



Leitlinie
der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie
der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

| | | | |
|---------------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|
| AWMF-Leitlinien-Register | Nr. 024/015 | Entwicklungsstufe: | <u>2k + IDA</u> |
|---------------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|

Diagnostik und Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus des Frühgeborenen

Vorbemerkung: In dieser Leitlinie wird das Evidence-Bewertungssystem des Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Mai 2001) benutzt
*(<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>, **externer Link**)*

1. Epidemiologie

Ein offener Ductus arteriosus stellt in den ersten 3 Lebenstagen bei gesunden Neugeborenen eine noch physiologische Shuntverbindung dar.¹ Der postnatale Verschluss des Ductus arteriosus wird durch Sauerstoff und vasoaktive Faktoren reguliert, wobei die Reaktion des Ductus vom Reifealter abhängig ist. Beim reifen Neugeborenen verschließt sich der Ductus arteriosus funktionell innerhalb der ersten 24 bis 72 Lebensstunden. Beim Frühgeborenen - je unreifer, desto häufiger - verschließt sich der Ductus oft nicht innerhalb der ersten drei Lebenstage.² Bei Frühgeborenen < 1500g Geburtsgewicht liegt die Inzidenz eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA) nach dem 3. Lebenstag über 30%^{3,4} und steigt bei Kindern < 1000g zu diesem Zeitpunkt auf ca. 50-70%^{5,6}. Ein dauerhafter spontaner Ductusverschluss wird bei ca. 1/3 der Frühgeborenen < 1000g 2 bis 6 Tage postnatal beobachtet und erfolgt bei der Mehrzahl der Frühgeborenen < 1500g während des ersten Lebensjahres.^{7,8}

2. Pathophysiologie

Der Links-rechts-Shunt über einen persistierenden Ductus arteriosus wird wirksam, sobald der Widerstand im pulmonalen Kreislauf sinkt. Der mit einem Rückfluss aus der Aorta einhergehende Links-rechts-Shunt über einen persistierenden Ductus arteriosus 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

3. Folgeerkrankungen

Ein PDA findet sich vor allem bei sehr kleinen und kranken Frühgeborenen, also einer Gruppe mit hoher Mortalität. Dies bedingt eine statistische Assoziation von PDA und Mortalität.⁹ Die hämodynamischen Auswirkungen eines PDA wurden mit verschiedenen Folgeerkrankungen kleiner Frühgeborener, wie der bronchopulmonalen Dysplasie, nekrotisierenden Enterocolitis, Hirnblutung und periventrikulären Leukomalazie in einen kausalen Zusammenhang gebracht, ohne dass es hierfür eine beweisende Datenlage gibt.

Eine Metaanalyse randomisierter Studien zeigt jedoch, dass ein frühzeitiger pharmakologischer Ductusverschluss innerhalb der ersten 24 h keinen Einfluss auf Mortalität, nekrotisierende Enterokolitis oder bronchopulmonale Dysplasie hat.^{10, 11} Die Verringerung der Rate schwerer Hirnblutungen durch Indometacin ist als direkte Folge der Hemmung der lokalen Prostaglandinsynthese in der germinalen Matrix zu sehen¹²; ein chirurgischer Ductusverschluss innerhalb der ersten 24 Lebensstunden hat keine Auswirkungen auf die Hirnblutungsrate¹³.

Unter der Annahme, dass ein Ductusverschluss in jedem Falle von Vorteil ist, war in den bisherigen Studien zur Ductustherapie auch jeweils der Kontrollgruppe die Möglichkeit einer Rescue-Therapie zugänglich, so dass es keine Vergleichsdaten einer unbehandelten Kontrollgruppe gibt. In dieser Hinsicht ist die retrospektive Analyse einer Population von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 28 Wochen, bei der aufgrund geographischer Isolation in Westaustralien eine Ductusligatur nicht als Therapieoption nach erfolgloser medikamentöser Therapie möglich war, von Interesse. Sie hat gezeigt, dass ein solches Vorgehen zwar mit einer höheren Mortalität einhergeht, jedoch die respiratorische Morbidität der Überlebenden nicht zu beeinflussen scheint.¹⁴ Ob die erhöhte Mortalität am nicht operierten PDA lag ist unklar.

4. Diagnostische Kriterien

Der Terminus „offener Ductus“ wird üblicherweise für den angeborenen Herzfehler verwendet, wohingegen mit „persistierender Ductus“ das durch Versagen des spontanen Ductusverschlusses innerhalb der ersten 3 Lebenstage resultierende Offenbleiben dieser Shuntverbindung bei Frühgeborenen bezeichnet wird. In Ermangelung einer auch quantifizierende Elemente enthaltenden einheitlichen Definition wird fallweise dann vom Vorliegen eines "symptomatischen, d.h. hämodynamisch bedeutsamen Ductus arteriosus" ausgegangen, wenn die Befunde, die beim Vorliegen eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli erhoben werden, einen bestimmten Schweregrad erlangt bzw. überschritten haben¹⁵ oder der Links-rechts-Shunt über das persistierende Ductusgefäß so ausgeprägt ist, dass er die Kreislauf- und/oder Lungenfunktion beeinträchtigt¹⁶. Es gibt allerdings keine *einheitliche* Definition, welche Kriterien zur Einschätzung der hämodynamischen Relevanz herangezogen werden sollten oder was man dabei unter einer "beeinträchtigten Kreislauf- und/oder Lungenfunktion" zu verstehen hat.

Klinische Kriterien

- systolisches bzw. systolisches/diastolisches Herzgeräusch (wobei ein fehlendes Geräusch einen persistierenden Ductus arteriosus nicht ausschließt)
- hyperaktives Präkordium (bei extrem unreifen Frühgeborenen schwer zu beurteilen)
- kräftige periphere Pulse
- große Blutdruckamplitude
- Verschlechterung bzw. ausbleibende Besserung der respiratorischen Situation

In den ersten Lebenstagen haben klinische Symptome im Vergleich zur Echokardiographie eine geringe Sensitivität zur Diagnosestellung eines hämodynamisch relevanten PDA (systolisches Herzgeräusch 42%, kräftige periphere Pulse 43%).¹⁷ Insbesondere in der Population der sehr unreifen Frühgeborenen ist die klinische Diagnose eines PDA erschwert, so dass hier die echokardiographische Diagnose im Vordergrund steht.

Radiologische Kriterien

- verstärkte Lungengefäßzeichnung
- Hinweise auf ein Lungenödem
- Kardiomegalie

Die Durchführung einer Röntgenthoraxaufnahme ist zur Diagnosestellung primär nicht indiziert, kann aber zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz herangezogen werden.

Echokardiographie

Die Echokardiographie ist für die Diagnosestellung eines PDA unerlässlich.
Ziel der echokardiographischen Untersuchung (B-Mode und Farbdoppler Technik) ist:

- Ausschließen angeborener Herz- und Gefäßfehlbildungen
- Bestätigen oder Widerlegen des klinischen PDA Verdachts
- Quantifizieren der hämodynamischen Auswirkung
- Ausschließen eines Rechts-links-Shunts vor Intervention
- Verlaufsbeurteilung (z.B. Spontanverschluss, Erfolg oder Versagen der PDA-Intervention)

Allgemeine Nachteile der echokardiographischen Untersuchung sind:

- Charakter der "Momentaufnahme"
- Abhängigkeit vom Untersucher
- Echoparameter häufig nicht auf die Körpermaße adaptiert (z.B. Ductusdurchmesser)
- Wahl des "Grenzwertes" für den jeweiligen Echoparameter zur Einstufung als hämodynamisch relevanten PDA i. d. R. willkürlich, ohne Normierung i. S. einer ROC-Analyse erfolgt

Zur Einschätzung der hämodynamischen Bedeutung eines PDA ist kein Echokardiographiekriterium alleine geeignet, sondern vielmehr die gemeinsame Beurteilung mehrerer Kriterien in Zusammenschau mit der klinischen Situation notwendig.¹⁸ Es gibt keine Studien, die tatsächlich unterschiedliche Kombinationen von Parametern hinsichtlich ihrer Eignung für die Diagnosestellung eines hämodynamisch bedeutsamen PDA untersucht haben, so dass auch kein validierter „Score“ zur Schweregradeinteilung oder einer sich hieraus ableitenden Indikation zur medikamentösen bzw. chirurgischen Therapie existiert. Eine Reihe von Studien haben Echokardiographiekriterien auf ihren Wert als prädiktiven Parameter zur frühen Vorhersage eines als hämodynamisch wirksam erachteten PDA überprüft. Kein Echoparameter zeichnet sich durch eine so hohe Sensitivität und Spezifität aus, dass er alleine als verlässlicher Wert für die Vorhersage eines später als hämodynamisch wirksam erachteten PDA geeignet wäre.

- Ductusdurchmesser (Innendurchmesser an der engsten Stelle, bei siphonartigem Verlauf schwierig zu messen)
Ein PDA von $\geq 1,5$ mm Durchmesser im mittleren Alter von 19 Lebensstunden bei Frühgeborenen < 1500 g GG wird mit großer Wahrscheinlichkeit hämodynamisch wirksam (Sensitivität 81% [95%-CI 69-93%], Spezifität 85% [95%-CI 77-93%]).¹⁹
Ein Ductusdurchmesser $> 1,6$ mm im Alter von 5 Lebensstunden bei Frühgeborenen mit einem mittleren Gestationsalter von 27 Wochen prognostiziert einen später als hämodynamisch wirksam erachteten PDA mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 67%.²⁰
Im Alter von < 48 Lebensstunden hat ein Ductusdurchmesser $\geq 1,4$ mm/kg bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 24 bis 30 Wochen die beste Vorhersagekraft (Sensitivität 94%, Spezifität 90%, AUC-Wert der ROC-Kurve 0,92).²¹
Im Alter von 72 Lebensstunden prognostiziert ein Ductusdurchmesser > 2 mm/kg bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 32 Wochen einen später als hämodynamisch wirksam erachteten PDA mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 70%.²²
- Verhältnis des linken Vorhofs zur Aortenwurzel (LA/Ao-Ratio)²³

Bei fortlaufender Beurteilung der LA:Ao-Ratio bei beatmeten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 35 Wochen hat ein Grenzwert von > 1,3 eine Sensitivität von 18%, 46%, 100% und eine Spezifität von 80%, 92%, 85% am 1., 2. und 3. Lebenstag für die Vorhersage eines klinisch als wirksam erachteten PDA.²⁴

Eine LA:Ao-Ratio von $\geq 1,5$ im Alter von 18 – 31 Lebensstunden bei Frühgeborenen < 1500g GG prognostiziert einen später als hämodynamisch wirksam erachteten PDA.¹⁹

Im Alter von < 48 Lebensstunden hat eine LA:Ao-Ratio von $\geq 1,4$ bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 24 bis 30 Wochen die beste Vorhersagekraft (Sensitivität 92%, Spezifität 91%, AUC-Wert der ROC-Kurve 0,94).²¹

- Richtung des postduktalen diastolischen Flusses in der Aorta descendens
Der normale diastolische Fluss in der Aorta descendens ist ein Vorwärtsfluss mit langsamer Geschwindigkeit. Ein großer Links-rechts-Shunt über den Ductus bewirkt einen diastolischen Flussverlust in der postduktalen Aorta. Der Befund eines veränderten Flussprofils des diastolischen Blutflusses in der Aorta descendens, distal der Einmündung des Ductus arteriosus (ohne eindeutige Richtung oder retrograd während der gesamten Diastole) im mittleren Alter von 19 Lebensstunden bei Frühgeborenen < 1500g GG besitzt lediglich eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von 85% einen hämodynamisch wirksam erachteten PDA vorherzusagen.¹⁹
- Linksventrikuläres Schlagvolumen
Ein linksventrikuläres Schlagvolumen > 300 ml/kg/Minute im mittleren Alter von 19 Lebensstunden bei Frühgeborenen < 1500g GG besitzt lediglich eine Sensitivität von 26% und eine Spezifität von 92% einen hämodynamisch wirksam erachteten PDA vorherzusagen.¹⁹
- Fluss in der oberen Hohlvene (SVC-Fluss, besonders untersucherabhängig)²⁵
Der Fluss in der oberen Hohlvene dient als Indikator für den systemischen Blutfluss, wobei er bei Frühgeborenen einem mittleren Anteil von 37% des systemischen Blutflusses entspricht. Ein niedriger SVC-Fluss wird durch ein unreifes Myokardium begünstigt, das sich an den postnatal zunehmenden Gefäßwiderstand adaptieren muss. Kritische Werte können Folge hoher mittlerer Atemwegsdrücke bzw. eines großen Links-rechts-Shunts eines PDA sein. Bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 30 Wochen korreliert ein SVC-Fluss < 41ml/kg/Minute in den ersten 24 Lebensstunden mit dem Vorhandensein eines PDA mit einem Ductusdurchmesser > 1,6 mm (OR: 2,56; 95%-CI 1,10 – 5,99).²⁶

Diese Auflistung stellt nur eine kleine Auswahl an echokardiographischen Parametern dar, ohne Berücksichtigung der Vielzahl von Messwerten, die sich darüber hinaus zur Beurteilung der hämodynamischen Bedeutung eines PDA eignen. Longitudinalstudien zur Beurteilung der sich abhängig vom weiteren Verlauf (z.B. Erfolg oder Versagen der PDA Intervention, Dauer des Bestehens eines hämodynamisch relevanten Ductus) verändernden Echoparameter wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Biochemische Marker: BNP/NT-proBNP

Die kardiale Belastung durch einen PDA spiegelt sich in einer erhöhten Freisetzung der natriuretischen Peptide ANP (atrialess natriuretisches Peptid) und BNP (brain-type natriuretisches Peptid) wider.

Das vorwiegend in der Herzkammer als Antwort auf zunehmende Volumenbelastung durch Dehnung der kardialen Myozyten gebildete BNP ist ein direktes Maß für die physiologische Antwort des Herzens auf hämodynamische Belastung. Im Serum kann statt BNP auch das N-terminale Fragment von pro BNP (NT-proBNP) bestimmt werden (längere Halbwertszeit). BNP und NT-proBNP haben sich in mehreren Studien im Vergleich zur Echokardiographie als geeignete Screeningparameter mit hoher Sensitivität und Spezifität zur frühen Vorhersage (2. – 3. Lebenstag) eines später hämodynamisch bedeutsam werdenden PDA erwiesen.²⁷⁻³³ Der Grenzwert für BNP-Plasmaspiegel zur Vorhersage eines als therapiebedürftig eingestuftes PDA liegt bei beatmeten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 28 Wochen bei > 550 pg/ml am 2. Lebenstag (Sensitivität 83%, Spezifität 86%).³⁰ Bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 25 bis 34 Wochen ist ein Plasma-BNP-Spiegel von 1110 pg/ml (Sensitivität 100%, Spezifität 95,3%) am 3. Lebenstag für die Vorhersage eines als behandlungsbedürftig eingestuftes PDA geeignet.²⁷

Für Plasma NT-proBNP liegt der Grenzwert zur Vorhersage eines als therapiebedürftig eingestuften PDA bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 33 Wochen bei 10180 pg/ml am 2. Lebenstag (Sensitivität 100%, Spezifität 91%).³³ Am 3. Lebenstag zeigte sich bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 34 Wochen ein Grenzwert für Plasma NT-proBNP von 11395 pg/ml (Sensitivität 100%, Spezifität 95%) als prädiktiv für einen als hämodynamisch bedeutsam eingestuften PDA.³¹

Neben den natriuretischen Peptiden scheint auch das kardiale Troponin T (cTNT) als Screeningparameter in der Ductusdiagnostik geeignet, wobei hierzu bisher nur eine Studie vorliegt.³⁴

Nutzen von BNP und NT-proBNP bei isoliertem Vorliegen eines PDA:

- Quantifizieren der hämodynamischen Auswirkung eines PDA
- Vorhersage eines als behandlungsbedürftig eingestuften PDA
- Verlaufsparemeter zur Beurteilung eines Therapieerfolges (gekennzeichnet durch sinkende Werte)

Vorteile von BNP und NT-proBNP-Serumbestimmungen im Vergleich zur echokardiographischen Untersuchung:

- unabhängig vom Untersucher
- Wahl des "Grenzwertes" zur Vorhersage eines hämodynamisch relevanten PDA optimiert anhand von ROC-Analysen

5. Medizinische Interventionen

zielen darauf ab, einen hämodynamisch wirksamen PDA zu verschließen, um mögliche negative Folgen eines großen Links-rechts-Shunts zu vermeiden bzw. abzumildern. Negative Folgen sind dabei das Auftreten einer manifesten kongestiven Herzinsuffizienz, eines Lungenödems und von Beatmungskomplikationen.

Obwohl für einen kausalen Zusammenhang eines symptomatischen PDA mit typischen Folgeerkrankungen Frühgeborener keine beweisenden Studienergebnisse vorliegen, steht die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung bzw. die Abwendung einer drohenden Intubation oder Reintubation bei der Therapieplanung im Vordergrund.

Behandlungsmethoden

1. Chirurgischer Ductusverschluss

Historisch gesehen war die chirurgische Ductusligatur die erste Möglichkeit zur Behandlung eines PDA und war bereits 13 Jahre vor Einführung der pharmakologischen Therapie etabliert.^{35, 36} Die prophylaktische Ductusligatur in den ersten 24 Lebensstunden senkt die Rate chirurgischer Darmerkrankungen (nekrotisierende Enterokolitis/fokale intestinale Perforation), erhöht gleichzeitig aber die Rate an bronchopulmonaler Dysplasie.^{13, 37} Heute kommt der chirurgische Verschluss des symptomatischen PDA i. d. R. nur nach erfolgloser medikamentöser Induktion des Ductusverschlusses als "Rescue"-Therapie in betracht.

Der operative Ductusverschluss erfolgt i. d. R. über eine Thorakotomie. Etabliert sind der anterolaterale Zugang über eine quere oder (kosmetisch vorteilhafter in der mittleren Axillarlinie) längsverlaufende muskelschonende Hautinzision sowie der dorsale Zugang zum 3. oder 4. ICR.^{38, 39} Der Ductus wird mit einem 4x0-Ethibond- oder Seiden-Faden doppelt ligiert oder mit einem Clip verschlossen. Eine Thoraxdrainage ist fakultativ und wird vor allem eingelegt, falls bereits intraoperativ ein viszerales Pleuraleck aufgefallen ist. Das thorakoskopische Vorgehen ist bisher nur aus einzelnen Zentren berichtet worden und kommt nur für größere Säuglinge in Betracht.^{40, 41}

Mögliche Nebenwirkungen der Ductusligatur

- Mechanische Schädigung des linksseitigen N. recurrens führt zu einseitiger transienter oder dauerhafter Stimmbandparese (Inzidenz 1,7 – 11,5% in allen Altersgruppen, um 40% bei extrem unreifen Frühgeborenen)⁴²⁻⁴⁵ mit Mikroaspirationsneigung, verzögerter Entwöhnung von der Magensonde und der mechanischen Beatmung⁴⁶
- Pneumothorax, Spannungspneumothorax, Pneumoperitoneum⁴⁷
- Intraoperative Blutung
- Linksseitige N. phrenicus Parese⁴⁷⁻⁴⁹
- Chylothorax durch Verletzung des Ductus thoracicus^{50, 51}
- Versehentliche Ligatur eines anderen intrathorakalen Gefäßes (Aorta, A. pulmonalis sinistra)
- Unvollständige Ligatur

Die beschriebenen Komplikationen einer chirurgischen Ductusintervention treten häufiger bei extrem kleinen und unreifen Frühgeborenen auf. Aus diesem Grund soll der chirurgische Eingriff von einem erfahrenen Herz- oder Kinderchirurgen durchgeführt werden und wenn immer möglich auf der Intensivstation erfolgen, um eine zusätzliche Verlegung der Frühgeborenen mit allen daraus resultierenden möglichen Komplikationen zu verhindern.⁵² Langfristige Probleme nach Ductusligatur siehe „Prognose“.

2. Medikamentöse Induktion des Ductusverschlusses

2.1 Indometacin

(langjährige klinische und wissenschaftlich fundierte Erfahrung seit 1976; weltweiter Einsatz)

Indometacin ist in Deutschland im Gegensatz zu Ibuprofen nicht zugelassen und die Anwendung zum Ductusverschluss bei Frühgeborenen daher mit einem „off-label-use“ verbunden. Zum Indometacin existiert eine Vielzahl von unterschiedlichen Dosierungsregimen. Kontrollierte, randomisierte Studien, welche diese Dosierungen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit vergleichen, fehlen jedoch. Es sind daher keine generellen Empfehlungen bezüglich einer optimalen Dosierung von Indometacin möglich. In den methodisch hochwertigen 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 jeweils 0,2 mg/kg im 12-Stunden Intervall. Betrachtet man die Anzahl der untersuchten Patienten, so wurden die meisten Patienten mit jeweils 0,1 mg/kg im 24-Stunden Intervall behandelt. Aufgrund der pathophysiologischen Überlegungen erscheint es sinnvoll, Indometacin als Kurzinfusion über 20 - 30 Minuten zu applizieren, bis entsprechende Daten aus kontrollierten Studien vorliegen.⁵³⁻⁵⁵

Dosierung bei prophylaktischer Anwendung

3 Dosen 0,1 mg/kg Indometacin als Kurzinfusion über 20 - 30 Minuten alle 24 Stunden, wobei die Initialdosis in den ersten 2 – 12 Lebensstunden appliziert werden soll.^{56, 57} Bei zeitgleicher früher Therapie mit Hydrocortison in den ersten 48 Lebensstunden zur Prophylaxe einer bronchopulmonalen Dysplasie wurden vermehrt fokale gastrointestinale Perforationen beobachtet.⁵⁸

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 Meta-Analyse zusammengefasst.⁵⁹ 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 nekrotisierenden Enterokolitis assoziiert (n = 300; RR 1,87; 95%-CI 1,07-3,27; NNH 13). Dagegen traten Nierenfunktionseinschränkungen i. S. von verminderter Urinausscheidung (n = 197; RR 0,27; 95%-CI 0,13-0,60; NNT 5) und Anstieg der Serumkreatininwerte (n = 318; RR 0,51; 95%-CI

0,33-0,77; NNT 7) seltener bei längerer Therapiedauer mit Indometacin auf. Hierzu ist kritisch anzumerken, dass die Auswirkung der Indometacintherapie 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 Indometacin) unter kürzerer und längerer Therapiedauer verabreicht wurden.⁶⁰⁻⁶² Die unterschiedliche Therapiedauer hatte keinen Einfluss auf die Inzidenz einer bronchopulmonalen Dysplasie, einer Hirnblutung oder die Mortalität. Aufgrund der erhöhten NEC-Rate muss eine verlängerte Therapie mit Indometacin kritisch gesehen werden.

Bei ausbleibendem Verschluss des PDA oder nach Wiedereröffnen eines vorübergehend verschlossenen Ductus arteriosus kann auch ein zweiter Behandlungsversuch mit Indometacin versucht werden; zu bedenken ist allerdings, dass dieser meistens weniger wirksam ist.⁶³ Hohe Versagerraten der Indometacin-Therapie wurden bei extremer Unreife oder fortgeschrittenem postnatalen Alter (Therapiebeginn \geq 10. Lebensstag) der Frühgeborenen beobachtet.⁶⁴⁻⁶⁶

Eskalierende Dosierungsregime

Dieses Vorgehen dient der Steigerung der Ductus-Verschlussrate. Durch ein eskalierendes Regime bei Therapieversagern < 33 Wochen Gestationsalter nach einem initialen Zyklus Indometacin von 3 Dosen à 0,2 mg/kg KG im Abstand von 12 Stunden, bei dem Indometacin bis zu einer Dosis von 1mg/kg KG schrittweise gesteigert wurde, ließ sich ein erfolgreicher Ductusverschluss bei 98% der Frühgeborenen ohne schwere Nebenwirkungen erzielen.⁶⁷ Es sollte aber unbedingt beachtet werden, dass es sich hierbei um eine retrospektive Analyse handelt.

Dagegen zeigte sich in einer randomisierten Multicenter Studie bei Frühgeborenen < 28 Wochen Gestationsalter mit PDA nach prophylaktischer Indometacin-Therapie (3 Dosen 0,1 mg/kg oder 1 Dosis 0,2 mg/kg und 2 Dosen 0,1 mg/kg in den ersten 48 Lebensstunden) unter Verwendung einer höheren Indometacin Dosis von 0,2 – 0,5 mg/kg KG über einen weiteren 3-Tages Zyklus keine signifikante Steigerung der Verschlussrate bei gleichzeitig beobachteter Erhöhung der Inzidenz renaler Nebenwirkungen und moderater und schwerer Frühgeborenen-Retinopathie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (konventionelles Regime mit 3 Dosen à 0,1 mg/kg über 3 Tage).⁶⁸

Aufgrund der derzeitigen Datenlage kann keine Empfehlung für eine eskalierende Indometacin-Dosierung bei Anwendung eines verlängerten Therapiezyklus ausgesprochen werden.

Zu bedenkende bzw. zu beachtende Nebenwirkungen der Indometacintherapie

- Vorübergehender antidiuretischer Effekt⁶⁹
- Verminderung der zerebralen, renalen und intestinalen Durchblutung

Absolute Kontraindikationen

- Rechts-links-Shunt über den PDA
- Beeinträchtigte Nierenfunktion mit Oligo-Anurie (Serum-Kreatininspiegel > 1,8 mg/dl; Urinausscheidung < 0,6 ml/kg KG/h), daher während der Therapie mit Indometacin exaktes Bilanzieren des Wasserhaushaltes notwendig
- Nekrotisierende Enterokolitis

Relative Kontraindikationen

- Thrombozytopenie (Veränderung der Thrombozytenfunktion mit Aggregationshemmung nur in vitro relevant)⁷⁰
Frühgeborene mit einer Thrombozytopenie postnatal scheinen ein erhöhtes Risiko für einen therapiepflichtigen PDA zu haben.^{71, 72}
- Sepsis (schlechteres Ansprechen auf die pharmakologische PDA-Therapie aufgrund der sepsisbedingt gesteigerten Prostaglandinfreisetzung)

2.2 Ibuprofen

Seit 1995 liegen Veröffentlichungen zum intravenösen Einsatz von Ibuprofen zur medikamentösen Induktion des Ductusverschlusses aus Europa vor.^{73, 74} Zwei Meta-Analysen haben die Effektivität und die Nebenwirkungen von Ibuprofen allein sowie im Vergleich zu Indometacin bei der medikamentösen Therapie Frühgeborener mit klinisch oder echokardiographisch diagnostiziertem Ductus analysiert.^{75, 76} Hinsichtlich des primären Prognose-Kriteriums des erfolgreichen Ductusverschlusses zeigten beide Cyclooxygenase-Hemmer eine vergleichbare Effektivität.

In der Analyse der Nebenwirkungen fallen im Vergleich mit Indometacin nach Gabe von Ibuprofen der antidiuretische Effekt und der Anstieg des Serum-Kreatinins geringer aus. Zudem wird unter Ibuprofen im Gegensatz zu Indometacin deutlich seltener das Auftreten einer NEC beobachtet (15 Studien; n = 865; RR 0,68; 95%-CI 0,47 – 0,99; p = 0,04; NNT 25). Diese beiden Prognose-Kriterien sind die einzigen statistisch signifikanten klinischen Unterschiede zwischen den zwei Cyclooxygenase-Hemmern, die für den bevorzugten Einsatz von Ibuprofen sprechen.

Ibuprofen verringert im Gegensatz zu Indometacin weniger die mesenteriale, renale und zerebrale Perfusion sowie die zerebrale Oxygenierung.⁷⁷⁻⁷⁹

Im Gegensatz zu Indometacin wurden für Ibuprofen bisher nur wenige pharmakokinetische Studien durchgeführt. Ein Zyklus der Ibuprofenbehandlung hat eine festgesetzte Therapiedauer von 72 Stunden.

Standard-Dosierung (i.v.)

Initial: 10 mg/kg KG als Kurzinfusion über 30 Minuten;
danach zweimal je 5 mg/kg KG als Kurzinfusion über 30 min im Abstand von jeweils 24 Stunden.

Adaptierte Dosierungsregime (i.v.)

Dieses Vorgehen berücksichtigt die Tatsache, dass infolge 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.⁸⁰ Bekannt ist außerdem, dass die Verschlussrate unter Verwendung des Standard-Ibuprofen-Dosierungs-Regimes mit abnehmendem Reifealter der Frühgeborenen sinkt.⁸¹ In Abhängigkeit vom Lebensalter bei Therapiebeginn werden zur Erzielung optimaler Wirkspiegel von Ibuprofen (AUCs = Flächen unter der Kurve) unabhängig vom Gestationsalter 3 Gaben im Abstand von jeweils 24 Stunden mit folgenden Ibuprofen Dosen empfohlen⁸²:

Lebensalter < 70 Stunden: 10 – 5 – 5 mg/kg KG
Lebensalter 70 – 108 Stunden: 14 – 7 – 7 mg/kg KG
Lebensalter 108 – 180 Stunden: 18 – 9 – 9 mg/kg KG

Im Gegensatz zur Standard-Dosierung entspricht das adaptierte Dosierungsregime nicht der im Beipackzettel empfohlenen Dosierung von Ibuprofen. Die Aussagen zur höheren Dosierung von Ibuprofen beziehen sich zudem auf eine kleine Fallzahl und die potentiellen Nebenwirkungen einer solchen Dosierung sind bisher nicht ausreichend untersucht. Deswegen sollte Ibuprofen derzeit in Standard-Dosierung eingesetzt werden.

Zu bedenkende bzw. zu beachtende Nebenwirkungen der Ibuprofentherapie

- pulmonale Hypertension v. a. bei Anwendung innerhalb der ersten 6 Lebensstunden⁸³
- geringfügige Einschränkung der Nierenfunktion
- Verdrängung von Bilirubin aus der Albuminbindung mit Erhöhung des freien Bilirubins⁸⁴

Die Verdrängung von Bilirubin aus der Serumweißbindung durch Ibuprofen dürfte aufgrund der hohen Gewebegängigkeit und raschen Umverteilung von Ibuprofen nur während der intravenösen Infusion von potenziellem Belang sein. Trotz dürftiger Datenlage erscheint es aber sinnvoll, bei höheren Dosen die Infusionsdauer entsprechend zu verlängern und vor und

während der Ibuprofentherapie eine konsequente Phototherapie durchzuführen. Eine prophylaktische Anwendung von Ibuprofen innerhalb der ersten 24 Lebensstunden soll wegen der Gefahr einer pulmonalen Hypertension nicht durchgeführt werden.^{83, 85}

Absolute und relative Kontraindikationen siehe Indometacin-Therapie. Im Ggs. zu Indometacin, das bei prophylaktischer Gabe das Auftreten sowie Voranschreiten einer Hirnblutung verhindert, stellt eine „aktive Hirnblutung“ eine relative Kontraindikation für die Anwendung von Ibuprofen dar.⁵⁶ Für einen zweiten Therapiezyklus mit Ibuprofen gelten die gleichen Empfehlungen wie für Indometacin, allerdings ist auch hier zu bedenken, dass dieser meistens weniger wirksam ist.⁸⁶

Orale Gabe

Es gibt neun kleinere randomisierte Studien, in denen die Wirksamkeit der oralen Ibuprofentherapie im Vergleich zum intravenösen Standardregime bei reiferen Frühgeborenen untersucht wurde.⁸⁷⁻⁹⁵ Hier zeigte sich eine ähnliche Wirksamkeit der Therapie bei niedrigerer Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen. Ausreichende Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Ibuprofentherapie bei Frühgeborenen < 1000 g liegen bisher nicht vor. Die orale Gabe von Ibuprofen kann derzeit nur in Einzelfällen bei reiferen Frühgeborenen erwogen werden. Beachtet werden sollte jedoch, dass die zur Verfügung stehenden oralen Ibuprofen Applikationen nicht zur Ductusintervention zugelassen sind.

3. Koffein

Im Gegensatz zur Placebogruppe zeigte sich in der Gruppe derjenigen Frühgeborenen, bei denen während der ersten 10 Lebenstage mit einer Koffeintherapie begonnen wurde eine signifikant niedrigere Inzidenz eines behandlungsbedürftigen PDA. Die Koffeintherapie erfolgte mit einer einmaligen Startdosis von 20 mg/kg KG Koffeinzitrat intravenös, gefolgt von 5mg –10mg/kg KG/Tag intravenös oder oral, solange bis eine Behandlung von Apnoen nicht mehr erforderlich war. Die Evaluation der Inzidenz von medikamentöser oder chirurgischer Ductusintervention gehörte allerdings nicht zu den zuvor festgelegten primären kurzfristigen Prognose-Kriterien dieser randomisierten Studie, die auch kein standardisiertes Protokoll zur Diagnose und Therapie eines PDA enthielt. Ein direkter Effekt von Koffein auf die Frequenz eines PDA ist fraglich und könnte eher mit der Verringerung von Apnoen in der Therapiegruppe assoziiert sein.⁹⁶

4. Flüssigkeitsrestriktion

Durch eine gesteigerte Flüssigkeitszufuhr und reduzierte Urinausscheidung kann es insbesondere in den ersten Lebenstagen bei Frühgeborenen zu einer Volumenbelastung kommen, die das Auftreten eines PDA fördert. Eine Meta-Analyse von 5 prospektiv randomisierten Studien, die ein restriktives mit einem liberalen Flüssigkeitsregime verglichen haben, zeigt, dass durch ein restriktives Flüssigkeitsregime die Inzidenz eines PDA signifikant gesenkt werden kann (n = 526; RR 0,52; 95%-CI 0,37 – 0,73; NNT 7).^{97, 98} Die vorsichtige Restriktion der Flüssigkeitszufuhr auf physiologische Bedürfnisse unter Vermeidung einer Dehydratation ist mit keinen wesentlichen Nebenwirkungen assoziiert und sollte daher angestrebt werden. In den 5 Studien variierten die Flüssigkeitszufuhr und die Dauer der Flüssigkeitsrestriktion, so dass kein konkretes Flüssigkeitsregime empfohlen werden kann. In der Studie mit den meisten Patienten (170 Frühgeborene mit einem mittleren Geburtsgewicht von 1400g) betrug die mittlere tägliche Flüssigkeitszufuhr 122 ml/kg KG bei restriktiver Flüssigkeitszufuhr und 169 ml/kg KG bei liberaler Flüssigkeitszufuhr.⁹⁷ Zusätzliche Informationen liefert eine Studie an 204 Frühgeborenen ≤ 1250 g, bei denen eine Flüssigkeitszufuhr > 170ml/kg KG am 2. und 3. Lebenstag mit einer erhöhten Inzidenz eines PDA assoziiert war.⁹⁹

5. Surfactantapplikation

Durch die frühzeitige Therapie eines Atemnotsyndroms mit synthetischem Surfactant kann die Inzidenz eines PDA bei extremen Frühgeborenen signifikant gesenkt werden (n = 2328; RR 0,9; 95%-CI 0,84 – 0,97).¹⁰⁰ Dieser Unterschied zeigt sich aber nicht mit natürlichem Surfactant.^{101, 102}

6. Oxygenierung

Eine randomisierte Studie hat untersucht, ob mit niedrigeren (85-89%) oder höheren (91-95%) Sauerstoffsättigungs-Zielbereichen bei Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen bessere Langzeitergebnisse zu erreichen sind. Die unterschiedlichen Oxygenierungs-Zielbereiche hatten keinen Einfluss auf die PDA-Inzidenz und die Häufigkeit einer pharmakologischen oder operativen Ductus-Intervention.¹⁰³

6. Therapiezeitpunkt

Eine Empfehlung hinsichtlich des optimalen Therapiezeitpunktes kann nicht ausgesprochen werden.

Es gibt keine randomisiert kontrollierte Studie, in der eine prophylaktische oder therapeutische Ductusintervention im Vergleich zum natürlichen Verlauf untersucht wird.

Prophylaktische Therapie (in den ersten 24 Lebensstunden)

Aufgrund des beschriebenen Auftretens einer pulmonalen Hypertension nach prophylaktischer Anwendung von Ibuprofen soll dieses Medikaments in den ersten 24 Lebensstunden nicht eingesetzt werden.^{83, 85} Der prophylaktische Einsatz von Indometacin verringert die Rate eines später behandlungsbedürftigen PDA (n = 2193; RR 0,44; 95%-CI 0,38-0,5; NNT 4) und senkt somit die Ligaturrate (n = 1791; RR 0,51; 95%-CI 0,37-0,71; NNT 20).¹¹ Dieses Vorgehen birgt aber das Risiko, eine Vielzahl von Kindern unnötig zu therapieren und unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie wie beispielsweise einer Zunahme der Oliguriehäufigkeit auszusetzen (n = 811; RR 1,9; 95%-CI 1,45-2,47; NNH 16), bei denen sich der Ductus im Verlauf spontan verschlossen hätte. Dagegen kann der frühe Einsatz von Indometacin in Zentren mit hoher Inzidenz von schweren Hirnblutungen sinnvoll sein (n = 2588; RR 0,66; 95%-CI 0,53-0,82; NNT 20), unabhängig von einem dadurch erreichten Ductusverschluss. Die prophylaktische Ductusligatur am 1. Lebenstag senkt die Rate chirurgischer Darmerkrankungen (nekrotisierende Enterokolitis/fokale intestinale Perforation), erhöht aber gleichzeitig das Risiko einer bronchopulmonalen Dysplasie und kann daher nicht empfohlen werden.^{13, 37}

Frühe Therapie (in der ersten Lebenswoche)

Die Ergebnisse von 3 kleinen Studien, welche mit der Frage durchgeführt wurden, ob durch die Gabe von Indometacin bei Frühgeborenen mit einem asymptomatischen PDA (d.h. Nachweis eines Links-rechts-Shunts in der Echokardiographie, ohne klinische Symptomatik) Kurz- bzw. Langzeitergebnisse verbessert werden können, sind in einer Meta-Analyse zusammengefasst.¹⁰⁴ Analog zur prophylaktischen Therapie senkt die präsymptomatische Intervention mit Indometacin die Rate eines später behandlungsbedürftigen symptomatischen PDA (n = 97; RR 0,36; 95%-CI 0,19-0,68; NNT 3), jedoch ohne einen Einfluss auf die Ligaturrate zu haben. Ein Einfluss auf die Hirnblutungsrate oder andere Morbiditäten ist nicht nachzuweisen. Die einzige Studie, die einen pharmakologischen Verschluss mit Indometacin an Tag 3 versus Tag 7 vergleicht, konnte ebenfalls keinen Unterschied in der Ligaturrate belegen.¹⁰⁵ In der frühen Therapiegruppe war die Komposit Prognose schlechter. Es gab mehr schwerwiegende Nebenwirkungen (erhöhte Serumkreatininwerte, eingeschränkte Urinausscheidung, nekrotisierende Enterokolitis und fokale intestinale Perforation). Die Beatmungsdauer und die Inzidenz einer bronchopulmonalen Dysplasie blieben unbeeinflusst. Ein Therapiebeginn innerhalb der ersten Lebenswoche entspricht dem derzeit wohl zumeist verwendeten Interventionszeitpunkt, birgt aber ebenso wie die prophylaktische Therapie die Gefahr der Übertherapie. Beim Vorliegen eines PDA erzielen Indometacin und Ibuprofen vergleichbare Verschlussraten. Bei zeitgleicher Therapie mit Hydrocortison in den ersten 7 Lebenstagen zur Prophylaxe einer bronchopulmonalen Dysplasie wurden unabhängig vom eingesetzten Cyclooxygenasehemmer vermehrt fokale gastrointestinale Perforationen beobachtet.¹⁰⁶

Späte Therapie (nach der ersten Lebenswoche)

Der Vorteil dieses Vorgehens ist die Vermeidung einer Übertherapie, da der Spontanverschluss des Ductus bei der Mehrzahl der Kinder abgewartet wird und somit die unnötige Exposition mit Cyclooxygenasehemmern und die damit einhergehenden Nebenwirkungen vermieden werden.⁸ Es gibt allerdings keine randomisierte Studie, die eine

präsymptomatische Ductusintervention mit einer deutlich späteren symptomatischen Therapie bezüglich ihrer Effektivität und ihres Nutzens vergleicht. Beim Vorliegen eines symptomatischen PDA erzielen Indometacin und Ibuprofen vergleichbare Verschlussraten.

Es existiert nur eine randomisierte Studie, die im direkten Vergleich die chirurgische mit der medikamentösen (Indometacin) Ductusintervention als primäre Therapieoption eines symptomatischen PDA bei 154 Frühgeborenen untersucht hat.^{107, 108} Die Rate erfolgreicher Ductusverschlüsse war in der Indometacingruppe signifikant niedriger als in der Ligaturgruppe (RR 0,04; 95%-CI 0,01-0,27; NNT 3). Die chirurgische Intervention war mit einer erhöhten Rate schwerer Retinopathien (RR 3,8; 95%-CI 1,12-12,93; NNH 9) und Pneumothoraces (RR 2,68; 95%-CI 1,45-4,93; NNH 4) assoziiert. Die primäre Ductusligatur hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie, obwohl die ligierten Kinder tendenziell länger beatmet werden mussten. Ferner hatte die primäre chirurgische Intervention keinen Einfluss auf die Mortalität, die Inzidenz von Hirnblutungen und nekrotisierender Enterokolitis.

7. Prognose

Kurzzeitige Effekte und entwicklungsneurologisches Langzeit-Prognose

Die prophylaktische Gabe von Indometacin hat keinen Einfluss auf die frühe Mortalität, bronchopulmonale Dysplasie und nekrotisierende Enterokolitis. Trotz signifikanter Reduktion der Hirnblutungsrate führt die prophylaktische Anwendung von Indometacin nicht zu einer verbesserten neurologischen Langzeitprognose.^{11, 57, 109, 110}

Der Vergleich von Ibuprofen und Indometacin ergab neben einer identischen Verschlussrate beim Vorliegen eines persistierenden Ductus arteriosus auch keinen Unterschied beider Cyclooxygenase-Hemmer bezüglich der Inzidenz von Hirnblutungen, Sepsis, Retinopathie des Frühgeborenen, periventrikulärer Leukomalazie, Blutungen bzw. Perforationen im Gastrointestinaltrakt, Mortalität, Beatmungsdauer und Dauer des stationären Aufenthalts. Bisher gibt es keinen Hinweis, dass Ibuprofen und Indometacin die langfristige Überlebensqualität der behandelten Frühgeborenen in unterschiedlicher Weise beeinflussen.¹¹¹ Daten zum entwicklungsneurologischen Langzeit-Prognose aus den randomisierten Studien zum Vergleich beider Cyclooxygenase-Hemmer fehlen aber bisher.

Eine retrospektive Kohortenstudie hat die Ligatur eines symptomatischen PDA nach erfolgloser prophylaktischer Indometacintherapie bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 28 Wochen als einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie (RR 1,91; 95%-CI 1,02-3,57) identifiziert.¹¹² Die Ligatur eines symptomatischen PDA nach erfolgloser medikamentöser Therapie ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie (RR 1,81; 95%-CI 1,19-3,03), einer schweren Retinopathie (RR 2,20; 95%-CI 1,18-3,30) und einem neurologischen Entwicklungsdefizit im korrigierten Alter von 18 Monaten (RR 1,98; 95%-CI 1,18-3,30) verbunden.¹¹³ Ein PDA, der nach erfolgloser medikamentöser Therapie weiterhin hämodynamisch wirksam bleibt, scheint die respiratorische Morbidität der Überlebenden nicht zu beeinflussen.¹⁴

8. Zusammenfassung der Empfehlungen

Aufgrund der fehlenden Evidenz für den Nutzen der Ductusbehandlung kann keine generelle Therapieempfehlung mit einem entsprechenden Therapiealgorithmus zur Intervention eines hämodynamisch bedeutsamen PDA ausgesprochen werden. Vielmehr ist die Therapieentscheidung als individuelle Einzelfallentscheidung bei jedem Frühgeborenen zu verstehen, solange nicht neue Erkenntnisse aus kontrollierten randomisierten Studien mit ausreichender Fallzahl vorliegen. Je unreifer ein Frühgeborenes, desto wünschenswerter ist es, ihm eine Ductusligatur zu ersparen, aber desto geringer sind auch die Erfolgsaussichten einer medikamentösen Therapie. Daher sollte bei der Wahl des Therapiezeitpunktes zur medikamentösen Ductusintervention von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter <26 Schwangerschaftswochen auch berücksichtigt werden, dass die Erfolgsaussichten nach dem 10. Lebenstag sinken. Die Diagnose eines PDA und der Ausschluss einer zusätzlichen Herz-

oder Gefäßfehlbildung sollen durch eine Echokardiographie erfolgen. Ob ein PDA als therapiewürdig eingestuft wird, ergibt sich im Wesentlichen aus der klinischen Symptomatik, wobei die Echokardiographie und die Bestimmung von BNP oder NT-proBNP Hilfestellung leisten können. Ein optimaler Therapiezeitpunkt lässt sich nicht angeben. Weil sich Ductus im Verlauf spontan verschließen können (ungefähr bei einem Drittel der Frühgeborenen < 1000g Geburtsgewicht innerhalb der ersten Lebenswoche), ist eine prophylaktische Intervention problematisch. Indometacin und Ibuprofen haben sich im Rahmen der präsymptomatischen und symptomatischen Behandlung eines PDA als vergleichbar effizient erwiesen. Das Nebenwirkungsprofil von Ibuprofen mit im Vergleich zu Indometacin wesentlich geringeren renalen Beeinträchtigungen und seltenerem Auftreten einer NEC spricht für den bevorzugten Einsatz von Ibuprofen zur medikamentösen Ductusintervention. Zudem ist in Deutschland gegenwärtig lediglich Ibuprofen zugelassen. Die Daten zur Steigerung der Dosis beider Cyclooxygenase-Hemmer sind ermutigend bezüglich der Erfolgsrate, reichen jedoch derzeit nicht für eine definitive Empfehlung aus. Etablierter Nutzen der medikamentösen Ductustherapie ist die Vermeidung der Ligatur. Diese soll aufgrund der möglichen Komplikationen nicht als primäre Therapieoption erwogen werden, sondern nur als Rescue-Therapie nach Versagen der medikamentösen Behandlung erfolgen.

Referenzen

1. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2001;6:49-61.
2. Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1136-41.
3. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1945-9.
4. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. *Pediatrics* 1993;91:540-5.
5. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147 e1-8.
6. Bancalari E, Claure N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 2005;88:192-201.
7. Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F48-50.
8. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006;117:1113-21.
9. Noori S, McCoy M, Friedlich P, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:e138-44.
10. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD000174.
11. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F464-6.
12. Ballabh P, Xu H, Hu F, et al. Angiogenic inhibition reduces germinal matrix hemorrhage. *Nat Med* 2007;13:477-85.
13. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med* 1989;320:1511-6.
14. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F235-9. (LoE 3b)
15. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. *Arch Dis Child* 1993;68:58-61.
16. Polin, Fox, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*: W.B. Saunders Company; 1998.
17. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health* 1994;30:406-11. (LoE 1b)
18. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr* 2009;168:907-14. (LoE 2a)
19. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;127:774-9. (LoE 1b)
20. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000;137:68-72. (LoE 1b)
21. El Hajjar M, Vaksman G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F419-22. (LoE 1b)
22. Harling S, Hansen-Pupp I, Baigi A, Pesonen E. Echocardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention. *Acta Paediatr* 2011;100:231-5. (LoE 1b)
23. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
24. Mellander M, Larsson LE, Ekstrom-Jodal B, Sabel KG. Prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants using Doppler and M-mode echocardiography. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:553-9. (LoE 1b)
25. Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F182-7. (LoE 1b)

26. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F188-94. (LoE 1b)
27. Choi BM, Lee KH, Eun BL, et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:e255-61. (LoE 2b)
28. Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr* 2005;147:38-42. (LoE 2b)
29. Sanjeev S, Pettersen M, Lua J, Thomas R, Shankaran S, L'Ecuyer T. Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Perinatol* 2005;25:709-13. (LoE 2b)
30. Czernik C, Lemmer J, Metzke B, Koehne PS, Mueller C, Obladen M. B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants <28 weeks. *Pediatr Res* 2008;64:286-90. (LoE 2b)
31. Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, Mayne PD, Guerin H, Corcoran JD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F257-60. (LoE 2b)
32. Attridge JT, Kaufman DA, Lim DS. B-type natriuretic peptide concentrations to guide treatment of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F178-82. (LoE 2b)
33. Nuntnarumit P, Khositseth A, Thanomsingh P. N-terminal probrain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol* 2009;29:137-42. (LoE 3b)
34. El-Khuffash AF, Molloy EJ. Influence of a patent ductus arteriosus on cardiac troponin T levels in preterm infants. *J Pediatr* 2008;153:350-3. (LoE 2b)
35. Decancq HG, Jr. Repair of Patent Ductus Arteriosus in a 1,417 Gm Infant. *Am J Dis Child* 1963;106:402-10.
36. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976;295:530-3.
37. Clyman R, Cassidy G, Kirklín JK, Collins M, Phillips JB, 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2009;154:873-6. (LoE 2b)
38. Monteiro AJ, Canale LS, Rosa RV, et al. Minimally invasive thoracotomy (muscle-sparing thoracotomy) for occlusion of ligamentum arteriosum (ductus arteriosus) in preterm infants. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007;22:285-90.
39. Vicente WV, Rodrigues AJ, Ribeiro PJ, et al. Dorsal minithoracotomy for ductus arteriosus clip closure in premature neonates. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1105-6.
40. Vanamo K, Berg E, Kokki H, Tikanoja T. Video-assisted thoracoscopic versus open surgery for persistent ductus arteriosus. *J Pediatr Surg* 2006;41:1226-9.
41. Villa E, Vanden Eynden F, Le Bret E, Folliguet T, Laborde F. Paediatric video-assisted thoracoscopic clipping of patent ductus arteriosus: experience in more than 700 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:387-93.
42. Fan LL, Campbell DN, Clarke DR, Washington RL, Fix EJ, White CW. Paralyzed left vocal cord associated with ligation of patent ductus arteriosus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:611-3.
43. Zbar RI, Chen AH, Behrendt DM, Bell EF, Smith RJ. Incidence of vocal fold paralysis in infants undergoing ligation of patent ductus arteriosus. *Ann Thorac Surg* 1996;61:814-6.
44. Clement WA, El-Hakim H, Phillipos EZ, Cote JJ. Unilateral vocal cord paralysis following patent ductus arteriosus ligation in extremely low-birth-weight infants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:28-33.
45. Malcolm WF, Hornik C, Evans A, Smith PB, Cotten CM. Vocal fold paralysis following surgical ductal closure in extremely low birth weight infants: a case series of feeding and respiratory complications. *J Perinatol* 2008;28:782-5.
46. Benjamin JR, Smith PB, Cotten CM, Jagers J, Goldstein RF, Malcolm WF. Long-term morbidities associated with vocal cord paralysis after surgical closure of a patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2010;30:408-13.
47. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Buhner C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 2001;29:327-34.
48. Benjacholmas V, Namchaisiri J, Lertsarpcharoen P, Punnahitananda S, Thaithumyanon P. Short-term outcome of PDA ligation in the preterm infants at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2009;92:909-13.
49. Mandhan P, Brown S, Kukkady A, Samarakkody U. Surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm low birth weight infants. *Congenit Heart Dis* 2009;4:34-7.
50. Stempniewicz K, Walas W. [Chylothorax—a rare complication of surgical ligation of patent ductus arteriosus in a premature infant—a case report]. *Med Wieku Rozwoj* 2007;11:269-73.
51. Sorensen CM, Steensberg JN, Greisen G. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants. *Dan Med Bull* 2010;57:A4160.
52. Gould DS, Montenegro LM, Gaynor JW, et al. A comparison of on-site and off-site patent ductus arteriosus ligation in premature infants. *Pediatrics* 2003;112:1298-301.
53. Colditz P, Murphy D, Rolfe P, Wilkinson AR. Effect of infusion rate of indomethacin on cerebrovascular responses in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989;64:8-12. (LoE 3b)
54. Rosito G, Sum K, Chorne N. Comparison of two neonatal indomethacin protocols: efficacy and outcome for patent ductus arteriosus closure. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:589-92. (LoE 3b)
55. Kondo M, Kunikata T, Okazaki K, Yasuda S, Isobe K, Itoh S. Relation between infusion rate of indomethacin and cerebral blood flow velocity. *Pediatr Int* 2010;52:616-21. (LoE 4)
56. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994;93:543-50. (LoE 1b)
57. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-72. (LoE 1b)
58. Watterberg KL. Policy statement—postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2010;126:800-8. (LoE 1a)
59. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003480. (LoE 2a)
60. Rennie JM, Cooke RW. Prolonged low dose indomethacin for persistent ductus arteriosus of prematurity. *Arch Dis Child* 1991;66:55-8. (LoE 2b)
61. Lee J, Rajadurai VS, Tan KW, Wong KY, Wong EH, Leong JY. Randomized trial of prolonged low-dose versus conventional-dose indomethacin for treating patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:345-50. (LoE 2b)

62. Tammela O, Ojala R, Iivainen T, et al. Short versus prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 1999;134:552-7. (LoE 2b)
63. 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;112:583-7.
64. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995;127:466-71.
65. Shaffer CL, Gal P, Ransom JL, et al. Effect of age and birth weight on indomethacin pharmacodynamics in neonates treated for patent ductus arteriosus. *Crit Care Med* 2002;30:343-8.
66. Chorne N, Jegatheesan P, Lin E, Shi R, Clyman RI. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment. *J Pediatr* 2007;151:629-34.
67. Sperandio M, Beedgen B, Feneberg R, et al. Effectiveness and side effects of an escalating, stepwise approach to indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants below 33 weeks of gestation. *Pediatrics* 2005;116:1361-6. (LoE 3b)
68. Jegatheesan P, Ianus V, Buchh B, et al. Increased indomethacin dosing for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2008;153:183-9. (LoE 2b)
69. Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996;128:601-7.
70. Meyers KM, Seachord CL, Holmsen H, Smith JB, Prieur DJ. A dominant role of thromboxane formation in secondary aggregation of platelets. *Nature* 1979;282:331-3.
71. Echter K, Stark K, Lorenz M, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* 2010;16:75-82.
72. Shah NA, Hills NK, Waleh N, et al. Relationship between Circulating Platelet Counts and Ductus Arteriosus Patency after Indomethacin Treatment. *J Pediatr* 2011;158:919-23 e2. (LoE 2b)
73. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet* 1995;346:255.
74. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:674-81.
75. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2005;164:135-40. (LoE 1a)
76. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD003481. (LoE 1a)
77. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997;131:549-54. (LoE 1b)
78. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999;135:733-8. (LoE 1b)
79. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000;47:36-42. (LoE 1b)
80. Gregoire N, Desfrere L, Roze JC, Kibleur Y, Koehne P. Population pharmacokinetic analysis of Ibuprofen enantiomers in preterm newborn infants. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1460-8. (LoE 2b)
81. Desfrere L, Zohar S, Morville P, et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:121-32. (LoE 2b)
82. 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;65:629-36. (LoE 2b)
83. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002;359:1486-8. (LoE 1b)
84. Ahlfors CE. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding. *J Pediatr* 2004;144:386-8.
85. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004213. (LoE 1a)
86. Pees C, Walch E, Obladen M, Koehne P. Echocardiography predicts closure of patent ductus arteriosus in response to ibuprofen in infants less than 28 week gestational age. *Early Hum Dev* 2010;86:503-8.
87. Supannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 2002;85 Suppl 4:S1252-8. (LoE 2b)
88. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Assoc Thai* 2003;86 Suppl 3:S563-9. (LoE 2b)
89. Aly H, Lotfy W, Badrawi N, Ghawas M, Abdel-Meguid IE, Hammad TA. Oral Ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: a randomized pilot study. *Am J Perinatol* 2007;24:267-70. (LoE 2b)
90. Salama H, Alsisi A, Al-Rifai H, et al. A randomized controlled trial on the use of oral ibuprofen to close patent ductus arteriosus in premature infants. *J Neonat-Perinat Med* 2008;1:153-8. (LoE 2b)
91. Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, et al. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2008;122:e1256-61. (LoE 1b)
92. Akisu M, Ozyurek AR, Dorak C, Parlar A, Kultursay N. Enteral ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm newborn infants [Premature bebeklerde patent duktus arteriozusun tedavisinde enteral ibuprofen ve indometazin etkiligi ve guvenilirligi]. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi* 2001;44:56-60. (LoE 3b)
93. Fakhraee SH, Badiie Z, Mojtahedzadeh S, Kazemian M, Kelishadi R. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* 2007;9:399-403. (LoE 3b)
94. Pourarian S, Pishva N, Madani A, Rastegari M. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin on closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2008;14:360-5. (LoE 3b)
95. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2011;158:549-54 e1. (LoE 1b)
96. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354:2112-21. (LoE 1b)

97. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. 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. (LoE 2b)
 98. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000503. (LoE 2a)
 99. 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;28:123-8. (LoE 3b)
 100. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001149. (LoE 1a)
 101. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000511. (LoE 1a)
 102. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007836. (LoE 1a)
 103. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1959-69. (LoE 1b)
 104. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003745. (LoE 2a)
 105. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001;138:205-11. (LoE 1b)
 106. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001146. (LoE 1a)
 107. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983;102:895-906.
 108. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD003951. (LoE 2a)
 109. Ment LR, Vohr B, Oh W, et al. Neurodevelopmental outcome at 36 months' corrected age of preterm infants in the Multicenter Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial. *Pediatrics* 1996;98:714-8.
 110. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, et al. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 2003;111:e340-6.
 111. Rheinlaender C, Helfenstein D, Pees C, et al. Neurodevelopmental outcome after COX inhibitor treatment for patent ductus arteriosus. *Early Hum Dev* 2010;86:87-92.
 112. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007;119:1165-74.
 113. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr* 2007;150:229-34, 34 e1. (LoE 2b)
-

Verfahren zur Konsensbildung:

1997 12. 10. 1997: U. Bernsau und der Vorstand der GNPI

2003 22. 9. 2003: H. Stopfkuchen, konsentiert in einer Delphikonferenz (28 Neonatologen), einberufen vom Vorstand der GNPI.

2011:

Erarbeitet von Dr. Petra Koehne, konsentiert von einer Delphi-Konferenz mit 32 Teilnehmern, die vom Vorstand der GNPI einberufen worden war. Der 1. Entwurf wurde am 16. 9. 2010 elektronisch zugestellt. Änderungsvorschläge konnten binnen 4 Wochen an den Leitlinienbeauftragten eingereicht werden. Diese Vorschläge wurden zeilenbezogen in den Entwurf eingefügt und allen Teilnehmern zugestellt. Die Autorin nahm zu den Änderungen am 1. 6. 2011 Stellung. Der 2. Entwurf erhielt eine Zustimmung von 22 der 23 abgegebenen Voten aus der Delphi-Konferenz. Mit Zustimmung der DGKJ und der DGKIC wurde die Leitlinie vom Vorstand der GNPI am 27. Juli 2011 verabschiedet.

Erstellungsdatum:

12. 10. 1997

Letzte Überarbeitung:

08/2011

Nächste Überprüfung geplant:

08/2016

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

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 für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!