

Persisterande ductus arteriosus (PDA) vid prematuritet

– diagnostik och handläggning

Svenska Neonatalföreningens arbetsgrupp för cirkulation och hjärta

Anna Gudmundsdottir, neonatolog, tidigare: Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, nuvarande: Neonatalverksamheten Landspítali, Háskólasjúkrahús, Reykjavík, Island

Alexander Rakow, neonatolog, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Anders Flisberg, neonatolog, Drottning Silvias Barnsjukhus, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Cecilia Pegelow Halvorsen, neonatolog, Sachsska barn- och ungdomssjukhuset, SöS, Stockholm

Frank Fuchs, neonatolog, Drottning Silvias Barnsjukhus, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Johanna Lindqvist, neonatolog, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Kristina Bergentz, neonatolog, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Martin Sturm, neonatolog, Universitetssjukhuset i Linköping

Spiros Gialamas, neonatolog, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala

30 juni 2025

Innehållsförteckning

Förord	4
Bakgrund	5
Cirkulationsomställning.....	5
PDA - fysiologi och klinisk betydelse	6
PDA - bedömning av hemodynamisk signifikans.....	7
Kliniska tecken och statusfynd	7
Helhetsbedömning	8
Ekokardiografi	8
Övriga metoder	10
Lungröntgen och lungultraljud	10
Biomarkörer.....	10
Poängssystem	10
Handläggning av hsPDA under neonatalperioden	11
Understödjande behandling.....	12
Andningsstöd.....	12
Syresättning.....	12
Koldioxid	13
Vätsketillförsel.....	13
Diuretika	13
Ductusslutande handläggningsregimer vid hsPDA.....	14
Aktiv exspektans.....	14
Farmakologisk behandling i ductusslutande syfte	14
Läkemedel	14
Paracetamol (acetaminophen).....	14
Ibuprofen.....	15
- Profylaktisk farmakologisk behandling (utan föregående ekokardiografi).....	16
- Ekokardiografiskt riktad farmakologisk behandling.....	16
Mycket tidig.....	16
Tidig	17
- Symptomatiskt och ekokardiografiskt riktad farmakologisk behandling.....	17
Instrumentell slutning av PDA.....	17
- Kirurgisk slutning genom thorakotomi.....	18
- Kateterledd slutning.....	18

Diskussion (befintliga studiers svagheter och utmaningar)	19
Rekommendationer.....	21
Bedömning av PDA hemodynamiska signifikans.....	21
Handläggning av hsPDA under neonatalperioden	22
Understödjande behandling.....	22
Aktiv exspektans.....	22
Farmakologisk behandling i ductuslutande syfte	22
Instrumentell slutning av PDA	23
Förkortningsförteckning.....	24
Bilagor.....	28
Bilaga 1:	28
Flödesschema över handläggning av PDA vid födelse < 27+0 veckor	28
Bilaga 2:	29
Flödesschema över handläggning av PDA vid födelse ≥ 27+0 veckor	29
Bilaga 3:	30
Ekokardiografiska projektioner och variabler	30
Bilaga 4: Behandling av Post Ligation Cardiac Syndrome.....	34
Bilaga 5:	36
Referenslista	36

Förord

Svenska neonatalföreningens arbetsgrupp för hemodynamik och cirkulation har i uppdrag att se över befintliga nationella riktlinjer och rekommendationer inom det hemodynamiska fältet, samt inventera behovet av och föreslå nya. Blicken riktades denna gång mot ett omdiskuterat ämne inom hela neonatologin, persisterande ductus arteriosus (PDA) vid prematuritet. Under de senaste decennierna har pendeln svängt avseende synen på ductus och inställningen till behandling. Från att den alltid betraktats som patologisk till att ses som ett kontinuum i ett dynamiskt förlopp, höjs nu röster för att se PDA hos prematurer som ett fysiologiskt tillstånd. Detta avspeglas i en internationellt och nationellt nedåtgående trend gällande ductusslutande behandling, såväl med farmaka som kirurgi.

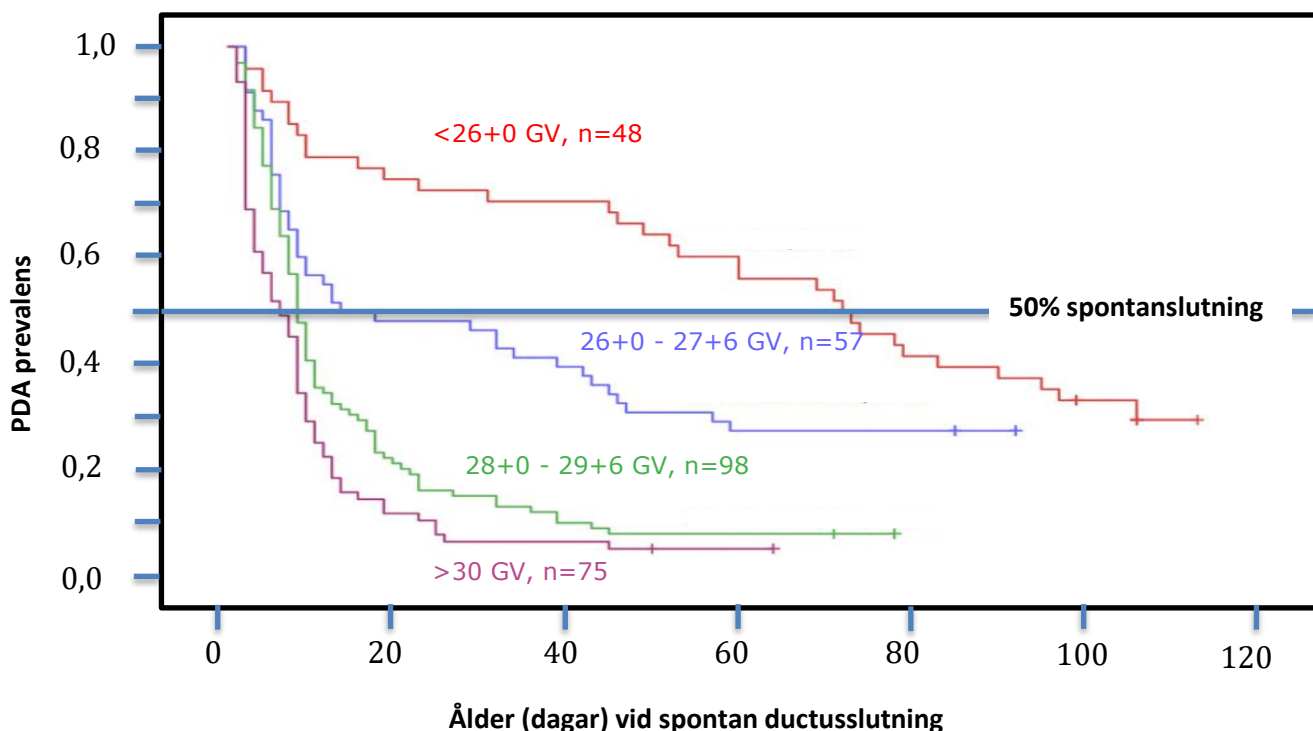
Högspecialiserad neonatal intensivvård av extremprematurer sker initialt på något av Sveriges sju universitetssjukhus (Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm-Karolinska, Umeå, Uppsala, Örebro). Därutöver har de flesta av landets övriga akutsjukhus, neonatalvårds/barnavdelningar med kompetens för fortsatt vård av de barn som initialt krävt högspecialiserad intensivvård. En stor PDA-shunt påverkar i högre utsträckning de extremt prematurfödda barnen, men symtom förekommer även i högre gestationsåldrar. Detta innebär att barnen med PDA handläggs av en stor grupp av neonatologer och med en stor variation i tillgänglig barnkardiologisk kompetens, vilket medför en ökad risk för en stor variation avseende bedömning och handläggning. Trots ett otal studier inom området, är evidensläget alltså oklart och samtliga studier som ligger till grund för de olika strategierna har kritiserats avseende allt ifrån diagnostik, målpopulation och tidpunkt för behandling till relevanta utfallsmått.

Denna riktlinje har haft som målsättning att ge en inblick i de relevanta frågeställningarna för oss inom neonatalvården i dag, presentera och reflektera över det underlag som finns tillgängligt samt, trots det svaga evidensläget, ge rekommendationer anpassade till svenska förhållanden och därmed bidra till en ökad nationell samsyn.

Bakgrund

Cirkulationsomställning

Från den intrauterina situationen med två kammare som arbetar parallellt för att upprätthålla systemcirkulationen via höger-vänster-shuntar (foramen ovale och ductus arteriosus), en dominant höger kammare som pumpar mot hög pulmonell vaskulär resistans (PVR) och en vänsterkammare (left ventricle=LV) som pumpar mot låg systemvaskulär resistans (SVR), övergår de båda kamrarna från och med födelsen till att arbeta i serie. Genom avnavling stiger SVR abrupt när placentas lågresistanssystem avlägsnas samtidigt som ventilationen av lungparenkymet ger en sänkning av PVR. De första dygnen är lung- och systemtrycken ofta relativt lika varför en bidirektionell shunt över PDA respektive persisterande foramen ovale (PFO) är vanligt och normalt. I takt med att PVR sjunker övergår PDA-shuntflödet i normalfallet successivt från bidirektionellt till pulsatilt och vidare till kontinuerligt vänster-höger med hög systolisk maxhastighet. Den hastighet varmed PVR faller kan variera betydligt inom ett brett normalintervall, men är en progressiv process. Foramen ovale utgörs av en klaffliknande struktur i förmakets septum sekundum som stängs när trycket i vänster förmak överstiger trycket i höger förmak. Förmaksseptum är mycket elastiskt under nyföddhetsperioden och storleken på en persisterande förmaksshunt kan därför variera betydligt. Generellt betecknas en öppning <(3-)4 mm i fullgången tid som ett PFO som ej kräver uppföljning (1). Ductus arteriosus är en glattmuskelinnehållande kärlstruktur med egen produktion av prostaglandin E (PGE) lokalt i kärlet, vilken bidrar till att upprätthålla den. Slutning sker först fysiologiskt, genom konstriktion av glattmuskulaturen, och senare även anatomiskt, genom obliteration av kärlet. Den mest avgörande faktorn för tid från partus till ductuslutning är gestationsåldern. Hos friska, fullgångna barn brukar den funktionella slutningen av ductus ske inom 24–72 timmar(2). Semberova et al visade att nästan alla barn födda i gestationsåldern (GÅ) > 30 v spontansluter ductus inom de första 3 levnadsveckorna, hos 90% av barn födda i GÅ 28-30 v inom 5 veckor, hos 70% av barn födda i GÅ 26-28 v inom 6 veckor och hos 50% av barn födda i GÅ < 26 v inom 10 veckor (3)(Figur 1). Flera studier har visat att även extremt prematurfödda barn har viss förmåga att spontant stänga sin ductus under de första levnadsveckorna(2, 4).



Figur 1. Prevalensen över tid av persisterande ductus (PDA) efter gestationsåldersgrupp före utskrivning från neonatalavdelningen. X-axeln visar dagar från födelsen till spontan ductuslutning och y-axeln prevalensen av PDA. Den horisontella linjen i grafen markerar 50% slutningsprevalens. Fritt efter Semberova et al, Pediatrics 2017 (3).

Slutningen av ductus sker genom ett ofullständigt kartlagt samspel mellan en morfologisk mognadsprocess och fysiologiska förändringar kopplade till födelse, oxygenering och hemodynamik. Slutningen sker från pulmonalisänden mot aortaänden genom förtjockning av intiman, ansamling av cellulära matrixproteiner och slutligen en permanent fibrös omvandling av kärlet(5). Det har länge varit känt att ductus drar ihop sig under inflytande av syre, och relaxeras av prostaglandin E2 (PGE2)(6, 7). De postnalt minskade nivåerna av både placentalt producerade samt ökad katalys av cirkulerande prostaglandiner (PG) anses vara centrala för ductuslutningen (8). PG-syntesen från arakidonsyra katalyseras via cyklooxygenaser (COX1 och COX2) (9), dessutom påverkas PG syntesen av peroxidas (10). Följaktligen har läkemedelsbehandling i ductuslutande syfte varit inriktad på användande av COX-hämmare, t ex indometacin och ibuprofen, ofta benämnda som non-steroidal anti-inflammatoriska läkemedel (NSAIDs). Paracetamol har en påverkan på peroxidas och därmed PG-syntesen och har på det sättet blivit en alternativ läkemedelsbehandling för PDA(10). Ovan nämnda läkemedel har effekt lokalt i kärlet men även systemiska effekter och biverkningar är ofullständigt klarlagda(10).

PDA - fysiologi och klinisk betydelse

I avsaknad av shuntar är flödet genom lungkärlbädden (Q_p) och flödet genom systemkärlbädden (Q_s) lika, dvs kvoten $Q_p/Q_s = 1$. En öppetstående ductus efter födelsen, leder till att en del av blodet som pumpas från LV ut i aorta tar sig genom ductus till lungkretsloppet, så att flödeskvoten förskjuts och

resulterar i $Q_p/Q_s > 1$. Eftersom PVR sjunker under de första levnadsdagarna/veckorna ökar mängden blod via ductus till lungorna successivt och leder till en pulmonell övercirkulation och en samtidig systemisk hypoperfusion, så kallad "ductal steal". För att kompensera för det ökade återflödet från lungorna och bibehålla adekvat flöde till kroppen ökar LV sin slagvolym men på lång sikt blir LV dilaterad, med nedsatt kontraktilitet och utveckling av hjärtsvikt som följd.

Den pulmonella övercirkulationen kan leda till strukturella förändringar av lungvävnad och pulmonell vaskulär remodellering, och därmed till utveckling av lungödem(11, 12), och har associerats med en ökad risk för lungblödning (13, 14), långvarig respiratorvård, ökat syrgasbehov och utveckling av BPD(15, 16), i synnerhet vid shuntduration längre än 7–14 dagar och samtidigt behov av respiratorvård(16-18). En annan studie visade däremot inte att det var troligt att en längre PDA-påverkan ökade den sannolikheten om de prematurfödda hade en respiratorvård < 10 dagar(19).

Den systemiska hypoperfusionen ("ductal steal") kan resultera i att vitala organ inte erhåller adekvat genomblödning, vilket har associerats med neonatala komplikationer såsom intraventrikulär blödning (IVH) (20, 21), nekrotiserande enterokolit (NEC)(22), matintolerans(23), hypotension(24), nedsatt njurfunktion (25) och periventrikulär leukomalaci (PVL)(26). Emellertid bör det noteras att ett orsakssamband mellan PDA och ovannämnda neonatala komplikationer än idag inte säkert har kunnat fastställas(27).

Om PDA-shunten är så pass stor att den leder till respiratorisk och cirkulatorisk insufficiens innebär det att PDA har en klinisk *hemodynamisk signifikans* (hsPDA).

PDA - bedömning av hemodynamisk signifikans

Bedömning av hsPDA baseras på den kliniska bilden i kombination med ekokardiografiska fynd.

Under de första 1-2 levnadsveckorna är dock de kliniska tecknen på hemodynamisk signifikans i regel beskedliga eller tom obefintliga, på grund av hög PVR, vilken begränsar PDA-shuntvolymen, samt hjärtats kompensatoriska mekanismer. I takt med att PVR sjunker, blir PDA-shunten allt större och barnet kan uppvisa kliniska tecken på hsPDA.

I denna riktlinje definieras hemodynamiskt signifikant PDA (hsPDA) som PDA med *både* ekokardiografisk *och* klinisk signifikans. Om endast ekokardiografiska fynd åsyftas betecknar vi det som eko-hsPDA.

Kliniska tecken och statusfynd

Kliniska tecken vid hsPDA är sekundära till pulmonell övercirkulation och/eller systemisk hypoperfusion och presenterar sig oftast som:

- ökat syrgasbehov, respiratorbehov och/eller upprepade misslyckade extubationsförsök
- matintolerans
- dålig tillväxt
- oliguri/anuri (sent tecken)

PDA-shunten kan, men behöver inte, ge upphov till ett systoliskt eller systo-diastoliskt blåsljud som oftast hörs över hela prekordiet (PM I2 sin) och mellan skulderbladen. Vänster-höger PDA-shuntning i diastole leder till lågt diastoliskt blodtryck vilket ökar diskrepansen mellan det systoliska och diastoliska blodtrycket (pulstrycket). Detta kan leda till markerade femoralispulsationer så kallade "bounding pulses" och ökad prekordial aktivitet.

Långvarig exponering för PDA-shunt kan leda till hjärtsvikt och pulmonell hypertension. Utöver ovanstående, kan detta uttryckas som:

- takypné
- ökat andningsarbete/indragningar
- apnéer
- takykardi
- ödem (pulmonella eller perifera)
- hepatomegali

Helhetsbedömning

Vid tolkning av ekokardiografiska fynd är det viktigt att ta hänsyn till barnets gestationsålder, biologiska ålder samt var barnet befinner sig i den fysiologiska omställningen. Tecken till kvarstående pulmonell hypertension (hög tryckgradient över tricuspidalisinsufficiens, hypertensiva flödesprofiler i lungartärgrenar, höger-vänster eller bidirektionell shunt över PDA, avplanat ventrikelseptum) kan innebära att höger kammare har hjälp av ductus som en "tryckavlastande ventil", varför detta måste beaktas vid ett eventuellt behandlingsbeslut. Pre- och postductal saturation med diskrepans kan ge ytterligare indikation på detta, och i ett sådant läge är det synnerligen viktigt att utesluta en ductusberoende coarctation. Om barnet undersöks innan PVR sjunkit, kan man förvänta sig en låg tryckgradient över PDA, men eftersom detta kan förändras relativt snabbt, föranleder det upprepade eko-undersökningar. Shunteffekten över PDA styrs dock inte enbart av PVR, utan senare i förloppet kan en stor shuntvolym över en vidöppen PDA ändå uppvisa en låg tryckgradient genom en flödesdriven tryckstegring i lungkretsloppet. Barnets ålder är avgörande i bedömningen av vad som kan accepteras avseende t ex dilatation av vänstersidiga hjärtrum (LVIDD) och flödesprofilen över ductus (28-33). LVIDD förstoring är ett senare ekokardiografiskt fynd till följd av stor PDA, liksom tillkomst av mitralisinsufficiens som tecken på LV-dilatation. Förekomst av en mindre förmaksshunt har ingen avgörande betydelse för bedömning av den hemodynamiska betydelsen av PDA (34).

Vid tidig ekokardiografi (inom första levnadsveckan), t ex inför *tidig farmakologisk behandling* i ductuslutande syfte med målet att behandla *innan* kliniska symtom uppstått, föreslår vi i denna riktlinje att bedömningen av hsPDA huvudsakligen görs baserat på ekokardiografiska mått (eko-hsPDA). Vid varje form av *senare* ekokardiografi (efter första levnadsveckan), t ex som uppföljning eller inför en *senare* ductuslutande behandling, anser vi att även kliniska tecken måste föreligga för att PDA ska bedömas vara hemodynamiskt signifikant (hsPDA).

Ekokardiografi

Den första ekokardiografiska undersökningen måste vara fullständig, för att kunna utesluta alla former av ductusberoende hjärtfel. Påföljande undersökningar kan vara riktade och anpassade till

barnets kliniska tillstånd och tolerans. Läs om ekokardiografivariabler i **bilaga 3**, samt i Riktad neonatal ekokardiografi på Neonatalföreningens hemsida [Vårdprogram - Svenska Neonatalföreningen](#).

Vissa förhållanden utgör en grundförutsättning för att hemodynamisk betydelse *ska kunna* föreligga, och kallas här för A-kriterium. Den hemodynamiska betydelsen av PDA med betydande vänster-höger shunt värderas med hjälp av ekokardiografisk bedömning av/tecken på *pulmonell övercirkulation* och *systemisk hypoperfusion*. Dessa mått kallas här för B-kriterier.

Eko-hsPDA ska misstänkas om A-kriteriet föreligger *samtidigt* med minst ett tecken på pulmonell övercirkulation och ett på systemisk hypoperfusion.

A-kriterium

PDA med pulsatil vänster-höger-shunt, diameter $\geq 1,5$ mm

B-kriterier

- *Tecken på pulmonell övercirkulation*
 - Slutdiastolisk flödes hastighet $> 0,3$ m/s i pulmonalgrenar (RPA eller LPA)
 - D-våg i lungven med $V_{\max} > 0,3$ m/s
 - Kort isovolumetrisk relaxationstid (IVRT) < 35 ms
 - Vänsterkammar output (LVO) > 300 ml/kg/min
- *Tecken på systemisk hypoperfusion*
 - Holodiastolisk flödesreversering (så kallat "steal" fenomen) i aorta descendens, bukaorta, truncus coeliacus, arteria mesenterica superior och/eller arteria cerebri media (det senare ses med ultraljud hjärna)

Enkla ekovariabler med sämre validitet avseende ductus hemodynamiska betydelse i det *akuta* läget, men användbara över tid, är tecken på dilaterade vänstersidiga hjärtrum såsom vänster förmaksdiameter i relation till aortaroten (LA:Ao-kvot) $> 1,5$ och vänster kammardiametern i diastole (LVIDd) > 2 SD samt tillkomst av mitralisinsufficiens. Eftersom påverkan på dessa variabler kan kvarstå i veckor efter att ductus kontraherat sig, bedöms dessa mått i mindre utsträckning avspegla den *aktuella* hemodynamiska situationen. Särskilt LA:Ao-kvot är behäftat med många metodologiska mättningsfel och kan t ex underskattas vid samtidigt "avlastande" vä-hö flöde över en större förmaksshunt. LVIDd ska mätas i parasternal kortaxel vy, och från att de flesta tidigare använt normalvärden enligt Pettersen, 2008 (35), rekommenderas numera i stället att använda Lopez,

2017(36) eller Choudry, 2017(37), dock har referenserna begränsningar avseende antalet mätningar på extremt prematurfödda.

Observera att inget ekokardiografiskt mått ensamt kan användas för att bedöma den hemodynamiska signifikansen av PDA. En ekokardiografisk undersökning utgör alltid en ögonblicksbild i ett dynamiskt och föränderligt förlopp, där upprepade undersökningar krävs för att följa förändringarna över tid. Ductusdiametern som ensamt mått är inte tillräckligt, men för att en signifikant shunt ska uppstå måste ductus vara av en viss storlek. Observera att den absoluta ductusdiametern kan vara svår att mäta. Ductusdiametern i jämförelse med LPA-diametern PDA:LPA kvot > 0,5 har också använts.

Tidpunkt för ekokardiografi

Det finns ingen konsensus kring tidpunkten för den första ekokardiografiska bedömningen av ductus hemodynamiska signifikans. Tidpunkten är därför avhängig den underliggande fysiologiska omställningen, den associerade sjuklighet man vill försöka förebygga, samt störningen av det prematurfödda barnet som en ekokardiografisk undersökning innebär. Det anses dock viktigt att eventuella åtgärder alltid ska föregås av, och deras effekt följas upp med, ekokardiografisk undersökning. Som tidigare nämnts, är upprepade ekokardiografiska undersökningar av värde och frekvensen styrs av den kliniska bilden. Vid konstaterad hsPDA och stationär eller försämrad klinisk bild, rekommenderas uppföljande ekokardiografi inom två veckor, medan denna undersökning kan skjutas upp vid en klinisk förbättring.

Övriga metoder

Lungröntgen och lungultraljud

Lungröntgen kan vara av värde vid frågeställningen lungödem pga pulmonell övercirkulation, samt då hjärtstorlek ska bedömas, främst senare i förloppet. Lungultraljud vid frågeställningen hsPDA tillämpas allt oftare, och studier har publicerats(38). Lungultraljud som nyligen visats korrelera med hsPDA kan, med mer klinisk erfarenhet, möjligen bli ett komplement för att gradera ett lungödem(39, 40).

Biomarkörer

Troponin-T är ofta fysiologiskt högt under de första levnadsdagarna, och har ingen tydlig plats vid ductusbedömning. På samma sätt är NTproBNP normalt högt efter partus och sjunker successivt. Det har undersökts om NTproBNP kan predicera spontan stängning och/eller behov av senare behandling i syfte att stänga PDA, men prediktionsvärdet är lågt och har därför inte använts i stor utsträckning (41-43). Senare i förloppet kan sannolikt NTproBNP vara av värde som markör på kardiell belastning, men är ingen selektiv PDA-markör utan kan vara förhöjt även vid andra tillstånd som t ex vid pulmonell hypertension.

Poängsystem

Poängsystem (scoring) har föreslagits av t ex Mc Namara (44) och El Khuffash (45), och inkluderar variabler såsom PDA diameter och shunthastighet, LV output och LV diastolisk funktion. De har dock hittills inte kunnat skilja ut barnen med högst risk för allvarlig neonatal sjukdom eller död, men kan

användas som stöd vid bedömningen av ductus hemodynamiska betydelse. Andra ekokardiografiska scoringsystem som även inkluderar t ex diametrar och velocity time integral (VTI) i pulmonalisgrenar (LPA, RPA) för beräkning av pulmonellt perfusionsindex har föreslagits (46). Ett av poängsystemen har utvärderats i mindre RCT-studier (47), och några andra i kohortstudier (48, 49). Eftersom de flesta av poängsystemen är omfattande och kräver en detaljerad undersökning och hög ekokardiografisk kompetens hos undersökaren, är vår bedömning att de lämpar sig bäst för forskningsstudier för närvarande.

För denna riktlinje har vi valt ut de ekokardiografiska variabler som vi bedömt vara mest tillförlitliga och ”användarvänliga” vid utförandet av neonatal ekokardiografi med frågeställningen hsPDA.

Handläggning av hsPDA under neonatalperioden

Att en stor PDA-shunt som diagnostiseras efter neonatalperioden kan ge upphov till hjärtsvikt och/eller pulmonell hypertension, är okontroversiellt (50). I Sverige, liksom i de flesta länder som har resurserna, behandlas dessa barn vanligen med ductusstängning via perkutan kateterintervention under de första levnadsåren. Hur man skall förhålla sig till PDA hos prematurfödda under neonatalperioden, och hur handläggningen av ductus påverkar olika kliniska utfallsmått, är däremot ett mycket omdiskuterat ämne, med svagt evidensläge. Vissa argumenterar för en strategi med understödjande behandling med förhoppning om spontanslutning, och beskrivs ofta som aktiv expektans. Andra förespråkar ett aktivt ingripande i ductuslutande syfte, antingen med tidig farmakologisk behandling och/eller instrumentell stängning. En minskning av shuntflödet kan anses vara betydelsefull, även om inte ductuslutning uppnås.

I följande text och tabell beskrivs olika ductuslutande strategier vid PDA och den befintliga evidensen bakom. Understödjande behandling beskrivs separat då detta är applicerbart vid belastande PDA oavsett val av ductuslutande strategi.

I litteraturen beskrivna PDA-slutande behandlingsregimer

- **Aktiv expektans:** ingen farmakologisk behandling i ductuslutande syfte utan endast understödjande behandling vid behov
- **Farmakologisk behandling:** behandling med paracetamol, ibuprofen eller indomethacin i ductuslutande syfte vid olika tidpunkter
 - a. *Profylaktisk:* mycket tidig behandling, oftast < 24 timmars ålder, utan föregående ekokardiografi
 - b. *Ekokardiografiskt riktad:* behandling av ekokardiografiskt diagnostiserad hsPDA som ännu inte är symtomgivande.
 - i. mycket tidig, oftast < 48 timmars ålder

- ii. tidig, inom 2-7 levnadsdygn, oftast runt 3:e levnadsdygnet
- c. *Symptomatiskt och ekokardiografiskt riktad*: behandling vid kliniska tecken och ekokardiografiska fynd förenliga med hsPDA
- **Invasiv/instrumentell slutning av PDA**
 - a. kirurgisk ligering/placering av clip via thorakotomi (eller thorakoskopi)
 - b. perkutan kateterledd placering av ockluderande device i ductus

Understödjande behandling vid PDA utgör en bas i syfte att modifiera en PDA-shunt, samt stödja och stabilisera barnets andning och cirkulation vid hsPDA, och kan ingå i samtliga ovannämnda handläggningsregimer

Understödjande behandling

Understödjande behandling tillämpas utifrån barnets behov oavsett val av handläggningsregim och grundar sig på ett vetenskapligt svagt underlag baserat på fysiologiska resonemang, klinisk erfarenhet, samt studier där populationerna oftast utgjorts av fullgångna nyfödda barn med strukturellt hjärtfel, pre- och postoperativt(51, 52). Den understödjande behandlingen innebär ett övervägande kring andningsunderstöd inklusive PEEP, vätskerestriktion och eventuell vätskedrivande behandling. I nuläget finns ingen evidens för att en ökad syrgastillförsel, hyperkapné, acidosis eller åtgärder att höja hematokritnivån påskyndar slutningen eller minskar ductus hemodynamiska signifikans hos prematurfödda barn(52).

Andningsstöd

Ett förhöjt intrathorakalt tryck genom mekanisk ventilation/CPAP, minskar det systemvenösa återflödet till höger förmak och minskar därmed flödet genom lungkretsloppet. Ett CPAP tryck/PEEP på 5-8 cm H₂O kan minska flödet över PDA och har rekommenderats i litteraturen (53, 54). Minskningen av preload till vänster kammare är gynnsamt vid hjärtsvikt till följd av PDA. Ett förhöjt intrathorakalt tryck kan samtidigt potentiellt begränsa en utveckling av lungödem. Hur användande av höglödesgrimma påverkar det system- och lungvenösa flödet vid PDA är inte studerat.

Syresättning

En retrospektiv kohortstudie visade ökad förekomst av PDA i gruppen med lägre (83-89%) jämfört med högre (89-94%) saturationsgränser(55), medan BOOST II (kombinerad analys av 3 RCT, låg saturation 85-89% vs hög saturation 91-95%) visade ingen signifikant skillnad i förekomst av PDA mellan saturationsgrupperna (56). Inga studier finns avseende effekten på själva PDA-shunten genom förändring av saturationsgränser(52).

Koldioxid

Koldioxidnivå högre än normalreferens samt acidosis, ökar PVR i djurmodeller och justering av dessa två parametrar har använts för att styra PVR efter hjärtkirurgi (52, 57). Hur PVR påverkar shuntflödet över PDA i den neonatala populationen är dock inte studerat.

Vätsketillförsel

Begränsad vätsketillförsel, så kallad vätskerestriktion, är den mest använda strategin vid understödjande behandling vid hsPDA. Vätskerestriktion anses minska den cirkulerande blodvolymen, minska den pulmonella övercirkulationen och därmed minska flödet via själva ductus. Man får skilja mellan vätskevolym under transitionen och senare vätskestrategier. Större vätskevolym som inte tillåter den fysiologiska viktnedgången under första levnadsveckan har associerats med ökad PDA-förekomst, BPD och negativt neurologiskt långtidsutfall (58-60). Bruket av senare vätskerestriktion i syfte att minska pulmonell övercirkulation och minska LV-belastning är en vanlig strategi, men saknar konsensus (61) och evidensen är svag (62). Dygnsvolym om 140-160 ml/kg/d har föreslagits vara rimlig, medan vätskerestriktion < 130 ml/kg/d ej kan rekommenderas (63). Tillämpas vätskerestriktion måste kaloriintaget säkerställas (64, 65).

Diuretika

Evidensen för användning av diuretika hos nyfödda barn är mycket svag och doseringen baseras huvudsakligen på data från studier hos större barn och vuxna (66, 67). Inom ramen för hsPDA används diuretika som en del av den understödjande behandlingen av ductusrelaterad pulmonell övercirkulation och vid akut hjärtsvikt/lungödem (63). Hos barn med BPD kan diuretika förbättra lungornas compliance och möjligen underlätta extubation (68-71).

Furosemid, ett loop-diureticum, som kan ges både enteralt och parenteralt, har mycket längre halveringstid hos nyfödda, särskilt prematurfödda, barn än hos vuxna (63) och kända biverkningar i form av elektrolytrubbningar (främst hypokalemi), osteopeni, nefrocalcinosis, ototoxicitet, trombocytopeni och konjugerad hyperbilirubinemi (64, 72, 73). I kombination med indometacin har furosemid visats öka risken för akut njursvikt (72). Furosemid ökar produktionen av PGE₂ via njurarna med en teoretisk risk för bibehållen PDA; nyare data är dock inte övertygande om att denna effekt är kliniskt relevant (63, 73).

Tiazider (hydroklortiazid, klortiazid) administreras enteralt, verkar i distala tubuli och ger en mindre potent diures jämfört med furosemid (63). De påverkar inte PG-syntesen men har biverkningar i form av elektrolytrubbningar (främst hyponatremi), hyperglykemi och hyperlipidemi (74), och i kombination med salttillskott, kvarstående hypercalciuri och nefrocalcinosis (71, 75).

Spironolakton är ett enteralt administrerat kaliumsparande diuretikum som oftast används i kombination med andra diuretika.

Hematokrit PDA-shuntflödet är beroende av kärlets diameter och längd, tryckskillnaden samt av blodets viskositet (hematokrit) i enlighet med Poissons lag (52). En ökad hematokrit leder till ökad pulmonell vaskulär resistans i djurmodeller (76) och minskat PDA-shuntflöde (77). I en äldre studie, gav en högre hematokrit (35–40%) hos barn med VSD ökad PVR, och därmed en positiv inverkan på flödet över shunt (78). Det finns dock inga studier på prematura barn avseende hematokritens eller blodtransfusioners effekt på PDA-shuntflödet (52).

Ductuslutande handlägningsregimer vid hsPDA

Aktiv exspektans

Aktiv exspektans, eller konservativ handläggning, innebär att man avstår från åtgärder i direkt ductuslutande syfte. I stället hanteras PDA-shuntens eventuella hemodynamiska konsekvenser genom understödjande behandling såsom anpassat andningsstöd, vätskerestriktion och diuretika. Denna avvaktande hållning bygger på rationalen att det föreligger goda chanser till spontan ductuslutning inom en rimlig tid utan läkemedelsbehandling och att därmed undvika potentiella farmakologiska biverkningar.

Både den nationella och den globala trenden går mot en mer "konservativ" handläggning med aktiv exspektans vid PDA hos prematurfödda barn(79-81), Denna övergång har utvärderats i olika kohortstudier med blandade resultat (82-84). Vissa kohortstudier har noterat en ökning av mortalitet och BPD vid övergång till aktiv exspektans (82, 83), medan andra studier inte har kunnat bekräfta detta (84). En annan kohortstudie visade att införandet av mycket tidig, ekokardiografiskt riktad behandling med paracetamol inom det första levnadsdygnet var associerat med lägre mortalitet och morbiditet (IVH, BPD och NEC) jämfört med data från en historisk kohort (85). Som tidigare påpekats, måste kohortstudier tolkas med försiktighet.

I en metaanalys från 2018 var farmakologisk behandling av PDA inte associerad med minskad mortalitet eller morbiditet jämfört med aktiv exspektans/placebo (86). Två nyligen publicerade RCT-studier har bekräftat att aktiv exspektans inte leder till ökad mortalitet och morbiditet jämfört med behandling med ibuprofen (87, 88), och behandling med ibuprofen har associerats med förlängd tid till att uppnå full enteral nutrition, ökad risk för sepsis (77) och i en nyligen publicerad metaanalys (där RCT-erna ingår) var behandling under de första två veckorna associerad med ökad risk för död (89). Detta ger stöd för att även aktiv expektans är ett rimligt alternativ för extremt underburna barn.

Farmakologisk behandling i ductuslutande syfte

De farmaka som använts i ductuslutande syfte är i kronologisk ordning: indometacin, ibuprofen och paracetamol. Studier har också gjorts där paracetamol och ibuprofen har kombinerats med god effekt, men kombinationen är otillräckligt studerat (90, 91). Alla dessa läkemedel verkar genom reglering (hämning) av PG-produktionen.

Läkemedel

Paracetamol (acetaminophen)

Verkningsmekanism: Genom blockering av peroxidas, vilket minskar PGE2-produktionen (i ductus kärlvägg) (92).

Kontraindikationer: Aktiv leversjukdom med svår hepatocellulär insufficiens (92, 93).

Biverkningar: I verkningsmekanismen för paracetamol finns metaboliten NAPQI, vilken är skadlig för mitokondrierna i levercellerna och därmed finns en potentiell risk för leverskada(94). Det finns dock få data som tyder på betydande risk för detta hos prematurer (95, 96). I fall av feldosering med 10 ggr ökad dos har man ej generellt funnit ökad morbiditet eller mortalitet (93). Övriga biverkningar är sällsynta.

Användning och dosering:

Paracetamol anses vara lika effektivt som ibuprofen (97), men möjligen tar det längre tid till stängning av PDA (92). Tidpunkt för behandling har då varit inom de första 14 dagarna.

Paracetamol kan ges såväl p.o. som i.v. och den mest använda dosen är 15 mg/kg x 4 i (2-) 3-7 dagar. Vissa studier talar för att p.o. behandling har bättre effekt jämfört med i.v. (98). Mekanismen tros vara jämnare nivå av läkemedlet över dygnet (98), men andra källor förordar en längre tids behandling (5–7 dagar) intravenöst (99).

Sen start (> 14 d ålder) av behandling med paracetamol hos barn födda <28 v, har undersökts i kohortstudier samt i enstaka RCT (barn födda <33 v) (100, 101). I kohortstudien gavs behandling framgångsrikt till barn (medel GÅ 25 v) med hsPDA, där nästa steg bedömts vara kirurgisk ductusstängning, vid medianåldern 25 dagar, och knappt hälften gick inte vidare till kirurgiska åtgärder (101, 102). Det går dock fortfarande inte att utifrån studierna avgöra om det var en paracetamoleffekt eller om ductus ändå hade slutit sig utan ytterligare åtgärder.

Cochrane rapporten "*Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants*" från dec 2022 konkluderar att paracetamol har en jämförbar effekt med ibuprofen (95). Paracetamol kan rekommenderas som förstahandsval pga bättre biverkningsprofil utan sämre behandlingseffekt, även om det inte finns några entydiga data, ett svagt evidensläge, samt att de lägsta gestationsåldrarna fortfarande saknas i befintliga RCT-er (95). De nuvarande kanadensiska nationella riktlinjerna från 2020 förordar dock ibuprofen som drug-of-choice (103).

Det saknas större studier avseende långtidspåverkan av paracetamolbehandling hos nyfödda barn. En finsk studie från 2019 visade ingen skillnad vid neurologisk uppföljning i 2- respektive 5-års ålder (104, 105). En nypublicerad svensk studie av neurologiskt utfall efter paracetamolexponering under graviditet, kunde inte heller påvisa någon ökad risk för barnen (106).

Ibuprofen

Verkningsmekanism: COX-hämmare och därmed nedreglering av PG-syntesen (107).

Kontraindikationer: svår infektion, aktiv blödning, trombocytopeni eller koagulationsdefekt, signifikant sänkt njurfunktion, känd eller misstänkt NEC (107).

Biverkningar: ökad blödningsrisk (t ex IVH, gastrointestinal blödning, lungblödning), njurpåverkan med oliguri och vätskeretention, hypoglykemi, hypokalcemi, binjurebarksinsufficiens (107). Att beakta är att en hsPDA, åtminstone teoretiskt, kan ge upphov till en del av ovan nämnda biverkningar.

Användning och dosering:

Ibuprofen blev det mest använda läkemedlet för PDA-slutning, när indometacin användes alltmer sällan. Det baserades främst på en mer fördelaktig biverkningsprofil jämfört med indometacin (108). De allra flesta studier som jämfört tidpunkt för start av behandling har använt antingen ibuprofen eller indometacin och de flesta ibuprofenstudierna har en starttid inom 2v ålder.

Till de minsta barnen, < 26 v, rekommenderas ”standarddos” med en dos dagligen i tre dagar med doseringen 10 - 5 - 5 mg/kg. Dubbel dos, dvs 20 - 10 -10 mg/kg kan ges till barn > 26 v och med en ålder över 3–5 dagar, men däremot inte till barn med lägre gestationsålder vid födelsen eller lägre ålder i dagar pga knapphändig data om säkerhet (109) och effektivitet (110). Oral administrering av ibuprofen bedöms vara minst lika effektiv som intravenös, när möjlighet finns att administrera per os (108). Förlängd behandling med ytterligare tre doser (5mg + 5mg + 5mg) har praktiserats men evidensläget hos de mest omogna barnen < 25 v är fortfarande oklar(111, 112).

Indomethacin

Indomethacin är en COX-hämmare som inte längre används vid PDA-behandling i Sverige.

Övriga läkemedel

Andra läkemedel som används i neonatalvården, särskilt för de extremt underburna barnen och svårt sjuka prematurerna, kan påverka PDA-shunten. Paracetamol används ofta som smärtlindring men i lägre doser än i syftet att sluta ductusen. Kortison används profylaktiskt för att påverka BPD utveckling hos extremt prematurfödda barn under första levnadsveckan på vissa kliniker. Kortison påverkar arakidonsyramekanismen i endotelet och därmed PG-produktionen. Hur det påverkar sannolikheten till spontan ductuslutning är ännu inte tydligt beskrivet. PDA-shuntens påverkas också av behandling med inotropa läkemedel som påverkar tryckförhållandena mellan den pulmonella och den systemiska cirkulationen.

Farmakologisk behandling i ductuslutande syfte utifrån tidpunkt oavsett läkemedel

- Profylaktisk farmakologisk behandling (utan föregående ekokardiografi)

Studier från 2000-talet som undersökt effekten av profylaktisk indometacinbehandling, visade högre grad av ductusstängning vid 1 v ålder med minskning av kortsiktiga utfall som IVH, men inte långsiktiga utfall som BPD och neurologisk utveckling vid 18 månader (51). I nyare RCT-er som inkluderat barn födda < 25 v, där profylaktisk indometacin eller ibuprofen givits, sågs inte fördelar, varken avseende IVH eller BPD(113). Profylaktisk behandling med paracetamol saknar evidens men RCT-er pågår (114).

- Ekokardiografiskt riktad farmakologisk behandling

Mycket tidig

Mycket tidig riktad farmakologisk behandling med indometacin eller ibuprofen har i individuella studier indikerat fördelar gällande lungblödningar, jämfört med aktiv exspektans eller placebo. Studierna är dock väldigt små, alla är inte RCT-er (115, 116) och fördelar har inte verifierats i större meta-analyser (51). RCT-er som undersökt tidig riktad behandling med paracetamol är få och har metodologiska brister, främst för att inklusionskriteriet varit enbart ductusstorlek (> 1 mm), och det

har heller inte tagits hänsyn till graden av PDA-shuntning. Studierna visar högre frekvens av ductuslutning och mindre behov av behandling efter 5:e levnadsdygnet men ingen minskning av morbiditeter (117). Fortfarande saknas RCT-er för den mest omogna populationen, men större kohortstudier finns, t ex Iowa kohorten (85).

Tidig

Tidig riktad farmakologisk behandling med ibuprofen och indometacin har inte visat fördelar jämfört med aktiv expektans när det gäller mortalitet och neonatal morbiditet(88, 118, 119). BeNeDuctus studien från 2023 visade att aktiv expektans var kopplad till lägre incidens av måttlig/svår BPD jämfört med tidig behandling med ibuprofen (se nedan)(88). BabyOscar från 2024, visade inte heller fördelar med tidig riktad behandling med ibuprofen (87). Trots att studierna har begränsningar, ger de inget stöd för att läkemedelsbehandling i ductuslutande syfte är fördelaktig, hos de flesta barn i GÅ > 26 v. Dock ska noteras att den allra mest omogna gruppen är underrepresenterad i dessa studier (87, 88, 120-122).

Evidensen för tidig riktad behandling med paracetamol är mer begränsad. Tidsintervallet för start av behandling med paracetamol är vidare än för NSAID-preparat (allt upp till 14 dagars ålder räknas som tidig behandling) i publicerade studier. RCT-er gällande detta är icke-konklusiva och fortfarande saknas studier för barn < 26 -27 v.

- Symptomatiskt och ekokardiografiskt riktad farmakologisk behandling

I de befintliga studier av NSAID-behandling som jämfört tidig behandling (< 72 h) med senare behandling (≥ 7 dygn), har man för den senare behandlade gruppen inte kunnat påvisa ökad incidens av morbiditet, såsom BPD(119, 123). Studier av symptomatisk behandling med paracetamol är begränsade, och det saknas fortfarande större långtidsstudier avseende möjliga långsiktiga bieffekter av paracetamol hos de prematura barnen (95). RCT-er är få och studier för den allra mest omogna populationen (GÅ 22-24 v) saknas (95)

Sen behandlingsstart (>14d) med ibuprofen är dåligt studerad. Sen behandlingsstart (> 14 d ålder) med paracetamol hos barn födda <28 v har undersökts i kohortstudier samt i enstaka RCT (inkluderade barn födda <33 v) (100, 101). I kohortstudien gavs behandling framgångsrikt till barn (medel GÅ 25 v) med hsPDA där nästa steg bedömts vara kirurgisk ductusstängning, vid medianåldern 25 dagar, och knappt hälften gick inte vidare till kirurgiska åtgärder (101, 102). Det går dock fortfarande inte att avgöra från studierna om det var en paracetamoleffekt eller om ductus hade spontanslutit sig ändå, utan behandlingen.

Instrumentell slutning av PDA

Instrumentell ductuslutning genom kirurgisk stängning var tidigare ett vanligt behandlingsalternativ vid en behandlingsresistent PDA hos de mest omogna för tidigt födda barnen. De senaste åren har

antalet utförda kirurgiska stängningar minskat världen över (124, 125). Samtidigt har kateterledd slutning av PDA utvecklats snabbt, även för de mest omogna barnen (126).

- Kirurgisk slutning genom thorakotomi

Kirurgisk slutning har traditionellt skett genom öppen thorakotomi, antingen stängning med clip eller ligering. Mini-titthålskirurgi har utvecklats och varit framgångsrik vid center med stor vana (127). Post ligation cardiac syndrom (PLCS), med respiratorisk och cirkulatorisk försämring, är en vanlig komplikation som har rapporterats hos upp till 40-50% hos barn < 28 dagar postnatal ålder och barn som väger < 1000 g vid ingreppet (128, 129). Förekomst av PLCS är associerad med ökad morbiditet (130). Härutöver föreligger en ökad risk för infektion, pares av recurrensnerven, pneumothorax samt, men mer sällsynt, chylothorax, IVH, postoperativ blödning eller död (131). Den rapporterade incidensen av komplikationer är svårvärderad, varierar stort mellan centra, och har kopplats till vana vid ingreppet och vana att hantera dess cirkulatoriska postoperativa följder (132, 133). Kirurgisk slutning av PDA har associerats med sämre neurologisk utveckling i småbarnsåren men även i skolåldern (134-136). I ett svenskt material var liberal jämfört med restriktiv kirurgisk PDA slutning inte associerad till högre mortalitet men var kopplad till lägre incidens av svår BPD och högre incidens av ROP (137). Center med stor vana, optimal kirurgisk teknik och aktiv handläggning av PLCS, har dock visat goda resultat på både kort och lång sikt (127, 138-140).

Optimal tidpunkt för instrumentell ductuslutning (med kirurgi) är inte känd, men det har ofta föreslagits från 3–4 veckors ålder för att kunna förkorta tid i respirator (140). Profylaktisk stängning, där barnet inte är påverkat av sin ductus, rekommenderas inte (131, 141) och det har rapporterats en ökad incidens av BPD trots, i vissa studier, minskad tid i respirator efter kirurgi, (131, 142, 143) och kirurgisk slutning (inom 2 veckors ålder) har kopplats till sämre utfall på både kort och lång sikt. (134, 136, 139, 142, 144-147) .

Genomgående i historiska kohortstudier, har individuella center haft sin egen regim för instrumentell ductuslutning (hittills med kirurgi), både vad gäller kriterier och tidpunkt (148). De senaste åren har antalet barn som tas till PDA kirurgi minskat betydligt i Sverige (81, 149) och internationellt (124). Största utmaningen i dag är att försöka förutspå vilka barn som kan gagnas och vid vilken tidpunkt. I några kohortstudier har ekokardiografiska parametrar använts före och efter ingrepp (kirurgisk/kateterledd slutning) med mätning av LVIDd och avancerade hjärtfunktionsmätningar med förbättrade parametrar efter slutning (150, 151).

I ett svenskt material, där klassiska ekomarkörer använts, var ductus diameter med lågt maximal flödes hastighet samt utebliven minskning/stängning av ductus diameter till följd av farmakologisk behandling inom första levnadsveckan associerat till framtida behov av kirurgisk slutning (143) .

- Kateterledd slutning

De senaste åren har kateterledd slutning av PDA utvecklats. Det verkar vara en säker metod med få komplikationer hos team med vana av proceduren (138), och ett effektivt alternativ till kirurgisk PDA

slutning hos underburna med en vikt > 700 g (126, 132, 152, 153). Efter kateterburen slutning med Amplatzer piccolo occluder har man dock rapporterat risk för embolisering av device till lungartär eller aorta, migration av device eller protrusion av device in i aorta alternativt lungartär, tricuspidalisinsufficiens, kardiovaskulär skada samt kontrastinducerad njurskada(138). Även efter kateterledd slutning föreligger risk för PLCS, men har rapporterats i lägre omfattning jämfört med vid kirurgi (153-155) och antyts presentera en annan bild med framförallt systemisk hypertension och ökat behov av syrgas (156) Relevanta randomiserade studier som jämför kirurgi via thorakotomi med kateterledd slutning av PDA saknas, liksom jämförelser mot ingen intervention och evidensen för perkutan intervention baseras främst på kohortstudier i nuläget(157).

Diskussion (befintliga studiers svagheter och utmaningar)

Trots att ett mycket stort antal ductusstudier under fyra decennier undersökt möjliga associationer till morbiditet, ekokardiografiska markörer och behandlingsregimer, saknas evidens och konsensus för handläggningen av PDA vid prematuritet. Samtidigt har neonatologin gjort framsteg som revolutionerat vården, t ex upptäckten och etablerandet av surfactantbehandling vid RDS, vilket försvårat tolkningen av PDA relaterade meta-analyser där både äldre och nya studier ingår. Många studier är dessutom små och skiljer sig åt avseende inklusionskriterier, studiepopulation, diagnostik, val av behandlingstidpunkt och intervention.

De olika valen av tidpunkt för diagnostik och intervention i klinik och studier har varit avhängigt vilka komplikationer och utfall man önskat påverka. Ju senare diagnostik och behandling sker, desto mindre möjlighet finns att påverka de mycket tidiga eller tidiga utfallsmåtten IVH och lungblödning, vilka vanligtvis uppstår under den första levnadsveckan. Samtidigt minskar risken för "onödig överbehandling" av barnen med tidig spontanslutning av ductus. Andra utfallsmått som ofta studerats är NEC, hjärtsvikt, BPD, ROP och neurologisk utveckling vilka uppstår vid en något senare tidpunkt (NEC, hjärtsvikt), eller ännu senare (BPD, neurologisk utvecklingsavvikelse). Man skulle dock kunna argumentera för att dessa utfall ändå skulle kunna förebyggas (vid förmodad kausalitet) även vid senare behandlingstidpunkt.

Den springande punkten är dock att orsakssamband inte säkert kunnat visas i någon av befintliga större RCT studier, inte heller i de senaste (Beneductus och Baby Oscar), för något av dessa utfallsmått och PDA, trots plausibla fysiologiska mekanismer. Nyare forskning ger stöd för aktiv expektans som ett rimligt behandlingsalternativ hos extremt prematurfödda barn (87, 88, 158), men tolkning bör även fortsatt ske med försiktighet. Även de senaste RCT:erna har erhållit kritik avseende metodologi, studieupplägg och resultatens generaliserbarhet. Det råder också stor heterogenitet i litteraturen gällande definitionen av hsPDA och behandlingsregimer (159) samt inkluderad population.

Huvudkritiken som ofta framförts mot PDA-studier är:

- Oenighet kring definitionen av hsPDA
- Avsaknad av verktyg för att urskilja de barn som inte kommer att sluta sin ductus spontant inom rimlig tid, och därför riskerar framtida komplikationer

- Otillräckligt detaljerad PDA diagnostik i studieprotokollet, med följden att även barn med mycket liten ductus utan hemodynamisk signifikans inkluderats (framförallt i äldre studier)
- Avsaknad av utvärdering av behandlingseffekt och avsaknad av metod för att skilja farmakologisk effekt från spontan slutning
- Få inkluderade extremt prematurfödda barn i v 22–26 (BeNeDuctusstudien exkluderade t ex v 22-23) samtidigt som denna grupp sämst tolererar en PDA-shunt, har minst chans till spontanslutning och sannolikt sämre farmakologisk respons
- Tillåten open-label "rescue" behandling i kontrollarmen av RCT studier (30% open-label ibuprofen i Baby-Oscar-studien) och därmed saknas ofta "äka" kontrollgrupp, där ingen off-label förskrivning eller senare kirurgisk/perkutan PDA behandling alls tillåts
- Annan PDA-modulerande farmakologisk behandling på annan indikation t ex paracetamol som smärtstillande, hydrokortison i samband med sepsis, BPD etc (i BeNeductus studien erhöll 25% av barnen i kontrollarmen paracetamol)

Dessutom

- Finns endast begränsad evidens för eventuella fördelar med att upprepa farmakologisk behandling eller inleda farmakologisk behandling efter 14 dagars ålder även om många center praktiserar detta inför ett instrumentellt ingrepp
- Studier kring vätskerestriktion och diuretikabehandling i PDA-behandlingssyfte saknas

Dessa skevheter har uppmärksamats i respektive studier och subgruppsanalyser har utförts, men även dessa har begränsningar:

I en subgruppsanalys av den mindre RCT-studien "PDA RCT trial" med riktad mycket tidig farmakologisk behandling med ibuprofen (24-48 timmar) sågs en minskning av BPD i den behandlade gruppen om farmakologisk behandling hade haft effekt på stängningen (121).

I en uppföljningsstudie av "PDA Tolerate", granskades 137 barn som inte genomgått randomisering till studien utan exkluderats, då det medicinska teamet bedömt dem "för sjuka" och i behov av ductusslutande behandling, trots att de egentligen uppfyllde inklusionskriterierna. Dessa "exkluderade" barn som behandlades tidigare än studiebarnen (inom de första sex dagarna) hade en markant lägre risk för BPD och/eller död trots att de föddes vid en lägre gestationsålder och hade en mer uttalad initial respiratorisk sjuklighet (122).

Utvärdering av utfall efter PDA-kirurgi har på samma sätt svårigheter i studieupplägg. Studier av långtidsutfallen efter PDA-kirurgi präglas av risken för "confounding by indication" och oftast har enbart risken med själva kirurgen mätts och inte riskerna med en betydande PDA-shunt (160). Även om kriterier för instrumentell stängning i RCT:er och poängssystem genomgående utgörs av bedömningen att barnet har en volymsbelastande PDA som orsakar kardiorespiratorisk svikt (oftast i respirator eller upprepade misslyckade extubationsförsök), varierar kriterier och tidpunkten för intervention mellan studier och center (87, 88, 120, 161).

Under det senaste decenniet har antalet barn som genomgått kirurgisk slutning pga PDA minskat över hela världen (79, 124, 162), de flesta centra opererar enbart de allra sjukaste respiratorberoende barnen och allt fler centra övergår till kateterledd slutning av PDA.

De flesta centra utgår idag från en multidisciplinär helhetsbedömning med neonatolog, barnkardiolog, barnkardiologisk interventionist och barnthoraxkirurg, genom sammanvägning av kliniska tecken och ekokardiografiska markörer vilka vägs mot riskerna med en eventuell transport till center där ingreppet kan ske.

En viktig del i att förbättra utfallet efter kirurgisk eller kateterledd slutning är att diagnostisera och hantera PLCS, ett tillstånd karakteriserat av hemodynamisk instabilitet med hypotension och behov av inotropiskt stöd samt ökat respiratoriskt stöd (163) (se bilaga).

Vid centra med stor vana verkar kateterledd slutning ge lägre mortalitet och färre komplikationer jämfört med kirurgisk slutning och tendens till ett mer okomplicerat postoperativt förlopp genom mindre PLCS och kortare återhämtningstid (153, 154). Dock måste påpekas att komplikationerna vid kateterledd slutning, om än sällsynta, kan vara mycket allvarliga. Kateterledd slutning utvecklas nu och relevanta studier pågår där metoden evalueras.

Rekommendationer

Bedömning av PDA hemodynamiska signifikans

- Bedömning av ductus hemodynamiska signifikans skall ske genom ekokardiografi med hänsyn tagen till barnets gestationsålder, biologiska ålder, omställningsfas (pulmonell resistans) samt kliniska bild
- Ekokardiografi bör utföras vid 4-7 dagars ålder hos barn födda <27+0 v, och hos alla barn med cirkulatorisk påverkan/symtom förenliga med shuntvitium, oavsett val av strategi för handläggning av eventuell PDA
- Fullständig ekokardiografi för kartläggning av hjärtats anatomi och uteslutande av ductusberoende hjärtfel skall alltid föregå åtgärder i ductuslutande syfte
- Ekokardiografisk bedömning skall ske genom bestämning av PDA-diameter och shuntriktning, beskrivning av flödesprofil, samt bedömning av tecken till pulmonell övercirkulation och systemisk hypoperfusion
- Upprepade ekokardiografiska bedömningar av hemodynamiken över tid uppmuntras, t ex med 1-2 veckors mellanrum, med ledning av den kliniska bilden och tidigare undersökningar.
- Viktigast är att utvärdera barnets klinik för att avgöra PDA hemodynamiska signifikans. Men lungröntgen eller lungultraljud kan vara bra komplement.
- Provtagning för biomarkörer, såsom NT-proBNP, i syfte att bedöma PDA hemodynamiska signifikans rekommenderas inte i nuläget. Biomarkörer som NT-proBNP kan inte skilja på belastning pga PDA från andra tillstånd ledande till ökade förmakstryck som pulmonell hypertension eller ASD, men kan möjligen användas för att följa en känd belastning över tid
- Rutinanvändning av befintliga poängsystem för riskgradering av barn med hsPDA rekommenderas inte i nuläget, utan resultat från ytterligare valideringsstudier behöver inväntas

Handläggning av hsPDA under neonatalperioden

Understödjande behandling

- Understödjande behandling ska erbjudas alla barn med hsPDA oavsett val av handläggning av själva ductusen
- Vid hsPDA kan ökad PEEP övervägas i syfte att minska PDA-shunt och därav pulmonell övercirkulation och lungödem
- Lägre målsaturation i syfte att minska PDA-shunt rekommenderas inte
- Vid hsPDA med lungödem/svikt kan vätskerestriktion övervägas, särskilt vid behov av parenteral vätsketillförsel, så länge barnets nutritionsbehov tillgodoses
- Vätskerestriktion < (120) - 130 ml/kg/dygn rekommenderas inte
- Vid känd hsPDA behöver risken för svikt vid övervätskning, särskilt vätskebolusar, beaktas. Den kliniska bilden vid hjärtsvikt sekundär till hsPDA kan likna den vid sepsis och vätskebolusar kan leda till cirkulatorisk kollaps. Ekokardiografisk undersökning före volymexpansiv behandling rekommenderas vid tveksamhet.
- Diuretika rekommenderas vid akut lungödem sekundärt till ductusrelaterad pulmonell övercirkulation/hjärtsvikt samt vid försök till optimering inför extubation
- Det finns ingen konsensus kring val av diuretikapreparat men durationen av diuretikabehandling bör vara så kort som möjligt.
- Beakta eventuella elektrolytrubbningar vid diuretikabehandling och substituera vid behov. Beakta risken för nefrokalcinos och osteopeni vid långvarig diuretikabehandling
- Blodtransfusion för att optimera hematokrit i syfte att minska PDA-shunt rekommenderas inte

Aktiv exspektans

- Aktiv exspektans rekommenderas till barn födda i $\geq 27+0$ v
- Hos prematurfödda barn < 27+0 v som har kliniska och/eller ekokardiografiska tecken till hsPDA, rekommenderas en individualiserad och mer aktiv approach där fortsatt aktiv exspektans kan övervägas
- Vid aktiv exspektans ska kliniken följas noggrant och kompletteras med ekokardiografiska undersökningar vid behov
- Vid utebliven spontanslutning av PDA och klinisk bild/ekokardiografiska fynd förenliga med hsPDA ska understödjande behandling erbjudas och utvärderas, varefter ställning tas till instrumentell slutning av PDA

Farmakologisk behandling i ductusslutande syfte

- Profylaktisk farmakologisk behandling utan föregående ekokardiografi rekommenderas inte

- Hos prematurfödda barn < 27+0 v som har kliniska och/eller ekokardiografiska tecken till hsPDA, rekommenderas en individualiserad och mer aktiv approach där farmakologisk behandling i ductusslutande syfte kan övervägas
- Utifrån bättre biverkningsprofil, rekommenderas paracetamol i dos 15 mg/kg x 4 i.v. i 3-7 dagar, som förstahandsval till prematurfödda barn < 27+0 v med hsPDA och ibuprofen i.v. i 3 dagar (dag 1: 10 mg/kg x 1, dag 2: 5 mg/kg x 1, dag 3: 5 mg/kg x 1) som andrahandsval. Behandling med indometacin rekommenderas inte.
- Om barnet bedöms tolerera per oral administrering, rekommenderas detta i första hand.
- Upprepad behandling (ibuprofen) och sen start av behandling (> 2 v ålder med paracetamol oftast som rescue inför instrumentell slutning) praktiseras, men evidensen är svag/begränsad i högriskpopulationen födda < 25 v.

Instrumentell slutning av PDA

- Det finns inga exakta kliniska eller ekokardiografiska kriterier för instrumentell slutning (kirurgiskt eller kateterledd), men inkluderar svår respiratorisk svikt tillsammans med hjärtsvikt som anses bero på shuntflödet och som inte svarat på andra åtgärder
- Instrumentell slutning av PDA behöver inte alltid föregås av farmakologisk behandling beroende på barnets gestationsålder, biologiska ålder och de hemodynamiska förhållandena. Evidens är bristfällig vad gäller fördelar med föregående farmakologisk behandling före instrumentell stängning, men en högriskgrupp kan ha nytta av det.
- Kateterledd slutning av PDA är ett behandlingsalternativ till kirurgisk slutning, även vid vikt <1500g, men kräver särskild erfarenhet och kompetens vid det center som utför ingreppet
- Optimal tidpunkt för ingreppet är inte känd men profylaktisk stängning eller tidig instrumentell stängning inom 2-(3) veckors ålder har hittills inte visat sig vara fördelaktig. Instrumentell slutning före fyra veckors ålder är ovanlig, men diskussion och planering kan inledas tidigare. Eftersom påverkan på neurologisk utveckling efter PDA kirurgi inte kan uteslutas måste barnets tillstånd optimeras liksom operationsförhållanden före, under och efter ingreppet
- Man bör efter ett instrumentellt ingrepp screena för postligeringsyndrom, eftersom behandling av detta förbättrar utfallet efter kirurgisk slutning av PDA. Gällande risk och incidens av postligeringsyndrom efter kateterledd slutning, jämfört med kirurgi, finns indikationer på att det är mer sällsynt men evidens, och särskilt för de lägsta viktklasserna, är fortfarande begränsad.

Förkortningsförteckning

2D	tvådimensionell
A3Ch	apikal trekammarvy (apical 3 chamber)
A4Ch	apikal fyrkammarvy (apical 4 chamber)
A5Ch	apikal femkammarvy (apical 5 chamber)
ACTH	adrenokortikotropt hormon
AO	aorta sinus diameter
ASD	förmaksseptumdefekt (atrial septal defect)
AV-klaffar	atrioventrikulära klaffar (mitralis + tricuspidalis)
BPD	bronkopulmonell dysplasi
BT	blodtryck
COX	cyclo oxygenase
CO	hjärtminutvolym (cardiac output)
CPAP	kontinuerligt positivt luftvägstryck (continuous positive airway pressure)
CSA	tvärsnittsarea (cross sectional area)
CW	kontinuerlig Doppler (continuous wave doppler)
DA	ductus arteriosus
Dao	aorta descendens (descending aorta)
dPAP	diastoliskt lungartärtryck (diastolic pulmonary arterial pressure)
EKO	ekokardiografi
GV	graviditetsvecka
GÅ	gestationsålder

hsPDA	hemodynamiskt signifikant persisterande ductus arteriosus
HF	hjärtfrekvens
i.v.	intravenöst
IVH	intraventrikulär blödning (intra ventricular haemorrhage)
IVRT	isovolumetrisk relaxationstid (isovolumic relaxation time)
LA	vänster förmak (left atrium)
LA:Ao kvot	kvoten mellan vänster förmaks- och aortadiameter
LPA	vänster lungartärgren (left pulmonary artery)
LV	vänster kammare (left ventricle)
LVIDd	vänsterkammarens inre diameter i slutdiastole (left ventricular internaldiameter in diastole)
LVO	vänsterkammar output (left ventricular output)
LVOT	vänsterkammarens utflödestrakt (left ventricular outflow tract)
MCA	arteria cerebri media (middle cerebral artery)
mPAP	medel lungartärtryck (mean pulmonary arterial pressure)
NAPQI	<i>N</i> -acetyl- <i>p</i> -benzoquinone imine
NEC	nekrotiserande enterokolit (necrotizing entero colitis)
NSAID	icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (non steroidal anti-inflammatory drugs)
NTproBNP	N-terminal prohormone for Brain Natriuertic Peptide
PDA	persisterande ductus arteriosus
PDA:LPA kvot	kvoten mellan ductusdiameter och vänster lungartärgrensdiameter
PEEP	positive end expiratory pressure
PFO	persisterande foramen ovale
PG (E, E1, E2)	prostaglandin (E, E1, E2)

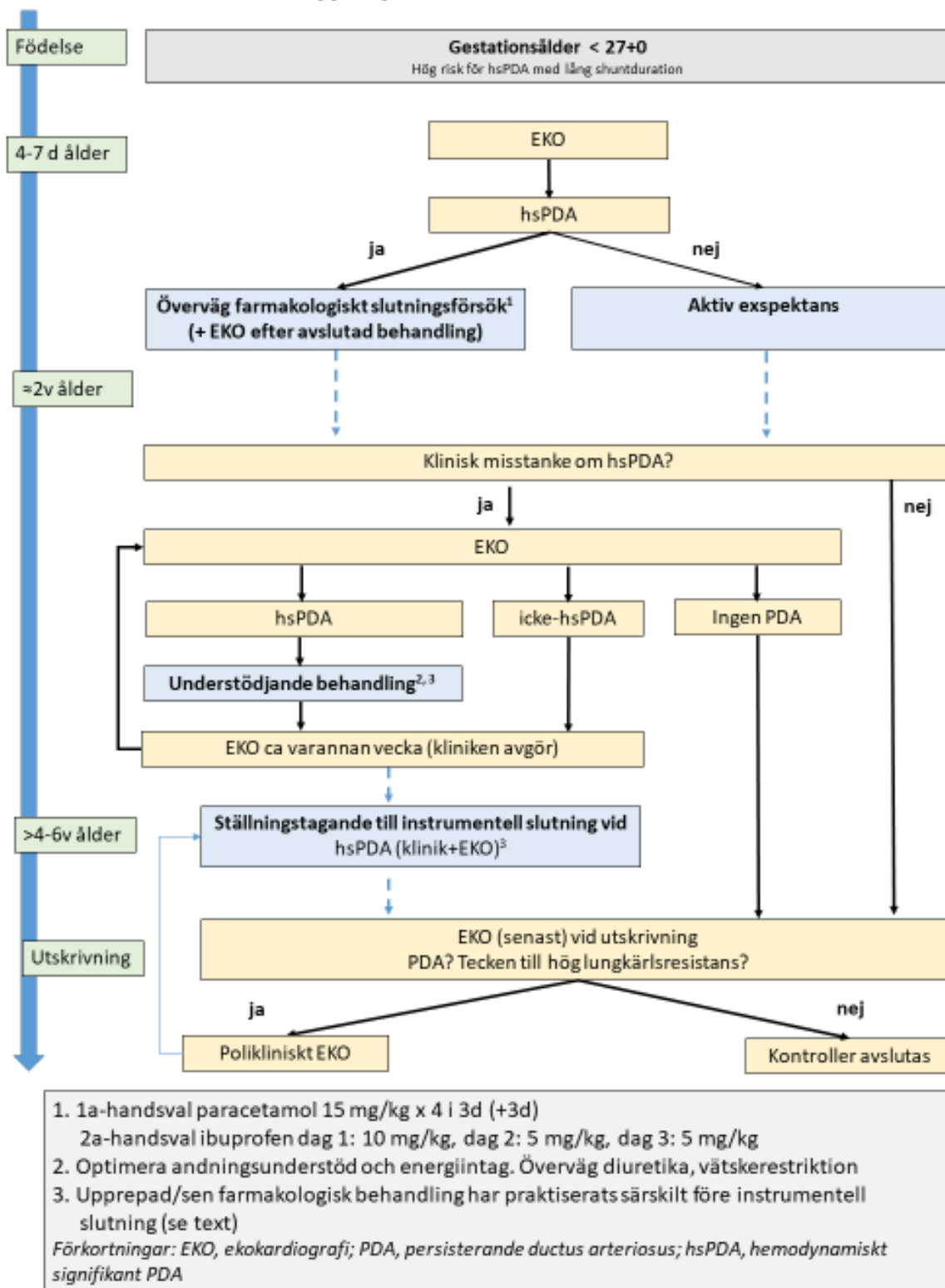
PH	pulmonell hypertension
PI	pulmonalisinsufficiens
PLAX	parasternal långaxel vy (parasternal long axis)
PLCS	post ductusligeringssyndrom (post ligation cardiac syndrome)
p.o	per oralt
PPHN	peristerande pulmonell hypertension
PSAX	parasternal kortaxel vy (parasternal short axis view)
PVL	periventrikulär leukomalaci
PVR	pulmonell vaskulär resistans
PW	pulsad Doppler (pulse wave doppler)
Qp	flödet genom lungkärlbädden
Qp:Qs	kvoten mellan flödet genom lungkärlbädden och den systemiska kärlbädden
Qs	flödet genom den systemiska kärlbädden
RA	höger förmak (right atrium)
RCT	randomiserad kontrollerad studie (randomized controlled trial)
RDS	respiratory distress syndrome
RI	resistansindex
ROP	prematuritets retinopati (retinopathy of prematurity)
RPA	höger lungartärgren (right pulmonary artery)
RVOT	högerkammarens utflödestrakt (right ventricular outflow tract)
SC	subkostal vy (subcostal view)
SD	standard deviation
SV	slagvolym (stroke volume)
SVR	systemvaskulär resistans

TDI	vävnadsDoppler (tissue Doppler imaging)
TI	trikuspidalisinsufficiens
TnT	troponin T
Vmax	maximal flödes hastighet (velocity maximum)
VSD	ventrikelseptumdefekt
VTI	velocity time integral

Bilagor

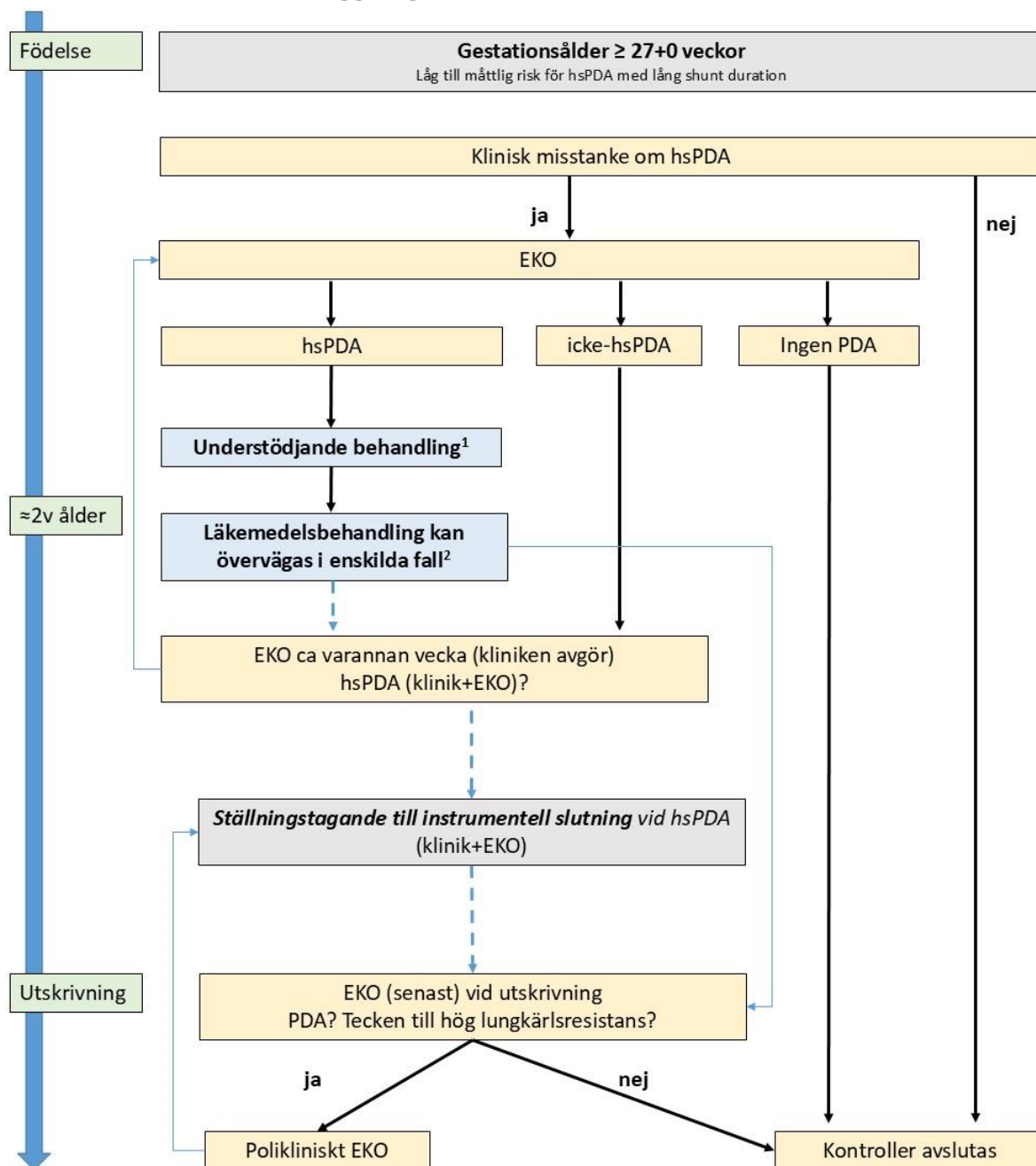
Bilaga 1:

Flödesschema över handläggning av PDA vid födelse < 27+0 veckor



Bilaga 2:

Flödesschema över handläggning av PDA vid födelse $\geq 27+0$ veckor



1. Optimera andningsunderstöd och energiintag. Överväg diuretika, vätskerestriktion
2. Läkemedelsbehandling kan övervägas (se text), men spontan stängningsfrekvens är hög i gestationsåldersgrupp $\geq 27v$

Förkortningar: EKO, ekokardiografi; PDA, persisterande ductus arteriosus; hsPDA, hemodynamiskt signifikant PDA

Bilaga 3:

Ekokardiografiska projektioner och variabler

Apikal 4-kammarvy (A4Ch)

Den apikala 4-kammarbilden ger ett första intryck av hjärtrummens storleksförhållande till varandra samt ventrikelseptums position. AV-klaffarnas inflödesprofil (E- resp A-våg) och inbördes relation (E:A-kvot) påverkas av kamrarnas diastoliska funktion (relaxationsfas) med en lägre E-våg och E:A-kvot vid diastolisk dysfunktion. Hastigheten (Vmax) för E- respektive A-våg mäts med pulsad Doppler (PW). Klaffläckage i AV-klaffarna dokumenteras i form av storlek (mild, måttlig, grav) och hastighet/tryckgradient (Vmax/mmHg), mäts med PW/CW och följs över tid. En hög tryckgradient över en tricuspidalisinsufficiens (TI) indikerar (vid avsaknad av hö-sidig utflödesobstruktion) en kvarstående hög PVR vilket är att förvänta initialt, men patologiskt i ett senare skede. Tillkomst av en mitralisinsufficiens kan indikera en progredierande vänsterkammardilatation till följd av en hsPDA. Högerkamarutflödet mäts med PW både före (RVOT) och efter pulmonalis klaffen (profil, hastighet, ev utflödesobstruktion?). PDA-flödet kan ofta detekteras med färgDoppler (CD) redan i denna bild om det når ned till pulmonalklaffen och går vä->hö. LV utflödes hastighet, före (LVOT= left ventricular outflow tract) och efter aortaklaffen, kan beräknas härifrån eller från Ap3Ch/5Ch vy, se nedan. Lungvensinflödet (via D-vågen) mäts enklast med PW och CW i den övre högra lungvenen.

Apikal 3-kammar/5-kammarvy (A3Ch/5Ch):

Med utgångspunkt i den Ap4ch vyn roteras proben motsols ca 90 grader, varpå LVOT och aortautflödet ses. Hos nyfödda ser man ofta fortfarande höger förmak och kammare, varför vyn då snarast kan betraktas som en 5-kammar vy, där LVOT utgör den 3:e eller 5:e kammaren respektive.

LVOT-VTI (Left Ventricular Outflow Tract Velocity Time Integral) och beräkning av LVO (Left Ventricular Output)

LVOTvti erhålls med pulsad doppler (PW) strax under aortaklaffplan med vinkelfel <20grader. Arean (CSA) = $\pi \times (\text{aortadiametern}/2)^2$. Slagvolymen (SV) = CSA x LVOTvti. Left ventricular output (LVO)= SV x hjärtfrekvensen (HF). Vid stora shuntflöden över PDA kommer vänster kammare behöva hantera en större slagvolym. Då aortaklaffarean kan anses vara konstant även under relativt långa tidsintervaller under nyföddhetsperioden, kan man välja att seriellt följa LVOTvti istället för att beräkna LVO. På detta sätt undviker man beräkningsfelet som utgår från mätning och kvadrering av aortaannulus.

- LVO >300ml/kg/min kan anses vara förhöjd (164, 165).

IVRT (Isovolumetrisk relaxationstid)

IVRT kan antingen mätas med PW som placeras i vänsterkammare mellan mitralis- och aortaklaffen några centimeter nedom klaffplanen, så att både in och utflöde fångas, alternativt används vävnads

doppler (TDI) med PW placerad i mediala mitralisannulus (septalt). IVRT utgör tiden mellan aortaklaffens stängning och mitralisklaffens öppning. Vid nedsatt diastolisk funktion, vilket föreligger hos det prematura barnet på grund av omoget myokard, kommer det ta längre tid för kammaren att relaxera tillräckligt för att skapa tryckskillnaden som öppnar mitralisklaffen och blir således förlängd. Vid stor shunt över PDA kommer vänster förmakstryck att öka och därmed tidigarelägga mitralisklaffens öppnande och därmed förkorta IVRT.

IVRT <35 ms hos ett prematurfött barn är att betrakta som kort (166)

Parasternal långaxelvy (PLAX)

I PLAX kan man ofta se tecken på vänstersidig förmaksförstoring redan vid en första anblick. Vä förmaksdiameter (LA) mäts med M-mode och relateras till aortarotens diameter (Ao) för beräkning av LA:Ao-kvoten, vilken normalt oftast är <1,4. LV end-diastoliska innerdiameter (LVIDd) kan mätas i M-mode eller 2D PLAX, (men numera rekommenderas mätning i PSAX) och z-score beräknas. I PLAX fångas lättast en eventuell mitralisinsufficiens. Vid senare bedömning är vänsterkammarsförstoring (> 2 SD) och tillkomst av mitralisinsufficiens viktiga tecken på stor volymshunt. Observera dock att en LV förstoring kan kvarstå en tid även efter att shuntvolymerna minskat.

Parasternal kortaxelvy (PSAX = parasternal short axis)

Med utgångspunkt i PLAX roteras proben ca 90 grader medsols, med aortaklaffen i centrum och pulmonalisutflödet till vänster i bild. Ibland behöver proben även vinklas något anteriort för att båda pulmonalislagerarna skall framträda. Titta efter eventuell turbulens i pulmonalis huvudstam, ductusinflöde och klaffläckage över pulmonalisklaffen. Notera eventuellt klaffläckage över tricuspidalisklaffen och mät hastigheten/tryckgradienten med CW. Notera eventuellt läckage över förmaksseptum och i aortaklaffen.

I höjd med papillarmusklerna kan vänster kammars diameter mätas med M-mode eller 2D i diastole respektive systole (LVIDd, LVIDs). Det kan vara lättare att få en rak vinkel i denna vy. Vyn är också viktig vid bedömning av tryckförhållandet mellan vänster och höger kammare genom bedömning av septumställningen och vänsterkammarens form.

- *Som referensmaterial för LVIDd i PSAX rekommenderas Choudry, 2017 (37) eller Lopez, 2017 (36), tidigare användes oftast Pettersen, 2008 (35).*

PI (pulmonalisinsufficiens)

PW gate placeras strax inferior om pulmonalisklaffen i RVOT, där insufficiensen framträder som tydligast. Utifrån pulmonalisinsufficiensen kan trycket i lungkretsloppet skattas. Det *diastoliska* trycket (dPAP=diastolic pulmonary arterial pressure) beräknas utifrån Vmax i end-diastole $P_i^2 \times 4$ (+skattat RA tryck). Lungartärens *medeltryck* (mPAP) beräknas genom $P_i v\text{-max}^2 \times 4$ (+skattat RA tryck)

Diastoliskt framåtlöde i lungartärgrenar

Lungartärgrenarnas Dopplerprofiler och hastigheter mäts med PW med gate placerad i hö respektive vä lungartärgren, väl nedom bifurkationen. Vid avsaknad av aorto-pulmonell shunt (tex PDA) föreligger endast ett pulsastilt systoliskt framåtlöde i lungartärgrenarna, där *systoliskt* V-max > 2 m/s är att betrakta som förhöjd och bör föranleda kardiologkonsultbedömning av eventuell stenosis. Ett *diastoliskt* framåtlöde betyder att en shunt föreligger och tilltagande diastolisk V-max är ett uttryck för ökade shuntvolym.

- *Diastoliskt V-max > 0,3m/s är signifikant och > 0,5m/s är att betrakta som än mer betydande shunt i lungartärgrenar (167) .*

Kortaxel (SAX) hög vänstersidig parasternal ductusvy

Ductusdiameteren mäts där den är som smalast, i den pulmonella änden, men är ett osäkert mått med hög interobserver variabilitet (168). Med färgDoppler och PW/CW kan ductus flödes hastighet, riktning och utbredning (storlek) bedömas. En låg tryckgradient vä-hö eller bidirektionellt flöde över PDA är att förvänta postpartalt pga hög PVR. Ductus diameter bedöms vara liten om $\leq 1,4$ mm vid prematuritet (169) .

Flödesprofilen är relaterad till ductusstorleken och tryckgradienten (170) och kan delas in i "closing type" (differens v-max:v-min <2m/s), "pulsatile" (differens v-max:v-min >2m/s), "growing" (right-left <30%), "right-left" (right-left >30%) (171). PDA diameter <1,5mm är ofta restriktiv och sällan associerad med andra markörer för stor shuntvolym (169)

Suprasternal (Aorta): Aodesc v-max, (CW, PW)

Med proben placerad i jugulum eller under höger/vänster clavicel, med notchen åt barnets vänster och svansen mot hakan (ofta kan det hjälpa med en hand mellan barnets skulderblad för att lyfta upp thorax något) visualiseras arcus och dess tre avgångar i sin helhet. En kontinuerlig doppler (CW) placeras över aorta descendens, där V-max skall vara väl under 2m/s. Höga hastigheter skall inge misstanke om coarctation och barnkardiolog konsulteras. PW placeras med gaten nedom ductus.

Diastolisk flödesreversering i aorta descendens korrelerar väl med stor PDA-shuntvolym (164, 172, 173).

- *Barnkardiolog ska alltid konsulteras vid misstanke om coarctation!*

Subcostal vy (SC)

Med 2D och PW mäts storlek, flödesriktning och hastighet i en eventuell förmakskommunikation (ASD/PFO). Hypotesen att en förmaksshunt påverkar PDA-shunten förkastades i en studie av 100 barn födda v 25-26 som ej fann signifikant skillnad vid ASD >2 mm jämfört med <2mm (66). Med PW bedöms dessutom hastigheter och ev flödesreversering i aorta descendens, arteria coeliaca, arteria mesenterica superior, se nedan.

Påverkan på målorgan

Hjärna:

Med proben placerad sagittalt över barnets fontanell visualiseras arteria cerebri anterior/arteria pericallosa med färgdoppler (CD). En pulsad doppler (PW) läggs med gaten placerad i kärlet. Mät resistensindex (RI) och notera diastoliskt flöde som normalt är framåt.

- *Diastolisk flödesreversering är patologisk och indikerar en signifikant PDA-shunt med steal-fenomen.*

Tarmar:

Med proben sagittalt över buken i central subcostal position, visualiseras bukaorta och dess två avgångar truncus coeliacus och arteria mesenterica superior med CD. Placera en pulsad doppler (PW) med gaten över respektive kärl, mät RI. Normalt föreligger diastoliskt framåtflöde i kärlen.

- *Diastolisk flödesreversering är patologisk och indikerar en signifikant PDA-shunt med steal-fenomen (34).*

Bilaga 4: Behandling av Post Ligation Cardiac Syndrome

Kardiorespiratorisk instabilitet uppträder vanligtvis 6-12 timmar efter ductusligering som följd av en oförmåga att hantera de hastigt uppkomna cirkulatoriska förändringarna som ingreppet innebär. Ductuslutning innebär en ökad vänsterkammarebelastning genom ökad afterload (ingen avlastning genom "run-off" till lungkretsloppet), samt minskad LV preload (minskat återflöde till vänster förmak när övercirkulationen till lungorna upphör), vilket kan leda till minskad cardiac output och hypotension (174). Dysfunktion av vänster kammare kan resultera i vänster förmakshypertension och sekundärt till detta, pulmonellt ödem som orsakar försämrad syresättning och ventilation. Sänkt kortisolproduktion och oförmåga att svara på postoperativ stress kan även föreligga som bidragande orsak till postoperativ instabilitet.

Preoperativt bör s-kortisol bedömas (med eller utan ACTH belastning). Överväg stressdos hydrokortison hos de som redan står på kortison preoperativt och till de som har påverkad kortisolproduktion preoperativt.

Undvik aggressiv vätskerestriktion och vattendrivande behandling direkt före operation (preoperativt) för att undvika intravaskulär volymspåverkan (62). Optimera lungstatus preoperativt.

Ductusberoende vitium måste alltid uteslutas inför instrumentell slutning!

	Fysiologi	Utredning/övervak	Åtgärd/beh
Tid efter op			
0-2 h	Minskad pulmonell hypercirkulation och ökad lungcompliance Minskad LV preload, temporärt förbättrad LVO (CO)	Rtg pulm: - Pneumothorax? - Hyperinflation? EKO: - Hypovolemi? - LV funktion/CO?	Vid hypovolemi och tendens till låg CO: - NaCl 9 mg/ml, 10 ml/kg iv på en timme - Milrinon iv (enl PM)
2-4 h	Risk för inadekvat adrenal respons och påföljande hypotension	Noggrann BT- övervakning	Syst eller diast BT < 3SD: - Hydrocortison iv. Främst syst BT-sänkning: - Dobutamin iv. Främst diast BT-sänkning: - NaCl 9 mg/ml, 10 ml/kg iv på en timme
4-12 h	Ökad LV-belastning pga ökat afterload Minskad lungcompliance pga lungödem sekundärt till pulmonell venös hypertension	Noggrann BT- övervakning Upprepa EKO v.b.	Syst eller diast BT < 3SD: - Hydrocortison iv Främst syst BT-sänkning: - Dobutamin iv Systo-diast BT-sänkning: - 1. adrenalin iv - 2. hydrocortison iv Ventilationssvikt/oxygeneringsproblem: - Öka MAP - Milrinon (vid normalt/högt BT) - Furosemid iv (vid normalt/högt BT)

[Fritt efter Weisz DE, Giesinger RE. Surgical management of a patent ductus arteriosus: Is this still an option? Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2018;23(4):255-66.]

Bilaga 5:

Referenslista

1. Gaffar S, Siassi B, Cayabyab R, Ebrahimi M, Barton L, Uzunyan M, et al. Outcomes of patent foramen ovale greater than 3 mm at birth in extremely low birthweight infants. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):293.
2. de Klerk JCA, Engbers AGJ, van Beek F, Flint RB, Reiss IKM, Voller S, et al. Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2020;8:541.
3. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, et al. Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g. *Pediatrics*. 2017;140(2).
4. Sung SI, Chang YS, Kim J, Choi JH, Ahn SY, Park WS. Natural evolution of ductus arteriosus with noninterventional conservative management in extremely preterm infants born at 23-28 weeks of gestation. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212256.
5. Bokenkamp R, DeRuiter MC, van Munsteren C, Gittenberger-de Groot AC. Insights into the pathogenesis and genetic background of patency of the ductus arteriosus. *Neonatology*. 2010;98(1):6-17.
6. Heymann MA, Rudolph AM. Control of the ductus arteriosus. *Physiol Rev*. 1975;55(1):62-78.
7. Coceani F, Olley PM, Bodach E. Lamb ductus arteriosus: effect of prostaglandin synthesis inhibitors on the muscle tone and the response to prostaglandin E₂. *Prostaglandins*. 1975;9(2):299-308.
8. Hundscheid T, van den Broek M, van der Lee R, de Boode WP. Understanding the pathobiology in patent ductus arteriosus in prematurity-beyond prostaglandins and oxygen. *Pediatr Res*. 2019;86(1):28-38.
9. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem*. 2000;69:145-82.
10. Hallman M, Treluyer JM, Aikio O, Roze JC. Early closure mechanisms of the ductus arteriosus in immature infants. *Acta Paediatr*. 2021;110(7):1995-2007.
11. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr*. 2000;137(1):68-72.
12. Stefano JL, Abbasi S, Pearlman SA, Spear ML, Esterly KL, Bhutani VK. Closure of the ductus arteriosus with indomethacin in ventilated neonates with respiratory distress syndrome. Effects of pulmonary compliance and ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(2):236-9.
13. Matsuda M, Anderson-Morris J, Raj JU. Microvascular pressures in isolated perfused immature lamb lungs: effects of flow rate, left atrial pressure and surfactant therapy. *Biol Neonate*. 1996;70(6):349-58.
14. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2):F99-F104.
15. Siassi B, Emmanouilides GC, Cleveland RJ, Hirose F. Patent ductus arteriosus complicating prolonged assisted ventilation in respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1969;74(1):11-9.
16. Schena F, Francescato G, Cappelleri A, Picciolli I, Mayer A, Mosca F, et al. Association between Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2015;166(6):1488-92.
17. Mirza H, Garcia J, McKinley G, Hubbard L, Sensing W, Schneider J, et al. Duration of significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *Journal of Perinatology*. 2019;39(12):1648-55.
18. Clyman RI, Hills NK, Liebowitz M, John S. 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. *American Journal of Perinatology*. 2019;37(02):216-23.

19. Clyman RI, Hills NK, Cambonie G, Debillon T, Ligi I, Gascoin G, et al. Patent ductus arteriosus, tracheal ventilation, and the risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2022;91(3):652-8.
20. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;75(3):F183-6.
21. Dykes FD, Lazzara A, Ahmann P, Blumenstein B, Schwartz J, Brann AW. Intraventricular hemorrhage: a prospective evaluation of etiopathogenesis. *Pediatrics*. 1980;66(1):42-9.
22. Nowicki P. Intestinal ischemia and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1990;117(1 Pt 2):S14-9.
23. Patwardhan G, Soni A, Rachwani N, Kadam S, Patole S, Pandit A. Factors Associated with Time to Full Feeds in Preterm Very Low Birth Weight Infants. *J Trop Pediatr*. 2018;64(6):495-500.
24. Sarkar S, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Is refractory hypotension in preterm infants a manifestation of early ductal shunting? *Journal of Perinatology*. 2007;27(6):353-8.
25. Vanpee M, Ergander U, Herin P, Aperia A. Renal function in sick, very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr*. 1993;82(9):714-8.
26. Shortland DB, Gibson NA, Levene MI, Archer LN, Evans DH, Shaw DE. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 1990;32(5):386-93.
27. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol*. 2010;30(4):241-52.
28. Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, De Lucia V, et al. Echocardiographic nomograms for chamber diameters and areas in Caucasian children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(12):1279-92 e2.
29. Smith A, El-Khuffash AF. Defining "Haemodynamic Significance" of the Patent Ductus Arteriosus: Do We Have All the Answers? *Neonatology*. 2020;117(2):225-32.
30. Hsu K-H, Nguyen J, Dekom S, Ramanathan R, Noori S. Effects of Patent Ductus Arteriosus on Organ Blood Flow in Infants Born Very Preterm: A Prospective Study with Serial Echocardiography. *The Journal of Pediatrics*. 2020;216:95-100.e2.
31. McNamara PJ, Jain A, El-Khuffash A, Giesinger R, Weisz D, Freud L, et al. Guidelines and Recommendations for Targeted Neonatal Echocardiography and Cardiac Point-of-Care Ultrasound in the Neonatal Intensive Care Unit: An Update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2024;37(2):171-215.
32. Hebert A, Lavoie PM, Giesinger RE, Ting JY, Finan E, Singh Y, et al. Evolution of Training Guidelines for Echocardiography Performed by the Neonatologist: Toward Hemodynamic Consultation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(6):785-90.
33. de Boode WP, Kluckow M, McNamara PJ, Gupta S. Role of neonatologist-performed echocardiography in the assessment and management of patent ductus arteriosus physiology in the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(4):292-7.
34. de Freitas Martins F, Ibarra Rios D, F. Resende MH, Javed H, Weisz D, Jain A, et al. Relationship of Patent Ductus Arteriosus Size to Echocardiographic Markers of Shunt Volume. *The Journal of Pediatrics*. 2018;202:50-5.e3.
35. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(8):922-34.
36. Lopez L, Colan S, Stylianou M, Granger S, Trachtenberg F, Frommelt P, et al. Relationship of Echocardiographic Z Scores Adjusted for Body Surface Area to Age, Sex, Race, and Ethnicity: The Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11).
37. Choudhry S, Salter A, Cunningham TW, Levy PT, Nguyen HH, Wallendorf M, et al. Normative Left Ventricular M-Mode Echocardiographic Values in Preterm Infants up to 2 kg. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(8):781-9.e4.

38. Zong H, Huang Y, Huang Z, Zhao J, Lin B, Fu Y, et al. Lung ultrasound score predicts patent ductus arteriosus ligation among neonates ≤ 25 weeks. *Pediatr Pulmonol.* 2023;58(9):2487-94.
39. Savoia M, McNamara PJ, Titolo A, Cattarossi L. Lung ultrasound score parallels trends in systemic haemodynamics after PDA ligation: a case series. *Eur J Pediatr.* 2022;181(6):2541-6.
40. Zhao M, Huang XM, Niu L, Ni WX, Zhang ZQ. Lung Ultrasound Score Predicts the Extravascular Lung Water Content in Low-Birth-Weight Neonates with Patent Ductus Arteriosus. *Med Sci Monit.* 2020;26:e921671.
41. Gokulakrishnan G, Kulkarni M, He S, Leeflang MM, Cabrera AG, Fernandes CJ, et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide for the diagnosis of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;12(12):CD013129.
42. Gudmundsdottir A, Bartocci M, Picard O, Ekstrom J, Chakhunashvili A, Bohlin K, et al. Early N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide (NTproBNP) Plasma Values and Associations with Patent Ductus Arteriosus Closure and Treatment-An Echocardiography Study of Extremely Preterm Infants. *J Clin Med.* 2022;11(3).
43. Sellmer A, Hjortdal VE, Bjerre JV, Schmidt MR, Bech BH, Henriksen TB. Cardiovascular biomarkers in the evaluation of patent ductus arteriosus in very preterm neonates: A cohort study. *Early Hum Dev.* 2020;149:105142.
44. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F424-7.
45. El-Khuffash A, James AT, Corcoran JD, Dicker P, Franklin O, Elsayed YN, et al. A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge. *The Journal of Pediatrics.* 2015;167(6):1354-61.e2.
46. Umapathi KK, Muller B, Sosnowski C, Thavamani A, Murphy J, Awad S, et al. A Novel Patent Ductus Arteriosus Severity Score to Predict Clinical Outcomes in Premature Neonates. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(4).
47. El-Khuffash A, Bussmann N, Breatnach CR, Smith A, Tully E, Griffin J, 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.
48. Rios DR, Martins FF, El-Khuffash A, Weisz DE, Giesinger RE, McNamara PJ. Early Role of the Atrial-Level Communication in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34(4):423-32 e1.
49. Sehgal A, Paul E, Menahem S. Functional echocardiography in staging for ductal disease severity : role in predicting outcomes. *Eur J Pediatr.* 2013;172(2):179-84.
50. Fadel BM, Mohty D, Husain A, Dahdouh Z, Al-Admawi M, Pergola V, et al. The various hemodynamic profiles of the patent ductus arteriosus in adults. *Echocardiography.* 2015;32(7):1172-8.
51. Mitra S, de Boode WP, Weisz DE, Shah PS. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2023;2023(4).
52. 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.
53. Sehgal A, Ruoss JL, Stanford AH, Lakshminrusimha S, McNamara PJ. Hemodynamic consequences of respiratory interventions in preterm infants. *Journal of Perinatology.* 2022;42(9):1153-60.
54. Fajardo MF, Claire N, Swaminathan S, Sattar S, Vasquez A, D'Ugard C, 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.
55. Noori S, Patel D, Friedlich P, Siassi B, Seri I, Ramanathan R. Effects of low oxygen saturation limits on the ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2009;29(8):553-7.

56. Group BIUKC, Group BIAC, Group BINZC, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2094-104.
57. Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, Jarreau PH, Javouhey E, Lopez-Herce J, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med*. 2017;43(12):1764-80.
58. Wadhawan R, Oh W, Perritt R, Laptook AR, Poole K, Wright LL, et al. Association between early postnatal weight loss and death or BPD in small and appropriate for gestational age extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2007;27(6):359-64.
59. Valentine GC, Perez KM, Wood TR, Mayock DE, Law JB, Kolnik S, et al. Time to regain birthweight and association with neurodevelopmental outcomes among extremely preterm newborns. *J Perinatol*. 2024;44(4):554-60.
60. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD000503.
61. Francescato G, Capolupo I, Cerbo RM, Doni D, Ficial B, Fiocchi S, et al. Fluid restriction in management of patent ductus arteriosus in Italy: a nationwide survey. *Eur J Pediatr*. 2023;182(1):393-401.
62. De Buyst J, Rakza T, Pennaforte T, Johansson AB, Storme L. Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 2012;161(3):404-8.
63. Dudley S, Sen S, Hanson A, El Khuffash A, Levy PT. The role of furosemide and fluid management for a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants. *Journal of Perinatology*. 2022;42(12):1703-7.
64. Lalitha R, Surak A, Bitar E, Hyderi A, Kumaran K. Fluid and electrolyte management in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Neonatal Perinatal Med*. 2022;15(4):689-97.
65. Westin V, Stoltz Sjöström E, Ahlsson F, Domellof M, Norman M. Perioperative nutrition in extremely preterm infants undergoing surgical treatment for patent ductus arteriosus is suboptimal. *Acta Paediatr*. 2014;103(3):282-8.
66. Guignard JP, Iacobelli S. Use of diuretics in the neonatal period. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(9):2687-95.
67. Laughon MM, Chantala K, Aliaga S, Herring AH, Hornik CP, Hughes R, et al. Diuretic exposure in premature infants from 1997 to 2011. *Am J Perinatol*. 2015;32(1):49-56.
68. Rush MG, Engelhardt B, Parker RA, Hazinski TA. Double-blind, placebo-controlled trial of alternate-day furosemide therapy in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1990;117(1 Pt 1):112-8.
69. Kao LC, Warburton D, Sargent CW, Platzker AC, Keens TG. Furosemide acutely decreases airways resistance in chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1983;103(4):624-9.
70. Engelhardt B, Elliott S, Hazinski TA. Short- and long-term effects of furosemide on lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1986;109(6):1034-9.
71. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(9):CD001817.
72. Lee BS, Byun SY, Chung ML, Chang JY, Kim HY, Kim EA, 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.
73. Thompson EJ, Greenberg RG, Kumar K, Laughon M, Smith PB, Clark RH, et al. Association between Furosemide Exposure and Patent Ductus Arteriosus in Hospitalized Infants of Very Low Birth Weight. *The Journal of Pediatrics*. 2018;199:231-6.
74. Iacobelli S. Diuretics in neonatology: a narrative review and update. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2024;76(4):537-44.

75. Toffolo A, Trevisanuto D, Meneghetti S, Talenti E, Zacchello G, Zanardo V. Non-furosemide-related renal calcifications in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr Jpn.* 1997;39(4):433-6.
76. Barer GR, Bee D, Wach RA. Contribution of polycythaemia to pulmonary hypertension in simulated high altitude in rats. *J Physiol.* 1983;336:27-38.
77. Fouron JC, Hebert F. The circulatory effects of hematocrit variations in normovolemic newborn lambs. *J Pediatr.* 1973;82(6):995-1003.
78. Lister G, Hellenbrand WE, Kleinman CS, Talner NS. Physiologic effects of increasing hemoglobin concentration in left-to-right shunting in infants with ventricular septal defects. *N Engl J Med.* 1982;306(9):502-6.
79. Lokku A, Mirea L, Lee SK, Shah PS, Canadian Neonatal N. Trends and Outcomes of Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants in Canada. *Am J Perinatol.* 2017;34(5):441-50.
80. Ngo S, Profit J, Gould JB, Lee HC. Trends in Patent Ductus Arteriosus Diagnosis and Management for Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2017;139(4).
81. Norman M, Håkansson S. Swedish Neonatal Quality Register Annual Report 2022 2022 [Available from: <https://www.medscinet.com/PNQ/uploads/website/SNQ%20Årsrapport%202022%20v2.pdf>.
82. Altit G, Saeed S, Beltempo M, Claveau M, Lapointe A, Basso O. Outcomes of Extremely Premature Infants Comparing Patent Ductus Arteriosus Management Approaches. *J Pediatr.* 2021;235:49-57 e2.
83. Relangi D, Somashekar S, Jain D, Vanbuskirk S, Bancalari E, Sosenko I, et al. Changes in Patent Ductus Arteriosus Treatment Strategy and Respiratory Outcomes in Premature Infants. *J Pediatr.* 2021;235:58-62.
84. Ezenwa B, Pena E, Schlegel A, Bapat R, Shepherd EG, Nelin LD. Effects of practice change on outcomes of extremely preterm infants with patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr.* 2019;108(1):88-93.
85. Giesinger RE, Hobson AA, Bischoff AR, Klein JM, McNamara PJ. Impact of early screening echocardiography and targeted PDA treatment on neonatal outcomes in "22-23" week and "24-26" infants. *Semin Perinatol.* 2023;47(2):151721.
86. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, 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.
87. Gupta S, Subhedar NV, Bell JL, Field D, Bowler U, Hutchison E, et al. Trial of Selective Early Treatment of Patent Ductus Arteriosus with Ibuprofen. *New England Journal of Medicine.* 2024;390(4):314-25.
88. Hundscheid T, Onland W, Kooi EMW, Vijlbrief DC, de Vries WB, Dijkman KP, et al. Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *New England Journal of Medicine.* 2023;388(11):980-90.
89. Buvaeswarran S, Wong YL, Liang S, Quek SC, Lee J. Active Treatment vs Expectant Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Meta-Analysis. *JAMA Pediatr.* 2025.
90. Hundscheid T, Jansen EJS, Onland W, Kooi EMW, Andriessen P, de Boode WP. 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. *Frontiers in Pediatrics.* 2021;9.
91. Jasani B, Weisz DE, Reese J, Jain A. Combination pharmacotherapy for patent ductus arteriosus: Rationale and evidence. *Seminars in Perinatology.* 2023;47(2).
92. Xiao Y, Liu H, Hu R, You Q, Zeng M, Jiang X. Efficacy and Safety of Paracetamol for Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics.* 2020;7.

93. Pacifici GM, Allegaert K. Clinical Pharmacology of Paracetamol in Neonates: A Review. *Current Therapeutic Research*. 2015;77:24-30.
94. Bauer-Rusek S, Samra N, Moore SS, Arnon S. Paracetamol Treatment for Patent Ductus Arteriosus, an Apparent Association with Acute Hemolysis in Three Preterm Infants: Case Series. *Neonatology*. 2022;119(4):530-4.
95. 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.
96. Bouazza N, Cambonie G, Flamant C, Rideau A, Tauzin M, Patkai J, et al. Prophylactic Intravenous Acetaminophen in Extremely Premature Infants: Minimum Effective Dose Research by Bayesian Approach. *Paediatr Drugs*. 2024;26(1):83-93.
97. Terrin G, Conte F, Oncel MY, Scipione A, McNamara PJ, Simons S, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(2):F127-36.
98. Gover A, Levy PT, Rotschild A, Golzman M, Molad M, Lavie-Nevo K, et al. Oral versus intravenous paracetamol for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Pediatr Res*. 2022;92(4):1146-52.
99. El-Khuffash A, Jain A, Corcoran D, Shah PS, Hooper CW, Brown N, et al. Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies. *Pediatric Research*. 2014;76(3):238-44.
100. Kluckow M, Carlisle H, Broom M, Woods P, Jeffery M, Desai D, et al. A pilot randomised blinded placebo-controlled trial of paracetamol for later treatment of a patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2019;39(1):102-7.
101. Mashally S, Banihani R, Jasani B, Nield LE, Martins FF, Jain A, et al. Is late treatment with acetaminophen safe and effective in avoiding surgical ligation among extremely preterm neonates with persistent patent ductus arteriosus? *J Perinatol*. 2021;41(10):2519-25.
102. Weisz DE, Martins FF, Nield LE, El-Khuffash A, Jain A, McNamara PJ. Acetaminophen to avoid surgical ligation in extremely low gestational age neonates with persistent hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Journal of Perinatology*. 2016;36(8):649-53.
103. Society CP. Positional statement: Management of the patent ductus arteriosus in preterm infants 2022 [Available from: <https://cps.ca/en/documents/position/patent-ductus-arteriosus>].
104. Juujärvi S, Kallankari H, Pätsi P, Leskinen M, Saarela T, Hallman M, et al. Follow-up study of the early, randomised paracetamol trial to preterm infants, found no adverse reactions at the two-years corrected age. *Acta Paediatrica*. 2018;108(3):452-8.
105. Juujärvi S, Saarela T, Hallman M, Aikio O. Trial of paracetamol for premature newborns: five-year follow-up. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021;35(25):5210-2.
106. Ahlqvist VH, Sjoqvist H, Dalman C, Karlsson H, Stephansson O, Johansson S, et al. Acetaminophen Use During Pregnancy and Children's Risk of Autism, ADHD, and Intellectual Disability. *JAMA*. 2024;331(14):1205-14.
107. Poon G. Ibuprofen Lysine (Neoprofen) for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2017;20(1):83-5.
108. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2(2):CD003481.
109. El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. 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.
110. Liebowitz M, Kaempf J, Erdevi O, Bulbul A, Hakansson S, Lindqvist J, et al. Comparative effectiveness of drugs used to constrict the patent ductus arteriosus: a secondary analysis of the PDA-TOLERATE trial (NCT01958320). *J Perinatol*. 2019;39(5):599-607.
111. Richards J, Johnson A, Fox G, Campbell M. A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants. *Pediatrics*. 2009;124(2):e287-93.

112. Olgun H, Ceviz N, Kartal I, Caner I, Karacan M, Tastekin A, et al. Repeated Courses of Oral Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: Efficacy and Safety. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(1):29-35.
113. Clyman RI, Hills NK. Effects of prophylactic indomethacin on morbidity and mortality in infants <25 weeks' gestation: a protocol driven intention to treat analysis. *Journal of Perinatology*. 2022;42(12):1662-8.
114. Ursino M, Alberti C, Cambonie G, Kemp R, Vanhecke A, Levoyer L, et al. TREOCAPA: prophylactic treatment of the ductus arteriosus in preterm infants by acetaminophen-statistical analysis plan for the randomized phase III group sequential trial. *Trials*. 2025;26(1):52.
115. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2014;99(2):F99-F104.
116. Roze JC, Cambonie G, Le Thuaut A, Debillon T, Ligi I, Gascoin G, et al. Effect of Early Targeted Treatment of Ductus Arteriosus with Ibuprofen on Survival Without Cerebral Palsy at 2 Years in Infants with Extreme Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr*. 2021;233:33-42 e2.
117. Schindler T, Smyth J, Bolisetty S, Michalowski J, Mallitt KA, Singla A, 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;118(3):274-81.
118. Farooqui MA, Elsayed YN, Jeyaraman MM, Dingwall O, Tagin M, Zarychanski R, et al. Pre-symptomatic targeted treatment of patent ductus arteriosus in preterm newborns: A systematic review and meta-analysis. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019;12(1):1-7.
119. Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2012;160(6):929-35 e1.
120. El-Khuffash A, Bussmann N, Breatnach CR, Smith A, Tully E, Griffin J, et al. A Pilot Randomized Controlled Trial of Early Targeted Patent Ductus Arteriosus Treatment Using a Risk Based Severity Score (The PDA RCT). *The Journal of Pediatrics*. 2021;229:127-33.
121. Bussmann N, Smith A, Breatnach CR, McCallion N, Cleary B, Franklin O, 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.
122. Liebowitz M, Katheria A, Sauberan J, Singh J, Nelson K, Hassinger DC, et al. Lack of Equipoise in the PDA-TOLERATE Trial: A Comparison of Eligible Infants Enrolled in the Trial and Those Treated Outside the Trial. *The Journal of Pediatrics*. 2019;213:222-6.e2.
123. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 2001;138(2):205-11.
124. Bixler GM, Powers GC, Clark RH, Walker MW, Tolia VN. Changes in the Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus from 2006 to 2015 in United States Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr*. 2017;189:105-12.
125. Kaluarachchi DC, Rysavy MA, Carper BA, Chock VY, Laughon MM, Backes CH, et al. Secular Trends in Patent Ductus Arteriosus Management in Infants Born Preterm in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 2024;266:113877.
126. Mitra S, Bischoff AR, Sathanandam S, Lakshminrusimha S, McNamara PJ. Procedural closure of the patent ductus arteriosus in preterm infants: a clinical practice guideline. *J Perinatol*. 2024.
127. Karaci AR, Sasmazel A, Turkay S, Aydemir N, Bugra H, Erdem H, et al. Closure of a Patent Ductus Arteriosus in Pre-Term Neonates Using a Left Anterior Mini-Thoracotomy. *Journal of Cardiac Surgery*. 2013;28(4):461-4.
128. McNamara PJ, Stewart L, Shivananda SP, Stephens D, Sehgal A. Patent ductus arteriosus ligation is associated with impaired left ventricular systolic performance in premature infants weighing less than 1000 g. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010;140(1):150-7.

129. Teixeira LS, Shivananda SP, Stephens D, Van Arsdell G, McNamara PJ. Postoperative cardiorespiratory instability following ligation of the preterm ductus arteriosus is related to early need for intervention. *Journal of Perinatology*. 2008;28(12):803-10.
130. Ulrich TJB, Hansen TP, Reid KJ, Bingler MA, Olsen SL. Post-ligation cardiac syndrome is associated with increased morbidity in preterm infants. *J Perinatol*. 2018;38(5):537-42.
131. Weisz DE, Giesinger RE. Surgical management of a patent ductus arteriosus: Is this still an option? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;23(4):255-66.
132. Bischoff AR, Kennedy KF, Backes CH, Sathanandam S, McNamara PJ. Percutaneous Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 2 kg: IMPACT Registry Insights. *Pediatrics*. 2023;152(3).
133. Aw TC, Chan B, Singh Y. Transport and Anaesthesia Consideration for Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Closure in Premature Infants. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2023;10(9).
134. Wickremasinghe AC, Rogers EE, Piecuch RE, Johnson BC, Golden S, Moon-Grady AJ, et al. Neurodevelopmental Outcomes Following Two Different Treatment Approaches (Early Ligation and Selective Ligation) for Patent Ductus Arteriosus. *The Journal of Pediatrics*. 2012;161(6):1065-72.
135. Bourgoin L, Cipierre C, Hauet Q, Basset H, Gournay V, Roze JC, et al. Neurodevelopmental Outcome at 2 Years of Age according to Patent Ductus Arteriosus Management in Very Preterm Infants. *Neonatology*. 2016;109(2):139-46.
136. Gudmundsdottir A, Brostrom L, Skiold B, Kallen K, Serenius F, Norman M, et al. The type and timing of patent ductus arteriosus treatment was associated with neurodevelopment when extremely preterm infants reached 6.5 years. *Acta Paediatr*. 2021;110(2):510-20.
137. Soderstrom F, Sindelar R, Olsson KW, Yousef S, Todorova D, Pestalozzi J, et al. Active versus restrictive ligation strategy for patent ductus arteriosus - A retrospective two-center study of extremely preterm infants born between 22 + 0 and 25 + 6 weeks of gestational age. *Early Hum Dev*. 2024;191:105976.
138. Sathanandam S, Gutfinger D, Morray B, Berman D, Gillespie M, Forbes T, et al. Consensus Guidelines for the Prevention and Management of Periprocedural Complications of Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Closure with the Amplatzer Piccolo Occluder in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatric Cardiology*. 2021;42(6):1258-74.
139. Sung SI, Choi SY, Park JH, Lee MS, Yoo HS, Ahn SY, et al. The Timing of Surgical Ligation for Patent Ductus Arteriosus Is Associated with Neonatal Morbidity in Extremely Preterm Infants Born at 23-25 Weeks of Gestation. *Journal of Korean Medical Science*. 2014;29(4).
140. Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, Jang M, Ly L, Church PT, et al. Association of Patent Ductus Arteriosus Ligation With Death or Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants. *JAMA Pediatr*. 2017;171(5):443-9.
141. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med*. 1989;320(23):1511-6.
142. Sung SI, Chang YS, Chun JY, Yoon SA, Yoo HS, Ahn SY, et al. Mandatory Closure Versus Nonintervention for Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2016;177:66-71.e1.
143. Olsson KW, Youssef S, Kjellberg M, Raaijmakers R, Sindelar R. A Matched Case Control Study of Surgically and Non-surgically Treated Patent Ductus Arteriosus in Extremely Pre-term Infants. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9.
144. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory Impairment after Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants: Results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *The Journal of Pediatrics*. 2007;150(3):229-34.e1.

145. Gudmundsdottir A, Broström L, Skiöld B, Källén K, Serenius F, Norman M, et al. The type and timing of patent ductus arteriosus treatment was associated with neurodevelopment when extremely preterm infants reached 6.5 years. *Acta Paediatrica*. 2020;110(2):510-20.
146. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A, et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr*. 2007;150(3):229-34, 34 e1.
147. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr*. 2010;157(3):381-7, 7 e1.
148. Edstedt Bonamy AK, Gudmundsdottir A, Maier RF, Toome L, Zeitlin J, Bonet M, et al. Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants: A European Population-Based Cohort Study (EPICE) on Variation and Outcomes. *Neonatology*. 2017;111(4):367-75.
149. Gudmundsdottir A, Johansson S, Hakansson S, Norman M, Kallen K, Bonamy AK. Timing of pharmacological treatment for patent ductus arteriosus and risk of secondary surgery, death or bronchopulmonary dysplasia: a population-based cohort study of extremely preterm infants. *Neonatology*. 2015;107(2):87-92.
150. Bischoff AR, Stanford AH, Aldoss O, Rios DR, McLennan DI, Mohammad Nijres B, et al. Left ventricular function before and after percutaneous patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Pediatric Research*. 2022;94(1):213-21.
151. Krishnappa S, Shah PS, Jain A, Resende MHF, McNamara PJ, Weisz DE. Predictors of Early Extubation after Patent Ductus Arteriosus Ligation among Infants Born Extremely Preterm Dependent on Mechanical Ventilation. *The Journal of Pediatrics*. 2019;214:222-6.e3.
152. Bischoff AR, Jasani B, Sathanandam SK, Backes C, Weisz DE, McNamara PJ. Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants 1.5 kg or Less: A Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2021;230:84-92 e14.
153. Zahn EM, Peck D, Phillips A, Nevin P, Basaker K, Simmons C, et al. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Premature Newborns: Early Results and Midterm Follow-Up. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(23):2429-37.
154. Abu Hazeem AA, Gillespie MJ, Thun H, Munson D, Schwartz MC, Dori Y, et al. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus in small infants with significant lung disease may offer faster recovery of respiratory function when compared to surgical ligation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(4):526-33.
155. Duboue PM, Padovani P, Bouteiller XP, Martin-Kabore F, Benbrik N, Gronier CG, et al. Post-ligation cardiac syndrome after surgical versus transcatheter closure of patent ductus arteriosus in low body weight premature infants: a multicenter retrospective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2024;183(5):2193-201.
156. Bischoff AR, Backes CH, Rivera B, Jasani B, Patel F, Cheung E, et al. Cardiorespiratory Instability after Percutaneous Patent Ductus Arteriosus Closure: A Multicenter Cohort Study. *J Pediatr*. 2024;271:114052.
157. Sathanandam S, McNamara P, Pedra C, Toyoshima K, Malekzadeh-Milani S, Patkai J, et al. A Global Perspective on PDA Management in the Extremely Premature: Shifting Trend Toward Transcatheter Closure. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2023;2(4):100968.
158. Sung SI, Lee MH, Ahn SY, Chang YS, Park WS. Effect of Nonintervention vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *JAMA Pediatrics*. 2020;174(8).
159. Hundscheid T, El-Khuffash A, McNamara PJ, de Boode WP. Survey highlighting the lack of consensus on diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in prematurity. *Eur J Pediatr*. 2022;181(6):2459-68.
160. Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah PS. PDA ligation and health outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(4):e1024-46.

161. Resende MH, More K, Nicholls D, Ting J, Jain A, McNamara PJ. The impact of a dedicated patent ductus arteriosus ligation team on neonatal health-care outcomes. *J Perinatol*. 2016;36(6):463-8.
162. Hagadorn JI, Brownell EA, Trzaski JM, Johnson KR, Lainwala S, Campbell BT, et al. Trends and variation in management and outcomes of very low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2016;80(6):785-92.
163. Noori S, Friedlich P, Seri I, Wong P. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr*. 2007;150(6):597-602.
164. Broadhouse KM, Price AN, Durighel G, Cox DJ, Finnemore AE, Edwards AD, et al. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR in Biomedicine*. 2013;26(9):1135-41.
165. Walther FJ, Kim DH, Ebrahimi M, Siassi B. Pulsed Doppler measurement of left ventricular output as early predictor of symptomatic patent ductus arteriosus in very preterm infants. *Biol Neonate*. 1989;56(3):121-8.
166. EL-Khuffash A. Targeted neonatal echocardiography teaching manual 2019 [Available from: <https://neonatalhemodynamics.com/PDF/NPE%20Teaching%20Manual%20El-Khuffash%20-%202019.pdf>].
167. van Laere D, van Overmeire B, Gupta S, El-Khuffash A, Savoia M, McNamara PJ, et al. Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2018;84(Suppl 1):46-56.
168. Babla K, Duffy D, Dumitru R, Richards J, Kulkarni A. Repeatability of PDA diameter measurements on echocardiography. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):403-6.
169. Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatrics*. 2015;169(9).
170. Condò M, Evans N, Bellù R, Kluckow M. Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2012;97(1):F35-F8.
171. Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77(1):F36-40.
172. Groves AM. Does Retrograde Diastolic Flow in the Descending Aorta. 2008.
173. Evans N, Iyer P. Longitudinal changes in the diameter of the ductus arteriosus in ventilated preterm infants: correlation with respiratory outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;72(3):F156-61.
174. 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.