



Häufigkeit des operativen und/oder interventionellen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen < 1500g und/oder < 32 SSW

In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK)

In Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI)

Ziele:

Erfassung aller Frühgeborenen (FG) < 1500g und/oder < 32 SSW mit operativem und/oder interventionellem PDA-Verschluss (PDA= Persistierender Ductus Arteriosus).

Studienleitung:

Dr. med. Adelheid Kley (Kontaktperson), Prof. Dr. med. Andreas Flemmer, Prof. Dr. med. Nikolaus Haas. Abteilung für Neonatologie am Perinatalzentrum Großhadern, Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin. LMU Klinikum München, Marchioninstraße 15, 81377 München, Tel. 089 4400 72801, Fax 089 4400 75807. E-Mail adelheid.kley@med.uni-muenchen.de.

Studiendauer: 2 Jahre, Beginn: 01/2022

Hintergrund:

In Deutschland kommen jährlich ca. 8-9% aller Neugeborenen als FG zur Welt, der Anteil der very low birth weight FG (VLBW) mit Geburtsgewicht < 1500 g liegt dabei bei ca. 1% aller Neugeborenen. (1) Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko für einen verzögerten Ductus-Verschluss. Das Risiko für einen relevanten PDA steigt mit abnehmendem Gestationsalter und Geburtsgewicht und bei Vorliegen von Chromosomenanomalien. Die Inzidenz eines PDA bei FG < 28 SSW liegt bei 50% und bei 10% zwischen 30 und 37 SSW. (2) Selbst bei Kindern < 1000 g bzw. < 28 SSW gibt es eine relativ hohe Spontanverschlussrate innerhalb der ersten Lebenswoche. (3) (4) Studien konnten zeigen, dass die Spontanverschlussrate bis zur Entlassung bei einem GA < 26 SSW bei 68% und bei einem GG < 750 g bei 76% lag. (5) Ein Spontanverschluss tritt jedoch seltener auf bei Atemnotsyndrom, fehlender Lungenreife (RDS), Azidose und Choriomanionitis. (6) (7) Häufige Komplikationen bei Vorliegen eines PDA sind Lungenödem, Lungenblutung, IVH, NEC, Beatmungspflichtigkeit und BPD. (3) Es liegen keine allgemein gültigen Kriterien vor, wann ein PDA hämodynamisch relevant ist und entsprechend ein PDA-Verschluss erfolgen soll. Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Indikation zum PDA-Verschluss. Derzeit gängige klinische Parameter sind zusätzlicher Sauerstoffbedarf, Notwendigkeit der Beatmung, Lungenödem, therapiepflichtige arterielle Hypotonie, Kardiomegalie (Rö-Thorax) etc. Manche Zentren nutzen Biomarker wie das BNP/NT-proBNP als Kriterium für die

hämodynamische Relevanz. (8) Inwiefern zentrumsspezifische und/oder klinische Faktoren die Indikation zum PDA-Verschluss indizieren, soll hiermit ebenfalls erhoben werden. Die wichtigste diagnostische Untersuchung ist sicherlich die Echokardiographie. Gängige echokardiographische Kriterien für die hämodynamische Relevanz eines PDA bei Frühgeborenen sind unter anderem: (3) PDA-Größe ($\geq 1,4$ mm, engste Stelle pulmonal). LA/Ao $\geq 1,4$. Diastol. Null-/Reverse Flow im Tr. Coeliacus/A. mes. Sup./A. cerebri anterior. Verhältnis Durchmesser PDA: LPA $> 0,5$. V max. über LRS des PDA < 2 m/s. Größe des linken Ventrikels. Der medikamentöse PDA-Verschluss ist derzeit als Standardtherapie anzusehen. Es liegen verschiedenste Therapieschemata in den unterschiedlichen Zentren vor, wobei die Möglichkeit des prophylaktischen PDA-Verschlusses innerhalb der ersten Lebensstage oder des therapeutischen Verschlusses bei hämodynamischer Relevanz des PDA besteht. Als Medikamente stehen derzeit Indometacin, Ibuprofen und Paracetamol zur Verfügung, wobei Ibuprofen als einziges Medikament für diese Indikation in Deutschland zugelassen ist. Die medikamentöse PDA-Verschlussrate bei ELBW FG liegt jedoch nur bei ca. 60-80 %. (9) (10) Ein operativer PDA-Verschluss sollte aufgrund gravierender Komplikationen wie einer linksseitigen Stimmbandparese, Chylothorax etc. (11) und eines möglicherweise assoziierten verschlechterten neurologischen Outcomes, wenn möglich vermieden werden. (12) Bei Versagen der medikamentösen Therapie oder bei Vorliegen von Kontraindikationen ist derzeit jedoch der operative PDA-Verschluss (Ligatur/Clipping) in den meisten Zentren Deutschlands die Therapie der Wahl. Durch einen katheter-interventionellen PDA-Verschluss, welcher relativ komplikationsarm und in den meisten Zentren mit kinder-kardiologischer Abteilung durchführbar ist, können die Nebenwirkungen eines operativen PDA-Verschlusses verhindert werden. (13) Die Verfügbarkeit neuer Verschlusssysteme ermöglicht den minimalinvasiven Verschluss bereits bei ausgewählten FG ab 700 g. (14) Zukünftig soll dies auch bettseitig auf der NICU unter rein echokardiographischer Kontrolle möglich sein. Aktuelle Zahlen zur Inzidenz des operativen und/oder interventionellen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen in Deutschland liegen nicht vor. Mit dieser Studie soll die aktuelle Inzidenz des operativen und/oder interventionellen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen in Deutschland und die in der aktuellen Praxis verwendeten Kriterien für die hämodynamische Relevanz eines PDA ermittelt werden.

Fragestellungen:

1. Gestationsalter, Geburtsgewicht, Entbindungsmodus, Asphyxie, Surfactantgabe etc.
2. Klinische Symptome zum Zeitpunkt des PDA-Verschlusses wie respiratorische Insuffizienz, Diurese, Nahrungsverträglichkeit etc.
Echokardiographische/Sonographische Parameter, die zur Indikation zum PDA-Verschluss führten: PDA-Durchmesser (engste Stelle pulmonal), Vmax. über PDA-Shunt, LA/Ao, LVIDd, LV-FS, Flussprofil im Tr. Coeliacus, der A. mes. superior, A. renalis und/oder der A. cerebri anterior. Wichtige Laborparameter wie Kreatinin, NT-pro BNP etc.

3. War vor PDA-Verschluss eine medikamentöse PDA-Therapie erfolgt? Wenn ja, welches Medikament wurde gewählt (Indometacin/Ibuprofen/Paracetamol), prophylaktische oder therapeutische Gabe, i.v./p.o.? Flüssigkeitsrestriktion?
4. Häufigkeit und Art des operativen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen < 1500g bis zum Zeitpunkt der Entlassung nach Hause. Häufigkeit des interventionellen PDA-Verschlusses bei Frühgeborenen < 1500g bis zum Zeitpunkt der Entlassung nach Hause. Alter und Gewicht zum Zeitpunkt des PDA-Verschlusses.
5. Klinischer Verlauf nach PDA-Verschluss: Komplikationen etc.
6. Outcome.
7. Daten der behandelnden Klinik/Abteilung.

15. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, et al. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics* 2015;135:e510-25. 2015.

Falldefinition: Frühgeborene < 1500g und/oder < 32 SSW mit Notwendigkeit des operativen und/oder interventionellen PDA-Verschlusses bis zum Zeitpunkt der Entlassung.

Logistik:

Bitte melden Sie alle Patienten mit operativem und/oder interventionellem PDA-Verschlusses nach obiger Falldefinition. Nach der Meldung erfolgt der Fragebogen-Versand durch die ESPED-Geschäftsstelle mit Fragen zu kindlichen Daten, Symptomen, Echokardiographie-Parametern, Therapie und Verlauf, Komplikationen sowie Outcome.

Literatur:

1. https://iqtig.org/downloads/berichte/2018/IQTIG_Qualitaetsreport-2019_2019-09-25.pdf.
2. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics* 2020; 146.
3. Clyman, Ronald I. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr.* 2019 February ; 205: 41–48.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2018.09.012.
4. Cochrane Database Syst. Rev. CD 004213, 10/2020. 2020.
5. Semberova. Semberova J, Sirc J, Miletin J, et al. Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤1500 g. *Pediatrics.* 2017;140(2):e2016425. 2017.
6. Koch. Prevalence of Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Neonates at a Birth Weight of 1000 Grams or Less. [Hrsg.] Number 4, April 2006 1113 at Mc Master Univ PEDIATRICS Volume 117. 2015.
7. Green CA, Westreich D, Laughon MM, et al. Association of chorioamnionitis and patent ductus arteriosus in a national U.S. cohort. *J Perinatol* 2021; 41:119. 2021.
8. Shannon. DOI: 10.1542/peds.2009-3506; originally published online April 26, 2010; 2010;125;1020 *Pediatrics* Shannon E.G. Hamrick and Georg Hansmann Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. 2010.
9. P., Lago. Continuous Infusion of Ibuprofen for Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants. 2014.
10. Koehne, P. S. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 2001;29(4):327-34. doi: 10.1515/JPM.2001.047.
11. al., Merete Salveson Engeseth et. Accepted Manuscript Review Left Vocal Cord Paralysis After Patent Ductus Arteriosus Ligation: A Systematic Review. 2018.
12. Neurodevelopmental Outcome at 2 Years of Age according to Patent Ductus Arteriosus Management in Very Preterm Infants. *Neonatology* 2016;109:139–146. 2016.
13. S., Schubert. Interventioneller Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014 · 162:798–806. 2014.
14. al., Sathanandam et. Amplatzer Piccolo Occluder clinical trial for percutaneous closure of the patent ductus arteriosus in patients ≥700 grams. 2020.