
8	Im Alter von < 72 Stunden sollte kein medikamentöser oder chirurgischer Ductusverschluss erfolgen.	1	↓	[7, 8]	100%
9	Im Alter von > 72 Stunden kann der Verschluss eines hsPDA insbesondere bei Hochrisikopatient*innen erwogen werden . Es gibt jedoch keine Studien, die belegen, dass der medikamentöse oder chirurgische Ductusverschluss gegenüber expektativem Vorgehen Vorteile bietet.	1	↔	[7, 8]	100%
10	Ibuprofen sollte nicht zur Prophylaxe eines PDA eingesetzt werden.	5	↓	[9]	100%
11	Wenn ein medikamentöser Verschluss eines hsPDA beabsichtigt wird, sollte Ibuprofen gegenüber Indometacin bevorzugt werden.	1	↑	[10]	100%
12	Wenn ein medikamentöser Verschluss eines hsPDA mit Ibuprofen beabsichtigt wird, sollen drei Dosen im Abstand	1	↑↑	[10-12]	100%

	von 24 Stunden verwendet werden.				
13	Bei intravenöser Ibuprofentherapie kann die Standarddosis, die hohe Dosis oder das adaptierte Dosierungsschema verwendet werden.	1	↔	[2, 11, 12]	100%
14	Wenn Ibuprofen in der Standarddosierung gegeben wird, kann sie oral oder intravenös verabreicht werden.	1	↔	[2, 12]	100%
15	Eine hochdosierte Ibuprofentherapie kann bei Kindern ≥ 28+0 SSW oral oder intravenös erfolgen.	1	↔	[2, 12]	100%
16	Es liegen nicht ausreichend Daten vor, um bei Kindern < 28+0 SSW die hochdosierte orale Ibuprofentherapie abschließend zu beurteilen.	1	↔	[2, 12]	100%
17	Eine kontinuierliche Infusion zur Verabreichung von Ibuprofen kann in Ausnahmefällen erwogen werden .	5	↔	[10, 13]	100%
18	Wenn der erste (oder zweite) Behandlungszyklus mit Ibuprofen erfolglos war, kann ein zweiter (oder dritter) Behandlungszyklus erwogen werden .	2	↔	[2]	100%
19	Indometacin kann zur Prävention des PDA und der höhergradigen IVH eingesetzt werden , scheint aber keinen Einfluss auf das kombinierte Outcome „Tod oder moderate/schwere neurologische Beeinträchtigung“ zu haben.	1	↔	[2]	100%
20	Wenn Indometacin zum Verschluss des hsPDA eingesetzt wird, soll es als Kurzinfusion über 15-30 Minuten appliziert werden.	1	↑↑	[14-16]	100%
21	Bei ausbleibendem Verschluss des hsPDA nach Indometacingabe oder nach	1	↔	[17-19]	100%

	Wiedereröffnung eines vorübergehend verschlossenen Ductus arteriosus kann ein zweiter Behandlungsversuch mit Indometacin erwogen werden .				
22	Eine eskalierende Indometacin-Dosierung ist mit erhöhter Verschlussrate des hsPDA und mit erhöhter Rate an unerwünschten Nebenwirkungen verbunden. Die Literatur reicht nicht aus, um eine Empfehlung für oder gegen eskalierende Indometacin-Dosierungen abzugeben.	2	↔	[20, 21]	100%
23	Eine prophylaktische Gabe von Paracetamol hat einen Effekt gegen die Entwicklung eines PDA (LoE 1). Der Einsatz von Paracetamol zur Prophylaxe des Ductus arteriosus kann nicht abschließend beurteilt werden, da die Literatur hinsichtlich negativer neurologischer oder immunologischer Langzeitwirkungen widersprüchlich ist (LoE 5).	1/ 5	↔	[2, 22-26]	100%
24	Paracetamol führt vermutlich nach dem ersten Therapiezyklus ebenso häufig zum Verschluss eines hsPDA wie Ibuprofen (LoE 3). Der Einsatz von Paracetamol zur Therapie des hsPDA kann nicht abschließend beurteilt werden, da die Literatur hinsichtlich negativer neurologischer oder immunologischer Langzeitwirkungen widersprüchlich ist (LoE 5).	3/ 5	↔	[2, 22-26]	100%
25	Furosemid soll nicht zur Unterstützung eines medikamentösen Ductusverschlusses mit Indometacin eingesetzt werden.	1	↓↓	[27]	100%

26	Dopamin soll nicht zur Prophylaxe der durch Indometacin verursachten Nierenfunktionseinschränkung eingesetzt werden.	1	↓↓	[28]	100%
27	Die chirurgische Ductusligatur kann erwogen werden , wenn ein medikamentöser Ductusverschluss kontraindiziert oder erfolglos ist.	5	↔	[29, 30]	100%
28	Der chirurgische PDA-Verschluss sollte , wenn es logistisch möglich ist, im Hybrid-Inkubator auf der Intensivstation durchgeführt werden, in dem das Frühgeborene stationär behandelt wird.	4	↑	[31]	100%
29	Der chirurgische PDA-Verschluss soll von einer/m mit der chirurgischen Therapie des PDA erfahrenen Operateur*in durchgeführt werden.	3	↑↑	[31, 32]	100%
30	Der PDA-Verschluss mittels Katheterintervention unter Echokardiografie oder Durchleuchtung kann an Zentren mit entsprechender Erfahrung erwogen werden .	3	↔	[33-35]	100%

46	<u>HERAUSGEBENDE</u>	1
47	<u>WAS GIBT ES NEUES?</u>	2
48	<u>DIE WICHTIGSTEN EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK</u>	2
49	<u>1. GELTUNGSBEREICH UND ZWECK</u>	9
50	1.1 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	9
51	1.2 VERSORGUNGSBEREICH	9
52	1.3 PATIENT*INNENZIELGRUPPE	9
53	1.4 ADRESSAT*INNEN	9
54	1.5 WEITERE DOKUMENTE ZU DIESER LEITLINIE	9
55	<u>2. ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE</u>	9
56	2.1 LEITLINIENKOORDINATOR/ANSPRECHPARTNER	9
57	2.2 BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND ORGANISATIONEN	10
58	2.3 PATIENT*INNEN/BÜRGER*INNENBETEILIGUNG	10
59	2.4 METHODISCHE BEGLEITUNG	10
60	<u>3. EPIDEMIOLOGIE</u>	11
61	<u>4. PATHOPHYSIOLOGIE</u>	11
62	<u>5. FOLGEERKRANKUNGEN</u>	12
63	<u>6. DIAGNOSTISCHE KRITERIEN</u>	12
64	6.1 KLINISCHE KRITERIEN	12
65	6.2 RADIOLOGISCHE KRITERIEN	13
66	6.3 ECHOKARDIOGRAFIE	13
67	6.4 BIOCHEMISCHE MARKER	18
68	6.5 KRITERIEN FÜR EINEN HSPDA	19
69	<u>7. THERAPEUTISCHE INTERVENTIONEN</u>	20
70	7.1 MEDIKAMENTÖSE INDUKTION DES DUCTUSVERSCHLUSSES	23
71	7.2 CHIRURGISCHER DUCTUSVERSCHLUSS	31
72	7.3 KATHETERINTERVENTION	34
73	7.4 SUPPORTIVE MAßNAHMEN	35
74	<u>8. ZUSAMMENFASSUNG UND EMPFEHLUNGEN</u>	36
75	8.1 EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG	36
76	<u>9. WICHTIGE FORSCHUNGSFRAGEN</u>	36

77	<u>10.</u> VERWENDETE ABKÜRZUNGEN	<u>37</u>
78	<u>11.</u> LITERATURVERZEICHNIS	<u>38</u>
79		
80		

1. Geltungsbereich und Zweck

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie des persistierenden Ductus arteriosus (PDA) des Frühgeborenen. Der PDA ist eine der am häufigsten gestellten Diagnosen bei Frühgeborenen. Da seit Erscheinen der vorherigen Version umfangreiche Studien zum PDA veröffentlicht wurden, wurde die Anhebung der Leitlinie von S2k- auf S2e-Niveau beschlossen.

1.2 Versorgungsbereich

Frühgeborene bis zum Ende der Neonatalzeit (korrigiert 44 Schwangerschaftswochen) mit einem PDA, die stationär in einem Perinatalzentrum behandelt werden.
Diese Leitlinie schließt Kinder und Jugendliche jenseits der Neugeborenenperiode aus, da diese Patientengruppe mit der S2k-Leitlinie 023-014 „Persistierender Ductus arteriosus im Kindes- und Jugendalter“ adressiert wird.

1.3 Patient*innenzielgruppe

Frühgeborene.

1.4 Adressat*innen

Adressat*innen sind ärztliche Mitarbeiter*innen die an der Behandlung von Frühgeborenen beteiligt sind.
Darüber hinaus dient die Leitlinie zur Information von Pfleger*innen, Hebammen und sonstigen nicht-ärztlichen Mitarbeiter*innen, die an der Behandlung von Frühgeborenen und der Betreuung von Schwangeren mit drohender Frühgeburt beteiligt sind.

1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Leitlinienreport (inklusive einer standardisierten Zusammenfassung der Angaben zu den Interessen sowie zur Bewertung und zum Umgang mit Interessenkonflikten)
- Evidenztabelle

Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/024-015>

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

2.1 Leitlinienkoordinator/Ansprechpartner

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. Michael Zemlin

Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

Leitliniensekretariat:

Prof. Dr. Christoph Bühner

gnpi-leitlinien@charite.de

+49 30 450 566 122

2.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation
Prof. Dr. med. Philippe Grieshaber	DGTHG
Dr. med. Maria Hitzschke	Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V.
Dr. med. Michael Kaestner	DGKJ
Prof. Dr. med. Rainer Gerhard Kozlik-Feldmann	DGPK
Prof. Dr. med. Michael Zemlin	GNPI
Weitere Teilnehmende	Funktion & Fachgesellschaft/ Organisation
Cand. med. Franziska Spalthoff	Assistenz bei der Überarbeitung der Leitlinie inklusive Evidenztabelle und Leitlinienreport (Recherche, Überarbeitung, Redaktion); Universität des Saarlandes

Tabelle 1. Mitglieder der Leitliniengruppe

2.3 Patient*innen/Bürger*innenbeteiligung

Um sicherzustellen, dass die Ansichten und Präferenzen der Zielpopulation berücksichtigt werden, wurde der Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V. eingebunden. Dessen Vorstand hat der finalen Version der Leitlinie zugestimmt.

2.4 Methodische Begleitung

Bei der Erstellung/Aktualisierung wurde die Leitliniengruppe in der Anfangsphase durch Frau Dr. med. Monika Nothacker und Frau Dr. Susanne Blödt und vor der Fertigstellung von Frau Simone Witzel methodisch beraten.

Der federführende Autor der Leitlinie (MZ) nahm am 20. und 21. August 2021 am AWMF-Seminar „Das AWMF-Regelwerk Leitlinien 2.0-Planung und Organisation der Leitlinienentwicklungen“ unter Leitung von Frau Dr. med. Monika Nothacker und Frau Dr. Susanne Blödt teil. Die Leitlinienentwicklung einschließlich Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege der Leitliniengruppe richtete sich nach den in diesem Seminar präsentierten Richtlinien.

Die Evidenzaufbereitung orientiert sich am systematischen Review „Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews“ von Mitra et al. (2023) durch Frau Franziska Spalthoff.

3. Epidemiologie

Ein offener Ductus arteriosus (DA) stellt in den ersten 3 Lebenstagen bei gesunden Neugeborenen eine noch physiologische Shuntverbindung zwischen der Aorta und der Pulmonalarterie dar [36]. Der postnatale Verschluss des DA wird durch Sauerstoff und vasoaktive Faktoren reguliert, wobei die Reaktion des Ductus vom Reifealter abhängig ist. Beim gesunden, reifen Neugeborenen verschließt sich der DA funktionell innerhalb der ersten 24-72 Lebensstunden.

Beim Frühgeborenen - je unreifer, desto häufiger - verschließt sich der Ductus oft nicht innerhalb der ersten 3 Lebenstage [37]. Der Verschluss tritt seltener bei Neugeborenen auf, die ein Atemnotsyndrom des Frühgeborenen haben und keine antenatalen Kortikosteroide erhalten haben [38].

Das Fehlen eines spontanen Verschlusses des DA nach der Geburt wird als persistierender Ductus arteriosus (PDA) bezeichnet. Es gibt keine allgemeingültige Definition, in welchem postnatalen Alter der noch offene DA als „persistierend“ definiert wird. Der PDA ist in erster Linie ein Problem der Frühgeburtlichkeit, da der Ductus bis zum Alter von 7 Tagen bei bis zu 64 % der Neugeborenen in den Schwangerschaftswochen 27 bis 28 und bei 87 % der Neugeborenen in der Schwangerschaftswoche 24 offen bleibt.

Die Inzidenz eines nach dem 3. Lebenstag (im Alter von 72 Stunden) noch offenen DA liegt bei Frühgeborenen < 1500 g Geburtsgewicht bei 30 % [39, 40] und bei Frühgeborenen < 1000 g bei 50-70 % [1, 41-43]. Bei circa 1/3 der Frühgeborenen < 1000 g wird 2-6 Tage postnatal ein dauerhafter spontaner Ductusverschluss beobachtet und bei der Mehrzahl der Frühgeborenen < 1500 g während des ersten Lebensjahres [44, 45].

In den neueren Studien werden in der Regel Kinder < 28 SSW [8] bzw. < 29 SSW [7] untersucht. Dennoch sind gelegentlich auch reifere Frühgeborene von einem hsPDA betroffen. Bei der Behandlung dieser Kinder muss jedoch berücksichtigt werden, dass die publizierten Studien sich weit überwiegend auf sehr unreife Frühgeborene beziehen.

4. Pathophysiologie

Pränatal wird der Blutfluss zum größten Teil über den DA unter Umgehung des Lungengefäßbettes von rechts (Pulmonalarterie) nach links (Aorta) geleitet. Postnatal sinkt der Widerstand im pulmonalen Kreislauf, sodass sich über den offenen DA ein Links-Rechts-Shunt entwickelt. Die Abkürzung „PDA“ steht im englischen für „patent ductus arteriosus“ und wird – sprachlich ungenau – im Deutschen oft als „persistierender Ductus arteriosus“ bezeichnet.

Der mit einem Rückfluss aus der Aorta einhergehende Links-Rechts-Shunt über einen PDA kann folgende hämodynamische Auswirkungen haben:

- pulmonale Rezirkulation mit Hyperämie des Lungengefäßsystems
- diastolische Minderperfusion der vom Systemkreislauf versorgten Organe
- kardiale Belastung durch Zunahme des linksventrikulären Schlagvolumens mit Größenzunahme von linkem Vorhof und linker Herzkammer

Möglicherweise entwickeln reifere Frühgeborene (> 30 SSW oder > 1500 g Geburtsgewicht) heutzutage seltener eine schwere Symptomatik bei einem PDA. Hierfür könnten die Fortschritte bei den Beatmungsstrategien, die pränatale Lungenreife durch Kortikosteroidtherapie und die Anwendung von exogenem Surfactant sowie die zunehmende Bereitschaft, auf den spontanen Verschluss des DA zu warten, verantwortlich sein. Das PDA-Management konzentriert sich auf den hämodynamisch signifikanten PDA (hsPDA, synonym mit hämodynamisch relevanter PDA).

5. Folgeerkrankungen

Sehr kleine Frühgeborene haben eine hohe Kurz- und Langzeitmorbidity und -mortality. Der isolierte Einfluss eines PDA auf Folgeerkrankungen ist daher schwer zu messen. Die hämodynamischen Auswirkungen eines PDA wurden mit verschiedenen Folgeerkrankungen kleiner Frühgeborener wie der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), Lungenblutung, nekrotisierenden Enterokolitis (NEC), Hirnblutung und periventrikulären Leukomalazie in einen kausalen Zusammenhang gebracht, ohne dass es hierfür eine beweisende Datenlage gibt. Erkrankungen der unterschiedlichen Organsysteme können sich gegenseitig beeinflussen, so kann beispielsweise ein Lungenversagen mit Hypoxämie den Verschluss des DA verzögern oder rückgängig machen. Aus der Assoziation des PDA mit einer erhöhten Mortalität kann nicht auf einen direkten kausalen Zusammenhang geschlossen werden [8].

6. Diagnostische Kriterien

Es gibt keine einheitliche Definition, welche Kriterien zur Einschätzung der hämodynamischen Signifikanz eines PDA herangezogen werden sollen oder was man dabei unter einer „beeinträchtigten Kreislauf- und/oder Lungenfunktion“ zu verstehen hat [46]. Deshalb wird fallweise vom Vorliegen eines hsPDA ausgegangen, wenn klinische Zeichen eines hsPDA vorliegen (Kapitel 6.1) und echokardiografische Befunde einen bestimmten Schweregrad erlangt oder überschritten haben [47] oder wenn der Links-Rechts-Shunt über den Ductus so ausgeprägt ist, dass man klinisch davon ausgeht, dass die Kreislauf- und/oder Lungenfunktion dadurch beeinträchtigt ist [48].

6.1 Klinische Kriterien

Die klinischen Symptome des PDA werden maßgeblich von der Größe des Shuntvolumens beeinflusst, das vom Durchmesser des PDA und von der Differenz zwischen dem pulmonalen und systemischen Widerstand abhängt.

Die typischen Symptome eines hsPDA ergeben sich aus der pulmonalen Rezirkulation mit Hyperämie des Lungengefäßsystems, der verminderten diastolischen Perfusion im Systemkreislauf und der Linksherz-Belastung durch vermehrtes Minutenvolumen. Während der Betreuung von Frühgeborenen sollte deshalb auf folgende klinische Symptome als mögliche Anzeichen eines hsPDA geachtet werden [46]:

- Atemstörung/ maschinelle Beatmung, insbesondere Diffusionsstörung
- Lungenödem, ggf. blutiges Absaugsekret infolge von Stauungsblutungen; Lungenblutung möglich
- Herzgeräusch
- Erhöhte Blutdruckamplitude durch Verlust der Windkesselfunktion der Aorta ascendens. Hyperaktives Präcordium, Handinnenflächenpulse, Kapillarpuls
- Arterielle Hypotension
- Akutes Nierenversagen aufgrund verminderter diastolischer Nierenperfusion
- Azidose
- Nahrungsunverträglichkeit aufgrund verminderter diastolischer Durchblutung des Splanchnikusgebietes

Hinweis: Es gibt kein validiertes und allgemein akzeptiertes Scoring-System, mit dem der klinische Schweregrad des PDA quantifiziert werden könnte, zumal sich die Hämodynamik innerhalb kurzer Zeit (z.B. Ruhe, Unruhe, Desaturation) ändern kann [46].

6.2 Radiologische Kriterien

Typische radiologische Befunde beim hsPDA sind:

- Links-betonte Kardiomegalie
- Prominente Lungengefäße
- Milchglasartige Verschattung der Lunge als Ausdruck des Lungenödems

Die radiologischen Zeichen eines hsPDA sind unspezifisch und können auch durch andere Mechanismen verursacht werden. Daher stellt der PDA keine Indikation für eine Röntgenuntersuchung dar.

6.3 Echokardiografie

Die Echokardiografie ist die Standardmethode zur Darstellung des DA [1, 3]. In einem Konsensuspapier der DGPK und der GNPI wurden Empfehlungen zur funktionellen Echokardiografie in der Neonatologie veröffentlicht [49]¹. Wir möchten noch einmal explizit darauf hinweisen, dass zur Sicherheit der Patient*innen vor einem medikamentösen, interventionellen oder operativen Duktusverschluss eine echokardiografische Untersuchung durch eine Kinderkardiologin oder einen Kinderkardiologen mit abgeschlossener kinder-kardiologischer Ausbildung durchgeführt werden muss.

Die Vorteile der Echokardiografie sind die breite und einfache Verfügbarkeit, die Wiederholbarkeit und die Durchführung am Inkubator auf der Intensivstation. Im Sinne des *minimal handling* sollte dennoch die Indikation zur Echokardiografie in jedem Fall geprüft werden, da sie mit taktiler und auditiver Stimulation, Auskühlung und bakterieller Kontamination einhergehen kann.

Es gibt keine allgemein gültige und international anerkannte Definition dafür, was einen hsPDA ausmacht [50, 51]. Eine echokardiografische Darstellung stellt immer eine Momentaufnahme dar und manchmal helfen serielle Untersuchungen, die hämodynamische Situation besser einzuschätzen [52-54]. Es gibt keinen einzelnen Messwert, der allein für die Einschätzung der hämodynamischen Bedeutung eines DA herangezogen werden kann [55]. Vielmehr werden für die Beurteilung der Hämodynamik und die Indikation zur Intervention die klinische Situation und meist mehrere echokardiografische Parameter berücksichtigt [1, 45, 56, 57].

Die physiologischen Anpassungsmechanismen nach der Geburt sorgen auch beim Frühgeborenen dafür, dass es über den DA zu einem Links-Rechts-Shunt des Blutflusses und damit zu einer vermehrten pulmonalen Durchblutung und, über ein systemarterielles Steal-Phänomen, zu einer Minderperfusion im Systemkreislauf kommen kann [1]. In Abhängigkeit vom Ausmaß des Links-Rechts-Shunts kann die Funktion der Lunge und anderer Organsysteme kurzfristig und langfristig beeinträchtigt werden [47, 48, 58, 59].

¹ Zitat aus dem Konsensuspapier der DGPK und der GNPI von Herberg et al. [49]:

„Definition: [...] Die funktionelle Echokardiografie ist eine orientierende Untersuchung des Herzens und der Gefäße durch einen Arzt ohne kinder-kardiologische Weiterbildung, die die Kriterien einer vollständigen standardisierten Echokardiografie nicht erfüllt. Bei Verdacht auf einen Herzfehler oder Anomalien der herznahen Gefäße muss eine echokardiografische Untersuchung durch einen Kinderkardiologen zeitnah durchgeführt werden. Eine funktionelle Echokardiografie ist in diesem Fall nicht ausreichend.

Indikation: Die funktionelle Echokardiografie kann zur Beurteilung u.a. eingesetzt werden:

- der Herzfunktion, des Volumenstatus,
- des Nachweises und der Relevanz eines PDA bei Frühgeborenen,
- einer pulmonalen Hypertension,
- einer abnormen kardiovaskulären Adaptation,
- eines Perikardergusses.

Vor operativem Verschluss eines PDA sollte immer eine kinder-kardiologisch durchgeführte Echokardiografie erfolgen. [...]“

Hinweis: Es ist unklar, ob ein Echokardiografie-Screening bei Frühgeborenen ohne klinische Anzeichen eines Herzfehlers oder eines hsPDA Vorteile bietet. Es ist ebenfalls unklar, wann bei klinischen Anzeichen eines hsPDA der optimale Zeitpunkt für die erste Echokardiografie und für Folgeuntersuchungen ist [60, 61].

Wenn eine initiale Echokardiografie durchgeführt wird, sollten damit:

1. strukturelle, insbesondere ductusabhängige, kardiovaskuläre Erkrankungen ausgeschlossen werden,
2. die Größe und Funktion beider Ventrikel bestimmt werden und
3. die physiologische Umstellung und Anpassung des fetalen Kreislaufes an den postnatalen Kreislauf überprüft werden, d.h. Ausschluss einer persistierenden pulmonalen Hypertension und einer persistierenden fetalen Zirkulation [1, 56].

Für die echokardiografische Evaluation eines PDA beim Frühgeborenen und die Bestimmung der hämodynamischen Bedeutung sollten die drei oben skizzierten Themen durch folgenden Untersuchungsablauf systematisch adressiert werden:

- Charakteristik des DA:
 - Durchmesser
 - Shuntrichtung
 - Doppler-Flussprofil
- Pulmonale Überflutung:
 - Vergrößerung der linksseitigen Strukturen (linker Vorhof (LA), enddiastolischer Innendurchmesser des linken Ventrikels (LVIDd), Ratio linker Vorhof/Aorta (LA/Ao-Ratio))
- Systemische Minderversorgung:
 - Doppler-Flussprofil in der postductalen Aorta
 - und/oder Doppler-Flussprofil in peripheren Arterien (z.B. Truncus coeliacus, A. mesenterica superior (AMS), Nierenarterien, A. cerebri anterior (ACA), A. cerebri media (ACM) oder V. cava superior (VCS))

Ductusdurchmesser:

Als Standardebene für die Darstellung des DA und Messung des Durchmessers gilt eine hohe parasternale kurze Achse (sog. Ductusblick). Der Durchmesser des DA wird an der engsten Stelle im B-Bild gemessen, meistens entspricht dies der Einmündung in die Lungenarterie. Eine Messung der Breite des Farbdoppler-Flusses als Durchmesser des DA sollte vermieden werden. Oft führt dies zur Überschätzung des Durchmessers [1, 56].

In der täglichen Routine hat sich der DA-Durchmesser als Parameter zur hämodynamischen Einschätzung etabliert. Auch eine Graduierung in klein ($< 1,5$ mm), mittel (1,51 – 2 mm) und groß (> 2 mm) wird verwendet [1]. In Abhängigkeit vom Gestationsalter wird auch vorgeschlagen, dass ein hsPDA bei Kindern ≤ 26 SSW ab einem Durchmesser von $\geq 1,5$ mm und bei Kindern zwischen 26+0 und 31+0 SSW ab einem Durchmesser von $\geq 2,0$ mm wahrscheinlicher ist [46].

Problematisch an der Messung des DA-Durchmessers ist, dass das Gestationsalter, das chronologische Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie Körpergröße und Gewicht bzw. Körperoberfläche (KOF) nicht ausreichend berücksichtigt werden [57].

Shuntrichtung:

Die Shuntrichtung ist abhängig vom systemischen und pulmonalen Druck und Gefäßwiderstand. Am einfachsten sieht man die Richtung des Blutflusses mit dem farbcodierten Doppler und/oder gepulsten Doppler. Je nachdem, welcher Druck und Widerstand überwiegt, ist ein Links-Rechts-Shunt, ein Rechts-Links-Shunt oder ein

bidirektionaler Shunt über den DA nachweisbar. Besteht über den DA ein Rechts-Links-Shunt, kann es eventuell schwierig sein, eine eindeutige Unterscheidung von der linken Pulmonalarterie (LPA) zum DA zu gewährleisten.

Blutflussgeschwindigkeit:

Mit Einsatz des PW- oder CW-Dopplers lässt sich die Blutflussgeschwindigkeit und das Flussprofil über den DA messen und darstellen. Ein großer, nicht drucktrennender PDA zeigt ein pulsatile Strömungsprofil mit einer niedrigen maximalen systolischen Flussgeschwindigkeit und einer hohen Geschwindigkeitsamplitude zwischen maximaler systolischer und enddiastolischer Flussgeschwindigkeit. Dagegen hat ein restriktiver DA eine hohe maximale systolische Flussgeschwindigkeit, aber eine niedrige Geschwindigkeitsamplitude zwischen maximaler systolischer und enddiastolischer Flussgeschwindigkeit. Als cut-off gilt ein Verhältnis von maximaler systolischer und enddiastolischer Geschwindigkeit mit einem Wert von 2. Darüber spricht man von einem pulsatilem Flussprofil, darunter von einem restriktiven Flussprofil [1, 48].

Der Blutfluss in der LPA ist bei hohem diastolischen Blutfluss ebenfalls beschleunigt und kann ein Hinweis für die hämodynamische Bedeutung des DA sein [62].

Pulmonale Hyperperfusion:

Ein ausgeprägter Links-Rechts-Shunt über den DA führt zu einer Überflutung der Lungengefäße mit entsprechenden Folgen, die echokardiografisch nachweisbar sein können. Dazu gehören:

- Vergrößerung der Lungengefäße.
- Vergrößerung der beiden linksseitigen Herzhöhlen (linker Vorhof (LA), linker Ventrikel (LV)) mit erhöhter Ratio von LA zur Aorta (LA/Ao-Ratio). Eine LA/Ao-Ratio über 1,4 gilt als ein wichtiges Kriterium für einen PDA mit signifikanter Volumenbelastung des linken Herzens [62-65]. Konsekutiv vergrößert sich auch der LV, messbar am enddiastolischen Durchmesser (LVIDd) oder am Ventrikelvolumen. Bei einem Wert bezogen auf die Körperoberfläche ausgedrückt als Z-Score über 2 gilt der linke Ventrikel als volumenüberladen [66, 67].

Das Erstellen einheitlicher Übersichten zum Ablesen des Z-Scores ist komplex, da sowohl valide Vergleichsdaten vorliegen müssen als auch Faktoren wie Messmethoden und spezifische Normalwerte (z.B. nach Körperoberfläche oder Alter) [68, 69] berücksichtigt werden müssen. Der Z-Score-Rechner der „Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database“ [70] ist weit verbreitet und ermöglicht die Berechnung des Z-Scores. Zur Nutzung des Rechners unter <https://www.rchsd.org/zscore/> müssen Angaben zu Körpergröße, Gewicht, Alter, Geschlecht und dem angewandten bildgebenden Verfahren (Echokardiografie) gemacht werden. Nach Auswahl einer Referenz, standardmäßig basierend auf den Daten von Lopez et al. [69] (PHN Echocardiographic Z Scores (Lopez et al., Circ CV Img 2017)), kann der LVIDd (LV End Diastolic Diameter) als „specific area of interest“ eingegeben werden, um den errechneten Z-Score zu erhalten. Der LVIDd soll in der parasternalen langen Achse (PLAX) in der Diastole von der septalen Endokardoberfläche bis zur Endokardoberfläche der hinteren Wand gemessen werden, direkt unterhalb des Mitralklappenannulus.

Die Vergrößerung des LA als Ausdruck der vermehrten pulmonalen Durchblutung kann verfälscht sein. Bei Vorliegen eines Vorhofseptumdefektes oder eines größeren gedehnten Foramen ovale führt der atriale Links-Rechts-Shunt zur Volumenentladung des LA und Belastung des RA [54]. Schwierigkeiten kann die Messung des LA machen, wenn sich die Lungenvenen durch den hohen Durchfluss ebenfalls vergrößern und die exakte Abgrenzung der Grenze des LA nicht mehr gelingt.

Systemische Minderperfusion:

Neben der pulmonalen Überflutung und den dafür beschriebenen echokardiografischen Veränderungen kann auch eine Minderperfusion im systemischen Kreislauf beobachtet werden. Offensichtlich wird das bei der Doppleruntersuchung während der Diastole. Es kann beobachtet werden, dass der Blutfluss diastolisch antegrad, d.h. in die gleiche Richtung fließt wie systolisch, diastolisch gegen Null geht oder sogar diastolisch retrograd gerichtet ist.

- Der systolische und diastolische Blutfluss lässt sich in der deszendierenden Aorta darstellen. Aus einem suprasternalen sagittalen Blick wird die Aorta descendens dargestellt und ein Doppler-Flussprofil distal der Ductusampulle erfasst.
- Weitere mögliche periphere Arterien sind die Arteria cerebri anterior (ACA) durch die offene große Fontanelle, der Truncus coeliacus und die Arteria mesenterica superior (AMS) aus einem abdominalen sagittalen Schnitt entlang der Aorta abdominalis oder die Nierenarterien aus seitlichen abdominalen Schallpositionen.

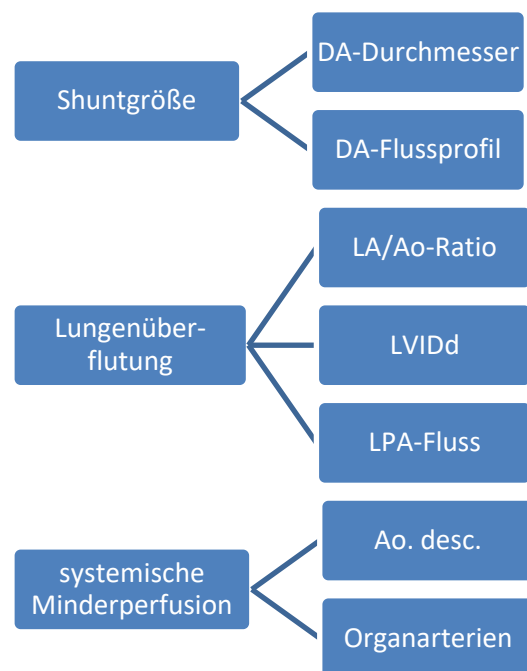
Manche Autoren haben versucht, das Ausmaß der systemischen Minderperfusion zu quantifizieren und mit anderen hämodynamischen Veränderungen eines PDA zu korrelieren. Retrograder Fluss in der Aorta descendens zusammen mit einem PDA-Durchmesser über 1,5 mm konnte als hsPDA klassifiziert werden [5]. Andere Autoren konnten bei Frühgeborenen unter 30 SSW innerhalb der ersten 7 Lebenstage einen retrograden Fluss jedoch nur bei sehr großem Links-Rechts-Shunt nachweisen. Dagegen konnte in den arteriellen Gefäßen verschiedener Organsysteme häufiger ein diastolisch retrograder Blutfluss festgestellt werden. Die Autoren halten deshalb die Darstellung der arteriellen Flussprofile verschiedener Organsysteme für geeigneter, um systemische Minderperfusion nachzuweisen [52].

Eine Verlaufsuntersuchung des hsPDA (bei bereits ausgeschlossenem Vitium usw.) darf fokussiert erfolgen, z.B. isolierte Darstellung von Ductusweite, -Flow und LA/Ao-Quotient.

	Empfehlungen	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
1	Die Echokardiografie ist die Methode der Wahl, um bettseitig einen PDA zu diagnostizieren und soll bei klinischem Verdacht auf einen hsPDA durchgeführt werden.	1	↑↑	[1-3]	100%
2	Wenn eine initiale Echokardiografie durchgeführt wird, sollen strukturelle Fehlbildungen, insbesondere ductusabhängige Vitien, ausgeschlossen werden, die Funktion beider Ventrikel dargestellt werden und die physiologische Umstellung vom fetalen zum neonatalen Kreislauf beurteilt werden.	1	↑↑	[1-3]	100%
3	Die echokardiografische Beurteilung eines PDA sollte auf einer Neugeborenen-Intensivstation zu jeder Zeit möglich sein, um z.B. eine	5	↑	[4]	100%

	pulmonale Hypertension mit Shuntumkehr über den PDA darzustellen.				
4	Bei hämodynamischer Instabilität kann eine fokussierte Verlaufsuntersuchung ausreichend sein.	5	↔	--	100%
5	Zur echokardiografischen Beurteilung sollten folgende Parameter erhoben werden: Ductusdurchmesser, Shuntrichtung, Blutflussgeschwindigkeit, Größe des LA und LV, LA/Ao-Ratio, LV-Funktion, Dopplerfluss in der postductalen Aorta und/oder in Gefäßen der systemischen Zirkulation (z.B. Truncus coeliacus, A. mesenterica superior; Nierenarterien; A. cerebri anterior, A. cerebri media).	5	↑	[1, 3, 5]	100%

429



430
431

432 **Abbildung 1.** Echokardiografische Parameter, die hinweisend für einen hämodynamisch
433 signifikanten PDA sein können und bei sehr unreifen Frühgeborenen regelmäßig untersucht
434 werden sollten [modifiziert nach [46]].

435 DA = Ductus arteriosus, LA/Ao-Ratio = Größenverhältnis des linken Vorhofes zur Aorta, LVIDd
436 = enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels im M-Mode, LPA = linke
437 Pulmonalarterie, Ao. = Aorta, desc. = descendens.

438

6.4 Biochemische Marker

Das natriuretische Peptid vom B-Typ (BNP) und das inaktive N-terminale proBNP sowie Troponin T wurden in einigen Studien als hilfreiche Biomarker bei der Diagnostik und Behandlung eines hsPDA vorgeschlagen. Ein Review der Literatur ergab jedoch, dass die Sensitivität und Spezifität dieser Tests in verschiedenen Populationen und Standorten erheblich variieren [6]. Die große Variabilität in der diagnostischen Sicherheit von BNP und NT-proBNP bei der Diagnose eines hsPDA wird von der Art des Assays, von den verwendeten Schwellenwerten, aber sehr wesentlich auch von individuellen Faktoren (Gestationsalter und chronologisches Alter) verursacht.

Um die starke Altersabhängigkeit des NT-proBNP-Wertes bei Kindern zu berücksichtigen, führten Palm et al. den zlog-Wert von NT-proBNP ein. Dieser stellt einen altersunabhängigen Marker dar, der speziell für die Prognose schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern entwickelt wurde. In einer Studie mit 910 Kindern mit angeborenen Herzfehlern (u.a. PDA) zeigte sich, dass besonders hohe zlog-proBNP-Werte (> 3,0) am stärksten mit dem Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen assoziiert waren. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der zlog-Wert eine verbesserte Vorhersagekraft im Vergleich zu absoluten NT-proBNP-Werten bieten könnte und daher auch in der Diagnostik eines hsPDA bei Frühgeborenen und Neugeborenen hilfreich sein könnte [71, 72].

Zur Berechnung des alters- und geschlechtsunabhängigen zlog-proBNP-Wertes für Personen im Alter von 0-18 Jahren wurde ein Online-Rechner veröffentlicht: <https://www.deutsches-herzzentrum-muenchen.de/research/arbeitsgemeinschaft-biomarker-bei-kinder-und-jugendlichen-mit-angeborenen-herzfehlern/> [73].

Im Rahmen einer Niereninsuffizienz werden aufgrund des verminderten Abbaus erhöhte BNP- und NT-proBNP-Werte gemessen. Die Anpassung der BNP- und NT-proBNP-Werte an die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde nur für Erwachsene [74], nicht jedoch für Neugeborene und Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht.

Die Art des Assays und die Grenzwerte für eine Therapieeinleitung oder zum Therapiemonitoring sollten lokal validiert werden [6].

	Empfehlungen	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
6	Biochemische Marker (BNP, NT-proBNP, zlog-proBNP) können bestimmt werden, um das Ausmaß der Herzinsuffizienz bei hsPDA einzuschätzen.	1	↔	[6]	100%
7	In Kliniken, die biochemische Marker (BNP, NT-proBNP, zlog-proBNP) bei Diagnostik und Therapiesteuerung des PDA einsetzen, sollten standort-spezifische Leitlinien festgelegt werden, da es keine validierten allgemeingültigen Referenzwerte gibt.	4	↑	[6]	100%

6.5 Kriterien für einen hsPDA

Hinweis: Es gibt keine einheitliche Definition, mit der ein nicht hämodynamisch signifikanter PDA von einem hsPDA unterschieden werden kann.

Im klinischen Alltag ist es jedoch notwendig, die hämodynamischen Auswirkungen eines PDA einzuschätzen, um das therapeutische Vorgehen festzulegen.

Folgende Kriterien sprechen für die mögliche hämodynamische Signifikanz eines PDA (=hsPDA) [46]:

Klinische Untersuchung:

- Lunge (zunehmende) Ateminsuffizienz, (hämorrhagisches) Lungenödem
- Herz-Kreislauf-System Arterielle Hypotension, erhöhte Blutdruckamplitude
- Gastrointestinal Nahrungsunverträglichkeit
- Niere Akutes Nierenversagen

Es wurden zahlreiche weitere Kriterien vorgeschlagen, die für einen hsPDA sprechen können. Zum Beispiel haben Philips et al. [38] eine auf Expertenmeinung basierende Übersichtstabelle (Tab. 2) publiziert, in der sie klinische Befunde, die auf einen großen und hämodynamisch signifikanten PDA bei Frühgeborenen hindeuten, zusammenfassen. Diese Befunde sollten in Verbindung mit echokardiografischen Befunden bewertet werden. Die Bestimmung, ob ein PDA hämodynamisch signifikant ist, basiert typischerweise nicht auf einem isolierten Messwert, sondern auf einer Kombination mehrerer Befunde [38].

Kriterium	Messwert	Grenzen
Klinik	Bedarf an Atemunterstützung	MAP $\geq$ 8 cm H ₂ O und/oder FiO ₂ > 0,4
	Lungenblutung	
	Hohe Blutdruckamplitude	RR diast. < 50 % des RR syst. oder über 25 mmHg Unterschied zwischen systolischem und diastolischem RR
	Niedriger Blutdruck	Notwendigkeit der medikamentösen Blutdruckerhöhung
	Hypoperfusion	Oligurie (Diurese < 1 ml/kg/h) oder ANV (Kreatinin > 1,2 mg/dl) Metabolische Azidose ohne andere Ursache
Röntgen	Thorax-Röntgenbild	Kardiomegalie Lungenödem
Direkte Einschätzung des PDA im Echo		
Größe	Durchmesser des PDA	Klein: $\leq$ 1,5 mm Mittel: > 1,5 mm bis $\leq$ 2 mm Groß: > 2 mm
	Verhältnis des Durchmessers PDA zu LPA (PDA/LPA)	Klein: < 0,5 Mittel: $\geq$ 0,5 bis < 1 Groß: $\geq$ 1

	Durchmesser des PDA indiziert zum Körpergewicht	> 1,4 mm/kg
	LA-Vergrößerung ohne andere Ursache	
	LV-Vergrößerung ohne andere Ursache	
Doppler-Flussprofil	Verhältnis von enddiastolischer zu maximaler systolischer Flussgeschwindigkeit über den PDA	< 0,5
	Flussgeschwindigkeit durch den PDA	< 2 m/s
	Mittlerer Druckgradient über den PDA	≤ 8 mmHg
Messungen als stellvertretender Wert für das Shuntvolumen		
Vermehrte Lungendurchblutung	Verhältnis der Durchmesser von linkem Vorhof und Aortenwurzel (LA/Ao)	≥ 1,5
	Ratio von enddiastolischem Durchmesser des linken Ventrikels und Aortenwurzel bei der Messung im M-Mode	≥ 2,1
	Ratio von früh- und spätdiastolischem Einstrom über die Mitralklappe	> 1
	Linksventrikuläre isovolumetrische Relaxationszeit	< 35 ms
	Linksventrikuläres Schlagvolumen	> 314 ml/min/kg
	Mittlere antegrade Flussgeschwindigkeit	> 42 cm/s
	Enddiastolische antegrade Flussgeschwindigkeit in der LPA	> 20 cm/s
Verminderte Durchblutung im großen Kreislauf	Diastolischer Fluss in Arterien des großen Kreislaufs (AOD, TC, AMS, ACA)	Gering: antegrader diastolischer Fluss Moderat: kein diastolischer Blutfluss Schwer: retrograder diastolischer Fluss
	Ratio von linksventrikulärem Auswurf zu Fluss in der SVC	≥ 4

Tabelle 2: Klinische und echokardiografische Parameter sowie vorgeschlagene Grenzwerte, die zur Bestimmung des Links-Rechts-Shunts bei offenem Ductus arteriosus bei Frühgeborenen verwendet wurden [adaptiert nach [5, 38]].

ACA = Arteria cerebri anterior, AMS = Arteria mesenterica superior, ANV = akutes Nierenversagen, AOD = Aorta descendens, diast. = diastolisch, FiO₂ = Anteil von Sauerstoff in der Einatemungsluft, LA = linker Vorhof, LPA = linke Lungenarterie, LV = linker Ventrikel, MAP = mittlerer Atemwegsdruck, ml = Milliliter, min = Minute, PDA = offener Ductus arteriosus; RR = Blutdruck, SVC = obere Hohlvene, syst. = systolisch, TC = Truncus coeliacus; mm = Millimeter, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, s = Sekunde, kg = Kilogramm Körpergewicht.

7. Therapeutische Interventionen

Obwohl der PDA einer der häufigsten medizinischen Befunde bei Frühgeborenen ist, sind viele Fragen zum optimalen Management offen. Prinzipiell kommen abwartendes Vorgehen, medikamentöser, chirurgischer und interventioneller Ductusverschluss in Frage. Darüber hinaus wurden Studien zur medikamentösen Prophylaxe des PDA durchgeführt.

Wenn der PDA nicht die Kriterien eines hämodynamisch signifikanten PDA erfüllt, wird ein abwartendes Vorgehen empfohlen (siehe Kapitel „Diagnostische Kriterien“). Allerdings gibt es keine allgemein anerkannte Definition eines hsPDA. In der Annahme, dass ein Ductusverschluss in jedem Fall von Vorteil ist, war in den meisten bisherigen Studien zur Ductustherapie auch jeweils der Kontrollgruppe die Möglichkeit eines Ductusverschlusses als Rescue-Therapie zugänglich. Daher liegen nur wenige Vergleichsdaten einer unbehandelten Kontrollgruppe vor. Eine Ausnahme bildet der BeNeDuctus-Trial [8] (s.u.), bei dem eine Rescue-Therapie ausschließlich unter bestimmten Bedingungen durchgeführt wurde.

In zwei großen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studien (BeNeDuctus-Trial, Baby-OSCAR-Trial) wurde das kurzzeitige Ergebnis (korrigiertes Alter von 36 SSW) des medikamentösen Ductusverschlusses mit Ibuprofen untersucht [7, 8]. Beide Studien kommen zum Schluss, dass ein medikamentöser Ductusverschluss keinen Vorteil gegenüber dem expektativen Vorgehen bzw. Plazebo hat.

Im BeNeDuctus-Trial [8] wurden 273 Frühgeborene < 28 SSW mit einem PDA-Durchmesser von > 1,5 mm und einem Links-Rechts-Shunt für ein expektatives Vorgehen oder für eine frühe Ibuprofengabe (< 72 Lebensstunden) randomisiert. Es handelte sich um eine Nichtunterlegenheitsstudie mit dem kombinierten primären Outcome aus NEC (II oder höher), moderater bis schwerer BPD oder Tod bis zum Alter von korrigiert 36 SSW. Das expektative Vorgehen war gegenüber der Ibuprofen-Gabe nicht unterlegen. Die Häufigkeiten von NEC IIa und höher bzw. Tod unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen, wohingegen die BPD in der Gruppe mit expektativem Vorgehen seltener auftrat (33,3 % gegenüber 50,9 % der Studienpatient*innen) (Tab. 3). Das kombinierte Outcome unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Eine medikamentöse Open-Label Rescue-Therapie war unter vordefinierten Bedingungen per Protokoll vorgesehen, wurde aber insgesamt nur bei einer/m Patient*in der expektativen Gruppe durchgeführt. Daher ist die Studie im Gegensatz zu vorherigen Studien weniger durch Protokollbrüche beeinflusst.

	Expektativ n (%)	Ibuprofen n (%)	Absolute Risikodifferenz (%); 95% KI (%)	RR; 95 % KI
NEC IIa oder höher	24/136 (17,6 %)	21/137 (15,3 %)	2,3; -6,5 bis 11,1	1,15; 0,67 bis 1,97
BPD moderat oder schwer	39/136 (33,3 %)	57/137 (50,9 %)	-17,6; -30,2 bis -5,0	0,66; 0,48 bis 0,90
Tod	19/136 (14,0 %)	25/137 (18,2 %)	-4,3; -13,0 bis 4,4	0,77; 0,44 bis 1,32

Tabelle 3. Ergebnisse des BeNeDuctus-Trials (Intention-to-Treat-Analyse) (modifiziert nach [8]).

Absolute Risikodifferenz: engl. *absolute risk difference*; RR: Relatives Risiko (engl. *risk ratio*); KI: Konfidenzintervall; NEC: Nekrotisierende Enterokolitis; BPD: Bronchopulmonale Dysplasie.

Im multizentrischen, randomisierten, doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Baby-OSCAR-Trial [7] wurden 653 Frühgeborene zwischen 23+0 und 28+6 SSW mit einem PDA-Durchmesser $\geq 1,5$ mm mit pulsatilem Links-Rechts-Shunt mit früher Ibuprofen-Therapie (< 72 Lebensstunden) oder Plazebo behandelt. Primäres kombiniertes Outcome waren Tod oder moderate oder schwere BPD im Alter von korrigiert 36 SSW. 63,5 % der Plazebo-Gruppe und 69,2 % der Ibuprofen-Gruppe erfüllten die Kriterien des primären kombinierten Outcomes (moderate oder schwere BPD oder Tod) ($p=0,10$; Tab. 4). Die Autoren schlussfolgern, dass die Ibuprofentherapie des PDA keinen positiven Effekt gegenüber Plazebo hatte.

	Plazebo n (%)	Ibuprofen n (%)	Korrigiertes RR; 95 % KI
BPD moderat oder schwer	169/285 (59,3 %)	176/274 (64,2 %)	1,09; 0,96 bis 1,23
Tod	33/321 (10,3 %)	44/323 (13,6 %)	1,32; 0,92 bis 1,90
Kombiniertes Outcome BPD moderat oder schwer oder Tod	202/318 (63,5 %)	220/318 (69,2 %)	1,09; 0,98 bis 1,20; p=0,10
NEC IIa oder höher	41/322 (12,7 %)	41/321 (12,7 %)	1,01 (0,67 bis 1,51)

Tabelle 4. Ergebnisse des Baby-OSCAR-Trial (modifiziert nach [7]).

Korrigiertes RR: Korrigiertes relatives Risiko (engl. *adjusted risk ratio*); KI: Konfidenzintervall; BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; NEC: Nekrotisierende Enterokolitis.

Die beiden Studien haben vergleichbare Limitationen: Die Definition eines PDA erfolgte nur anhand des Durchmessers > 1,5 mm und des vorhandenen Links-Rechts-Shunts ohne Berücksichtigung weiterer klinischer oder hämodynamischer Parameter. Zudem werden in den Studien Kinder mit sehr unterschiedlichem Risikoprofil zusammengeführt, sodass nicht sicher ist, inwieweit die Ergebnisse uneingeschränkt z.B. auf extrem unreife Hochrisikokinder übertragbar sind. Subgruppenanalysen sind aufgrund der begrenzten Fallzahl nicht aussagekräftig. In beiden Studienkollektiven erhielten etwa 25 % der Kinder in der Plazebo-Gruppe pharmakologische Wirkstoffe mit potenzieller Wirkung auf den Ductusverschluss – im BeNeDuctus-Trial zur Analgesie und im Baby-OSCAR-Trial als Open-Label-Therapie [7, 8]. Dies könnte sich auch auf den Ductusverschluss ausgewirkt haben. In den Studien wird das Kurzzeitoutcome im korrigierten Alter von 36 SSW untersucht. Langzeit- Nachuntersuchungen stehen aus.

Hinweis: Es gibt keine Studien, die belegen, dass der medikamentöse Verschluss eines PDA mit einem Durchmesser von $\geq 1,5$ mm gegenüber dem expektativen Vorgehen Vorteile bietet.

Eine bereits vor den beiden oben genannten Studien [7, 8] durchgeführte Metaanalyse von 14 randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 910 Frühgeborenen ergab, dass weder der sehr frühe Ductusverschluss (innerhalb der ersten 72 Lebensstunden) noch der frühe Ductusverschluss (innerhalb der ersten 7 Lebenstage) einen positiven Einfluss auf die Entwicklung einer BPD, einer höhergradigen Hirnblutung oder einer NEC hat (niedrige bis moderate Qualität der Evidenz). Auch die Mortalität wurde durch sehr frühen oder frühen PDA-Verschluss nicht gesenkt [75].

Die Verringerung der Rate schwerer Hirnblutungen durch Indometacin ist als direkte Folge der Hemmung der lokalen Prostaglandinsynthese in der germinalen Matrix zu sehen [76]. Ein sehr früher Versuch des medikamentösen Ductusverschlusses hat keinen Einfluss auf die Häufigkeit der chirurgischen Ductusligatur und ein chirurgischer Ductusverschluss innerhalb der ersten 24 Lebensstunden hat keine Auswirkungen auf die Hirnblutungsrate, erhöht aber die Anzahl der chirurgischen Interventionen [75, 77].

	Empfehlung	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
8	Im Alter von < 72 Stunden sollte kein medikamentöser oder chirurgischer Ductusverschluss erfolgen.	1	↓	[7, 8]	100%
9	Im Alter von > 72 Stunden kann der Verschluss eines hsPDA	1	↔	[7, 8]	100%

	insbesondere bei Hochrisikopatient*innen erwogen werden . Es gibt jedoch keine Studien, die belegen, dass der medikamentöse oder chirurgische Ductusverschluss gegenüber expektativem Vorgehen Vorteile bietet.				
--	--	--	--	--	--

599

7.1 Medikamentöse Induktion des Ductusverschlusses

Der postnatale Verschluss des DA wird beim gesunden Neugeborenen u.a. durch den erhöhten Sauerstoffpartialdruck und eine Reduktion der lokalen Prostaglandinkonzentration in der Gefäßmuskulatur des Ductus vermittelt. Daher ist die Substitution von Prostaglandin E2 zum therapeutischen Offenhalten des Ductus bei Ductus-abhängigen Herzfehlern geeignet und durch die Gabe von Cyclooxygenase-Hemmern kann der Verschluss des Ductus medikamentös gefördert werden. Für den medikamentösen Ductusverschluss kommen unterschiedliche Medikamente, Dosierungen und Darreichungsformen in Frage. In den folgenden Kapiteln werden die zu Prophylaxe und Therapie des hsPDA verwendeten Medikamente dargelegt.

7.1.1 Ibuprofen

Seit 1995 liegen Veröffentlichungen zum intravenösen Einsatz von Ibuprofen zur medikamentösen Induktion des Ductusverschlusses aus Europa vor [78, 79].

Ibuprofen zur Prophylaxe des PDA

In einer Metaanalyse von 9 randomisierten Studien mit insgesamt 1.070 Frühgeborenen [9] wurde gezeigt, dass eine prophylaktische Ibuprofen-Gabe wahrscheinlich mit einer höheren Verschlussrate des Ductus an Lebenstag 3 oder 4 (relatives Risiko (RR): 0,39; 95 % KI: 0,31 bis 0,48; number needed to treat to benefit (NNTB): 4; 95 % KI: 3 bis 5; moderate Qualität der Evidenz), mit einer erniedrigten Anzahl von Rescue-Therapien mit Ibuprofen, einer erniedrigten Ligatur-Rate (RR: 0,46; 95 % KI: 0,22 bis 0,96; 7 RCTs, 925 Kinder) und mit einer grenzwertig erniedrigten Rate an höhergradigen Hirnblutungen assoziiert war (RR: 0,67; 95% KI: 0,45 bis 1,00; 7 RCTs, 925 Kinder, moderate Qualität der Evidenz). Prophylaktische Ibuprofen-Gabe hatte keinen nachweisbaren Einfluss auf die Mortalität oder BPD-Rate. Aufgrund des erhöhten Risikos einer pulmonalen Hypertension wird die prophylaktische Gabe von Ibuprofen zum Ductusverschluss nicht empfohlen [2, 9, 80].

	Empfehlung	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
10	Ibuprofen sollte nicht zur Prophylaxe eines PDA eingesetzt werden.	5	↓	[9]	100%

630

631

Ibuprofen zur Therapie des hsPDA

Ibuprofen wird erfolgreich zum medikamentösen Verschluss des hsPDA eingesetzt (RR: 0,62; 95 % KI: 0,44 bis 0,86; 2 RCTs, 206 Kinder; moderate Qualität der Evidenz) [2]. In einer Metaanalyse von 24 Studien mit insgesamt 1.590 Frühgeborenen [10] wurden Ibuprofen und Indometacin zur Ductustherapie verglichen. Hinsichtlich des primären Zielkriteriums des

636

erfolgreichen Ductusverschlusses zeigten beide Cyclooxygenase-Hemmer eine vergleichbare Effektivität. Ibuprofen war jedoch mit einer geringeren NEC-Rate (RR: 0,68; 95 % KI: 0,49 bis 0,94) und seltener mit einer Oligurie (RR: 0,28; 95 % KI: 0,14 bis 0,54) und mit einem geringeren Kreatininanstieg assoziiert (niedrige Qualität der Evidenz). Ibuprofen verringert im Vergleich zu Indometacin weniger die mesenteriale, renale und zerebrale Perfusion sowie die zerebrale Oxygenierung.

	Empfehlung	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
11	Wenn ein medikamentöser Verschluss eines hsPDA beabsichtigt wird, sollte Ibuprofen gegenüber Indometacin bevorzugt werden.	1	↑	[10]	100%

Als möglicher pharmakokinetischer Vorteil der kontinuierlichen Verabreichung gegenüber der Kurzinfusion des Ibuprofens wurde die über längere Zeit verteilte Verdrängung des Bilirubins aus der Eiweißbindung angenommen. Allerdings fand sich in einer Studie an 34 Frühgeborenen < 32 SSW bei der Gabe der Standarddosierung (10-5-5 mg/kg KG) kein Anstieg des freien Bilirubins unter Ibuprofen-Therapie [81]. In einer Studie mit 111 Frühgeborenen wurde die kontinuierliche intravenöse Ibuprofen-Gabe mit der intravenösen Bolusgabe verglichen [13, 22]. Nach einem Therapiezyklus war in beiden Gruppen der Ductus gleich häufig verschlossen. Die Daten reichen nicht aus, um eine kontinuierliche intravenöse Ibuprofen-Gabe zu begründen.

Standard-Dosierung

Initial: 10 mg/kg KG als Kurzinfusion, üblich ist eine Dauer von 15-30 Minuten (laut Fachinformation 15 Minuten);

Danach zweimal je 5 mg/kg KG als Kurzinfusion über 15-30 Minuten im Abstand von jeweils 24 Stunden.

Hohe Ibuprofen-Dosis

Hochdosiertes intravenöses Ibuprofen (erste Gabe 10-20 mg/kg gefolgt von einer 2. und 3. Gabe von jeweils 7,5-10 mg/kg, Dosierungsintervall 12-24 Stunden) führt mit höherer Wahrscheinlichkeit zum Ductusverschluss als die Therapie mit Standarddosis (RR: 0,37; 95 % KI: 0,22 bis 0,61; 3 RCTs, 190 Kinder; moderate Qualität der Evidenz) [10]. Da eine Verdrängung von Bilirubin aus der Eiweißbindung möglich ist, erscheint vor und während der hochdosierten Ibuprofen-Therapie eine engmaschige Prüfung der Indikation zur Phototherapie sinnvoll.

Adaptiertes Dosierungsregime

Das adaptierte Dosierungsregime berücksichtigt die Tatsache, dass in Folge der Ausreifung des Cytochrom-P450-Systems mit wachsendem Lebensalter der Metabolismus der Cyclooxygenase-Hemmer schneller erfolgt und daher höhere Dosierungen zur Erzielung einer gleich bleibenden Wirksamkeit sinnvoll erscheinen [82]. Bekannt ist außerdem, dass die Verschlussrate unter Verwendung des Standard-Ibuprofen-Dosierungsregimes mit abnehmendem Reifealter der Frühgeborenen sinkt [81]. In Abhängigkeit vom Lebensalter bei Therapiebeginn empfehlen Hirt et al. zur Erzielung optimaler Wirkspiegel von Ibuprofen (AUC = Fläche unter der Kurve) unabhängig vom Gestationsalter 3 Gaben im Abstand von 24 Stunden mit folgenden Ibuprofen-Dosen [11]:

Lebensalter < 70 Stunden: 10-5-5 mg/kg KG (beachte jedoch die Empfehlung, dass im Alter von < 72 Stunden kein therapeutischer medikamentöser Ductusverschluss versucht werden sollte; Empfehlung 8)

Lebensalter 70 – 108 Stunden: 14-7-7 mg/kg KG

Lebensalter 108 – 180 Stunden: 18-9-9 mg/kg KG

Im Gegensatz zur Standarddosierung entspricht das adaptierte Dosierungsregime nicht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung von Ibuprofen.

Orale Ibuprofen-Gabe:

In einer Zusammenfassung von 5 randomisierten Studien mit insgesamt 406 Frühgeborenen schlussfolgern Mitra et al., dass die orale Gabe von Ibuprofen effektiver als die intravenöse Gabe ist (RR: 0,38; 95 % KI: 0,26 bis 0,56; moderate Qualität der Evidenz) [2]. Das gleiche Ergebnis erzielen Al-Shaibi et al. in einem Review von Metaanalysen [83]. Die orale Ibuprofen-Gabe in Standarddosierung (10 mg/kg per os gefolgt von zwei Gaben à 5 mg/kg per os nach 24 bzw. 48 Stunden) führte ebenso häufig zum Ductusverschluss wie die orale oder intravenöse Gabe von Indometacin (RR: 0,96; 95 % KI: 0,73 bis 1,27; 8 Studien; 272 Frühgeborene; niedrige Qualität der Evidenz) und bei oraler Ibuprofen-Gabe wurde seltener eine NEC beobachtet (niedrige Qualität der Evidenz) [10].

Al-Shaibi et al. kommen in ihrem Review von Metaanalysen zum Ergebnis, dass hochdosiertes orales Ibuprofen keine erhöhten Risiken und ein niedrigeres Operationsrisiko, aber keine höhere Verschlussrate aufweist als normaldosiertes orales Ibuprofen [83]. Eursiriwan et al. kommen hingegen in einer Metaanalyse zum Ergebnis, dass hochdosiertes orales Ibuprofen (10-20 mg/kg gefolgt von zwei Dosen à 7,5-10 mg/kg alle 12-24 Stunden) eine höhere Verschlussrate als die Standarddosierung erzielt und deshalb die bevorzugte Therapie zur Behandlung des hsPDA bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von ≥ 28 SSW sein könnte. Die Unterschiede zwischen den Metaanalysen können auf einer unterschiedlichen Datenbasis und/oder auf unterschiedlichen Methoden beruhen, z.B. Intention-to-treat- oder Per-protocol-Analyse [12]. Die hochdosierte orale Ibuprofentherapie ist bei Kindern < 28 SSW bzw. < 1000 g nicht ausreichend untersucht und kann deshalb nicht abschließend beurteilt werden [12, 83].

Die zur Verfügung stehenden oralen Ibuprofen-Präparate sind nicht zum Ductusverschluss zugelassen und werden daher in dieser Indikation *off-label* verwendet.

Potenzielle unerwünschte Nebenwirkungen der Ibuprofen-Therapie:

- Pulmonale Hypertension, v.a. bei Anwendung innerhalb der ersten 6 Lebensstunden [80]
- Geringfügige Einschränkung der Nierenfunktion
- Möglicherweise Verdrängung von Bilirubin aus der Albuminbindung mit Erhöhung des freien Bilirubins. Allerdings sind die Studienergebnisse hierzu widersprüchlich [81, 84].

Die möglichen absoluten und relativen Kontraindikationen sind nicht durch RCTs belegt worden und beruhen daher auf Expertenmeinungen. Auch andere Faktoren (Hyperbilirubinämie, Allgemeinzustand, Gerinnungsstörungen) sollen individuell bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Die Thrombozytopenie wird in der Fachinformation als absolute Kontraindikation für eine Ibuprofentherapie angegeben. Allerdings wird kein Grenzwert genannt. Inwieweit eine aktive Blutung eine absolute oder relative Kontraindikation darstellt, wird kontrovers diskutiert.

Absolute Kontraindikationen

- Ductusabhängiger Herzfehler
- Rechts-Links-Shunt über dem PDA
- Beeinträchtigte Nierenfunktion (Serum-Kreatininkonzentration > 1,8 mg/dl; Diurese < 0,6 ml/kg KG/h)
- Nekrotisierende Enterokolitis
- Hyperbilirubinämie an der Austauschgrenze

737 Relative Kontraindikationen (Einzelfallentscheidung)

- 738 • Thrombozytopenie < 50.000/nl. Beachte: Frühgeborene mit einer postnatalen
 739 Thrombozytopenie scheinen ein erhöhtes Risiko für einen hsPDA zu haben [85, 86]
 740 (kontrovers diskutiert; laut Fachinformation absolute Kontraindikation).
 741 • Veränderungen der Thrombozytenfunktion mit Aggregationshemmung sind vermutlich nur
 742 *in vitro* relevant [87].
 743 • Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie (Cave: schlechteres Ansprechen auf die
 744 pharmakologische PDA-Therapie aufgrund der sepsisbedingt gesteigerten
 745 Prostaglandinfreisetzung).
 746 • Aktive Hirnblutung (aufgrund der möglichen Hemmung der Thrombozytenfunktion durch
 747 die Ibuprofentherapie [88]) (kontrovers diskutiert).

748

749 Ist der erste Therapiezyklus mit Ibuprofen erfolglos, so kann ein zweiter Therapiezyklus mit
 750 Ibuprofen erwogen werden, allerdings ist hier die Erfolgsquote geringer [2, 89]. Bei einem
 751 dritten Therapiezyklus scheint die Erfolgsquote nochmals geringer zu sein, jedoch liegen
 752 hierfür nur wenige Studien vor [2].
 753

	Empfehlungen	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
12	Wenn ein medikamentöser Verschluss eines hsPDA mit Ibuprofen beabsichtigt wird, sollen drei Dosen im Abstand von 24 Stunden verwendet werden.	1	↑↑	[10-12]	100%
13	Bei intravenöser Ibuprofentherapie kann die Standarddosis, die hohe Dosis oder das adaptierte Dosierungsschema verwendet werden.	1	↔	[2, 11, 12]	100%
14	Wenn Ibuprofen in der Standarddosierung gegeben wird, kann sie oral oder intravenös verabreicht werden.	1	↔	[2, 12]	100%
15	Eine hochdosierte Ibuprofentherapie kann bei Kindern ≥ 28+0 SSW oral oder intravenös erfolgen.	1	↔	[2, 12]	100%
16	Es liegen nicht ausreichend Daten vor, um bei Kindern < 28+0 SSW die hochdosierte orale Ibuprofentherapie abschließend zu beurteilen.	1	↔	[2, 12]	100%
17	Eine kontinuierliche Infusion zur Verabreichung von Ibuprofen kann in Ausnahmefällen erwogen werden .	5	↔	[10, 13]	100%

18	Wenn der erste (oder zweite) Behandlungszyklus mit Ibuprofen erfolglos war, kann ein zweiter (oder dritter) Behandlungszyklus erwogen werden .	2	↔	[2]	100%
----	--	---	---	-----	------

7.1.2 Indometacin

Mit Indometacin wurden weltweit seit 1976 viele klinische und wissenschaftliche Erfahrungen gesammelt [90].

Indometacin zur Prophylaxe des PDA

Prophylaktische Gabe von Indometacin senkt die Anzahl von Ductus-Ligaturen (RR: 0,51; 95 % KI: 0,37 bis 0,71; 8 RCTs, 1791 Kinder) sowie die Anzahl höhergradiger Hirnblutungen (RR: 0,66; 95 % KI: 0,53 bis 0,82; 14 RCTs, 2588 Kinder), scheint aber das kombinierte Outcome „Tod oder moderate/schwere neurologische Beeinträchtigung“ nicht zu senken (RR: 1,02; 95 % KI: 0,90 bis 1,15; 3 RCTs, 1491 Kinder) [2].

Dosierung zur Prophylaxe: Drei Dosen à 0,1 mg/kg KG Indometacin als Kurzinfusion über 20-30 Minuten alle 24 Stunden, wobei die Initialdosis in den ersten 2-12 Lebensstunden appliziert wird [88, 91]. Es handelt sich um einen *off-label use*. Bei zeitgleicher früher Therapie mit Hydrocortison in den ersten 48 Lebensstunden zur Prophylaxe einer BPD wurden vermehrt fokale gastrointestinale Perforationen beobachtet [92].

	Empfehlung	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Strärke
19	Indometacin kann zur Prävention des PDA und der höhergradigen IVH eingesetzt werden , scheint aber keinen Einfluss auf das kombinierte Outcome „Tod oder moderate/schwere neurologische Beeinträchtigung“ zu haben.	1	↔	[2]	100%

Indometacin zur Therapie des hsPDA

Indometacin ist in Deutschland im Gegensatz zu Ibuprofen nicht zur medikamentösen Therapie des hsPDA bei Frühgeborenen zugelassen und findet daher „*off-label*“ statt. Zum Indometacin existieren eine Vielzahl von unterschiedlichen Dosierungsregimen. Die langjährige klinische Erfahrung mit Indometacin steht im Kontrast zu dem Mangel an kontrollierten, randomisierten Studien, welche die Dosierungen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit vergleichen. Es sind daher keine generellen Empfehlungen bezüglich einer optimalen Dosierung von Indometacin möglich. In randomisierten prospektiven Studien wurde Indometacin meistens in 3 Gaben verabreicht, wobei sich sowohl die Dosierung als auch das Intervall zwischen den Gaben unterschieden. Die meisten Studien verwendeten 0,2 mg/kg KG im 12-Stunden-Intervall. Betrachtet man dagegen die Anzahl der untersuchten Patient*innen, so wurden die meisten Patient*innen mit jeweils 0,1 mg/kg KG im 24-Stunden-Intervall behandelt. Indometacin ist wirksam zum Verschluss des hsPDA (RR: 0,30; 95 % KI: 0,23 bis 0,38; 10 RCTs; 654 Kinder; hohe Qualität der Evidenz) [2].

Eine Dosisanpassung anhand der Serumkonzentration von Indometacin hat sich in der Praxis nicht durchgesetzt [93]. Die vorliegenden Daten reichen nicht aus, um die Effektivität einer kontinuierlichen Indometacin-Infusion mit einer Bolusgabe zu vergleichen [94].

	Empfehlung	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
20	Wenn Indometacin zum Verschluss des hsPDA eingesetzt wird, soll es als Kurzinfusion über 15-30 Minuten appliziert werden.	1	↑↑	[14-16]	100%

Indometacin zur Behandlung des asymptomatischen PDA

Eine Metaanalyse von drei kleinen Studien mit insgesamt 97 Frühgeborenen kommt zum Schluss, dass die Behandlung des asymptomatischen PDA mit Indometacin aufgrund des unbekannten Langzeit-Outcomes nicht empfohlen werden kann [95].

Therapiedauer

Die Effektivität einer kürzeren (3 oder weniger Gaben) und einer längeren (4 oder mehr Gaben) Therapiedauer mit Indometacin zum Ductusverschluss wurde in 5 randomisierten Studien (n=431 Frühgeborene) verglichen und deren Ergebnisse in einer Metaanalyse zusammengefasst [96]. Bezüglich der Verschlussrate, der Rate an Wiedereröffnungen, Notwendigkeit einer erneuten pharmakologischen Ductusintervention oder der Ligaturrate ergab der Vergleich beider Interventionen keinen Unterschied. Die längere Therapiedauer mit Indometacin war mit einem gesteigerten Risiko für die Entwicklung einer NEC assoziiert. Ob eine Nahrungsrestriktion unter Indometacin-Therapie das NEC-Risiko senkt, ist unklar. Dagegen traten Nierenfunktionseinschränkungen im Sinne von verminderter Urinausscheidung und Anstieg der Serumkreatininwerte seltener bei längerer Therapiedauer mit Indometacin auf. Hierzu ist kritisch anzumerken, dass die Auswirkung der Indometacin-Therapie auf die Nierenfunktion lediglich in 3 von 5 Studien untersucht wurde und in diesen Studien vergleichbare kumulative Indometacindosen (zwischen 0,4 bis 0,7 mg/kg KG Indometacin) unter kürzerer und längerer Therapiedauer verabreicht wurden [97-99]. Die unterschiedliche Therapiedauer hatte keinen Einfluss auf die Inzidenz einer BPD, einer Hirnblutung oder die Mortalität. Aufgrund der erhöhten NEC-Rate muss eine verlängerte Therapie mit Indometacin kritisch gesehen werden.

Hohe Versagerraten der Indometacin-Therapie wurden bei extremer Unreife oder fortgeschrittenem postnatalem Alter (Therapiebeginn $\geq$ 10. Lebenstag) der Frühgeborenen beobachtet [17-19]. Bei persistierendem hsPDA oder Rezidiv des hsPDA nach einem Therapiezyklus mit Indometacin kann ein zweiter Behandlungsversuch mit Indometacin unternommen werden. Zu bedenken ist allerdings, dass dieser meist weniger wirksam ist [100].

	Empfehlung	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
21	Bei ausbleibendem Verschluss des hsPDA nach Indometacingabe oder nach Wiedereröffnung eines vorübergehend verschlossenen Ductus arteriosus kann ein	1	↔	[17-19]	100%

	zweiter Behandlungsversuch mit Indometacin erwogen werden.				
--	---	--	--	--	--

827

828 Eskalierende Dosierungsregime

829 Dieses Vorgehen dient der Steigerung der Ductusverschlussrate. Durch ein eskalierendes
830 Regime bei Therapieversagern < 33 Wochen Gestationsalter nach einem initialen Zyklus
831 Indometacin von 3 Dosen à 0,2 mg/kg KG im Abstand von 12 Stunden, bei dem Indometacin
832 bis zu einer Dosis von 1 mg/kg KG schrittweise gesteigert wurde, ließ sich ein erfolgreicher
833 Ductusverschluss bei 98 % der Frühgeborenen ohne schwere Nebenwirkungen erzielen [21].
834 Es sollte aber unbedingt beachtet werden, dass es sich hierbei um eine retrospektive Analyse
835 handelt.

836

837 Dagegen zeigte sich in einer randomisierten Multicenter-Studie bei Frühgeborenen < 28
838 Wochen Gestationsalter mit PDA nach prophylaktischer Indometacin-Therapie (3 Dosen à
839 0,1 mg/kg KG oder 1 Dosis à 0,2 mg/kg KG und 2 Dosen à 0,1 mg/kg KG in den ersten 48
840 Lebensstunden) unter Verwendung einer höheren Indometacin-Dosis von 0,2 – 0,5 mg/kg KG
841 über einen weiteren 3-Tages-Zyklus keine signifikante Steigerung der Verschlussrate bei
842 gleichzeitig beobachteter Erhöhung der Inzidenz renaler Nebenwirkungen und moderater und
843 schwerer Frühgeborenenretinopathie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (konventionelles
844 Regime mit 3 Dosen à 0,1 mg/kg KG über 3 Tage) [20].

845

	Empfehlung	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
22	Eine eskalierende Indometacin-Dosierung ist mit erhöhter Verschlussrate des hsPDA und mit erhöhter Rate an unerwünschten Nebenwirkungen verbunden. Die Literatur reicht nicht aus, um eine Empfehlung für oder gegen eskalierende Indometacin-Dosierungen abzugeben.	2	↔	[20, 21]	100%

846

847 Potenzielle unerwünschte Wirkungen der Indometacin-Therapie

- 848 • Vorübergehender antidiuretischer Effekt [101], daher soll während der Therapie mit
- 849 Indometacin der Wasserhaushalt bilanziert werden
- 850 • Verminderung der zerebralen, renalen und intestinalen Durchblutung

851

852 Absolute und relative Kontraindikationen: siehe Ibuprofen-Therapie.

853

854 **7.1.3 Paracetamol**

855

856 Paracetamol zur Prävention des PDA

857 Paracetamol hat einen prophylaktischen Effekt gegen die Entwicklung eines PDA (RR: 0,27;
858 95 % KI: 0,18 bis 0,42; 3 RCTs; 240 Kinder) [22]. Es ist sehr unsicher, ob prophylaktische
859 Paracetamol-Gabe höhergradige Hirnblutungen verhindert (RR: 1,09; 95 % KI: 0,07 bis 16,39;
860 1 RCT; 48 Kinder) [2, 22].

861

862

Paracetamol zur Therapie des hsPDA

Eine Metaanalyse zur Therapie des hsPDA bei Frühgeborenen mit insgesamt 2278 Kindern ergab, dass Paracetamol nach dem ersten Therapiezyklus ebenso häufig zum Ductusverschluss führte wie Ibuprofen (moderate Qualität der Evidenz) [22]. Unter Paracetamol traten gegenüber Ibuprofen seltener gastrointestinale Blutungen auf (Risk Difference: -0,05; 95 % KI: -0,09 bis -0,02; 7 RCTs; 348 Kinder) und die Kreatinin- und Bilirubinkonzentrationen waren niedriger (moderate Qualität der Evidenz) [22]. Auch Bitar et al. schlussfolgern in ihrer Metaanalyse von vier RCTs, dass Paracetamol ebenso häufig zum Ductusverschluss führte wie Indometacin und dass unter Paracetamol seltener NEC auftrat als unter Indometacin (RR: 0,37; 95 % KI: 0,14 bis 0,95; p=0,04) [102]. Es gibt klinische und tierexperimentelle Hinweise, dass eine intrauterine und eine postnatale Exposition mit Paracetamol zu signifikanten Beeinträchtigungen der neurologischen Entwicklung und zu einer erhöhten Allergieneigung führen könnten (niedrige Qualität der Evidenz) [24, 26]. In zwei prospektiven Studien war die Häufigkeit schwerer neurologischer Entwicklungsstörungen im Alter von 2 bzw. 5 Jahren nach medikamentösem Ductusverschluss jedoch nicht höher als bei Placebo [23-25].

Aufgrund des Mangels an Studien zu möglichen neurologischen und immunologischen Langzeitfolgen von Paracetamol zur Prävention des PDA oder zum Verschluss des hsPDA bei Frühgeborenen bieten die vorhandenen Daten keine ausreichende Grundlage für eine abschließende Bewertung.

	Empfehlung	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
23	Eine prophylaktische Gabe von Paracetamol hat einen Effekt gegen die Entwicklung eines PDA (LoE 1). Der Einsatz von Paracetamol zur Prophylaxe des Ductus arteriosus kann nicht abschließend beurteilt werden, da die Literatur hinsichtlich negativer neurologischer oder immunologischer Langzeitwirkungen widersprüchlich ist (LoE 5).	1/ 5	↔	[2, 22-26]	100%
24	Paracetamol führt vermutlich nach dem ersten Therapiezyklus ebenso häufig zum Verschluss eines hsPDA wie Ibuprofen (LoE 3). Der Einsatz von Paracetamol zur Therapie des hsPDA kann nicht abschließend beurteilt werden, da die Literatur hinsichtlich negativer neurologischer oder immunologischer	3/ 5	↔	[2, 22-26]	100%

	Langzeitwirkungen widersprüchlich ist (LoE 5).				
--	--	--	--	--	--

7.1.4 Andere

Eine Metaanalyse von drei Studien zeigte, dass für die Gabe von Furosemid während der Therapie eines PDA mit Indometacin keine ausreichende Evidenz vorliegt [27]. Drei Studien erfüllten die Einschlusskriterien für die Metaanalyse, wiesen jedoch mögliche oder sichere Anzeichen eines Bias auf. Zur Gabe von Furosemid während des medikamentösen Ductusverschlusses mit Ibuprofen liegen keine Studien vor.

	Empfehlung	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
25	Furosemid soll nicht zur Unterstützung eines medikamentösen Ductusverschlusses mit Indometacin eingesetzt werden.	1	↓↓	[27]	100%

Um Nierenfunktionseinschränkungen unter Indometacin-Therapie vorzubeugen wurde der Einsatz von Dopamin geprüft. Eine Metaanalyse von drei monozentrischen Studien mit insgesamt 75 Kindern ergab zwar, dass unter Dopamintherapie die Diurese zunahm (Mittelwert: 0,68 ml/kg/h, 95 % KI: 0,22 bis 1,44), jedoch wurde kein Einfluss des Dopamins auf das Serum-Kreatinin oder die Inzidenz der Oligurie (< 1ml/kg/h) (RR: 0,73; 95 % KI: 0,35 bis 1,54; 1 RCT; 33 Kinder) oder auf den Erfolg des medikamentösen Ductus-Verschlusses (RR: 1,11; 95 % KI: 0,35 bis 1,54) beobachtet [28]. Aufgrund der schwachen Studienlage und der potenziellen Nebenwirkungen ist eine Dopamin-Gabe zur Prophylaxe der durch Indometacin verursachten Oligurie nach aktuellen Kenntnissen nicht indiziert.

	Empfehlung	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
26	Dopamin soll nicht zur Prophylaxe der durch Indometacin verursachten Nierenfunktionseinschränkung eingesetzt werden.	1	↓↓	[28]	100%

7.2 Chirurgischer Ductusverschluss

7.2.1 Evidenz

Der chirurgische Verschluss eines PDA wurde erstmals 1938 durch Robert Gross in Boston durchgeführt [103].

Der Effekt des chirurgischen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen wurde nur in zwei randomisiert-kontrollierten Studien untersucht: Gersony et al. zeigten in einer Studie, dass die medikamentöse Therapie mit Indometacin verglichen mit einer medikamentösen Therapie mit frühem chirurgischen PDA-Verschluss (nach 36-48h erfolgloser medikamentöser Therapie) mit einer weniger lang ausgeprägten Abhängigkeit von CPAP-Beatmung assoziiert war [104]. Cassady et al. zeigten, dass der frühzeitige (< 24h Lebensalter) prophylaktische chirurgische PDA-Verschluss gegenüber einem späteren therapeutischen chirurgischen PDA-Verschluss (nur durchgeführt, wenn die Kinder einen hsPDA entwickelten) das Risiko einer NEC

reduzierte [77]. Eine Post-hoc-Analyse der Daten zeigte jedoch, dass der frühzeitige chirurgische PDA-Verschluss mit einer erhöhten Rate an bronchopulmonaler Dysplasie assoziiert war [105].

Die Datenlage ist geprägt durch Daten aus (retrospektiven) Beobachtungsstudien, die überwiegend aus einer Zeit stammen, in der die pränatale Steroidgabe und die Surfactant-Therapie noch nicht verfügbar waren. Zudem haben sich seither die Kinderkardiochirurgie und die Kinderanästhesiologie wesentlich weiterentwickelt. Aus dieser Datenlage heraus wurden verschiedene aktuelle Metaanalysen durchgeführt, die sich mit Fragen zum chirurgischen PDA-Verschluss beschäftigen [30, 75, 106, 107]. Aus diesen Metaanalysen mit sicherlich ausgeprägtem Bias auf Grund von Selektion, Indikationsstellung und Überleben der Patient*innen wurde u.a. ermittelt, dass der chirurgische PDA-Verschluss im Vergleich zur medikamentösen Behandlung mit einer reduzierten Mortalität, aber auch mit einem erhöhten Risiko für neurokognitive Entwicklungsstörungen assoziiert ist [30]. Aufgrund des Mangels an randomisierten Studien zum chirurgischen PDA-Verschluss unter den aktuell üblichen medizinischen Standards bieten die vorhandenen Daten keine ausreichende Grundlage für eine abschließende Bewertung des chirurgischen PDA-Verschlusses im Vergleich zum medikamentösen Ductusverschluss oder zum abwartenden Vorgehen.

7.2.2 Indikationsstellung zum chirurgischen PDA-Verschluss

Für die Indikationsstellung zum chirurgischen PDA-Verschluss gelten identische Kriterien wie für die medikamentöse PDA-Verschlusstherapie. Nach heutiger Ansicht ist der chirurgische PDA-Verschluss dann indiziert, wenn eine medikamentöse Verschlussstherapie bei einem hsPDA nicht erfolgreich oder kontraindiziert ist. Das Nutzen-Risikoprofil eines primären chirurgischen Verschlusses ohne vorherige medikamentöse Therapie gegenüber dem derzeit praktizierten sequentiellen Vorgehen ist nicht unter kontemporären Bedingungen untersucht [108].

	Empfehlung	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
27	Die chirurgische Ductusligatur kann erwogen werden , wenn ein medikamentöser Ductusverschluss kontraindiziert oder erfolglos ist.	5	↔	[29, 30]	100%

7.2.3 Wahl des Zeitpunktes für einen chirurgischen PDA-Verschluss

Ein chirurgischer PDA-Verschluss sollte dann stattfinden, wenn nach den o.g. Therapiedauern weiterhin ein hämodynamisch signifikanter PDA besteht. Ein früherer PDA-Verschluss sollte dann erwogen werden, wenn unter laufender medikamentöser Verschlussstherapie eine nicht kontrollierbare hämodynamische und/oder respiratorische Instabilität besteht oder Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie eine Weiterführung derselben limitieren. Es existieren derzeit keine Risikostratifizierungsmodelle, die den Erfolg der medikamentösen Therapie vorhersagen und so bei der Entscheidung über das Timing eines chirurgischen Verschlusses hilfreich sein könnten. Eine Metaanalyse aus sechs retrospektiven Studien erbrachte, dass eine frühe Ligatur (innerhalb der ersten 3 Lebenswochen) verglichen mit einer späteren Ligatur (beides nach erfolgloser medikamentöser Verschlussstherapie) mit einer verbesserten respiratorischen Anpassung und einem besseren Ernährungsstatus im mittelfristigen Verlauf assoziiert ist, während die Mortalität und postoperative Komplikationen hierdurch nicht beeinflusst waren [107].

Hinweis: Es ist unbekannt, wie lange/wie oft ein medikamentöser Verschluss versucht werden sollte, bevor ein chirurgischer Verschluss durchgeführt werden soll. Der optimale Zeitpunkt für einen chirurgischen Ductusverschluss ist unbekannt [86].

7.2.4 Voraussetzungen für einen chirurgischen PDA-Verschluss

In einer vergleichenden Studie konnte kein Unterschied zwischen Operation im Inkubator und OP im Operationsaal gefunden werden. Der chirurgische PDA-Verschluss sollte deshalb mit möglichst wenigen Veränderungen für den/die Patient*in durchgeführt werden, d.h. der Verschluss sollte im Hybrid-Inkubator auf der neonatologischen Intensivstation durchgeführt werden, wenn es logistisch möglich ist [31]. Es gibt keine Evidenz dafür, dass eine invasive Blutdruckmessung das Operationsergebnis verbessert. Blutdruck- und Sättigungsmessung sollten an einer unteren Extremität abgeleitet werden. Der chirurgische PDA-Verschluss sollte von einer/m in der chirurgischen Therapie des PDA erfahrenen Chirurg*in (Herzchirurgie oder Kinderchirurgie) durchgeführt werden [32].

	Empfehlung	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
28	Der chirurgische PDA-Verschluss sollte , wenn es logistisch möglich ist, im Hybrid-Inkubator auf der Intensivstation durchgeführt werden, in dem das Frühgeborene stationär behandelt wird.	4	↑	[31]	100%
29	Der chirurgische PDA-Verschluss soll von einer/m mit der chirurgischen Therapie des PDA erfahrenen Operateur*in durchgeführt werden.	3	↑↑	[31, 32]	100%

7.2.5 Technik des chirurgischen PDA-Verschlusses

Das intubierte Frühgeborene wird im Inkubator in Rechtsseitenlage gelagert. Hierbei ist auf eine Schonung des Plexus brachialis und eine ausreichende Erreichbarkeit der intravenösen Zugänge zu achten. Die Darstellung des PDA erfolgt über eine linkslaterale Thorakotomie über den 3. oder 4. Interkostalraum. Der PDA wird unter anteriorer Retraktion der linken Lunge und minimaler Präparation dargestellt. Zur Vermeidung von Komplikationen sind der Aortenbogen, die linke A. subclavia und der N. laryngeus recurrens sicher zu identifizieren. Der PDA wird mittels Ligatur oder Titanclip verschlossen. Eine Thoraxdrainage sollte nur bei viszeralem Pleuraleck eingesetzt werden. Nach Abschluss der Prozedur sollte eine echokardiografische Erfolgskontrolle einen Verschluss des PDA dokumentieren.

Der chirurgische PDA-Verschluss mittels videoassistierter Thorakoskopie spielt in der Versorgung Frühgeborener keine Rolle und ist der Therapie bei größeren Kindern vorbehalten.

7.2.6 Komplikationen des chirurgischen PDA-Verschlusses

Die Sorgeberechtigten müssen im Vorfeld der Operation umfassend über die Risiken und mögliche Komplikationen aufgeklärt werden. Hierzu zählen:

- Schädigung des N. laryngeus recurrens mit folglich vorübergehender oder dauerhafter Stimmbandparese, Mikroaspirationsneigung, Heiserkeit, verzögerter Entwöhnung von mechanischer Beatmung und/oder Magensonde
- Schädigung des N. phrenicus mit Zwerchfellparese und respiratorischer Insuffizienz

- 1004 • Chylothorax
- 1005 • Pneumothorax
- 1006 • Intraoperative Blutung
- 1007 • Ligatur/Verletzung angrenzender Strukturen (Aorta, A. pulmonalis sinistra, Bronchus
- 1008 principalis sinister)
- 1009 • Unvollständiger Verschluss
- 1010 • Skoliose
- 1011 • Tödlicher Ausgang der OP

1012 Die Häufigkeit o.g. Komplikationen ist höher, je unreifer, kleiner und instabiler das
 1013 Frühgeborene zum Zeitpunkt der OP ist.

1014

1015 **7.3 Katheterintervention**

1016

1017 In mehreren Studien wurde der perkutane Verschluss des hsPDA mit verschiedenen
 1018 Verschlussystemen geprüft [34, 35].

1019 Die gängige Technik für den sonografiegesteuerten interventionellen Ductusverschluss ist eine
 1020 Punktion der V. femoralis und die Passage des Ductus mit einem Katheter durch eine 4F-
 1021 Schleuse via rechten Vorhof, rechten Ventrikel und Pulmonalarterie.

1022 Bei der Zulassungsstudie für das Verschlussystem Piccolo-Device™ in den USA erfolgten
 1023 die Eingriffe im Herzkatheterlabor unter Durchleuchtung an 100 Frühgeborenen mit einem
 1024 Gewicht von 700 – 2000 g. Das Implantat wurde bei 99 % der Patient*innen erfolgreich platziert
 1025 und der PDA war nach 6 Monaten bei 89 % der Patient*innen verschlossen. Bei 4,2 % waren
 1026 signifikante Komplikationen aufgetreten (z.B. Dislokation) [35]. Eine Metaanalyse von 28
 1027 Studien mit 373 Frühgeborenen < 1500 g zeigte eine technische Erfolgsrate von 96 % mit 8 %
 1028 signifikanten Komplikationen, darunter 4 Todesfälle [109]. Wie bei jeder neuen Methode sah
 1029 man eine Lernkurve mit Verbesserung der Ergebnisse über die Zeit. Eine weitere Studie mit
 1030 44 Patient*innen zeigte, dass im Vergleich zum interventionellen Ansatz der operative PDA-
 1031 Verschluss bei extrem frühgeborenen Kindern mit einer BPD höheren Schweregrades
 1032 verbunden sein könnte [110]. Die möglichen Langzeitfolgen einer Strahlenexposition des
 1033 Frühgeborenen im Rahmen der Durchleuchtung sind bisher kaum bekannt.

1034 In einer Studie mit 58 Frühgeborenen mit einem mittleren Gewicht von 1100 g (730 – 2800 g)
 1035 wurde der interventionelle Verschluss des Ductus mittels Piccolo-Device™ unter
 1036 Sonografiekontrolle im Inkubator untersucht [111]. Das Eingriffsteam führte die Eingriffe im
 1037 eigenen Zentrum und in 18 weiteren Neonatologien durch. Die Eingriffszeit lag im Mittel bei 40
 1038 Minuten (20 - 195 Minuten) mit einer deutlichen Verkürzung der Eingriffszeit durch
 1039 zunehmende Erfahrung. Die Verschlussrate betrug 98 %, mit etwa 7 % eindeutig
 1040 eingriffsbedingten Komplikationen, jedoch ohne Todesfälle. Beim sonografiegestützten
 1041 Ductusverschluss wird das Device in die Mitte des Ductus positioniert, der bei Frühgeborenen
 1042 meist lang und tubulär konfiguriert ist. Zum Einsatz kommen der Amplatzer Piccolo™ (Abbott)
 1043 und der Micro Vascular Plug™ (Medtronic). Zugelassen für die Behandlung des Ductus ist
 1044 derzeit in Europa nur das Piccolo™-Device.

1045 Größere Studien zum Vergleich eines interventionellen Ductusverschlusses im Inkubator unter
 1046 Ultraschallkontrolle (Zeitaufwand = größere Belastung) und einer Intervention im Herzkatheter-
 1047 Labor unter Durchleuchtung (Transporte zum und vom Katheterlabor sowie
 1048 Strahlenexposition) sind derzeit noch nicht publiziert. Mögliche stochastische
 1049 Strahlenwirkungen am unreifen Organismus müssen aber bedacht werden. Für den
 1050 chirurgischen Verschluss gibt es mehrere Studien, die den Vorteil einer Vermeidung des
 1051 Transportrisikos zeigen [31] und es ist wahrscheinlich, dass dies auch für das interventionelle
 1052 Verfahren gilt [112-114].

1053 Weitere und größere Studien sind nötig, um die Sicherheit und Effektivität des interventionellen
 1054 Verfahrens im Vergleich zum chirurgischen Verschluss zu prüfen. Für die Indikation und den
 1055 Zeitpunkt eines interventionellen Ductusverschlusses gelten die gleichen Kriterien wie für den
 1056 chirurgischen Verschluss (7.2.2 und 7.2.3).

1057

	Empfehlung	LoE	Empfehlungsgrad	Referenz	Konsens-Stärke
30	Der PDA-Verschluss mittels Katheterintervention unter Echokardiografie oder Durchleuchtung kann an Zentren mit entsprechender Erfahrung erwogen werden .	3	↔	[33-35]	100%

1058

1059 7.4 Supportive Maßnahmen

1060

1061 7.4.1 Coffeincitrat

1062

1063 Die Post-hoc-Analyse des CAP-Trials zeigte, dass unter Therapie mit Coffeincitrat seltener
 1064 Apnoen auftraten, seltener endotracheal intubiert wurde, seltener eine Ductusligatur
 1065 durchgeführt wurde und die Inzidenz der BPD gesenkt wurde [115, 116].

1066

1067 7.4.2 Restriktive Flüssigkeitszufuhr

1068

1069 Durch eine gesteigerte Flüssigkeitszufuhr und reduzierte Urinausscheidung kann es
 1070 insbesondere in den ersten Lebenstagen bei Frühgeborenen zu einer Volumenbelastung
 1071 kommen, die das Auftreten eines PDA fördert [117]. Eine Hypervolämie könnte zur
 1072 Druckerhöhung und Dilatation im linken Vorhof führen und somit einen vermehrten Links-
 1073 Rechts-Shunt begünstigen. Eine Metaanalyse von 5 prospektiv randomisierten Studien, die
 1074 während der ersten Lebenswoche ein restriktives mit einem liberalen Flüssigkeitsregime
 1075 verglichen haben, zeigt, dass durch ein restriktives Flüssigkeitsregime die Inzidenz eines
 1076 hsPDA signifikant gesenkt werden kann (n: 526; RR: 0,52; 95 % KI: 0,37 bis 0,73; NNT: 7)
 1077 [117, 118]. Die vorsichtige Restriktion der Flüssigkeitszufuhr auf physiologische Bedürfnisse
 1078 unter Vermeidung einer Dehydratation ist mit keinen wesentlichen Nebenwirkungen assoziiert
 1079 und sollte daher angestrebt werden. In den 5 Studien variierten die Flüssigkeitszufuhr und die
 1080 Dauer der Flüssigkeitsrestriktion, sodass kein konkretes Flüssigkeitsregime empfohlen
 1081 werden kann. In der Studie mit den meisten Patient*innen (170 Frühgeborene mit einem
 1082 mittleren Geburtsgewicht von 1400 g) betrug die mittlere tägliche Flüssigkeitszufuhr
 1083 122 ml/kg KG bei restriktiver Flüssigkeitszufuhr und 169 ml/kg KG bei liberaler
 1084 Flüssigkeitszufuhr [118]. Zusätzliche Informationen liefert eine Studie an 204 Frühgeborenen
 1085 < 1250 g, bei denen eine Flüssigkeitszufuhr über 170 ml/kg KG am 2. und 3. Lebenstag mit
 1086 einer erhöhten Inzidenz eines hsPDA assoziiert war [119].

1087 Bei restriktiver im Vergleich zu liberaler Flüssigkeitszufuhr war der postnatale Gewichtsverlust
 1088 ausgeprägter und das Risiko eines PDA und einer NEC waren reduziert [117]. Gentle et al.
 1089 [120] berichten als ihre übliche Vorgehensweise von einer Flüssigkeitsrestriktion auf 130 - 140
 1090 mL/kg KG pro Tag. Ein strikteres Limit könne erforderlich sein, wenn deutliche Anzeichen eines
 1091 Lungenödems vorliegen. Während der Flüssigkeitsrestriktion müsse der Flüssigkeitsstatus der
 1092 Patient*innen regelmäßig überwacht werden, um eine De- oder Hyperhydratation zu vermeiden.

1093

1094 7.4.3 Surfactanttherapie

1095

1096 Die Surfactantgabe beim neonatalen Atemnotsyndrom führt zu einem verbesserten Überleben
 1097 und zu einer Senkung des Risikos für Pneumothorax und Emphysem, hat jedoch keinen
 1098 nachgewiesenen Einfluss auf das hsPDA-Risiko [121]. Zwar unterscheiden sich natürliche und
 1099 synthetische Surfactantprodukte nicht hinsichtlich des hsPDA-Risikos (n=3322; RR: 0,98;
 1100 95 % KI: 0,91 bis 1,05), aber aufgrund eines geringeren Pneumothoraxrisikos und einer
 1101 geringeren Mortalität wird generell die Verwendung von natürlichem Surfactant empfohlen

[122]. In einer anderen Metaanalyse wurde ein erhöhtes hsPDA-Risiko nach prophylaktischer Gabe von synthetischem Surfactant beobachtet (RR: 1,11; 95 % KI: 1,00 bis 1,22) [123].

7.4.4 Oxygenierung

Die initial eingestellte Sauerstoffzufuhr während der Erstversorgung hat keinen Einfluss auf das hsPDA-Risiko [124].

Da ein höherer Sauerstoffpartialdruck den Ductusverschluss beim Reifgeborenen fördert, wurde geprüft, welchen Einfluss die angestrebten Pulsoxymetriegrenzen bei der Versorgung von Frühgeborenen auf das hsPDA-Risiko haben. Eine Metaanalyse von 5 Studien zeigte, dass die unterschiedlichen Oxygenierungs-Zielbereiche (85-89 % versus 91-95 %) keinen Einfluss auf die hsPDA-Inzidenz und die Häufigkeit einer pharmakologischen oder chirurgischen Therapie des hsPDA hatten (n=4928; RR: 1,00; 95 % KI: 0,95 bis 1,06) [125]. Dies wurde auch in der BOOST II Studie [126] sowie in einer weiteren Metaanalyse bestätigt [127].

8. Zusammenfassung und Empfehlungen

Siehe S. 2: „Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick“.

8.1 Empfehlungsgraduierung

Festlegung des Empfehlungsgrades:

Entsprechend den Regularien der AWMF für die Verfassung von S2e-Leitlinien wurden aus den Recherchen Empfehlungen abgeleitet, um eine unmittelbare klinische Anwendung zu erleichtern. In Tabelle 5 ist die verwendete Empfehlungsgraduierung dargestellt.

Tabelle 5: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
↑↑/↓↓	Starke Empfehlung	Soll / soll nicht
↑/↓	Schwache Empfehlung	Sollte / sollte nicht
↔	Empfehlung offen	Kann erwogen / verzichtet werden

9. Wichtige Forschungsfragen

Der hsPDA ist einer der häufigsten Befunde in der Neonatologie. Daher sollte das Evidenzniveau von Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie durch weitere Forschung angehoben werden.

1. Klinische Diagnostik, klinischer Schweregrad des hsPDA
 - a. Entwicklung eines klinischen Scores zur Einschätzung des Schweregrades und der Prognose eines hsPDA
 - b. Spezifizierung von validierten echokardiografischen Parametern zur Einschätzung des Schweregrades eines hsPDA
2. Biochemische Diagnostik des hsPDA
 - a. Identifikation neuer Biomarker
 - b. Validierung von Grenzwerten von Biomarkern zur Diagnostik und Therapiesteuerung

- 1146
1147 3. Management des hsPDA
1148 a. Ermittlung von Kriterien zur Therapie des hsPDA
1149 b. Ermittlung des optimalen Zeitpunktes für den medikamentösen PDA-
1150 Verschluss
1151 c. Ermittlung optimaler Dosierungsschemata und Applikationswege (intravenös
1152 versus oral) zum medikamentösen PDA-Verschluss und zur Therapiesteuerung
1153 d. Entwicklung von Standards für den chirurgischen Ductusverschluss: Indikation,
1154 Zeitpunkt, Operationstechnik, Narkoseführung, Qualifikation des Operateurs
1155 e. Erforschung interventioneller Methoden zum Verschluss des PDA

1156 **10. Verwendete Abkürzungen**
1157

Abkürzung	Bedeutung
ACA	A. cerebri anterior
ACM	A. cerebri media
AMS	A. mesenterica superior
ANS	Atemnotsyndrom
Ao	Aorta
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	Continuous positive airway pressure
DA	Ductus arteriosus
hs	Hämodynamisch signifikant
hsPDA	Hämodynamisch signifikanter persistierender Ductus arteriosus
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LA	Linker Vorhof
LPA	Linke Pulmonalarterie
LVIDd	Enddiastolischer Innendurchmesser des linken Ventrikels
NEC	Nekrotisierende Enterocolitis
NNTB	Number needed to treat to benefit
PA	Pulmonalarterie
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
RCT	Randomized controlled Trials/ randomisierte kontrollierte Studien
RR	Relatives Risiko
SSW	Schwangerschaftswochen (postmenstruell)
VCS	V. cava superior

1158

11. Literaturverzeichnis

1. Singh Y, Fraisse A, Erdevi O et al. Echocardiographic Diagnosis and Hemodynamic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Infants. *Frontiers in pediatrics* 2020; 8: 573627. DOI: 10.3389/fped.2020.573627
2. Mitra S, de Boode WP, Weisz DE et al. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 4: CD013588. DOI: 10.1002/14651858.CD013588.pub2
3. Alagarsamy S, Chhabra M, Gudavalli M et al. Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing PDA in preterm infants. *J Perinat Med* 2005; 33: 161-164. DOI: 10.1515/JPM.2005.030
4. Bundesausschuss G. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 13 SGB V. In: *BAnz AT* 01.12.2022: BAnz; 2022:
5. Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 863-872. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0987
6. Gokulakrishnan G, Kulkarni M, He S et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide for the diagnosis of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 12: CD013129. DOI: 10.1002/14651858.CD013129.pub2
7. Gupta S, Subhedar NV, Bell JL et al. Trial of Selective Early Treatment of Patent Ductus Arteriosus with Ibuprofen. *N Engl J Med* 2024; 390: 314-325. DOI: 10.1056/NEJMoa2305582
8. Hundscheid T, Onland W, Kooi EMW et al. Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *N Engl J Med* 2023; 388: 980-990. DOI: 10.1056/NEJMoa2207418
9. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: CD004213. DOI: 10.1002/14651858.CD004213.pub5
10. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2: CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub8
11. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 629-636. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03118.x
12. Eursiriwan S, Okascharoen C, Vallibhakara SA et al. Comparison of Various Pharmacologic Agents in the Management of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm: A Network Meta-Analysis and Risk-Benefit Analysis. *Biomed Hub* 2022; 7: 125-145. DOI: 10.1159/000526318
13. Lago P, Salvadori S, Opocher F et al. Continuous infusion of ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatology* 2014; 105: 46-54. DOI: 10.1159/000355679
14. Colditz P, Murphy D, Rolfe P et al. Effect of infusion rate of indomethacin on cerebrovascular responses in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989; 64: 8-12. DOI: 10.1136/adc.64.1_spec_no.8

- 1208 15. Rosito G, Sum K, Chorne N. Comparison of two neonatal indomethacin protocols:
1209 efficacy and outcome for patent ductus arteriosus closure. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35:
1210 589-592. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01142.x
- 1211 16. Kondo M, Kunikata T, Okazaki K et al. Relation between infusion rate of indomethacin
1212 and cerebral blood flow velocity. *Pediatr Int* 2010; 52: 616-621. DOI: 10.1111/j.1442-
1213 200X.2010.03126.x
- 1214 17. Weiss H, Cooper B, Brook M et al. Factors determining reopening of the ductus
1215 arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995; 127: 466-
1216 471. DOI: 10.1016/s0022-3476(95)70084-6
- 1217 18. Shaffer CL, Gal P, Ransom JL et al. Effect of age and birth weight on indomethacin
1218 pharmacodynamics in neonates treated for patent ductus arteriosus. *Crit Care Med* 2002;
1219 30: 343-348. DOI: 10.1097/00003246-200202000-00013
- 1220 19. Chorne N, Leonard C, Piecuch R et al. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk
1221 factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007; 119: 1165-
1222 1174. DOI: 10.1542/peds.2006-3124
- 1223 20. Jegatheesan P, Ianus V, Buchh B et al. Increased indomethacin dosing for persistent
1224 patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *J*
1225 *Pediatr* 2008; 153: 183-189. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.01.031
- 1226 21. Sperandio M, Beedgen B, Feneberg R et al. Effectiveness and side effects of an
1227 escalating, stepwise approach to indomethacin treatment for symptomatic patent ductus
1228 arteriosus in premature infants below 33 weeks of gestation. *Pediatrics* 2005; 116: 1361-
1229 1366. DOI: 10.1542/peds.2005-0293
- 1230 22. Jasani B, Mitra S, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in
1231 preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 12: CD010061.
1232 DOI: 10.1002/14651858.CD010061.pub5
- 1233 23. Oncel MY, Eras Z, Uras N et al. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants
1234 Treated with Oral Paracetamol Versus Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *Am J*
1235 *Perinatol* 2017; 34: 1185-1189. DOI: 10.1055/s-0037-1601564
- 1236 24. Patel R, Sushko K, van den Anker J et al. Long-Term Safety of Prenatal and Neonatal
1237 Exposure to Paracetamol: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2022;
1238 19. DOI: 10.3390/ijerph19042128
- 1239 25. Juujärvi S, Saarela T, Hallman M et al. Trial of paracetamol for premature newborns:
1240 five-year follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35: 5210-5212. DOI:
1241 10.1080/14767058.2021.1875444
- 1242 26. Wright CJ. Acetaminophen and the Developing Lung: Could There Be Lifelong
1243 Consequences? *J Pediatr* 2021; 235: 264-276.e261. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.02.026
- 1244 27. Brion LP, Campbell DE. Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in
1245 indomethacin-treated infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD001148. DOI:
1246 10.1002/14651858.CD001148
- 1247 28. Barrington K, Brion LP. Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in
1248 indomethacin-treated preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;
1249 CD003213. DOI: 10.1002/14651858.CD003213
- 1250 29. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal
1251 treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol* 2012; 36:
1252 123-129. DOI: 10.1053/j.semperi.2011.09.022
- 1253 30. Weisz DE, More K, McNamara PJ et al. PDA ligation and health outcomes: a meta-
1254 analysis. *Pediatrics* 2014; 133: e1024-1046. DOI: 10.1542/peds.2013-3431
- 1255 31. Gould DS, Montenegro LM, Gaynor JW et al. A comparison of on-site and off-site
1256 patent ductus arteriosus ligation in premature infants. *Pediatrics* 2003; 112: 1298-1301.
1257 DOI: 10.1542/peds.112.6.1298

- 1258 32. Markush D, Briden KE, Chung M et al. Effect of surgical subspecialty training on
1259 patent ductus arteriosus ligation outcomes. *Pediatr Surg Int* 2014; 30: 503-509. DOI:
1260 10.1007/s00383-014-3469-y
- 1261 33. Georgiev S, Tanase D, Eicken A et al. Transvenous, Echocardiographically Guided
1262 Closure of Persistent Ductus Arteriosus in 11 Premature Infants: A Pilot Study. *JACC*
1263 *Cardiovasc Interv* 2021; 14: 814-816. DOI: 10.1016/j.jcin.2021.01.009
- 1264 34. Morville P, Douchin S, Bouvaist H et al. Transcatheter occlusion of the patent ductus
1265 arteriosus in premature infants weighing less than 1200 g. *Arch Dis Child Fetal*
1266 *Neonatal Ed* 2018; 103: F198-F201. DOI: 10.1136/archdischild-2016-312582
- 1267 35. Sathanandam SK, Gutfinger D, O'Brien L et al. Amplatzer Piccolo Occluder clinical
1268 trial for percutaneous closure of the patent ductus arteriosus in patients ≥ 700 grams.
1269 *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 96: 1266-1276. DOI: 10.1002/ccd.28973
- 1270 36. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2001; 6: 49-61. DOI:
1271 10.1053/siny.2000.0037
- 1272 37. Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K et al. Precision and accuracy of clinical and
1273 radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr*
1274 *Adolesc Med* 1995; 149: 1136-1141. DOI: 10.1001/archpedi.1995.02170230090013
- 1275 38. Joseph B Philips III M, FAAP, Samuel Gentle M. Patent ductus arteriosus (PDA) in
1276 preterm infants: Clinical features and diagnosis. In: Joseph A Garcia-Prats M, David R
1277 Fulton M, Niloufar Tehrani M, eds. *UpToDate*. 2024:
- 1278 39. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A et al. Prophylactic ibuprofen in premature
1279 infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;
1280 364: 1945-1949. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17477-1
- 1281 40. [Anonymous]. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes
1282 for 1990. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project.
1283 *Pediatrics* 1993; 91: 540-545.
- 1284 41. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for
1285 very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 147 e141-148. DOI:
1286 10.1016/j.ajog.2006.09.014
- 1287 42. Bancalari E, Claure N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in
1288 premature infants. *Biol Neonate* 2005; 88: 192-201. DOI: 10.1159/000087582
- 1289 43. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common
1290 treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F498-502. DOI:
1291 10.1136/adc.2005.092734
- 1292 44. Herrman K, Bose C, Lewis K et al. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus
1293 in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis*
1294 *Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F48-50. DOI: 10.1136/adc.2007.129270
- 1295 45. Koch J, Hensley G, Roy L et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus
1296 arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006; 117:
1297 1113-1121. DOI: 10.1542/peds.2005-1528
- 1298 46. Shepherd JL, Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants?
1299 *Congenit Heart Dis* 2019; 14: 21-26. DOI: 10.1111/chd.12727
- 1300 47. Clyman RI, Hills NK, Cambonie G et al. Patent ductus arteriosus, tracheal ventilation,
1301 and the risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2022; 91: 652-658. DOI:
1302 10.1038/s41390-021-01475-w
- 1303 48. Schena F, Francescato G, Cappelleri A et al. Association between Hemodynamically
1304 Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr* 2015;
1305 166: 1488-1492. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.03.012
- 1306 49. Herberg U, Czernik C, Höhn R et al. Empfehlungen zur funktionellen Echokardiografie
1307 in der Neonatologie – Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische
1308 Kardiologie (DGPK) und Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische

Intensivmedizin (GNPI) für den Schwerpunkt Neonatologie gemäß der
Weiterbildungsordnung. Z Geburtshilfe Neonatol 2020; 224: 160-161. DOI: 10.1055/a-1139-9470

50. Smith A, Maguire M, Livingstone V et al. Peak systolic to end diastolic flow velocity ratio is associated with ductal patency in infants below 32 weeks of gestation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100: F132-136. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306439
51. El-Khuffash A, Higgins M, Walsh K et al. Quantitative assessment of the degree of ductal steal using celiac artery blood flow to left ventricular output ratio in preterm infants. Neonatology 2008; 93: 206-212. DOI: 10.1159/000110869
52. Hsu KH, Nguyen J, Dekom S et al. Effects of Patent Ductus Arteriosus on Organ Blood Flow in Infants Born Very Preterm: A Prospective Study with Serial Echocardiography. J Pediatr 2020; 216: 95-100 e102. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.08.057
53. Evans N, Iyer P. Longitudinal changes in the diameter of the ductus arteriosus in ventilated preterm infants: correlation with respiratory outcomes. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995; 72: F156-161. DOI: 10.1136/fn.72.3.f156
54. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1994; 70: F112-117. DOI: 10.1136/fn.70.2.f112
55. Benitz WE. Learning to live with patency of the ductus arteriosus in preterm infants. J Perinatol 2011; 31 Suppl 1: S42-48. DOI: 10.1038/jp.2010.175
56. Arlettaz R. Echocardiographic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Frontiers in pediatrics 2017; 5: 147. DOI: 10.3389/fped.2017.00147
57. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92: F424-427. DOI: 10.1136/adc.2007.118117
58. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. J Pediatr 2019; 205: 41-48 e46. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.09.012
59. Clyman RI, Hills NK, Liebowitz M et al. Relationship between Duration of Infant Exposure to a Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus Shunt and the Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia or Death Before 36 Weeks. Am J Perinatol 2020; 37: 216-223. DOI: 10.1055/s-0039-1697672
60. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L et al. Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality Among Extremely Preterm Infants. Jama 2015; 313: 2441-2448. DOI: 10.1001/jama.2015.6734
61. Giesinger RE, Hobson AA, Bischoff AR et al. Impact of early screening echocardiography and targeted PDA treatment on neonatal outcomes in "22-23" week and "24-26" infants. Semin Perinatol 2023; 47: 151721. DOI: 10.1016/j.semperi.2023.151721
62. El Hajjar M, Vaksman G, Rakza T et al. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90: F419-422. DOI: 10.1136/adc.2003.027698
63. Karimi MR, Bischoff AR, Riley E et al. Echocardiographic evaluation of left atrial volume and comparative analysis to left atrial to aortic root ratio in premature neonates and infants with patent ductus arteriosus. Echocardiography 2024; 41: e15890. DOI: <https://doi.org/10.1111/echo.15890>
64. Hsu K-H, Nguyen J, Dekom S et al. Effects of Patent Ductus Arteriosus on Organ Blood Flow in Infants Born Very Preterm: A Prospective Study with Serial Echocardiography. The Journal of Pediatrics 2020; 216: 95-100.e102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.08.057>

- 1360 65. Johnson GL, Breart GL, Gewitz MH et al. Echocardiographic Characteristics of
1361 Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Pediatrics* 1983; 72: 864-871. DOI:
1362 10.1542/peds.72.6.864
- 1363 66. Abushaban L, Vel MT, Rathinasamy J et al. Normal reference ranges for left ventricular
1364 dimensions in preterm infants. *Ann Pediatr Cardiol* 2014; 7: 180-186. DOI:
1365 10.4103/0974-2069.140832
- 1366 67. Bayle K, Galotti G, Nielsen-Farrell J et al. Normal Left Ventricular Size in Premature
1367 Newborns by the Echocardiographic Bullet Method. *Am J Perinatol* 2017; 34: 1205-
1368 1211. DOI: 10.1055/s-0037-1602404
- 1369 68. Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr*
1370 *Cardiol* 2012; 5: 179-184. DOI: 10.4103/0974-2069.99622
- 1371 69. Lopez L, Colan S, Stylianou M et al. Relationship of Echocardiographic Z Scores
1372 Adjusted for Body Surface Area to Age, Sex, Race, and Ethnicity: The Pediatric Heart
1373 Network Normal Echocardiogram Database. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10. DOI:
1374 10.1161/circimaging.117.006979
- 1375 70. Diego RCsH-S. ParameterZ by Rady Children's Hospital. In: 2024:
- 1376 71. Palm J, Hoffmann G, Klawonn F et al. Continuous, complete and comparable NT-
1377 proBNP reference ranges in healthy children. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 1509-
1378 1516. DOI: 10.1515/cclm-2019-1185
- 1379 72. Palm J, Holdenrieder S, Hoffmann G et al. Predicting Major Adverse Cardiovascular
1380 Events in Children With Age-Adjusted NT-proBNP. *Journal of the American College of*
1381 *Cardiology* 2021; 78: 1890-1900. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.056>
- 1382 73. Herzfehlern ABbKuJma. NT-proBNP Rechner (Deutsches Herzzentrum München). In:
- 1383 74. Luchner A, Weidemann A, Willenbrock R et al. Improvement of the cardiac marker N-
1384 terminal-pro brain natriuretic peptide through adjustment for renal function: a stratified
1385 multicenter trial. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 121-128. DOI: 10.1515/cclm.2010.011
- 1386 75. Mitra S, Scrivens A, von Kursell AM et al. Early treatment versus expectant
1387 management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm
1388 infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12: CD013278. DOI:
1389 10.1002/14651858.CD013278.pub2
- 1390 76. Ballabh P, Xu H, Hu F et al. Angiogenic inhibition reduces germinal matrix
1391 hemorrhage. *Nat Med* 2007; 13: 477-485. DOI: 10.1038/nm1558
- 1392 77. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW et al. A randomized, controlled trial of very early
1393 prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at
1394 birth. *N Engl J Med* 1989; 320: 1511-1516. DOI: 10.1056/NEJM198906083202302
- 1395 78. Patel J, Marks KA, Roberts I et al. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus.
1396 *Lancet* 1995; 346: 255. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)91304-1
- 1397 79. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D et al. A comparison of ibuprofen and
1398 indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343: 674-681.
1399 DOI: 10.1056/NEJM200009073431001
- 1400 80. Gournay V, Savagner C, Thiriez G et al. Pulmonary hypertension after ibuprofen
1401 prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002; 359: 1486-1488. DOI:
1402 10.1016/S0140-6736(02)08424-6
- 1403 81. Desfrere L, Thibaut C, Kibleur Y et al. Unbound bilirubin does not increase during
1404 ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 2012; 160:
1405 258-264 e251. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.07.014
- 1406 82. Gregoire N, Desfrere L, Roze JC et al. Population pharmacokinetic analysis of
1407 Ibuprofen enantiomers in preterm newborn infants. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 1460-
1408 1468. DOI: 10.1177/0091270008323752

- 1409 83. Al-Shaibi S, Abushanab D, Alhersh E et al. Use of ibuprofen for the closure of patent
1410 ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review of meta-analyses. *J Comp Eff*
1411 *Res* 2021; 10: 549-568. DOI: 10.2217/cer-2020-0235
- 1412 84. Ahlfors CE. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding. *J Pediatr* 2004; 144: 386-
1413 388. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.11.027
- 1414 85. Echtler K, Stark K, Lorenz M et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the
1415 ductus arteriosus. *Nat Med* 2010; 16: 75-82. DOI: 10.1038/nm.2060
- 1416 86. Shah NA, Hills NK, Waleh N et al. Relationship between circulating platelet counts and
1417 ductus arteriosus patency after indomethacin treatment. *J Pediatr* 2011; 158: 919-923
1418 e911-912. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.11.018
- 1419 87. Meyers KM, Seachord CL, Holmsen H et al. A dominant role of thromboxane
1420 formation in secondary aggregation of platelets. *Nature* 1979; 282: 331-333. DOI:
1421 10.1038/282331a0
- 1422 88. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA et al. Low-dose indomethacin therapy and extension
1423 of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *J Pediatr* 1994; 124:
1424 951-955. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)83191-9
- 1425 89. Pees C, Walch E, Obladen M et al. Echocardiography predicts closure of patent ductus
1426 arteriosus in response to ibuprofen in infants less than 28 week gestational age. *Early*
1427 *Hum Dev* 2010; 86: 503-508. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.06.012
- 1428 90. Evans P, O'Reilly D, Flyer JN et al. Indomethacin for symptomatic patent ductus
1429 arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 1: CD013133. DOI:
1430 10.1002/14651858.CD013133.pub2
- 1431 91. Schmidt B, Davis P, Moddemann D et al. Long-term effects of indomethacin
1432 prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 1966-
1433 1972. DOI: 10.1056/NEJM200106283442602
- 1434 92. Watterberg KL, American Academy of Pediatrics. Committee on F, Newborn. Policy
1435 statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia.
1436 *Pediatrics* 2010; 126: 800-808. DOI: 10.1542/peds.2010-1534
- 1437 93. Leonhardt A, Isken V, Kuhl PG et al. Prolonged indomethacin treatment in preterm
1438 infants with symptomatic patent ductus arteriosus: efficacy, drug level monitoring, and
1439 patient selection. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 140-144. DOI: 10.1007/BF02343219
- 1440 94. Gork AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus
1441 doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm
1442 infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006071. DOI:
1443 10.1002/14651858.CD006071.pub2
- 1444 95. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus
1445 in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003745. DOI:
1446 10.1002/14651858.CD003745
- 1447 96. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the
1448 treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*
1449 2007; CD003480. DOI: 10.1002/14651858.CD003480.pub3
- 1450 97. Rennie JM, Cooke RW. Prolonged low dose indomethacin for persistent ductus
1451 arteriosus of prematurity. *Arch Dis Child* 1991; 66: 55-58. DOI:
1452 10.1136/ad.66.1_spec_no.55
- 1453 98. Lee J, Rajadurai VS, Tan KW et al. Randomized trial of prolonged low-dose versus
1454 conventional-dose indomethacin for treating patent ductus arteriosus in very low birth
1455 weight infants. *Pediatrics* 2003; 112: 345-350. DOI: 10.1542/peds.112.2.345
- 1456 99. Tammela O, Ojala R, Iivainen T et al. Short versus prolonged indomethacin therapy for
1457 patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134: 552-557. DOI:
1458 10.1016/s0022-3476(99)70239-8

100. Keller RL, Clyman RI. Persistent Doppler flow predicts lack of response to multiple courses of indomethacin in premature infants with recurrent patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2003; 112: 583-587. DOI: 10.1542/peds.112.3.583
101. Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996; 128: 601-607. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)80123-5
102. Bitar E, Hyderi A, Campbell SM et al. Acetaminophen versus indomethacin for patent ductus arteriosus management in premature infants: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Child Health* 2023; 28: 291-298. DOI: 10.1093/pch/pxac130
103. Gross RE, Hubbard JP. Landmark article Feb 25, 1939: Surgical ligation of a patent ductus arteriosus. Report of first successful case. By Robert E. Gross and John P. Hubbard. *JAMA* 1984; 251: 1201-1202. DOI: 10.1001/jama.251.9.1201
104. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC et al. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983; 102: 895-906. DOI: 10.1016/s0022-3476(83)80022-5
105. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK et al. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2009; 154: 873-876. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.01.005
106. Wang K, Pan X, Tang Q et al. Catheterization therapy vs surgical closure in pediatric patients with patent ductus arteriosus: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2014; 37: 188-194. DOI: 10.1002/clc.22238
107. Yan H, Ma F, Li Y et al. The optimal timing of surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm or very-low-birth-weight infants: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19356. DOI: 10.1097/MD.00000000000019356
108. Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD003951. DOI: 10.1002/14651858.CD003951.pub3
109. Bischoff AR, Jasani B, Sathanandam SK et al. Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants 1.5 kg or Less: A Meta-Analysis. *J Pediatr* 2021; 230: 84-92.e14. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.10.035
110. Wei YJ, Ju YT, Hsieh ML et al. Surgical ligation, not transcatheter closure, associated with a higher severity of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infant intervened for patent ductus arteriosus. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58: 1221-1228. DOI: 10.1002/ppul.26325
111. Georgiev S, Tanase D, Eicken A et al. Mobile bedside ductus arteriosus closure in severely premature neonates using only echocardiographic guidance. *Catheter Cardiovasc Interv* 2024; 103: 934-942. DOI: 10.1002/ccd.31046
112. Pouladar TM, Wong R, Almeida-Jones M et al. Bedside Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Device Occlusion in an Extremely Low Birth Weight Neonate: A Novel Approach in a High-Risk Population. *Case Rep Anesthesiol* 2021; 2021: 4716997. DOI: 10.1155/2021/4716997
113. Aw TC, Chan B, Singh Y. Transport and Anaesthesia Consideration for Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Closure in Premature Infants. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023; 10. DOI: 10.3390/jcdd10090377
114. Turkcan BS, Atalay A, Bozkaya D et al. Bedside Patent Ductus Arteriosus Ligation in Premature Infants. *J Coll Physicians Surg Pak* 2022; 32: 208-212. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.02.208

115. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354: 2112-2121. DOI: 10.1056/NEJMoa054065
116. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD000139. DOI: 10.1002/14651858.CD000139.pub2
117. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD000503. DOI: 10.1002/14651858.CD000503.pub3
118. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS et al. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med* 1980; 302: 598-604. DOI: 10.1056/NEJM198003133021103
119. Stephens BE, Gargus RA, Walden RV et al. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2008; 28: 123-128. DOI: 10.1038/sj.jp.7211895
120. Samuel Gentle M, Joseph B Philips III M, FAAP. Patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: Management and outcome. In: Joseph A Garcia-Prats M, David R Fulton M, Niloufar Tehrani M, eds. *UpToDate*; 2024:
121. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007836. DOI: 10.1002/14651858.CD007836
122. Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD000144. DOI: 10.1002/14651858.CD000144.pub2
123. Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD001079. DOI: 10.1002/14651858.CD001079.pub2
124. Lui K, Jones LJ, Foster JP et al. Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD010239. DOI: 10.1002/14651858.CD010239.pub2
125. Askie LM, Darlow BA, Davis PG et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD011190. DOI: 10.1002/14651858.CD011190.pub2
126. Group BIUKC, Group BIAC, Group BINZC et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368: 2094-2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1302298
127. Askie LM, Darlow BA, Finer N et al. Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. *JAMA* 2018; 319: 2190-2201. DOI: 10.1001/jama.2018.5725

1550 **Verfahren zur Konsensbildung:**
1551
1552 **Erstveröffentlichung:** 1997/10/12
1553 U. Bernsau und der Vorstand der GNPI
1554 **Überarbeitung von:** 2003/09/22
1555 H. Stopfkuchen, konsentiert in einer Delphi-Konferenz (28 Neonatolog*innen, einberufen
1556 vom Vorstand der GNPI)
1557 **Überarbeitung von:** 2011/07/27
1558 Erarbeitet von Dr. Petra Koehne, konsentiert von einer Delphi-Konferenz mit 32
1559 Teilnehmenden, die vom Vorstand der GNPI einberufen worden war.
1560
1561
1562 **Erstelldatum** 1997/10/12
1563 **Versionsnummer:** 4.0
1564 **Überarbeitung von:** 2025/12/16
1565 **Nächste Überprüfung geplant:** 2030/12/15
1566
1567
1568

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

1569 **Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**