

## Landelijke aanbeveling 2023 Persistierende ductus arteriosus

De aanbeveling werd ontwikkeld door Tim Hundscheid en Willem P. de Boode in samenwerking met alle 9 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), deels op de overeenkomsten tussen de bestaande protocollen (zie bijlage 1) en deels op kennis of ervaring waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt. Na de eerste conceptfase zijn de kindercardiologen van de betreffende centra betrokken en hebben zij de mogelijkheid gehad commentaar op concept 2 te geven. Deze aanbeveling werd geaccordeerd in september 2023.

NICU-verpleegkundige(n): Esther Schur

### Doelgroep

Deze aanbeveling is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij zorg voor premature pasgeborenen opgenomen op de NICU met een persistierende ductus arteriosus (PDA).

### Disclaimer

Landelijke Neonatologie Aanbevelingen mogen worden gebruikt door regionale ziekenhuizen onder de expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld VOOR en DOOR de NICU's. De werkgroep aanbevelingen sluit elke aansprakelijkheid uit wanneer informatie uit de aanbeveling niet correct, onvolledig of niet tijdig overkomt, evenals indien er schade ontstaat ten gevolge van de aanbevelingen en voor schade die ontstaat op moment dat de

N3 aanbeveling 2023 Persisterende ductus arteriosus

ontvanger de inhoud van de aanbevelingen zelfstandig hanteert binnen de eigen instelling of deze aan derden verstrekt.

## Samenvatting

Een persistierende ductus arteriosus (PDA) is veelvoorkomend bij extreem premature neonaten (amenorroeduur <28 weken), waarbij de incidentie omgekeerd evenredig is met de amenorroeduur. Diagnostiek en behandeling van een PDA is een controversieel onderwerp. In deze aanbeveling worden de overwegingen om af te zien van vroegtijdige echocardiografische screening van hoog-risicopatiënten, eventuele behandelindicaties en therapeutische opties onderbouwd. De belangrijkste aanbevelingen zijn hieronder, in tabel 1 en figuur 1 samengevat.

### 1. Diagnostiek

- Hoewel echocardiografische screening een PDA enkele dagen voor het ontstaan van symptomen kan vaststellen, is er bij gebrek aan bewijs van een gunstig effect van vroege medicamenteuze behandeling op klinische uitkomstmaten anders dan PDA sluiting, geen plaats voor standaard echocardiografische screening.
- Op klinische gronden, met name noodzaak tot persisterende ademhalingsondersteuning met hoger dan te verwachten druk en/of zuurstofbehoefte, zonder duidelijke andere verklaring, vanaf een postnatale leeftijd van zeven dagen kan echocardiografie verricht worden (Tabel 2) om de aanwezigheid van een hemodynamisch significante (hs)PDA met een eventuele behandelindicatie vast te stellen.
- Overweeg echocardiografie bij retrograde flow (*'ductal steal'*) in a. cerebri media of a. pericallosa en/of toegenomen resistive index (RI) op echo-encefalografie.

### 2. Behandeling

- Er is geen plaats voor profylactische farmacologische behandeling (<24u postpartum) ter preventie van een PDA.
- Er is geen plaats voor vroege farmacologische behandeling (24-72u postpartum) van een PDA.

- Er is geen plaats voor standaard late farmacologische behandeling (>72u postpartum) van een PDA.
- Op basis van consensus binnen de N3 werkgroep landelijke aanbeveling heeft het de voorkeur om in geval van een persisterende beademingsafhankelijk, ook in aanwezigheid van een PDA, eerst het longbeeld te behandelen met corticosteroïden conform de [NVK richtlijn Bronchopulmonale dysplasie \(BPD\)](#).
- Behandeling is op individuele basis te overwegen bij een PDA met echocardiografische aanwijzingen voor een groot transductaal shuntvolume, zoals een PDA met een non-restrictief/pulsatief bloedstroomprofiel ( $V_{\max} < 2.0$  m/s en/of  $V_{\max}/V_{\min} > 2.0$ ) met gecompromitteerde eind-organperfusie (retrograde eind-diastolische flow postductaal in aorta descendens) en/of hartfunctie. (Tabel 3)
- Bij het stellen van een behandelindicatie dient te worden meegewogen dat ibuprofen blootstelling, naast de algemene bijwerkingen, meer risico op matig/ernstige BPD lijkt te geven in premature neonaten <28 weken.
- Sluit echografisch een aangeboren ductus-afhankelijke hartafwijking of een verhoogde pulmonale vaatweerstand uit voor start eventuele behandeling.

### 3. Behandelopties

- Indien een behandelindicatie wordt gesteld heeft enterale toediening van een voor de postnatale leeftijd adequate dosis ibuprofen (conform [kinderformularium](#)) de voorkeur boven intraveneuze toediening.
- De veiligheid van paracetamol als alternatief voor medicamenteuze behandeling met ibuprofen is nog onvoldoende onderzocht. Paracetamol kan derhalve enkel als *rescue* medicatie overwogen worden, in geval van contra-indicaties voor ibuprofen.
- Ten tijde van medicamenteuze behandeling van een PDA kan enterale voeding verhoogd of gecontinueerd worden op geleide van verdragen van de voeding.

- Chirurgische en/of endovasculaire sluiting van een PDA kan op incidentele basis overwogen worden bij falen van medicamenteuze therapie en/of contra-indicaties voor medicamenteuze therapie in overleg met de kindercardioloog.

#### 4. Ondersteunende therapie

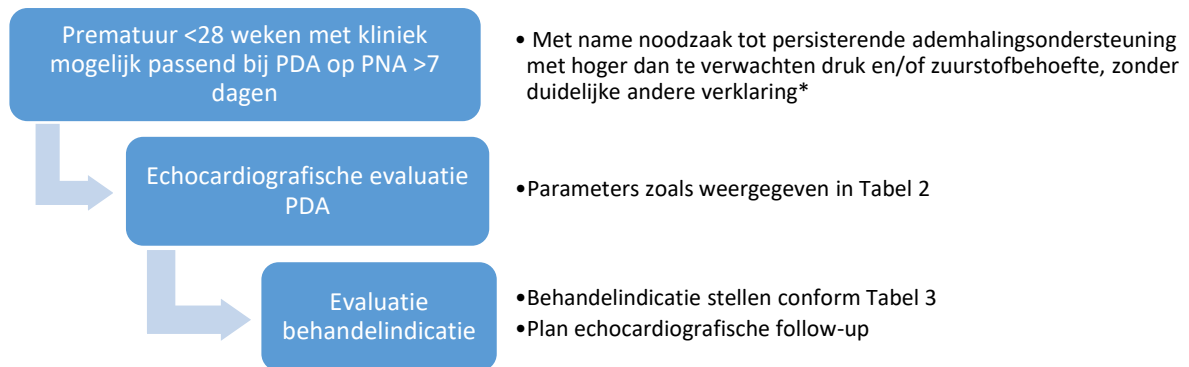
- Er is geen plaats voor standaard vochtrestrictie en/of behandeling met diuretica voor een PDA.
- Ophogen van de positief eind expiratoire druk (PEEP) of mean airway pressure kan overwogen worden om de pulmonale vaatweerstand te verhogen en daarmee het transductale (links-rechts) shuntvolume te reduceren, mits dit pulmonaal verantwoord is.

#### 5. Follow-up

- Echocardiografische herevaluatie van een medicamenteus behandelde PDA dient in ieder geval 12 tot 24 uur na de laatste dosis verricht te worden.
- Geadviseerd wordt echocardiografische controle van een niet-behandelde, of na medicamenteuze therapie niet-gesloten, PDA te verrichten, in verband met de kans op het ontwikkelen van pulmonale hypertensie bij langdurige blootstelling aan een transductale links-rechts shunt voorbij de neonatale periode.
- Afspraken over wanneer (ten tijde van overplaatsing vanuit een NICU, voor ontslag naar huis en/of als poliklinische controle) en door wie (neonatoloog, kindercardioloog, "cardex") echocardiografische controle plaatsvindt, dienen regionaal gemaakt te worden.
- Uiteraard dient de groep die chirurgische, dan wel endovasculaire ductussluiting heeft ondergaan poliklinisch vervolgd te worden door de kindercardioloog.

## Stroomdiagram

Figuur 1 – Stroomdiagram diagnostiek en behandeling van een PDA bij extreme prematuren



\*Op basis van consensus binnen de N3 werkgroep landelijke aanbeveling heeft het de voorkeur om in geval van een persisterende beademingsafhankelijk, ook in aanwezigheid van een PDA, eerst het longbeeld te behandelen met corticosteroïden conform de [NVK richtlijn Bronchopulmonale dysplasie](#) (BPD). Hierbij wordt verondersteld dat de pulmonale conditie het gevolg van de prematuriteit is, waarbij de PDA niet spontaan kan sluiten, in plaats van de alternatieve verklaring dat de PDA het longbeeld veroorzaakt.

## Samenvatting in tabelvorm

Tabel 1: Belangrijkste aanbevelingen om te doen, overwegen of laten in het kader van een persistierende ductus arteriosus

	Doen	Overwegen	Laten
<b>1. Diagnostiek</b>	Echocardiografie bij noodzaak tot persistierende ademhalingsondersteuning met hoger dan te verwachten druk en/of zuurstofbehoefte, zonder duidelijke andere verklaring, voorbij de eerste levensweek	Echocardiografie bij retrograde flow (' <i>ductal steal</i> ') in a. cerebri media of a. pericallosa en/of toegenomen resistive index (RI)	<u>Standaard</u> echocardiografische screening
			<u>Standaard</u> bepalen biomarkers, zoals NT-pro-BNP of lactaat
			X-thorax en longechografie (anders dan ter uitsluiting pulmonale pathologie)
<b>2. Behandelindicatie</b>	Weeg bij het stellen van een behandelindicatie het mogelijk toegenomen risico op BPD na blootstelling aan ibuprofen of paracetamol af tegen de beoogde voordelen	Op individuele basis is behandeling te overwegen bij een PDA met aanwijzingen voor een hoog transductaal shuntvolume met hemodynamische significantie (gecompromitteerde eind-organperfusie en/of gedilateerde linker kamer (met mitralisinsufficiëntie) en/of verminderde hartfunctie (Tabel 3)	Profylactische farmacologische behandeling (postnatale leeftijd <24 uur)
			Vroege farmacologische behandeling (postnatale leeftijd 24-72 uur)

	Echocardiografisch uitsluiten aangeboren ductus-afhankelijke hartafwijking of pulmonale hypertensie voor start eventuele behandeling	In geval van persisterende beademingsafhankelijkheid, ook in aanwezigheid van een PDA, heeft het de voorkeur eerst het longbeeld te behandelen met corticosteroiden.	<u>Standaard</u> late farmacologische behandeling (postnatale leeftijd >72 uur)
<b>3. Behandelopties</b>	Ibuprofen bij voorkeur enteraal in adequate dosis voor postnatale leeftijd ( <a href="#">kinderformularium</a> )	Paracetamol enkel als <i>rescue</i> medicatie	Indomethacine gezien verhoogd risico op renale bijwerkingen
	Maximaal twee kuren medicamenteuze therapie	Endovasculaire sluiting of chirurgische ligatie indien na 1 of 2 kuren sprake is van een onveranderde behandelindicatie	
<b>4. Ondersteunende therapie</b>	-	Verhogen of continueren enterale voeding tijdens ibuprofen	<u>Standaard</u> vochtrestrictie en/of diuretica
<b>5. Follow-up</b>	Echocardiografische controle 12 tot 24 uur na de laatste dosis van een kuur ibuprofen	Regionale afspraken over echocardiografische follow-up, wanneer (ten	-



N3 aanbeveling 2023 Persistierende ductus arteriosus

	Echocardiografische controle van een niet-behandelde, of na medicamenteuze therapie niet-gesloten PDA	tijde van overplaatsing vanuit een NICU, voor ontslag naar huis en/of als poliklinische controle) en door wie (neonatoloog, kindercardioloog, "cardex")	
--	---	---	--

## Definities en afkortingen

95% CI – 95% betrouwbaarheidsinterval

AD – Amenorroeduur

BPD – Bronchopulmonale dysplasie

DA – Ductus arteriosus

hsPDA – Hemodynamisch significante persistierende ductus arteriosus

IVH – Intraventriculaire hemorragie

L-R – Links-rechts

NEC – Necrotiserende enterocolitis

NPE – Neonatologist performed echocardiography

NIRS – Near-infrared spectroscopy

NSAID – Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug

PDA – Persistierende ductus arteriosus

PPHN – Persistierende pulmonale hypertensie van de neonaat

RDS – Respiratory distress syndrome

VLBW – Very low birth weight

## Definities

In deze aanbeveling is het uitgangspunt een persisterende ductus arteriosus (PDA) in het kader van extreme prematuriteit (AD <28 weken), daar de meeste literatuur en discussie over wel/niet behandelen van een PDA over deze groep gaat. In geval van een PDA bij een latere gestatieduur kan deze aanbeveling als leidraad gebruikt worden met de kanttekening dat de kans op spontane sluiting groter is en de risicoafweging derhalve sneller in het voordeel van een conservatief beleid zal vallen.

PDA in het kader van een genetische aandoening, evenals een PDA bij een à terme neonat (met of zonder bekende genetische aandoening) vallen buiten het bestek van deze richtlijn, daar hiervoor kindercardiologische evaluatie en expertise nodig is en over het algemeen chirurgische/endovasculaire sluiting rond het eerste levensjaar, of eerder bij tekenen van hartfalen, geïndiceerd is.<sup>1</sup>

Ductus-afhankelijke aangeboren hartafwijkingen, waarbij het van levensbelang is om met behulp van alprostadil de ductus arteriosus (DA) open te houden tot chirurgische correctie en/of endovasculaire interventie,<sup>2</sup> vallen derhalve buiten het bestek van deze aanbeveling. Wel dient te worden opgemerkt dat echocardiografisch screenen op deze aandoeningen noodzakelijk is alvorens een medicamenteuze of chirurgische/endovasculaire therapie voor een PDA geïnitieerd wordt.

Intra-uteriene DA sluiting is zeldzaam en vaak geassocieerd met maternaal Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) gebruik rond de à terme leeftijd en valt derhalve buiten het bestek van deze aanbeveling.<sup>3, 4</sup>

## Persistierende ductus arteriosus

### Achtergrond

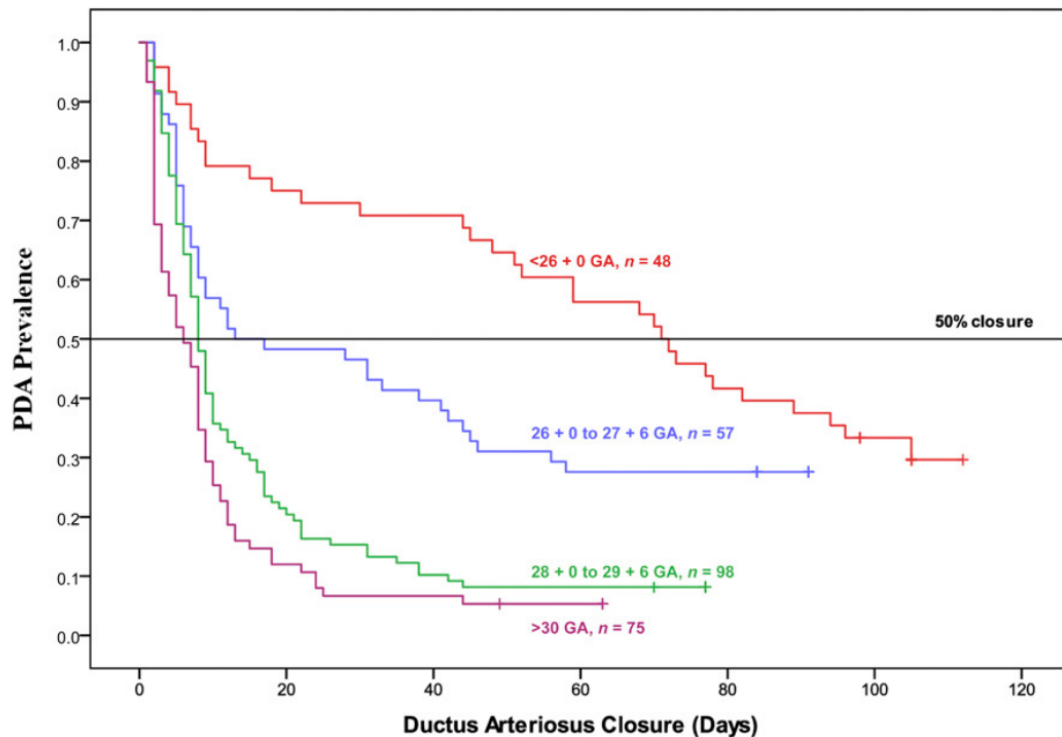
De DA verbindt de arteria pulmonalis met de aorta. Intra-uterien shunt het grootste deel van de cardiac output van de rechterventrikel via de DA naar de aorta (rechts-links) ten gevolge van de hoge pulmonale vaatweerstand en lage systemische vaatweerstand. De DA blijft intra-uterien onder andere open onder invloed van prostaglandines, welke gesynthetiseerd worden door zowel de placenta als de DA zelf.<sup>5</sup>

### *Fysiologie van DA sluiting*

Bij à terme neonaten sluit de DA functioneel binnen enkele uren tot dagen na de geboorte, voornamelijk ten gevolge van het wegvallen van de prostaglandine synthese in de placenta en DA, de afbraak van prostaglandine in de long en verhoging van de arteriële partiële zuurstofspanning.<sup>5</sup> De hierdoor optredende constrictie zorgt ervoor dat de *vasa vasorum* in de tunica media dichtgedrukt worden en aldaar hypoxie veroorzaken, waarna in de weken/maanden daarna een anatomische sluiting optreedt met vorming van het *ligamentum arteriosum*.

### *Pathofysiologie van een PDA bij prematuren*

Bij prematuren treedt functionele sluiting minder snel op, zoals weergegeven in figuur 2.<sup>6</sup> Dit komt door een hogere concentratie van prostaglandines, minder pulmonale klaring van prostaglandines en lagere zuurstofgevoeligheid van de DA door onrijpheid van ion-kanalen.<sup>5</sup> Naast minder efficiënte vasoconstrictie door deze onrijpheid is de tunica media van de premature DA minder dik. De premature tunica media is daardoor niet afhankelijk van oxygenatie via de *vasa vasorum*. De hierdoor niet-optredende hypoxie in de tunica media leidt tot minder efficiënte sluiting. Daarnaast kan in geval van sepsis of necrotiserende enterocolitis (NEC) de DA heropenen.



Figuur 2 – Prevalentie van PDA in de loop van de tijd voor ontslag naar gestatieduur<sup>6</sup>

### Epidemiologie

De PDA heeft een incidentie van 1:2.000 bij à terme neonaten en is daarmee een van de meest voorkomende geïsoleerde congenitale hartafwijkingen (5-10%) bij voldragen neonaten.<sup>7</sup> De incidentie van een PDA is 40-60% bij prematuren geboren bij een AD <28 weken en is omgekeerd evenredig met de zwangerschapstermijn (figuur 2).<sup>8</sup> Patiënten met een respiratory distress syndrome (RDS) hebben meer kans op een PDA, mogelijk door een lagere zuurstofspanning en hogere concentraties prostaglandines door minder efficiënte pulmonale klaring.<sup>9</sup> Behandeling van RDS met surfactant leidt veelal tot een daling van de pulmonale vaatweerstand met als potentieel gevolg een (acute) toename van de links-rechts shunt over de DA, hetgeen in zeldzame gevallen het verhoogde risico op longbloeding zou kunnen verklaren.<sup>10</sup> Er is echter onvoldoende bewijs om een restrictief surfactant beleid te voeren, gezien de grote voordelen van surfactant toediening.<sup>11</sup>

### Symptomen

Vanuit pathofysiologisch oogpunt ontstaat er bij een transductale links-rechts shunt een toegenomen pulmonale doorbloeding, met mogelijk een verhoogd risico op longbloeding en

bronchopulmonale dysplasie (BPD). Deze pulmonale hyperperfusie gaat ten koste van de systeemprefusie van eind-organen. Hypoperfusie van nieren en darmen zou dan bijdragen aan het optreden van respectievelijk nierfalen en NEC, terwijl fluctuaties in de cerebrale doorbloeding ten gevolge van een PDA in afwezigheid van een adequate cerebrale autoregulatie bij zouden kunnen dragen aan het ontstaan van een intraventriculaire bloeding (IVH). Daarnaast is een langer durende blootstelling aan een PDA geassocieerd met minder groei van met name van het cerebellum.<sup>12</sup> Hoewel bovenstaande pathofysiologische redenering plausibel lijkt en een PDA geassocieerd is met al deze aandoeningen, is causaliteit, zeker in geval van (extreme) prematuriteit niet bewezen. Mogelijk zijn het de meest immature kinderen die zowel een PDA hebben als een verhoogde kans op (PDA-geassocieerde) morbiditeit en mortaliteit.<sup>13</sup> De PDA kan dan als een uiting van de immaturiteit worden gezien.

De klinische symptomen die veelal worden toegeschreven aan een PDA zijn onder andere 1) hypercapnie, en/of persisterende extra zuurstofbehoefte; 2) tachy-/dyspneu en/of apneu's; 3) wijde polsdruk en/of (diastolische) hypotensie; 4) continue (machine)geruis; 5) metabole acidose; 6) hyperdynamisch precordium; 7) decompensatio cordis en; 8) voedingsproblemen. Deze klinische symptomen treden echter laat op en zijn bovendien aspecifiek.<sup>14</sup>

### *Differentiaal diagnose*

De differentiaal diagnose is met name afhankelijk van het klinische symptoom dat op de voorgrond staat. Bij respiratoire kliniek kan met name worden gedacht aan RDS, pneumothorax, BPD of sepsis. Bij circulatoire kliniek zal eerder gedacht worden aan een sepsis of NEC. In deze gevallen kan een (functioneel) gesloten DA heropenen. Bij voedingsproblemen dient differentiaal diagnostisch met name aan gastro-intestinale pathologie zoals obstructie of NEC gedacht te worden.

## Diagnostiek

**Echocardiografie (PICO 1)** is de gouden standaard in het diagnosticeren van een (hs)PDA.<sup>14-16</sup> Daarnaast dient een aangeboren ductus-afhankelijke hartafwijking en/of verhoogde pulmonale vaatweerstand te worden uitgesloten, daar dit absolute contra-indicaties voor DA sluiting zijn. In tabel 2 staan de te verrichten metingen op basis waarvan een inschatting van het transductale shuntvolume kan worden gemaakt weergegeven.

Grofweg zijn deze onder te verdelen in:

- 1) PDA karakteristieken zoals diameter, flow richting en snelheid;
- 2) tekenen van pulmonale hyperperfusie, en;
- 3) tekenen van systemische hypoperfusie.

Tabel 2 – Echocardiografische parameters en mate van shuntvolume,<sup>15</sup> waarbij de dikgedrukte parameters in ieder geval beoordeeld dienen te worden.

	Parameter	Transductaal shuntvolume		
		Laag	Matig	Groot
PDA karakteristieken	PDA diameter [mm] <sup>†</sup>	< 1.5	1.5-2.0	>2.0
	<b>PDA V<sub>max</sub> [m/s]<sup>*</sup></b>	>2.0	1.5-2.0	<1.5
	<b>PDA V<sub>max</sub>/V<sub>min</sub>-ratio</b>	<2.0	2.0-4.0	>4.0
Indicatoren pulmonale hyperperfusie	LA:Ao ratio	<1.5	1.5-2.0	>2.0
	LVO [ml/kg/min]	<200	200-300	>300
	LPA V <sub>eind-diastolisch</sub> [m/s]	<0.2	0.2-0.5	>0.5
	IVRT [ms]	>40	30-40	<30
	Pulmonaalvene V <sub>d-golf</sub> [m/s]	<0.3	0.3-0.5	>0.5
	MV E:A ratio	<1.0	1.0	>1.0
Indicatoren	<b>Aorta descendens EDF</b>	Anterograad	Nul-flow	Retrograad

systemische hypoperfusie	Arteria cerebri media/arteria pericallosa EDF	Anterograad	Anterograad	Nul-flow/retrograad
	Truncus coeliacus EDF	Anterograad	Nul-flow	Retrograad
	Arteria mesenterica superior EDF	Anterograad	Nul-flow	Retrograad

Ao, aorta; EDF, eind-diastolische flow; IVRT, isovolumic relaxation time; LA, left atrium; LPA, left pulmonary artery; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVO, left ventricular output; MV, mitral valve; PDA, persistierende ductus arteriosus;  $V_{max}$ , piek-systolische bloedstroomsnelheid;  $V_{min}$ , minimale diastolische bloedstroomsnelheid.

† Gemeten op het smalste punt (maximale constrictie), in 2D modus

\* Chronische hoog-volume transductale shunts kunnen een hoge  $V_{max}$  hebben, tenzij er sprake is van verhoogde pulmonale vaatweerstand

Echocardiografische screening leidt tot eerder diagnosticeren van een (hs)PDA, daar echocardiografische parameters enkele dagen voorlopen op de klinische verschijnselen.<sup>17</sup> Echter, gezien er vooralsnog geen overtuigend bewijs is voor een betere uitkomst na vroege (presymptomatische) farmacologische behandeling, zoals weergegeven in PICO 2, is echocardiografische screening op een (hs)PDA niet geïndiceerd.<sup>18, 19</sup>

**Echo-encefalografie** kan een afwijkend flowpatroon van de a. pericallosa en/of a. cerebri media met retrograde diastolische flow ('ductal steal') tonen en/of een toegenomen resistive index (RI) en daarmee een aanwijzing (geen bewijs) zijn voor een (hs)PDA.<sup>20-22</sup> Bovendien kan de aanwezigheid van een (actieve) IVH worden beoordeeld, daar dit een contra-indicatie voor eventuele behandeling met ibuprofen is.

**Near-infrared spectroscopy (NIRS)** kan informatie geven over de regionale oxygenatie en hemodynamische veranderingen monitoren. Indien er sprake is van een verminderde of retrograde (diastolische) flow naar het gemeten orgaan ('ductal steal') neemt de regionale



perfusie af, met dientengevolge een toegenomen zuurstofextractie, wat zich vertaalt in een lagere regionale zuurstofsaturatie (NIRS waarde). De regionale oxygenatie in het kader van een PDA wordt met name cerebraal, renaal en splanchnisch gemeten.<sup>23-25</sup> Er zijn tegenstrijdige veranderingen in regionale cerebrale oxygenatie geobserveerd bij premature neonaten met een PDA, waardoor klinische interpretatie van de NIRS data complex is.<sup>26, 27</sup> Concluderend, indien NIRS registratie beschikbaar is, kan deze als trendmonitor, worden meegenomen in de overweging van de hemodynamische significantie van een PDA, echter altijd in combinatie met echocardiografische parameters.

### *Niet geïndiceerde diagnostiek*

**X-thorax** is primair geïndiceerd om pulmonale pathologie uit te sluiten. Er is geen toegevoegde waarde voor de beoordeling van de aanwezigheid en/of ernst van een PDA.<sup>28</sup> Anderzijds kan een vergroot hartfiguur met versterkte longvaattekening wel een reden zijn om echocardiografie te verrichten.<sup>29</sup>

**Longechografie** kan worden gebruikt om longoedeem vast te stellen en te kwantificeren, maar is onvoldoende om de hemodynamische gevolgen van de PDA in te schatten.<sup>30</sup>

**Biochemische markers**, zoals (NT-pro-)BNP, uitgescheiden ten gevolge van toegenomen preload, en lactaat als uiting van systemische hypoperfusie, zijn niet voldoende onderscheidend en hebben momenteel geen plaats in de standaard diagnostiek of evaluatie na behandeling.<sup>14</sup>

### *Preventie*

Preventie van vroeggeboorte is de meest effectieve preventie voor het optreden van een PDA en geassocieerde morbiditeit en mortaliteit. De beschikbare literatuur bericht tegenstrijdig over het effect van antenatale corticosteroiden op de incidentie van een (behandeling voor een) PDA en dit lijkt afhankelijk van de zwangerschapstermijn en/of de aan-/afwezigheid van chorioamnionitis.<sup>31, 32</sup> Antenatale toediening van MgSO<sub>4</sub> is geassocieerd met een hogere incidentie van een PDA.<sup>33</sup> De gunstige effecten van

antenatale corticosteroïden en MgSO<sub>4</sub> wegen zwaarder dan de eventuele verhoogde incidentie van een PDA.

### *Profylactische behandeling*

Profylactische farmacologische behandeling, onderverdeeld in *'untargeted'* behandeling (geen informatie over aan- of afwezigheid PDA) en *'targeted'* behandeling (alleen na echocardiografische bevestiging PDA), zijn effectiever in het induceren van DA sluiting dan placebo.<sup>34, 35</sup> Andere klinische uitkomstmaten zijn niet verschillend, behalve dat een ernstige IVH (graad ≥III) minder vaak optreedt (aOR 0.6, 95% CI 0.4 tot 0.9).<sup>35</sup> Het is de vraag of dit komt door PDA sluiting of door een direct effect van indomethacine op de cerebrale vasoregulatie met preventie van een fase van cerebrale hyperperfusie.<sup>24</sup> Dit gunstige effect op ernstige IVH lijkt niet tot een verbetering van lange termijn uitkomst te leiden.<sup>35</sup> Profylactische behandeling leidt tot overbehandeling van een groot aantal patiënten bij wie spontane sluiting, weliswaar later, opgetreden zou zijn en vergroot daarmee de kans op bijwerkingen, onder andere persisterende pulmonale hypertensie van de neonat (PPHN).<sup>36</sup> Profylactische behandeling wordt dan ook niet geadviseerd, zoals toegelicht in PICO 2.1.<sup>37</sup> z

### *Behandeling*

De behandeling van een PDA is een controversieel onderwerp, aangezien een PDA geassocieerd is met slechtere uitkomsten, maar causaliteit nooit bewezen is, evenals dat een positieve effect van behandeling op klinische uitkomstmaten zoals mortaliteit, NEC en IVH, anders dan DA sluiting niet is aangetoond.<sup>18</sup> De mogelijke voordelen van behandeling dienen dan ook afgewogen te worden tegen de potentiële nadelen van behandeling op individuele basis.

### *Expectatieve, eventueel ondersteunende behandeling*

**Vochtbeperking en/of diuretica (PICO 4):** vanuit pathofysiologisch oogpunt wordt gepoogd om de pulmonale hyperperfusie te reduceren door vochtrestrictie en/of diuretica. Hoewel een liberaal vochtbeleid geassocieerd is met het optreden van een PDA,<sup>38-40</sup> is er geen bewijs voor een positief effect van vochtrestrictie na de diagnose van een (hs)PDA. Daarnaast zijn er beschrijvingen van een verdere afname van de systemische bloedvoorziening,<sup>41</sup> suboptimale groei,<sup>39, 42</sup> en elektrolytstoornissen na initiatie van een vochtrestrictie<sup>36</sup>.

Concluderend is er onvoldoende bewijs voor een positief effect van vochtbeperking en/of diuretica in de conservatieve behandeling van een PDA,<sup>43</sup> en is het geassocieerd met negatieve gevolgen. Er is geen plaats voor standaard vochtbeperking en diuretica in de behandeling of preventie van PDA.

**Ademhalingsondersteuning:** om het transductale (links-rechts) shuntvolume te reduceren kan het ophogen van de PEEP of mean airway pressure ondersteunend zijn, daar de pulmonale vaatweerstand over het algemeen toeneemt en de (links-rechts) shunt dientengevolge afneemt.<sup>44</sup>

### *Medicamenteuze behandelopties (PICO 2)*

Grofweg zijn er drie medicamenten beschikbaar, namelijk indomethacine, ibuprofen en paracetamol, welke doorgaans enteraal of intraveneus worden toegediend. Deze grijpen allen in op het veronderstelde oorzakelijke mechanisme van een overschot aan

prostaglandine in geval van prematuriteit.<sup>5</sup> Hoewel behandeling vaker leidt tot sluiting van de DA dan placebo, leveren gerandomiseerde klinische studies geen bewijs van een gunstig effect op neonatale mortaliteit, morbiditeit zoals IVH en NEC, noch lange termijn uitkomsten.<sup>13, 18, 45</sup> Hierin spelen onder andere de heterogene definitie van een (hs)PDA,<sup>46</sup> en hoog percentage (mediaan≈50%) ‘*open label*’ behandeling in de controle/placebo groep een belangrijke rol.<sup>45, 47</sup> Naast het gebrek aan effectiviteit, zijn er steeds meer aanwijzingen voor een mogelijk direct nadelig effect van ibuprofen op de longontwikkeling, met een toegenomen incidentie van matig/ernstige BPD na blootstelling aan ibuprofen.<sup>19, 48</sup>

Naast deze meer traditionele monotherapie, zijn er recent enkele observationele studies die hebben gekeken naar combinatietherapie van paracetamol met ibuprofen.<sup>49, 50</sup> Op basis van deze beschikbare data is dit, mede gezien onvoldoende data over de veiligheid, niet te adviseren buiten studieverband.

### **Ibuprofen**

Hoewel effectief in het sluiten van een PDA, lijkt ibuprofen meer risico op matig/ernstige BPD te geven.<sup>19, 48, 51</sup> Dit risico dient, naast de algemene bijwerkingen, te worden meegewogen bij het stellen van een behandelindicatie.

- a. *Contra-indicaties* zijn aangeboren ductus-afhankelijke hartafwijkingen, PPHN, (actieve) IVH, trombocytopenie ( $<50 \times 10^9/L$ ) en ernstige nierfunctiestoornissen (creatinine  $>120 \mu\text{mol/L}$  en/of oligurie  $<0.5\text{ml/kg/u}$ ).
- b. *Dosering* is afhankelijk van de postnatale leeftijd, zoals weergegeven in het kinderformularium.<sup>47</sup> Enterale toediening lijkt effectiever dan intraveneuze toediening, mogelijk door het bereiken van een stabielere plasmaspiegel en/of het omzetten van het racemische mengsel in het effectieve bestanddeel.<sup>52, 53</sup> Derhalve is bij goed verdragen van de voeding enterale toediening van een hogere dosis ibuprofen te prefereren boven intraveneuze toediening.<sup>18</sup> Zie voor de uitgebreide verantwoording hiervan PICO 3.

### **Indomethacine**

Actueel is er weinig tot geen beschikbaarheid van indomethacine in Nederland. Daarnaast lijkt er met indomethacine meer kans op met name renale bijwerkingen, oligurie/anurie, in vergelijking met ibuprofen.<sup>54</sup> Alleen voor de preventie van (ernstige) IVH bij profylactische behandeling lijkt indomethacine superieur aan ibuprofen.<sup>35, 55</sup> Aangezien deze profylactische behandelstrategie niet geadviseerd wordt, gezien het grote aantal kinderen dat onnodig wordt blootgesteld aan deze therapie, heeft indomethacine thans geen plaats in de behandeling of preventie van een (hs)PDA.

### **Paracetamol**

In toenemende mate wordt paracetamol aangemerkt als alternatief voor ibuprofen gezien het gunstige bijwerkingen profiel op korte termijn en de mogelijkheid paracetamol te geven bij contra-indicaties voor ibuprofen.<sup>56</sup> Het huidige beschikbare bewijs is van onvoldoende kwaliteit om paracetamol op dit moment als 1<sup>e</sup> keus te bestempelen. Bovendien zijn er geen betere klinische uitkomsten ten opzichte van ibuprofen in een recente Cochrane review en

meta-analyse (mortaliteit RR 1.09, 95% CI 0.80-1.48; NEC RR 1.30, 95% CI 0.87-1.94).<sup>57</sup>

Daarnaast zijn er twijfels over de veiligheid op lange termijn met eveneens een verhoogd risico op BPD.<sup>58</sup> Op basis van consensus tussen de neonatale intensive care units, kan paracetamol enkel als *rescue* medicatie overwogen worden in geval van contra-indicaties voor ibuprofen.

- a. *Contra-indicaties* zijn aangeboren ductus-afhankelijke hartafwijkingen, PPHN en ernstige leverenzymstoornissen. Deze laatsten dienen dan ook uitgesloten te worden voor start van therapie.
- b. *De dosering die het meest gebruikt wordt in de literatuur is 15mg/kg/gift, 4 doses per dag gedurende 3-7 dagen, doorgaans 5 dagen. Zowel intraveneuze als enterale toediening is onderzocht, waarbij de enterale toediening effectiever lijkt.*<sup>59</sup> Dit betreft een hogere dosering dan de analgetische dosering, namelijk cumulatief 60mg/kg/dag in plaats van 24 mg/kg/dag.

### *Medicamenteuze therapie van eerste keus*

Op basis van de beschikbare literatuur is ibuprofen het meest effectieve medicament voor het bewerkstelligen van PDA sluiting en daarmee shunt eliminatie.<sup>18</sup> Enterale toediening van een hoge dosis blijkt effectiever dan andere toedieningsvormen, zonder dat dit gepaard gaat met een verhoogd risico op bijwerkingen.<sup>18</sup> Recente data suggereren dat ibuprofen blootstelling gepaard kan gaan met een verhoogd risico op matig/ernstige BPD.<sup>19, 48</sup>

### *Timing van de behandeling*

Behoudens de keuze in medicament, dosering en toedieningsroute zoals hierboven uiteengezet, is een onderscheid te maken in drie verschillende behandelstrategieën op basis van de postnatale leeftijd waarop behandeling wordt geïnitieerd, namelijk:

- a. Profylactische behandeling (postnatale leeftijd <24 uur) is geassocieerd met overbehandeling zonder grote positieve effecten en wordt derhalve niet geadviseerd, zoals verantwoord in PICO 2.1 en samenvattend beschreven bij Preventie.
- b. Vroege, presymptomatische behandeling (postnatale leeftijd 24 tot 72 uur), waarbij na echocardiografisch vaststellen van een PDA met (voornamelijk) links-rechts shunt behandeling wordt gestart met als doel de duur van de links-rechts shunt en daarmee volumebelasting zo kort mogelijk te laten voortduren en mogelijk invloed uit te oefenen op vroeg neonatale complicaties zoals IVH en longbloeding. Nadeel van deze strategie is dat een deel van de kinderen dat anders spontane sluiting zou hebben ondergaan, wordt blootgesteld aan de risico's van medicamenteuze therapie. Behoudens effect op sluiting van de PDA zijn er geen andere gunstige effecten bekend en toont de BeNeDuctus trial dat presymptomatische behandeling geassocieerd is met een slechtere gecombineerde uitkomst, met name door het frequenter optreden van matige/ernstige BPD.<sup>19</sup> Aanvullend onderzoek is noodzakelijk om een eventuele subgroep te onderkennen die mogelijk baat heeft bij vroege shunt-eliminatie. In afwachting hiervan kan vroege (presymptomatische) behandeling niet worden geadviseerd.

- c. Bij late, symptomatische behandeling (postnatale leeftijd >72 uur), wordt spontane sluiting van een PDA afgewacht alvorens op basis van echocardiografische, al dan niet in combinatie met klinische, parameters alsnog therapie wordt gestart. Voordeel van deze therapie is dat het risico op overbehandeling minimaal is. Daarentegen zijn vroege neonatale uitkomsten die geassocieerd zijn met een PDA, zoals IVH en longbloeding, al opgetreden en dus niet meer te voorkomen.

Anderszins laten studies zien dat een matig-grote PDA gedurende >7 dagen geassocieerd is met een hoger risico op BPD.<sup>60</sup> Of de aanwezigheid van een PDA leidt tot BPD, of dat de respiratoire onderliggende conditie die verantwoordelijk is voor het ontwikkelen van BPD leidt tot het langer open blijven van de PDA is niet duidelijk.<sup>61</sup>

Een veelgenoemd nadeel van late(re) therapie is dat medicamenteuze behandeling minder effectief zou zijn.<sup>62</sup> Hierbij dient te worden opgemerkt dat de a priori kans op spontane sluiting in deze fase ook vele malen lager ligt (zie Figuur 2). Een enkel casereport toont effectieve late behandeling (postnatale leeftijd 9 en 12 weken) van een PDA.<sup>63</sup> Hoewel er geen plaats is voor standaard late behandeling kan behandeling op individuele basis overwogen worden voorbij de eerste levensweek bij preterme neonaten met een PDA met een hoog shuntvolume, met name in geval van een non-restrictief/pulsatieel transductaal bloedstroomprofiel én bedreigde eind-organen perfusie (retrograde eind-diastolische flow aorta descendens) en/of hartfunctie, zoals weergegeven in tabel 3.<sup>64</sup>



Tabel 3 – Criteria waarop behandeling van een PDA overwogen dient te worden<sup>47</sup>

I. Andere oorzaken van cardiovasculair falen, zoals sepsis of aangeboren hartafwijking, zijn uitgesloten.
<b>EN</b>
II. Klinische symptomen van cardiovasculair falen secundair aan een significante transductale links-rechts shunt: <ul style="list-style-type: none"><li>• Tekenen van systemische hypoperfusie (refractaire systemische hypotensie en/of verhoogd serum lactaat (&gt;2.5 mmol/L));</li></ul> <b>en/of</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tekenen van pulmonale hyperperfusie (noodzaak tot persisterende ademhalingsondersteuning met hoger dan te verwachten druk en/of zuurstofbehoefte, zonder duidelijke andere verklaring).*</li></ul>
<b>EN</b>
III. Echocardiografische tekenen van een significante transductale links-rechts shunt: A. PDA diameter >1.5 mm. <b>EN</b> B. Minimaal één van onderstaande tekenen van pulmonale hyperperfusie: <ul style="list-style-type: none"><li>• Non-restrictieve (pulsatiele) transductale links-rechts shunt, met eind-diastolische flow snelheid &lt;50% van piek flow snelheid;</li><li>• Eind-diastolische flow snelheid linker pulmonaalarterie &gt;0.3 m/s;</li><li>• Linker atrium – aorta ratio (LA:Ao) &gt;1.5.</li></ul> <b>EN</b> C. Minimaal één van onderstaande tekenen van linker ventrikel falen/systemische hypoperfusie <ul style="list-style-type: none"><li>• Ernstige dilatatie van de linker ventrikel, eventueel met mitralis insufficiëntie, en/of verminderde hartfunctie;</li></ul>

- Verstoorde eind-orgaan perfusie (met name retrograde diastolische flow in de descenderende aorta).

\* Op basis van consensus binnen de N3 werkgroep landelijke aanbeveling heeft het de voorkeur om in geval van een persisterende beademingsafhankelijk, ook in aanwezigheid van een PDA, eerst het longbeeld te behandelen met corticosteroïden conform de [NVK richtlijn Bronchopulmonale dysplasie](#) (BPD). Hierbij wordt verondersteld dat de pulmonale conditie het gevolg van de prematuriteit is, waarbij de PDA niet spontaan kan sluiten, in plaats van de alternatieve verklaring dat de PDA het longbeeld veroorzaakt.

#### *Aanvullende diagnostiek voor eventuele medicamenteuze behandeling*

Voor de start van eventuele medicamenteuze behandeling dient een aantal onderzoeken te worden verricht:

- a. Laboratoriumonderzoek: nierfunctie (ureum/creatinine), elektrolyten (Na/K) en een bloedbeeld (minimaal trombocyten), leverenzymen (bij paracetamol), en bij ernstige hyperbilirubinemie extra controle bilirubine (gezien mogelijk competitieve binding ibuprofen aan albumine)<sup>65-67</sup>;
- b. Echo cerebrum: uitsluiting (actieve) IVH;
- c. Echocardiografie: uitsluiting van aangeboren ductus-afhankelijke hartafwijking en verhoogde pulmonale vaatweerstand, alsmede het inschatten van het hemodynamisch belang van de PDA (tabel 2 en 3).

### *Enterale voeding tijdens medicamenteuze behandeling*

Ten aanzien van enterale voeding ten tijde van medicamenteuze behandeling is er onvoldoende bewijs om hier een concreet advies over te geven.<sup>68, 69</sup> Op basis van consensus tussen de neonatale intensive care units, is het advies om op basis van het verdragen van de voeding en klinische en hemodynamische conditie van het kind de enterale volumebelasting waar mogelijk dagelijks in een gebruikelijke hoeveelheid te verhogen.

### *Evaluatie na medicamenteuze behandeling*

In ieder geval 12 tot 24 uur na de laatste medicatiedosis van de kuur dient echocardiografische evaluatie plaats te vinden.

In enkele studies vond na start van medicamenteuze behandeling dagelijkse evaluatie van de PDA plaats. De kuur werd gestaakt bij een afname van de PDA diameter <1.5mm en/of het verdwijnen van pulsatiel of 'growing pattern' (met andere woorden, de aanwezigheid van een restrictief) transductaal bloedstroomprofiel. Deze strategie leidt tot een reductie van het aantal giften zonder afname in effectiviteit.<sup>70-72</sup> Aangezien deze kleine studies betrekking hebben op de profylactische,<sup>71</sup> of vroeg medicamenteuze behandeling,<sup>70, 72</sup> is er onvoldoende bewijs om deze werkwijze te kunnen adviseren.

### *Tweede kuur bij niet-succesvolle eerste kuur*

Indien bij echocardiografische controle na de eerste kuur de PDA niet gesloten is kan een tweede kuur óf endovasculaire/chirurgische sluiting (zie verder) overwogen worden op basis van dezelfde behandelindicatie als de eerste kuur. Een derde kuur leidt niet tot een significante toename van PDA sluiting en dient, zeker in het kader van de eventuele negatieve effecten van de medicamenteuze behandeling, niet gegeven te worden.<sup>73</sup>

### *Chirurgische behandeling*

Chirurgische ductusligatie heeft lang een negatieve associatie gehad, daar de uitkomsten van kinderen na chirurgische interventie slechter leken te zijn. Dit uitte zich met name in een

hogere incidentie van BPD en een slechtere neurologische ontwikkeling. Recentere analyses tonen aan dat deze associatie met name komt door een *treatment selection bias* en bij correctie voor pre-ligatie aanwezige factoren (o.a. sepsis) de ductusligatie sec niet geassocieerd is met deze slechtere uitkomsten.<sup>74, 75</sup>

Ductusligatie kan overwogen worden na twee niet succesvolle kuren of bij absolute contra-indicatie voor medicamenteuze behandeling in samenspraak met kindercardioloog. Als leidraad hiervoor kunnen dezelfde criteria gebruikt worden (tabel 3).<sup>47</sup>

#### *Endovasculaire behandeling*

Transcatheter sluiting van een PDA behoort eveneens tot de technische mogelijkheden, zelfs bij very low birth weight (VLBW) kinderen.<sup>76</sup> Indicatiestelling voor transcatheter sluiting dient in overleg met (interventie) kindercardioloog en neonatoloog plaats te vinden op basis van de eerder genoemde criteria (tabel 3). In de literatuur variëren slagingspercentages bij kinderen <1.500 gram van 81-100%.<sup>77, 78</sup> Vroege (1<sup>e</sup> levensweek) transcatheter sluiting is onvoldoende onderzocht en dient enkel in studieverband te worden overwogen.

#### *Complicaties per behandelstrategie*

De complicaties zijn afhankelijk van de gekozen behandeling. Medicamenteuze behandeling met ibuprofen of indomethacine is met name geassocieerd met nierfunctiestoornissen, gastro-intestinale bijwerkingen en IVH, nota bene de uitkomsten die men juist probeert te voorkomen door een PDA te behandelen. Naast deze algemene bijwerkingen zijn er in toenemende mate zorgen dat het gebruik van ibuprofen, maar ook paracetamol,<sup>58</sup> leidt tot een verhoogd risico op BPD.<sup>19, 48</sup> Paracetamol heeft een risico op leverenzymstoornissen en onvoldoende onderzochte lange termijn effecten.

Chirurgische interventie kan met name gecompliceerd worden door stembandparese (nervus laryngus recurrens letsel) (10%), chylothorax, postoperatieve (wond)infecties (1%) en mortaliteit. Daarnaast bestaat na het clippen van de DA het risico op het post ligation cardiac syndrome (PLCS). Dit treedt op door een acute afname van de preload en toename

van de afterload van de linkerkamer, met als gevolg linkerventrikelfalen met systolische hypotensie met inotropie behoefte, en ventilatie- en perfusiestoornissen.<sup>79</sup> Door vroege postoperatieve echocardiografie en laagdrempelige toediening van milrinone treedt PLCS minder vaak op.<sup>79, 80</sup>

Een recent cohortstudie van 300 endovasculaire sluitingen toonde in 20 gevallen (7%) een adverse event (level  $\geq 3$ ). Slechts vijf (1.7%) level 4 of 5 adverse events traden op, waarvan tweemaal een aortaboogobstructie. <sup>77, 78</sup> Hoewel in dit cohort niet beschreven, is een obstructie van de linker pulmonaalarterie een andere mogelijke complicatie.<sup>81</sup> De kans op een PLCS na endovasculaire sluiting lijkt lager.<sup>82</sup>

### Prognose

Lange termijn effecten van de verschillende behandelstrategieën zijn weinig tot niet beschreven, voornamelijk cohortstudies tot 2 jaar follow-up, welke met name onderhevig zijn aan *treatment selection bias*.

### Follow-up

Geadviseerd wordt echocardiografische controle van een niet-behandelde, of na medicamenteuze therapie niet-gesloten, PDA te verrichten. Dit in verband met het, weliswaar geringe, risico op pulmonale hypertensie bij langdurige blootstelling aan een transductale links-rechts shunt voorbij de neonatale periode,<sup>83</sup> en het risico op endarteritis/endocarditis.<sup>84</sup>

Afspraken over wanneer (ten tijde van overplaatsing vanuit een NICU, voor ontslag naar huis en/of als poliklinische controle) en door wie (neonatoloog, kindercardioloog, “cardex”) echocardiografische controle plaatsvindt, dienen regionaal gemaakt te worden.

Met de huidige aanbeveling zal een deel van de neonaten geen echocardiografie (meer) krijgen. Gezien de huidige praktijkvariatie, waarbij er centra zijn die überhaupt zelden echocardiografie verrichten, werd geen draagvlak gevonden voor een standaard echocardiografie buiten de indicatie zoals in deze aanbeveling benoemd. In geval van een

### N3 aanbeveling 2023 Persistierende ductus arteriosus

persistierende cardiale souffle dient, ook bij afwezigheid van een behandelintentie voor een PDA, echocardiografische evaluatie plaats te vinden, om adequate follow-up te kunnen organiseren.

Uiteraard dient de groep die chirurgische, dan wel endovasculaire ductusluiting heeft ondergaan poliklinisch vervolgd te worden door de kindercardioloog.

## **PICO – Overzicht**

Aan de hand van de actuele lokale protocollen (zie bijlage) zijn een aantal discussiepunten, waar met behulp van een PICO het actuele bewijs is gezocht en weergegeven als verantwoording voor de in de tekst opgenomen overwegingen.

### **PICO 1 - Echocardiografie**

*PICO 1: Is bij prematuren (AD < 28 weken) [P], echocardiografische screening [I], superieur aan het verrichten van echocardiografie op klinische gronden [C] voor neonatale mortaliteit, BPD, NEC, IVH en de noodzaak tot additionele PDA interventies (medicamenteus/chirurgisch) [O]? Zo niet, wanneer moet je dan kijken?*

### **PICO 2 – Behandelopties**

*PICO 2: Is bij prematuren (AD <28 weken) [P], een expectatief beleid [I], non-inferieur aan farmacologische behandeling op verschillende momenten [C] voor neonatale mortaliteit, BPD, NEC en IVH op de korte termijn en neurologische ontwikkeling op lange termijn [O]?*

*PICO 2.1: Profylactisch behandeling (postnatale leeftijd <24 uur)*

*PICO 2.2: Vroege, presymptomatische behandeling (postnatale leeftijd 24 tot 72 uur)*

*PICO 2.3: Late, symptomatische behandeling (postnatale leeftijd >72 uur)*

*PICO 2.4: Enige (profylactische, vroege en/of late) farmacologische behandeling*

### **PICO 3 – Ibuprofen dosering en toedieningsroute**

*PICO 3: Wat is de meest effectieve dosis en toedieningsroute van ibuprofen bij prematuren (AD <28 weken) met een PDA [P], met specifiek aandacht voor een hoge enterale dosering ibuprofen [I], in vergelijking met andere doseringen en toedieningsroutes [C], om PDA sluiting te genereren met minimaal even goede klinische uitkomst [O].*

### **PICO 4 – Diuretica en/of vochtrestrictie**

*PICO 4: Wat is de evidence voor vochtrestrictie en/of diuretica [I] in vergelijking met normale vochtintake en/of geen diuretica [C] bij prematuren (AD < 28 weken) met een PDA [P]?*



### PICO 1 – Echocardiografie

*Is bij prematuren (AD <28 weken) [P], echocardiografische screening [I], superieur aan het verrichten van echocardiografie op klinische gronden [C] voor neonatale mortaliteit, BPD, NEC, IVH en de noodzaak tot additionele PDA interventies (medicamenteus/chirurgisch) [O]? Zo niet, wanneer moet je dan kijken?*

Er zijn slechts een beperkt aantal studies gedaan die kijken naar het verschil in uitkomst tussen een vroege screening en vervolgens (agressieve) behandeling versus een niet-screen beleid.<sup>85, 86</sup> De grootste beperkende factor van deze studies, naast het feit dat het cohort studies en geen gerandomiseerde studies zijn, is dat de controle groep bestaat uit patiënten die klinische symptomen van een PDA ontwikkelen en daarom een echocardiografische evaluatie krijgen. Dit suggereert dat deze patiënten zieker zijn dan de gescreende populatie.

Gezien het gebrek aan bewijs van een positief effect van vroege behandeling in vergelijking met placebo na een vroeg echocardiografisch gediagnosticeerde PDA, zoals weergegeven in PICO 2, maakt dat standaard vroege echocardiografische screening niet geadviseerd kan worden.

Op basis van de beperkte literatuur en de weinig specifieke symptomatologie van een eventuele hsPDA,<sup>14</sup> is geen eenduidig advies te geven wanneer echocardiografische evaluatie verricht dient te worden. Echocardiografische evaluatie van een hsPDA dient in ieder geval overwogen te worden bij noodzaak tot persisterende ademhalingsondersteuning met hoger dan te verwachten druk en/of zuurstofbehoefte voorbij de eerste levensweek zonder evidente pulmonale verklaring, afwezige en/of retrograde einddiastolische flow in de arteria pericallosa en/of arteria cerebri media op echo-encephalografie, systemische hypotensie en/of matige systemische circulatie (o.a. oligurie), continue (machine)geruis voorbij de eerste levensweek, onbegrepen metabole acidose, tekenen van hartfalen en voedingsproblemen. Deze klinische symptomen zijn echter late tekenen en bovendien aspecifiek.

Tabel PICO 1.1 – Studies echocardiografische screening versus op basis van kliniek

Studie	Opzet	Groepen	Baselinekarakteristieken	Uitkomst	Conclusie	Commentaar
Terrin et al. (2021) <sup>86</sup>	Cohort studie	A: farmacotherapie direct na echocardiografische hsPDA B: farmacotherapie na ontstaan van klinische symptomen van hsPDA zoals acidose, verlengde CRT, toegenomen zuurstofbehoefte, oligurie en/of persisterende hypotensie.	Groep A (n=27) versus Groep B (n=45) AD 28 (IQR 4) versus 27 (IQR 2) weken GG 1020 (IQR 500) versus 900 (IQR 480) gram	Hypotensie waarvoor inotropie 4/27 (14.8%) versus 20/45 (44.4%) IVH ≥ graad II 1/27 (3.7%) versus 11/45 (24.4%)	Vroege behandeling echocardiografische hsPDA in afwezigheid van symptomen leidt tot betere uitkomst, namelijk minder IVH.	In groep B veel groter deel van de patiënten dat PCM kreeg in verband met contra-indicatie voor IBU, namelijk 18/45 (40.0%) versus 5/27 (18.5%), hetgeen mogelijk een deel van het verschil in IVH kan verklaren. Opvallend is dat moment van start identiek is, namelijk

		<p>hsPDA = 1) PDA <math>\geq 1.5\text{mm}</math> en/of 2) pulsatiele transductale flow en/of 3) LA:Ao ratio <math>\geq 1.5</math> en/of 4) afwezige einddiastolische flow dAo</p>				<p>3.8 (2.7-4.9) versus 3.8 (3.0-4.5) dagen na geboorte.</p>
Rozé et al. (2015) <sup>85</sup>	<p>Cohort studie op basis van database met matching op basis van</p>	<p>A: vroeg echocardiografische screening voor 3<sup>e</sup> dag B: niet-vroeg gescreend Verzamelde PDA markers 1) diameter <math>&gt;1.5\text{ mm/kg}</math>; 2) hoge snelheid LPA (mean</p>	<p>Matched cohort AD 27 (26-28) weken Tijdstip van eerste echo mediaan dag 1 (IQR 0-2) versus 3.5 dagen (IQR 0-98). Moment eerste echo per groep: 605/605 (100%) versus 103/605 (17.0%) vóór</p>	<p>Blootstelling aan behandeling 55.1% (A) versus 43.1% (B) [OR 1.62 (95%-CI 1.31-2.00)] Mortaliteit (in hospital) 14.2% (A) versus 18.5% (B)</p>	<p>Vroege echocardiografische screening (voor dag 3) is geassocieerd met lagere 'in-hospital' mortaliteit en lagere incidentie pulmonale bloeding zonder verschil in</p>	<p>Bij 107 patiënten geen echocardiografie verricht in groep B; daarnaast is de indicatie voor echo bij groep B klinische symptomen en dus per definitie een</p>

N3 aanbeveling 2023 Persistierende ductus arteriosus

	propensity scores	>0.4 m/s of einddiastolisch >0.2 m/s); 3) retrograde flow aorta; 4) lage SVC flow (<40ml/kg/min); 5) pulsatieel ductus flowpatroon	dag 3; 0/605 versus 395/605 (65.3%) ná dag 3; 0/605 versus 107/605 (17.7%) geen echocardiografie	[OR 0.73 (95%-CI 0.54-0.98)]; Longbloeding 5.6% (A) versus 8.9% (B) [OR 0.60 (95%-CI 0.38-0.94)] Geen verschil in overige uitkomsten	andere uitkomstmaten	ziekere groep dan de echocardiografische screening.
--	-------------------	--	--	---	----------------------	---

*AD*, amenorroeduur; *CRT*, capillaire refill time; *dAo*, descenderende aorta; *GG*, geboortegewicht; *(hs)PDA*, (hemodynamisch significante) persistierende ductus arteriosus; *IQR*, interquartile range; *IBU*, ibuprofen; *IVH*, intraventriculaire hemorragie; *LA: Ao*, linker atrium:aorta; *LPA*, left pulmonary artery; *OR*, odds ratio; *PCM*, paracetamol; *SVC*, superior vena cava;

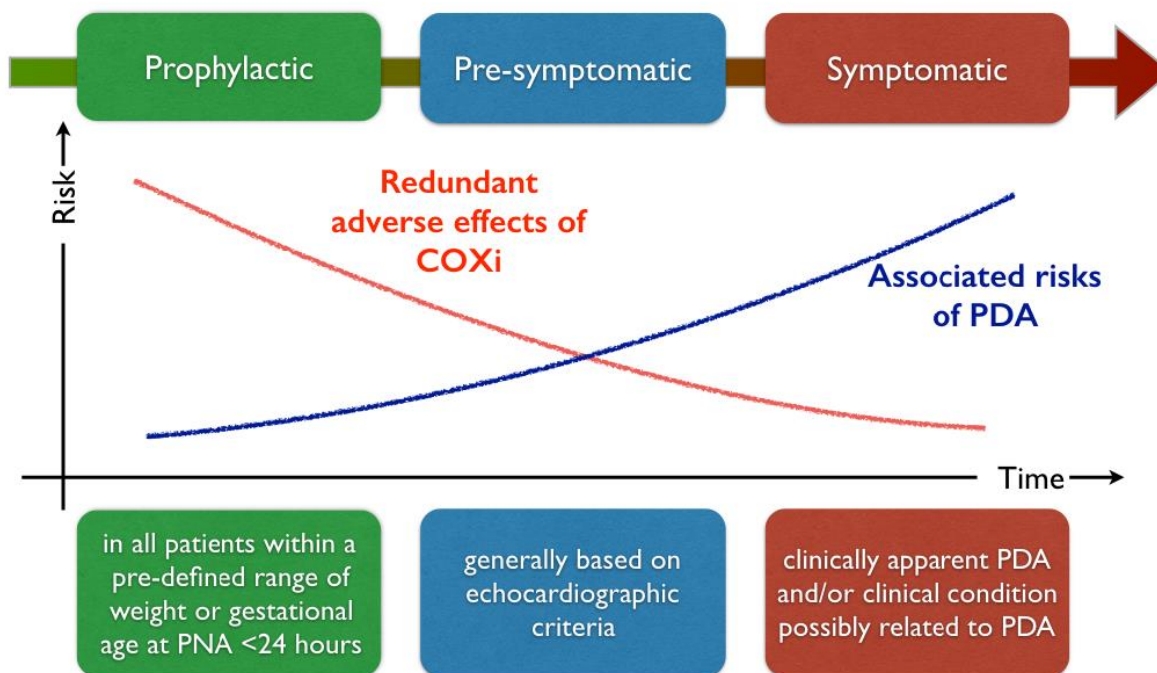
## PICO 2 – Behandelopties

Is bij prematuren (AD <28 weken) [P], een expectatief beleid [I], non-inferieur aan farmacologische behandeling [C] voor neonatale mortaliteit, BPD, NEC en IVH op de korte termijn en neurologische ontwikkeling op lange termijn [O]?

Om deze vraag te beantwoorden is het van belang om te kijken naar het moment van behandeling, daar het moment van behandeling uitmaakt voor de verhouding effect en (onnodige) blootstelling aan medicamenteuze behandeling, zoals weergegeven in Figuur PICO 2.1.

Derhalve is deze PICO onderverdeeld in drie veelgebruikte behandelmomenten, welke later uitgebreider worden beschreven, namelijk profylactisch (PICO 2.1), vroeg/presymptomatisch (PICO 2.2) en laat/symptomatisch (PICO 2.3). Daarnaast wordt in veel studies/meta-analyses het gecombineerde effect beschreven, hetgeen wordt weergegeven als enige (profylactische, vroege en/of late) farmacologische behandeling versus geen behandeling (PICO 2.4).

Figuur PICO 2.1 – Moment van behandeling in relatie tot risico van PDA en behandeling



*PICO 2.1: Profylactisch behandeling (postnatale leeftijd <24 uur)*

Profylactische behandeling met indomethacine is geassocieerd met minder IVH en met name ernstige IVH (graad III-IV).<sup>87</sup> Dit effect wordt niet gevonden voor profylactische behandeling met ibuprofen.<sup>55</sup> De hypothese is dat dit komt door een direct effect van indomethacine op de cerebrale vasoregulatie met limitering van cerebrale hyperperfusie.<sup>88</sup> Dit wordt verder ondersteund door de observatie van een reductie in IVH na 'untargeted' profylactische behandeling met indomethacine, dus ongeacht de aan- of afwezigheid van een PDA bij een hoog-risicopopulatie.<sup>45</sup> Bovendien zijn de studies naar ibuprofen verricht in de periode 2000-2016,<sup>55</sup> in vergelijking met de studies naar indomethacine in de periode 1985-2001.<sup>87</sup>

Profylactische behandeling leidt tot minder (symptomatische) PDA,<sup>45, 55, 87</sup> met dientengevolge minder farmacologische vervolgbehandeling,<sup>55</sup> als ook ductusligatie.<sup>45, 55, 87</sup> Gezien de dalende trend in ductusligatie, is het zeer de vraag of dit effect in de huidige praktijk nog significant zou zijn.<sup>37</sup> Ter illustratie in de BeNeDuctus trial heeft geen patiënt in de expectatieve arm (0/136) versus slechts 2,2% (3/137) in de behandelarm ductusligatie ondergaan.<sup>19</sup>

Zoals visueel weergegeven in figuur PICO 2.1 worden bij profylactische behandeling meer patiënten blootgesteld aan behandeling met hoger risico op bijwerkingen van (onnodig) toegediende COXi, zoals oligurie maar ook ernstige pulmonale hypertensie.<sup>36, 55, 87</sup>

Concluderend is er actueel geen plek voor profylactisch behandeling, ongeacht welk medicament, op basis van de beschikbare literatuur, gezien gebrek aan voordelen en mogelijk meer nadelen.<sup>13, 45, 55, 87</sup>

*PICO 2.2: Vroege, presymptomatische behandeling (postnatale leeftijd 24 tot 72 uur)*

Vroege, presymptomatische behandeling, poogt de transductale links-rechts shunt te behandelen vóór het optreden van klinische symptomen en geassocieerde uitkomsten zoals IVH. In tegenstelling tot profylactische behandeling worden hier alleen patiënten behandeld met een echocardiografisch bevestigde PDA, doorgaans met een diameter  $\geq 1.5$ mm, hetgeen minder onnodige blootstelling aan medicatie geeft dan profylactische behandeling, zoals visueel weergegeven in figuur PICO 2.1.

Vroege, presymptomatische behandeling leidt tot meer ductusluiting in vergelijking tot placebo.<sup>45</sup> Klinisch relevante uitkomstmaten verschillen echter niet.<sup>19, 45, 89, 90</sup> De BeNeDuctus trial toont zelfs een significante toename van BPD in de met ibuprofen behandelde studiegroep, met een absoluut risicoverschil van -17.2% (95% CI -28.8 tot -5.6) voor de niet-behandelde groep.<sup>19</sup>

Aanvullend onderzoek is noodzakelijk om een eventuele subgroep van patiënten te classificeren die mogelijk baat hebben bij een vroege, presymptomatische behandeling van hun hemodynamisch significante PDA.<sup>91</sup> Hierbij wordt bedoeld op de risicogroep bij wie de voordelen van een effectieve sluiting van de ductus met een gereduceerde blootstelling aan een transductale links-/rechts-shunt opwegen tegen de potentiële nadelen van de farmacologische bijwerkingen.

Concluderend is er actueel geen plek voor vroege, presymptomatische behandeling van een echocardiografisch aantoonbare PDA bij prematuren en derhalve ook geen indicatie voor echocardiografische screening op een PDA in de eerste levensweek(zie PICO 1).

*PICO 2.3: Late, symptomatische behandeling (postnatale leeftijd >72 uur)*

Bij late, symptomatische behandeling wordt de spontane sluiting afgewacht om zo een kleinere groep bloot te stellen aan farmacologische behandeling. Late behandeling wordt vaak gedefinieerd als behandeling na 72 uur, echter doorgaans pas na de 1<sup>e</sup> levensweek. Grote nadeel van deze behandelstrategie is dat een groot aantal neonatale complicaties die geassocieerd zijn met een PDA, zoals een IVH en een longbloeding, dan reeds opgetreden zijn. Ook late behandeling leidt vaker tot PDA sluiting, zonder invloed op harde klinische uitkomstmaten.<sup>45</sup> Derhalve heeft late behandeling geen plaats in de behandeling van een PDA.



Tabel PICO 2.1 – Expectatieve behandeling versus profylactische behandeling

Studie	Opzet	Groepen	Baselinekarakteristieken	Uitkomst	Conclusie	Commentaar
Fowle et al. (2010) <sup>87</sup>	Cochrane SR en MA	A: profylactisch INDO (<24u PNA), ROA iv, geen specifieke dosis  B: placebo/geen behandeling	19 RCT's van goede kwaliteit geïnccludeerd, totaal 2872 patiënten  Eén grote studie (n=1202) <sup>35</sup>  Aantal studies per periode 1980-1990: 11 1990-2000: 7 2000-2010: 1 (2001) <sup>35</sup>	<b>Symptomatische PDA RR 0.44 (95%-CI 0.38-0.50);</b> <b>PDA ligatie RR 0.51 (95%-CI 0.37-0.71);</b> <b>IVH (èlke graad) RR 0.88 (95%-CI 0.80-0.98);</b> <b>Ernstige IVH (graad III of hoger) RR 0.66 (95%-CI 0.53-0.82);</b> Mortaliteit RR 0.96 (95%-CI 0.81-1.12); Mortaliteit en/of ernstige NDI RR 1.02 (95%-CI 0.90-1.15) Bijwerkingen	Prophylactisch INDO heeft korte termijn voordelen, namelijk reductie symptomatische PDA met noodzaak tot ligatie en (ernstige) IVH.  Vaker oligurie/anurie (niet beschreven in abstract).  Number needed to benefit IVH ≥graad III 20 versus number	Laatste update 2010.  Verschillende doseringen (eenmaal 0.2mg/kg tot 0.1mg/kg/dag gedurende 6 dagen).  Eén studie bijna helft van gewicht in forrest plots. <sup>35</sup>  Veelal oude studies (<2000), daarom vraag of uitkomst minder ligatie in huidige praktijk nog geldt.  Vraag of effect van indomethacin rechtstreeks stabilisatie cerebrale

				<b>Oligurie/anurie RR 1.90 (95%-CI 1.45-2.47)</b>	needed to harm oligurie/anuria 16.	autoregulatie betreft of indirect effect via PDA. Bijwerking oligurie/anurie bij grote groep.
Ohlsson et al. (2020) <sup>55</sup>	Cochrane SR en MA	A: profylactisch IBU (<24u PNA), ROA iv/po, geen specifieke dosis B: placebo/geen behandeling C: INDO (po)	9 RCT's van lage tot hoge kwaliteit geïnccludeerd, totaal 1070 patiënten.  Gelijke dosis en duur van behandeling.  Moment van start variërend van 2 tot 24u PNA.  Oraal (n=4 studies) en iv (n=5 studies).	1. Profylactisch IBU (po en iv) versus placebo  <b>PDA 3<sup>e</sup>-4<sup>e</sup> dag PNA RR 0.39 (95%-CI 0.31-0.48);</b>  <b>Farmacologische behandeling PDA RR 0.17 (95%-CI 0.11-0.26);</b>  <b>PDA ligatie RR 0.46 (95%-CI 0.22-0.96);</b>  Ernstige IVH (III-IV) 0.67 (95%-CI 0.45-1.00);  <b>Oligurie RR 1.45 (95%-CI 1.04-2.02)</b>	Profylactisch IBU in vergelijking met placebo reduceert de incidentie van een PDA en dientengevolge de noodzaak tot farmacologisch en/of chirurgisch interveniëren, zonder andere gunstige uitkomsten. Wel trend	Geen positieve behandeluitkomsten, mogelijk meer negatieve uitkomsten.  Geen uitkomsten op lange termijn neurologisch.  Grote groep blootstelling aan IBU bij anders spontaan gesloten PDA (58% in controlegroep).

			<p>Vergelijking IBU po versus INDO po slechts één studie, niet meegenomen.</p>	<p><b>Gastro-intestinale bloeding RR 2.05 (95%-CI 1.19-3.51)</b></p> <p>2. Profylactisch IBU (po) versus placebo</p> <p><b>PDA 3<sup>e</sup>-4<sup>e</sup> dag PNA RR 0.47 (95%-CI 0.30-0.74)</b></p> <p><b>Gastro-intestinale bloeding RR 2.01 (95%-CI 1.17-3.48)</b></p> <p>3. Profylactisch IBU (iv) versus placebo</p> <p><b>PDA 3<sup>e</sup>-4<sup>e</sup> dag PNA RR 0.37 (95%-CI 0.29-0.47)</b></p> <p><b>PDA ligatie RR 0.46 (95%-CI 0.22-0.96)</b></p>	<p>tot lagere incidentie ernstige IVH.</p> <p>Wel geassocieerd met bijwerkingen, namelijk oligurie en gastro-intestinale bloeding.</p> <p>Spontane sluiting in controle groep 58%.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

				Ernstige IVH (III-IV) 0.67 (95%-CI 0.45-1.00) <b>Oligurie RR 1.45 (95%-CI 1.04-2.02)</b>		
Ohlsson et al. (2020) <sup>92</sup>	Cochrane SR en MA	A: profylactisch PCM B: INDO en/of IBU C: placebo	8 RCT's (n=916), waarvan 6 vergelijken met INDO/IBU (n=836) en 2 met placebo (n=80)	PCM vs placebo PDA RR 0.49 (95%-CI 0.24-1.00) Geen grote verschillen tussen PCM en INDO/IBU in uitkomst. Mogelijk minder bijwerkingen.	Onvoldoende bewijs voor <u>standaard</u> gebruik van PCM als profylaxe.	Cochrane database met vergelijking PCM met andere profylactische behandeling en placebo. Onvoldoende bewijs om <u>standaard</u> te gebruiken.
Hundscheid et al. (2021) <sup>13</sup>	SR en MA	A: placebo/geen behandeling <25% 'open label') B: profylactische therapie (PCM/ INDO/IBU)	3 RCT's van goede kwaliteit (n=578) gepubliceerd na 2000.	RCT's conservatief versus profylactische behandeling Mortaliteit RR 1.11 (95%-CI 0.72-1.69) BPD RR 0.66 (95%-CI 0.25-1.76)	Geen verschil in klinische uitkomstmaten tussen placebo/geen behandeling (<25% open label	Sterke punten alleen inclusie recente(re) trials (vanaf 2000) met voornamelijk niet-behandelde controle/placebo groep.

		ongeacht dosis en ROA	1 cohort studie (n=10.075), derhalve niet weergegeven	NEC RR 1.63 (95%-CI 0.81-3.31) IVH RR 0.96 (95%-CI 0.68-1.35) ROP RR 0.31 (95%-CI 0.01-7.20)	behandeling in placebo groep).	
Jansen et al. (2021) <sup>45</sup>	SR en MA	A: profylactische behandeling met INDO/IBU/PCM ongeacht dosis en ROA (<24u PNA) onderverdeeld in “ <i>untargeted</i> ” (ongeacht PDA status) en “ <i>targeted</i> ” (na	23 RCT's van zowel lage als hoge kwaliteit “ <i>untargeted</i> ” profylaxe (n=3459) in vergelijking met placebo/geen behandeling 5 RCT's van voornamelijk lage kwaliteit “ <i>targeted</i> ” profylaxe (n=293) in vergelijking met	Profylactische behandeling (“ <i>untargeted</i> ”) versus placebo <b>PDA RR 0.39 (95%-CI 0.32-0.48)</b> <b>PDA ligatie RR 0.53 (95%-CI 0.39-0.72)</b> NEC RR 1.04 (95%-CI 0.79-1.36) BPD RR 0.96 (95%-CI 0.75-1.22)	Reductie in IVH ≥ graad III met name in “ <i>untargeted</i> ” groep, mogelijk door effect van indomethacine op cerebrale autoregulatie.	Belangrijk onderscheid tussen iedere prematuur met risico op IVH indomethacine geven (“ <i>untargeted</i> ”) in plaats van voor een echocardiografisch bewezen PDA (“ <i>targeted</i> ”). Verschil alleen gevonden voor “ <i>untargeted</i> ”, terwijl daarmee grotere groep wordt blootgesteld aan

		echocardiografisch vaststellen PDA) B: placebo/geen behandeling	placebo/geen behandeling	<b>IVH <math>\geq</math> graad III RR 0.70 (95%-CI 0.57-0.87)</b> Mortaliteit RR 1.04 (95%-CI 0.88-1.21)  Profylactische behandeling ("targeted") versus placebo  Géén statistisch significante verschillen		indomethacine en mogelijk zelfs een ductus gesloten wordt bij nog verhoogde pulmonale vaatweerstand.
--	--	--	--------------------------	--	--	--

Statistisch significante verschillen zijn dikgedrukt weergegeven.

*IBU*, ibuprofen; *INDO*, indomethacin; *iv*, intraveneus; *MA*, meta-analyse; *NDI*, neurodevelopmental impairment; *PCM*, paracetamol/acetaminophen; *PDA*, persisterende ductus arteriosus; *po*, per os/gastrointestinaal; *RCT*, randomized controlled trial; *ROA*, route of administration; *RR*, relatief risico; *SR*, systematische review

Tabel PICO 2.2 – Expectatieve behandeling versus vroeg farmacologische (presymptomatische) behandeling

Studie	Opzet	Groepen	Baselinekarakteristieken	Uitkomst	Conclusie	Commentaar
Hundscheid et al. (2023) <sup>19</sup>	RCT	A: Expectatief beleid B: Presymptomatische behandeling (PNA 24-72uur) met Ibuprofen (ROA en dosis volgens lokaal protocol)	Mediane amenorroeduur 26.1 weken (IQR 25.1-27.0) Mediane geboortegewicht 845 gram (IQR 724-980) n=273 (n <sub>A</sub> =136; n <sub>B</sub> =137)	Expectatieve behandeling versus vroeg ibuprofen <b>Gecombineerd mortaliteit, NEC IIa of hoger en/of matig/ernstige BPD ARD - 17.2 (95%-CI 28.8 tot -5.6)</b> Mortaliteit ARD -4.3 (95%-CI -13.0 tot 4.4) NEC ≥IIa ARD 2.3 (95%-CI -6.5 tot 11.1) <b>BPD ARD -17.6 (95%-CI -30.2 tot -5.0)</b>	Expectatief beleid is in ieder geval non-inferieur aan vroege behandeling met ibuprofen. Vroege behandeling met ibuprofen leidt mogelijk tot een toename van BPD.	Conservatieve cohort vrijwel niet blootgesteld aan NSAID's. Inclusiecriteria PDA met diameter >1.5mm als enige echocardiografische parameter. Nog geen echocardiografische follow up data beschikbaar, evenals volledige echocardiografische data bij inclusie.

				Open label behandeling in expectatieve groep slechts 1/136 (0.7%)		
El-Khuffash et al. (2021) <sup>89</sup>	RCT	Prematuren (GA<29 wkn) met PDA severity score $\geq 5$ A: Vroege behandeling (PNA 36-48u) ibuprofen 10-5-5 mg/kg i.v. B: Placebo	A: n=30, amenorroeduur 26.1 $\pm$ 1.4 weken, geboortegewicht 830 $\pm$ 235 gram B: n=30, amenorroeduur 26.3 $\pm$ 1.3 weken, geboortegewicht 970 $\pm$ 217 gram	Vroeg ibuprofen versus placebo Gecombineerd BPD of mortaliteit OR 0.8 (95%-CI 0.3-2.1) BPD OR 0.5 (95%-CI 0.2-1.6) Mortaliteit OR 2.4 (95%-CI 0.6-8.9) NEC OR 1.6 (95%-CI 0.4-6.5) IVH $\geq$ graad III OR 1.0 (95%-CI 0.1-16.8)	Geen significant verschil in vroeg ibuprofen versus placebo in populatie met hoog risico op BPD/mortaliteit op grond van de PDA severity score.	Inclusie criterium PDA severity score in plaats van enkele echocardiografische parameter. 13% open label behandeling in expectatieve behandelarm.



Jansen et al. (2021) <sup>45</sup>	SR en MA	A: presymptomatische behandeling (PNA 24-72uur) met INDO/IBU/PCM ongeacht dosis en ROA B: placebo/geen behandeling	4 RCT's van zowel lage als hoge kwaliteit (n=291)	Presymptomatische behandeling versus placebo <b>PDA RR 0.12 (95%-CI 0.02-0.63)</b> PDA ligatie RR 0.78 (95%-CI 0.35-1.76) NEC RR 1.26 (95%-CI 0.71-2.22) BPD RR 0.93 (95%-CI 0.61-1.43) IVH ≥ graad III RR 0.92 (95%-CI 0.50-1.70) Mortaliteit RR 0.77 (95%-CI 0.42-1.42)	Presymptomatische behandeling leidt vaker tot PDA sluiting, zonder dat andere klinische uitkomstmaten positief beïnvloed worden.	Stratificatie op behandelmoment in tegenstelling tot veel SR en MA die verschillende behandelstrategieën combineren.
------------------------------------	----------	---	---	---	--	--

<p>Mitra et al. (2020)<sup>90</sup></p>	<p>SR en MA</p>	<p>A: vroege behandeling (PNA &lt; 72 uur) B: placebo/expectant management</p>	<p>7 RCT's (n-384)</p>	<p>Vroege behandeling versus placebo/expectant management Mortaliteit RR 0.94 (95%-CI 0.58-1.53) PDA ligatie RR 0.88 (95%-CI 0.36-2.17) BPD RR 0.83 (95%-CI 0.63-2.17) Ernstige IVH RR 0.64 (95%-CI 0.21-1.93) NEC RR 1.08 (95%-CI 0.53-2.21) Moderate/severe NDI RR 0.27 (95%-CI 0.03-2.31)</p>	<p>Geen effect op harde klinische uitkomstmaten. Meer blootstelling aan <b>COXi</b> in behandelde arm. <b>(RR 1.64 [95%-CI 1.31-2.05])</b></p>	<p>Sterk punt van studie dat er specifiek naar vroege behandeling gekeken is (onderscheid in moment van start behandeling)</p>
---	-----------------	--	------------------------	--	--	--

Statistisch significante verschillen zijn dikgedrukt weergegeven.

*COXi*, cyclo-oxygenase inhibitor; *IBU*, ibuprofen; *INDO*, indomethacin; *IQR*, interquartile range; *MA*, meta-analyse; *NDI*, neurodevelopmental impairment; *PCM*, paracetamol/acetaminophen; *PDA*, persisterende ductus arteriosus; *po*, per os/gastrointestinaal; *RCT*, randomized controlled trial; *ROA*, route of administration; *RR*, relatief risico; *SR*, systematische review

Tabel PICO 2.3 – Expectatieve behandeling versus late (symptomatische) behandeling

Studie	Opzet	Groepen	Baselinekarakteristieken	Uitkomst	Conclusie	Commentaar
Janssen et al. (2021) <sup>45</sup>	SR en MA	A: late (PNA >72 uur) behandeling met INDO/IBU/PCM ongeacht dosis en ROA B: placebo/geen behandeling	14 RCT's van zowel lage als hoge kwaliteit (n=1127)	Late symptomatische behandeling versus placebo/geen behandeling <b>PDA RR 0.41 (95%-CI 0.30-0.57)</b> PDA ligatie RR 0.75 (95%-CI 0.52-1.07) NEC RR 1.33 (95%-CI 0.87-2.04) BPD RR 1.01 (95%-CI 0.86-1.19) IVH ≥ graad III RR 1.63 (95%-CI 0.82-3.24) Mortaliteit RR 1.21 (95%-CI 0.81-1.81)	Late symptomatische behandeling leidt tot sluiting van een PDA zonder positieve beïnvloeding van klinische parameters.	Stratificatie op behandelmoment in tegenstelling tot veel SR en MA die verschillende behandelstrategieën combineren.

Mitra et al. (2020) <sup>90</sup>	SR en MA	A: late behandeling (PNA >72u, maar voor 7 dagen) B: placebo/expectant management	7 RCT's (n=526)	Latere behandeling versus placebo/expectant management Mortaliteit RR 0.80 (95%-CI 0.46-1.39) PDA ligatie RR 1.08 (95%-CI 0.65-1.80) BPD RR 0.90 (95%-CI 0.62-1.29) Ernstige IVH RR 0.83 (95%-CI 0.32-2.16) NEC RR 2.34 (95%-CI 0.86-6.41)	Geen effect op harde klinische uitkomstmaten. Meer blootstelling aan <b>COXi</b> in behandelde arm. <b>(RR 2.31 [95%-CI 1.86-2.83])</b>	Sterk punt van studie dat er specifiek naar late behandeling gekeken is (onderscheid in moment van start behandeling)
-----------------------------------	----------	--	-----------------	---	--	---

Statistisch significante verschillen zijn dikgedrukt weergegeven.

*COXi*, cyclo-oxygenase inhibitor; *IBU*, ibuprofen; *INDO*, indomethacin; *MA*, meta-analyse; *NDI*, neurodevelopmental impairment; *PCM*, paracetamol/acetaminophen; *PDA*, persistierende ductus arteriosus; *po*, per os/gastrointestinaal; *RCT*, randomized controlled trial; *ROA*, route of administration; *RR*, relatief risico; *SR*, systematische review

Tabel PICO 2.4 – Expectatieve behandeling versus enige (profylactische, vroege en/of late) farmacologische behandeling

<p>Hundscheid et al. (2021)<sup>13</sup></p>	<p>SR en MA</p>	<p>A: placebo/geen behandeling (&lt;25% 'open label')</p> <p>B: farmacologische therapie ongeacht medicament, dosering en ROA</p>	<p>4 RCT's van goede kwaliteit (n=720) gepubliceerd na 2000.</p> <p>7 cohort studie (n=24.729) van redelijke tot goede kwaliteit.</p>	<p>RCT's expectatief versus farmacologische behandeling</p> <p>Mortaliteit RR 1.09 (95%-CI 0.73-1.61)</p> <p>BPD RR 0.80 (95%-CI 0.55-1.17)</p> <p>NEC RR 1.17 (95%-CI 0.65-2.13)</p> <p>IVH RR 1.00 (95%-CI 0.71-1.40)</p> <p>ROP RR 0.85 (95%-CI 0.45-1.60)</p> <p>Cohortstudies expectatief versus farmacologische behandeling</p>	<p>In RCT's geen verschil in klinische uitkomstmaten tussen placebo/geen behandeling (&lt;25% open label behandeling in placebo groep).</p> <p>In cohortstudies hogere mortaliteit, maar lagere morbiditeit.</p>	<p>Sterke punten alleen inclusie recente trials (vanaf 2000) met voornamelijk niet-behandelde controle/placebo groep.</p> <p>Cohort studies: groot risico op treatment selection bias, namelijk ziekste patiënten niet te behandelen (dus hoge mortaliteit) of goede patiënten geen noodzaak tot behandeling (lagere BPD en ROP).</p>
--	-----------------	---	---	---	--	---

N3 aanbeveling 2023 Persistierende ductus arteriosus

				<p>Mortaliteit RR 1.46 (95%-CI 1.14-1.85)</p> <p>BPD RR 0.63 (95%-CI 0.51-0.78)</p> <p>NEC RR 1.06 (95%-CI 0.78-1.46)</p> <p>IVH RR 0.95 (95%-CI 0.89-1.02)</p> <p>ROP RR 0.57 (95%-CI 0.40-0.82)</p>		
Janssen et al. (2021) <sup>45</sup>	SR en MA	A: farmacologische behandeling met INDO/IBU/PCM ongeacht dosis, ROA en PNA op	47 RCT's van zowel lage als hoge kwaliteit (n=5242)	<p>Farmacologische behandeling versus placebo/geen behandeling</p> <p><b>PDA RR 0.40 (95%-CI 0.33-0.48)</b></p> <p><b>PDA ligatie RR 0.61 (95%-CI 0.49-0.76)</b></p>	<p>Reductie in IVH vrijwel volledig verklaard door grote aandeel studie profylactische 'untargeted' behandeling met positieve effect op IVH ≥graad III (zie tabel</p>	<p>Farmacologische behandeling van een PDA leidt vaker tot sluiting dan een expectatief beleid. Sterke punt van deze SR en MA is onderscheid in behandelmoment, daar gunstige effect op klinische</p>

		moment van start B: placebo/geen behandeling		<p>NEC RR 1.10 (95%-CI 0.89-1.37)</p> <p>BPD RR 0.97 (95%-CI 0.85-1.12)</p> <p><b>IVH <math>\geq</math> graad III RR 0.76 (95%-CI 0.62-0.93)</b></p> <p>Mortaliteit RR 1.02 (95%-CI 0.89-1.17)</p>	<p>PICO 2.1), evenals in de subpopulaties met BW &lt; 1000 gram en/of GA &lt; 28 weken. Onafhankelijk van behandelstrategie (profylactisch, vroeg of laat) vaker effectieve sluiting ductus zonder andere gunstige effecten.</p>	<p>uitkomstmaat (namelijk reductie ernstige IVH graad III) voorkomt in de groep &lt;28 weken, BW &lt; 1000 gram of behandeling &lt;24u (untargeted).</p>
--	--	--	--	--	--	--

Statistisch significante verschillen zijn dikgedrukt weergegeven.

*IBU*, ibuprofen; *INDO*, indomethacin; *MA*, meta-analyse; *NDI*, neurodevelopmental impairment; *PCM*, paracetamol/acetaminophen; *PDA*, persistierende ductus arteriosus; *po*, per os/gastrointestinaal; *RCT*, randomized controlled trial; *ROA*, route of administration; *RR*, relatief risico; *SR*, systematische review



### **PICO 3 – Ibuprofen dosering en toedieningsroute**

*Wat is de meest effectieve dosis en toedieningsroute van ibuprofen bij prematuren (AD <28 weken) met een PDA [P], met specifiek aandacht voor een hoge enterale dosering ibuprofen [I], in vergelijking met andere doseringen en toedieningsroutes [C], om PDA sluiting te genereren met minimaal even goede klinische uitkomst [O]?*

Geen enkele behandeling toont superioriteit op harde klinische uitkomsten ten opzichte van placebo of andere therapeutische opties, zoals weergegeven in PICO 2. Als het doel van PDA behandeling is om de transductale (links-rechts) shunt te verminderen c.q. elimineren, wordt vaak DA sluiting als proxy gebruikt. Daarnaast kan gekeken worden naar de noodzaak voor PDA ligatie.<sup>93</sup> Hierbij dient opgemerkt te worden dat andere klinische uitkomstmaten geen verschil tonen, zowel PDA geassocieerde uitkomsten als ook bijwerkingen van medicatie. Op basis van onderstaand literatuuroverzicht, zoals weergegeven in tabel PICO 3.1 en tabel PICO 3.2, lijkt enterale toediening van een hoge dosis ibuprofen (15-7.5-7.5 mg/kg of 20-10-10 mg/kg) superieur voor het sluiten van een PDA in vergelijking met een standaarddosis ibuprofen (10-5-5 mg/kg) intraveneus. Naast het positievere effect van orale toediening op deze is ook de kosteneffectiviteit van orale toediening gunstiger dan die van intraveneuze toediening.<sup>94</sup>

Tabel PICO 3.1 – Effect van verschillende doseringen en toedieningsroutes van ibuprofen in vergelijking met placebo/geen behandeling op a) PDA sluiting; noodzaak voor b) farmacologische therapie, en c) PDA ligatie<sup>18</sup>

IBU, high oral dose				a. PDA sluiting
0.98 (0.20-4.24)	IBU, high IV dose			
1.63 (0.84-3.24)	1.66 (0.45-7.07)	IBU, standard oral dose		
<b>3.59 (1.64-8.17)</b>	<b>3.68 (1.09-14.59)</b>	<b>2.22 (1.44-3.40)</b>	IBU, standard IV dose	
<b>16.12 (7.25-37.34)</b>	<b>16.53 (4.50-70.42)</b>	<b>9.93 (6.23-16.08)</b>	<b>4.49 (2.90-6.95)</b>	Placebo or no treatment
1.39 (0.29-7.69)	IBU, high IV dose			b. Noodzaak voor farmacologische therapie
0.89 (0.40-2.18)	0.62 (0.15-2.60)	IBU, standard oral dose		
<b>0.35 (0.14-0.95)</b>	<b>0.25 (0.07-0.91)</b>	<b>0.39 (0.21-0.72)</b>	IBU, standard IV dose	
<b>0.07 (0.02-0.24)</b>	<b>0.05 (0.01-0.21)</b>	<b>0.08 (0.03-0.19)</b>	<b>0.21 (0.10-0.40)</b>	Placebo or no treatment
<b>0.01 (0-0.67)</b>	IBU, high IV dose			c. Noodzaak voor PDA ligatie
<b>0.02 (0-0.51)</b>	2.22 (0.14-50.00)	IBU, standard oral dose		
<b>0.01 (0-0.26)</b>	0.97 (0.07-14.23)	0.44 (0.14-1.18)	IBU, standard IV dose	

N3 aanbeveling 2023 Persistierende ductus arteriosus

<b>0 (0-0.11)</b>	0.40 (0.03-7.18)	<b>0.18 (0.05-0.54)</b>	0.41 (0.17-1.11)	Placebo or no treatment
-------------------	------------------	-------------------------	------------------	----------------------------

Data weergegeven als OR (95% CI). Statistisch significante verschillen dikgedrukt.

*IBU*, ibuprofen; *IV*, intraveneus.

Tabel PICO 3.2 – High dose ibuprofen versus standard dose ibuprofen

Studie	Opzet	Groepen	Baselinekarakteristieken	Uitkomst	Conclusie	Commentaar
Hillier et al. (2021) <sup>93</sup>	Retrospectief cohort; 2 epochs, standaarddosering iv (2015-2017) versus hoge dosis voorkeur po anders iv (2017-2019)	IBU: standaarddosering (10-5-5 mg/kg; n=36) of hoge dosis (10-5-5 mg/kg PNA 1-3 dagen; 15-7.5-7.5 mg/kg PNA 3-5d; 20-10-10 mg/kg PNA 5d; n=24)	AD 26.3 ± 0.6 weken GG 898.2 ± 262 gram PNA bij start therapie 8.1±1.4 dgn Geen significante verschillen tussen groepen behoudens ROA NB respectievelijk 3/36 en 3/24 profylactische voorbehandeling met INDO	ARD -21% (95% CI -39 tot 1.9) voor PDA ligatie na hoge dosis (p=0.07); Multivariate logistische regressie standard versus high dosis aOR 7.4 (1.2-45.3) voor PDA ligatie; Geen verschil in noodzaak tot aanvullende medicamenteuze therapie (58% versus 54%); Geen significante verschillen in veiligheidsuitkomsten of morbiditeit.	Hoge dosis ibuprofen reduceert noodzaak tot PDA ligatie zonder toename van bijwerkingen in vergelijking met standaarddosering	Mogelijk door studieopzet (retrospectief) deel afname in ligaties te verklaren, gezien algehele trend naar minder ligaties. Groot deel van de patiënten profylactisch behandeld.

<p>Mitra et al. (2018)<sup>18</sup></p>	<p>SR en NMA</p>	<p>IBU: standard dosering (10-5-5 mg/kg) zowel i.v. als p.o. versus hoge dosering (15-7.5-7.5 of 20-10-10 mg/kg) zowel i.v. als p.o. ; geen onderscheid in moment van behandeling (vroeg/laat)</p>		<p>Zie tabel PICO 3.1 voor a) PDA sluiting, b) noodzaak tot farmacologische therapie en c) noodzaak tot PDA ligatie. Geen significante verschillen in andere uitkomsten zoals mortaliteit, BPD, NEC, IVH</p>	<p>In volgorde van effectiviteit (op basis van PDA sluiting) ibuprofen hoge dosis p.o. -&gt; ibuprofen hoge dosis i.v. -&gt; ibuprofen standaarddosering p.o. -&gt; ibuprofen standaarddosering i.v.</p>	<p>Netwerk meta-analyse imputeert deel van de data waar een direct vergelijk ontbreekt.</p>
<p>Dani et al. (2012)<sup>95</sup></p>	<p>RCT</p>	<p>IBU: standaarddosering iv (10-5-5 mg/kg; n=35) versus hoge dosis iv (20-10-10 mg/kg; n=35) op PNA 12-24 uur</p>	<p>AD 26.0 ± 1.7 vs 25.6 ± 1.8 weken GG 835±215 vs 781±225gram</p>	<p>Hoge dosis had hogere plasmaconcentratie 15 minuten na eerste gift (47.1±25.2 vs 109.8±27.2 mg/L) en na de 3<sup>e</sup> gift (46.2±19.9 vs 70.4±26.0 mg/L);</p>	<p>Hoge dosis ibuprofen is effectiever in het sluiten van een PDA zonder verschil in veiligheidsuitkomsten of neonatale morbiditeit.</p>	<p>Kleine studiegroep.</p>

N3 aanbeveling 2023 Persistierende ductus arteriosus

				Persistierende PDA in 37% vs 14% (p=0.03). Geen verschil in PDA ligatie (2/35 vs 2/35); Geen verschil in veiligheidsuitkomsten of neonatale morbiditeit.		
Pourarian et al. (2015) <sup>96</sup>	RCT	IBU: standaarddosering (10-5-5 mg/kg; n=30) ROA onduidelijk versus hoge dosis (20-10-10 mg/kg) ROA onduidelijk op PNA 3-7 dagen	Inclusie AD < 37 weken	PDA sluiting vaker bij hoge dosis, namelijk 36.7% versus 70%. Geen gastro-intestinale, renale of hematologische bijwerkingen.	Hoge dosis IBU is effectiever in het sluiten van een PDA dan standaarddosering, zonder toename van bijwerkingen.	Relatief 'mature' kinderen binnen inclusiecriteria mogelijk.
Neumann et al. (2012) <sup>97</sup>	SR en MA	2 studies (n=166) van goede methodologische kwaliteit ibuprofen p.o. versus ibuprofen i.v.		Hogere PDA sluiting voor orale ibuprofen versus i.v. ibuprofen. Geen significant verschil in bijwerkingen.	Oraal IBU lijkt even effectief.	Relatief kleine studiegroep.

N3 aanbeveling 2023 Persistierende ductus arteriosus

<p>Erdeve et al. (2012)<sup>52</sup></p>	<p>RCT</p>	<p>Ibuprofen standaarddosering (10-5-5 mg/kg) iv (n=34) versus p.o. (n=36) PNA 48-96 uur</p>	<p>AD &lt;28 weken, GG &lt;1000 gram</p>	<p>PDA sluiting vaker in orale groep (83.3%) versus i.v. groep (61.7%). Minder noodzaak tot tweede kuur (16.63% versus 38.2%). Geen verschil in PDA ligatie (2.7% versus 2.9%). Opvallend minder postnatale steroïden in orale groep (22.2% versus 50%), zonder verschil in BPD (47.2% versus 55.9%)</p>	<p>Oraal ibuprofen is een veilig alternatief voor i.v. met mogelijk bijkomende voordelen op PDA sluiting en optreden van CLD.</p>	
<p>Cherif et al. (2008)<sup>98</sup></p>	<p>Pilot RCT</p>	<p>IBU 10-5-5 mg/kg p.o. (n=32) versus i.v. (n=32) op PNA 48-96 uur</p>	<p>AD 29.3±1.2 vs 28.3±1.1 weken GG 1227±188 vs 1198±158 gram</p>	<p>PDA sluiting treedt net niet significant vaker op in orale groep (84.3% versus 62.5%); geen significant</p>	<p>Orale ibuprofen lijkt even effectief en mogelijk gunstiger</p>	<p>Kleine studiegroep.</p>

				<p>verschil in PDA ligatie (9.3% versus 12.5%).</p> <p>Significant minder hoge stijging van creatinine in orale groep (5.7±1.2 mg/dL versus 10.9±1.2 mg/dL)</p> <p>Geen andere verschillen in vroege of late uitkomsten.</p>	<p>bijwerkingenprofiel (renaal).</p>	
<p>Akar et al. (2017)<sup>99</sup></p>	<p>RCT</p>	<p>IBU 10-5-5 mg/kg i.v. (n=50) versus p.o. (n=52)</p> <p>AD &lt;32 weken, GG &lt;1500 gram, PNA 48-96 uur</p>	<p>AD 28.5 ± 1.9 vs 28.7 ± 2.1 weken</p> <p>GG 1170 ± 297 vs 1205 ± 366 gram</p>	<p>PDA sluiting significant hoger in orale IBU groep (84.6% versus 62%).</p>	<p>Orale IBU effectiever in PDA sluiting.</p>	<p>Artikel focust op anti-oxidatieve effecten van IBU.</p>

*AD*, amenorroeduur; *aOR*, adjusted odds ratio; *ARD*, absolute risk difference; *BPD*, bronchopulmonale dysplasie; *d*, dagen; *GG*, geboortegewicht; *IBU*, ibuprofen; *INDO*, indomethacine; *iv*, intravenous; *IVH*, intraventriculaire hemorrhagie; *NEC*, necrotiserende enterocolitis;



N3 aanbeveling 2023 Persistierende ductus arteriosus

*(N)MA*, (network) meta-analysis; *PNA*, postnatale age; *po*, per os/gastrointestinal; *RCT*, randomized controlled trial; *ROA*, route of administration; *SR*, systematic review; *u*, uur; *w*, weken.

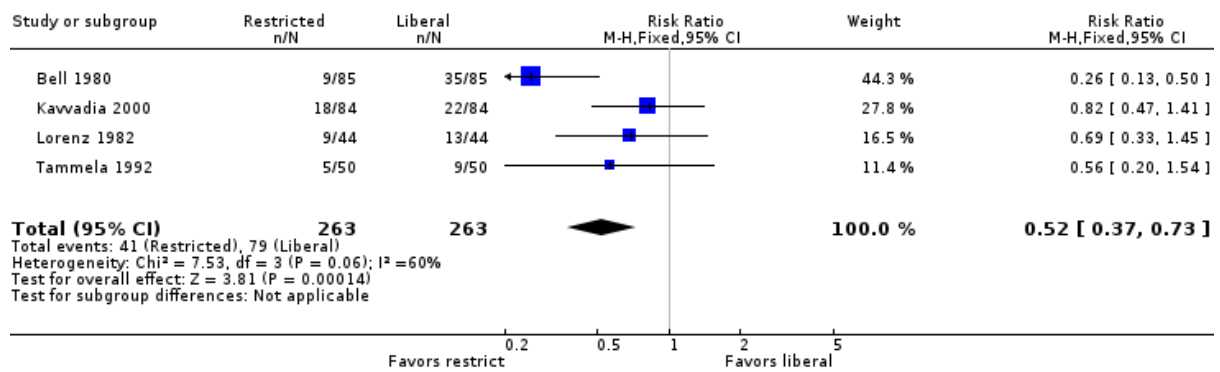
#### PICO 4 – Diuretica en/of vochtrestrictie

*PICO 4: Wat is de evidence voor vochtrestrictie en/of diuretica [I] in vergelijking met normale vochtintake en/of geen diuretica [C] bij prematuren (AD < 28 weken) met een PDA [P]?*

Vanuit pathofysiologisch oogpunt wordt gepoogd om de gevolgen van pulmonale hyperperfusie te reduceren door vochtrestrictie en/of diuretica. Furosemide stimuleert de prostaglandine synthese in de nier en is in dierstudies geassocieerd met PDA.<sup>100</sup> Grote cohort studies daarentegen tonen geen toename van PDA bij furosemide behandeling.<sup>101</sup> Er zijn geen andere studies die behandeling met diuretica onderzoeken, behoudens niet-succesvolle pogingen om de renale bijwerkingen (oligurie/anurie) van indomethacine te reduceren.<sup>102</sup>

In de meest recente Cochrane review uit 2014 wordt een significante afname gezien van een PDA bij restrictief vocht in vergelijking tot liberaal vocht (Figuur PICO 4.1).<sup>39</sup> Hier dient te worden opgemerkt dat de geïnccludeerde studies van ruim voor 2000 zijn, meer mature en zwaardere kinderen includeerden en de diagnose PDA met name op basis van klinische parameters werd gesteld. Observationele studies tonen dat een te liberaal vochtbeleid (tot 200 ml/kg/d) in de eerste dagen postpartum is geassocieerd met een (hs)PDA,<sup>38</sup> evenals een langere duur van een hsPDA.<sup>40</sup> Dit zijn echter allemaal studies die kijken naar de vochtintake vóór de diagnose van een PDA en niet het effect van vochtrestrictie op een gediagnosticeerde PDA. Een recente nationale vragenlijst onderzoek in Italië toonde een grote variatie in het gebruik van vochtrestrictie in de behandeling van een PDA.<sup>103</sup>

### N3 aanbeveling 2023 Persistierende ductus arteriosus



Figuur PICO 4.1 – Effect van restrictief versus liberaal vochtbeleid op het optreden van een PDA<sup>39</sup>

Naast het gebrek aan positief bewijs van een vochtrestrictie na de diagnose van een (hs)PDA, zijn er beschrijvingen van duidelijke negatieve effecten, zoals een verdere afname van de systemische bloedvoorziening na initiatie van een vochtrestrictie,<sup>41</sup> suboptimale groei,<sup>39, 42</sup> en elektrolyt stoornissen.

Concluderend is er onvoldoende bewijs voor een positief effect van vochtbeperking en/of diuretica op een PDA,<sup>43</sup> en is het geassocieerd met negatieve gevolgen. Er is geen plaats voor standaard vochtbeperking en diuretica in de behandeling of preventie van PDA.

## Referenties

1. Schneider DJ. The patent ductus arteriosus in term infants, children, and adults. *Semin Perinatol.* 2012;36(2):146-53.
2. Smith AH, Gay JC, Patel NR. Trends in resource utilization associated with the inpatient treatment of neonatal congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2014;9(2):96-105.
3. Simbi KA, Secchieri S, et al. In utero ductal closure following near-term maternal self-medication with nimesulide and acetaminophen. *J Obstet Gynaecol.* 2002;22(4):440-1.
4. Gewillig M, Brown SC, et al. Premature foetal closure of the arterial duct: clinical presentations and outcome. *Eur Heart J.* 2009;30(12):1530-6.
5. Hundscheid T, van den Broek M, et al. Understanding the pathobiology in patent ductus arteriosus in prematurity-beyond prostaglandins and oxygen. *Pediatr Res.* 2019.
6. Semberova J, Sirc J, et al. Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants  $\leq 1500$  g. *Pediatrics.* 2017;140(2).
7. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation.* 1971;43(3):323-32.
8. Dice JE, Bhatia J. Patent ductus arteriosus: an overview. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2007;12(3):138-46.
9. Clyman RI, Brett C, Mauray F. Circulating prostaglandin E2 concentrations and incidence of patent ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1980;66(5):725-9.
10. Sehgal A, Mak W, et al. Haemodynamic changes after delivery room surfactant administration to very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(5):F345-51.
11. Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study. *Pediatrics.* 1994;94(5):719-23.

12. Lemmers P, Vijlbrief D, et al. Delayed Surgical Closure of the Patent Ductus Arteriosus: Does the Brain Pay the Price? *J Pediatr.* 2023;254:25-32.
13. Hundscheid T, Jansen EJS, et al. Conservative Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants-A Systematic Review and Meta-Analyses Assessing Differences in Outcome Measures Between Randomized Controlled Trials and Cohort Studies. *Front Pediatr.* 2021;9(44):626261.
14. Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol.* 2012;36(2):114-22.
15. van Laere D, van Overmeire B, et al. Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2018;84(Suppl 1):46-56.
16. de Boode WP, Kluckow M, et al. Role of neonatologist-performed echocardiography in the assessment and management of patent ductus arteriosus physiology in the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018.
17. Ramos FG, Rosenfeld CR, et al. Echocardiographic predictors of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely-low-birth-weight preterm neonates. *Journal of Perinatology.* 2010;30(8):535-9.
18. Mitra S, Florez ID, et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(12):1221-38.
19. Hundscheid T, Onland W, et al. Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *N Engl J Med.* 2023;388(11):980-90.
20. Traylor KS, Daugherty R. Patent ductus arteriosus incidentally suspected on a routine intracranial ultrasound for prematurity; confirmed on echocardiogram. *Del Med J.* 2015;87(1):17-9.
21. Jim WT, Chiu NC, et al. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Ultrasound Med Biol.* 2005;31(2):197-202.
22. Camfferman FA, de Goederen R, et al. Diagnostic and predictive value of Doppler

ultrasound for evaluation of the brain circulation in preterm infants: a systematic review. *Pediatr Res.* 2020;87(Suppl 1):50-8.

23. Chock VY, Rose LA, et al. Near-infrared spectroscopy for detection of a significant patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2016;80(5):675-80.

24. Chock VY, Ramamoorthy C, Van Meurs KP. Cerebral autoregulation in neonates with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012;160(6):936-42.

25. Martini S, Corvaglia L, et al. Effect of Patent Ductus Arteriosus on Splanchnic Oxygenation at Enteral Feeding Introduction in Very Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(4):493-7.

26. Lemmers PM, Molenschot MC, et al. Is cerebral oxygen supply compromised in preterm infants undergoing surgical closure for patent ductus arteriosus? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(6):F429-34.

27. van der Laan ME, Roofthoof MT, et al. A Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus Does Not Affect

Cerebral or Renal Tissue Oxygenation in Preterm Infants. *Neonatology.* 2016;110(2):141-7.

28. Davis P, Turner-Gomes S, et al. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149(10):1136-41.

29. Mezu-Ndubuisi OJ, Agarwal G, et al. Patent ductus arteriosus in premature neonates. *Drugs.* 2012;72(7):907-16.

30. Zhao M, Huang XM, et al. Lung Ultrasound Score Predicts the Extravascular Lung Water Content in Low-Birth-Weight Neonates with Patent Ductus Arteriosus. *Med Sci Monit.* 2020;26:e921671.

31. Ryu YH, Oh S, et al. The Associations between Antenatal Corticosteroids and In-Hospital Outcomes of Preterm Singleton Appropriate for Gestational Age Neonates according to the Presence of Maternal Histologic Chorioamnionitis. *Neonatology.* 2019;116(4):369-75.

32. Shelton EL, Waleh N, et al. Effects of antenatal betamethasone on preterm human and mouse ductus arteriosus:

- comparison with baboon data. *Pediatr Res.* 2018;84(3):458-65.
33. del moral T, Gonzalez-Quintero VH, et al. Antenatal exposure to magnesium sulfate and the incidence of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2007;27(3):154-7.
34. Schindler T, Smyth J, et al. Early PARacetamol (EPAR) Trial: A Randomized Controlled Trial of Early Paracetamol to Promote Closure of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Neonatology.* 2021:1-8.
35. Schmidt B, Davis P, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001;344(26):1966-72.
36. Gournay V, Savagner C, et al. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet.* 2002;359(9316):1486-8.
37. Ngo S, Profit J, et al. Trends in Patent Ductus Arteriosus Diagnosis and Management for Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2017;139(4).
38. Abbas S, Keir AK. In preterm infants, does fluid restriction, as opposed to liberal fluid prescription, reduce the risk of important morbidities and mortality? *J Paediatr Child Health.* 2019;55(7):860-6.
39. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(12):Cd000503.
40. Mirza H, Garcia J, et al. Fluid Intake in the First Week of Life and the Duration of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2021.
41. De Buyst J, Rakza T, et al. Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012;161(3):404-8.
42. Hansson L, Lind T, et al. Fluid restriction negatively affects energy intake and growth in very low birthweight infants with haemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr.* 2019;108(11):1985-92.
43. Smith A, McNamara PJ, El-Khuffash AF. Non-pharmacological management of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(4):245-9.

44. Fajardo MF, Claire N, et al. Effect of positive end-expiratory pressure on ductal shunting and systemic blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Neonatology*. 2014;105(1):9-13.
45. Jansen EJS, Hundscheid T, et al. Factors Associated With Benefit of Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2021;9(45):626262.
46. Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr*. 2012;101(3):247-51.
47. Hundscheid T, Onland W, et al. Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial). *BMC Pediatr*. 2018;18(1):262.
48. Chen X, Qiu X, et al. Neonatal ibuprofen exposure and bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. *J Perinatol*. 2020;40(1):124-9.
49. Aikio O, Juujärvi S, et al. Simultaneous paracetamol may promote ibuprofen-induced closure of ductus arteriosus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(8):1193-5.
50. Hochwald O, Mainzer G, et al. Adding Paracetamol to Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Perinatol*. 2018;35(13):1319-25.
51. Huang X, Han D, et al. Decreased plasma levels of PDGF-BB, VEGF-A, and HIF-2 $\alpha$  in preterm infants after ibuprofen treatment. *Front Pediatr*. 2022;10:919879.
52. Erdeve O, Yurttutan S, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(4):F279-83.
53. Barzilay B, Youngster I, et al. Pharmacokinetics of oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(2):F116-9.
54. Lago P, Bettiol T, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin



in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial.

Eur J Pediatr. 2002;161(4):202-7.

55. 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(1):Cd004213.

56. El-Mashad AE, El-Mahdy H, et al.

Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and

indomethacin in closure of patent ductus

arteriosus in preterm neonates. Eur J

Pediatr. 2017;176(2):233-40.

57. Jasani B, Mitra S, Shah PS.

Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth

weight infants. Cochrane Database Syst

Rev. 2022;12:Cd010061.

58. Wright CJ. Acetaminophen and the Developing Lung: Could There Be Lifelong

Consequences? J Pediatr. 2021;235:264-76 e1.

59. Gover A, Levy PT, et al. Oral versus intravenous paracetamol for patent ductus arteriosus closure in preterm infants.

Pediatr Res. 2022;92(4):1146-52.

60. Clyman RI, Hills NK, 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(2):216-23.

61. Parikh NA. Does prolonged ductal patency cause bronchopulmonary

dysplasia or is the direction of causation reversed? The Journal of Pediatrics.

2021;234:290-1.

62. Engbers AGJ, Völler S, et al. The

Effect of Ibuprofen Exposure and Patient Characteristics on the Closure of the

Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Clin Pharmacol Ther.

2022;112(2):307-15.

63. Frauenfelder O, van Beynum IM, et al. Ibuprofen for Ductus Arteriosus Months

after Birth. Case Rep Pediatr.

2016;2016:2659389.

64. Groves AM, Kuschel CA, et al. Does Retrograde Diastolic Flow in the

Descending Aorta Signify Impaired

Systemic Perfusion in Preterm Infants?

Pediatric Research. 2008;63(1):89-94.

65. Ahlfors CE. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding. *J Pediatr.* 2004;144(3):386-8.
66. Desfrere L, Thibaut C, et al. Unbound bilirubin does not increase during ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr.* 2012;160(2):258-64.e1.
67. Thibaut C, Hazard A, et al. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding during the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infant. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24 Suppl 3:7-9.
68. Kaur S, Manerkar S, et al. The dilemma of feeding during the treatment of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen in preterm infants  $\leq 30$  weeks of gestation—a randomized controlled trial. *J Perinatol.* 2023.
69. Martini S, Aceti A, et al. To Feed or Not to Feed: A Critical Overview of Enteral Feeding Management and Gastrointestinal Complications in Preterm Neonates with a Patent Ductus Arteriosus. *Nutrients.* 2019;12(1).
70. Bravo MC, Cabañas F, et al. Randomised controlled clinical trial of standard versus echocardiographically guided ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(9):904-9.
71. Carmo KB, Evans N, Paradisis M. Duration of indomethacin treatment of the preterm patent ductus arteriosus as directed by echocardiography. *J Pediatr.* 2009;155(6):819-22.e1.
72. Su BH, Peng CT, Tsai CH. Echocardiographic flow pattern of patent ductus arteriosus: a guide to indomethacin treatment in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81(3):F197-200.
73. Olgun H, Ceviz N, et al. Repeated Courses of Oral Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: Efficacy and Safety. *Pediatrics and neonatology.* 2017;58(1):29-35.
74. Weisz DE, Mirea L, et al. Outcomes of Surgical Ligation after Unsuccessful Pharmacotherapy for Patent Ductus Arteriosus in Neonates Born Extremely Preterm. *J Pediatr.* 2018;195:292-6 e3.
75. Weisz DE, Mirea L, et al. Association of Patent Ductus Arteriosus Ligation With Death or Neurodevelopmental Impairment

Among Extremely Preterm Infants. *JAMA Pediatr.* 2017;171(5):443-9.

76. Wang JN, Lin YC, et al. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants With Very Low Birth Weight. *Front Pediatr.* 2020;8:615919.

77. Fraisse A, Bautista-Rodriguez C, et al. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants With Weight Under 1,500 Grams. *Frontiers in Pediatrics.* 2020;8(624).

78. Barry OM, Gudauskas TM, et al. Safety and Short-Term Outcomes for Infants < 2.5 kg Undergoing PDA Device Closure: A C3PO Registry Study. *Pediatric Cardiology.* 2023.

79. Giesinger RE, Bischoff AR, McNamara PJ. Anticipatory perioperative management for patent ductus arteriosus surgery: Understanding postligation cardiac syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(2):311-6.

80. Jain A, Sahni M, et al. Use of targeted neonatal echocardiography to prevent postoperative cardiorespiratory instability after patent ductus arteriosus ligation. *J Pediatr.* 2012;160(4):584-9.e1.

81. Markush D, Tsing JC, et al. Fate of the Left Pulmonary Artery and Thoracic Aorta After Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Closure in Low Birth Weight Premature Infants. *Pediatric Cardiology.* 2021;42(3):628-36.

82. Serrano RM, Madison M, et al. Comparison of 'post-patent ductus arteriosus ligation syndrome' in premature infants after surgical ligation vs. percutaneous closure. *J Perinatol.* 2020;40(2):324-9.

83. Bischoff AR, Cavallaro Moronta S, McNamara PJ. Going Home with a Patent Ductus Arteriosus: Is it Benign? *J Pediatr.* 2022;240:10-3.

84. Callegari A, Burkhardt B, et al. Ductus arteriosus-associated infective endarteritis: Lessons from the past, future perspective. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(4):671-7.

85. Rozé JC, Cambonie G, et al. Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality Among Extremely Preterm Infants. *Jama.* 2015;313(24):2441-8.

86. Terrin G, Di Chiara M, et al. Echocardiography-Guided Management of

Preterms With Patent Ductus Arteriosus Influences the Outcome: A Cohort Study. *Front Pediatr.* 2020;8:582735.

87. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(7):Cd000174.

88. Keating P, Verhagen E, et al. Effect of indomethacin infused over 30 minutes on cerebral fractional tissue oxygen extraction in preterm newborns with a patent ductus arteriosus. *Neonatology.* 2010;98(3):232-7.

89. El-Khuffash A, Bussmann N, et al. A Pilot Randomized Controlled Trial of Early Targeted Patent Ductus Arteriosus Treatment Using a Risk Based Severity Score (The PDA RCT). *J Pediatr.* 2021;229:127-33.

90. Mitra S, Scrivens A, et al. Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020(12).

91. Bussmann N, Smith A, et al. Patent ductus arteriosus shunt elimination results

in a reduction in adverse outcomes: a post hoc analysis of the PDA RCT cohort. *J Perinatol.* 2021;41(5):1134-41.

92. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):Cd010061.

93. Hillier K, Jones K, et al. Comparison of standard versus high-dose ibuprofen for the treatment of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol.* 2021;41(5):1142-8.

94. Abushanab D, Rouf PA, et al. Cost-effectiveness of Oral Versus Intravenous Ibuprofen Therapy in Preterm Infants With Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Intensive Care Setting: A Cohort-based Study. *Clin Ther.* 2021;43(2):336-48.e7.

95. Dani C, Vangi V, et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(4):590-6.

96. Pourarian S, Takmil F, et al. The Effect of Oral High-dose Ibuprofen on Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm

- Infants. *Am J Perinatol.* 2015;32(12):1158-63.
97. Neumann R, Schulzke SM, Bühner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2012;102(1):9-15.
98. Cherif A, Khrouf N, et al. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 2008;122(6):e1256-61.
99. Akar M, Yildirim TG, et al. Does ibuprofen treatment in patent ductus arteriosus alter oxygen free radicals in premature infants? *Cardiol Young.* 2017;27(3):507-11.
100. Toyoshima K, Momma K, Nakanishi T. In vivo dilatation of the ductus arteriosus induced by furosemide in the rat. *Pediatr Res.* 2010;67(2):173-6.
101. Thompson EJ, Greenberg RG, et al. Association between Furosemide Exposure and Patent Ductus Arteriosus in Hospitalized Infants of Very Low Birth Weight. *J Pediatr.* 2018;199:231-6.
102. Lee BS, Byun SY, et al. Effect of furosemide on ductal closure and renal function in indomethacin-treated preterm infants during the early neonatal period. *Neonatology.* 2010;98(2):191-9.
103. Francescato G, Capolupo I, et al. Fluid restriction in management of patent ductus arteriosus in Italy: a nationwide survey. *Eur J Pediatr.* 2023;182(1):393-401.

**Bijlage 1 – Overzicht landelijke protocollen**

**Bijlage 2a – Overzicht landelijk commentaar en reacties op concept 3**

**Bijlage 2b – Overzicht landelijk commentaar en reacties op concept 2**

**Bijlage 2c – Overzicht landelijk commentaar en reacties op concept 1**