

KÜSIMUS

Kas kasutada ennetada hemodünaamiliselt olulist PDA-t erinevate ravivõtetega või mitte ravitulemi parandamiseks?

SIHTRÜHM:	ravitulemi parandamiseks
SEKKUMINE:	ennetada hemodünaamiliselt olulist PDA-t erinevate ravivõtetega
VÕRDLUS:	mitte
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Surm haiglaravi ajal, varajane ravi NSAIDdega vs ootamine esimese 7 p jooksul hsPDA; Kirurgilist ravi või kateteeterlig vajanud, varajane ravi NSAIDdega vs ootamine esimese 7 p jooksul; BPD, varajane ravi NSAIDdega vs ootamine esimese 7 p jooksul; IVH III-IV, varajane ravi NSAIDdega vs ootamine esimese 7 p jooksul; NEK, varajane ravi NSAIDdega vs ootamine esimese 7 p jooksul; Surm, väga varajane ravi NSAID-idega (< 72h) vs ootamine hsPDA; Kir. ravi või kateteeterlig vajanud, väga varajane ravi (< 72h) NSAID-idega vs ootamine; BPD, väga varajane ravi (< 72h) NSAID-idega vs ootamine; IVH III-IV, väga varajane ravi (< 72h) NSAID-idega vs ootamine; NEK, väga varajane ravi (< 72h) NSAID-idega vs ootamine; Komposiittulem (NEK, mõõdukas-raske BPD, surm) ootamine vs varajane ibuprofeen (24-72h); NEK: ootamine vs varajane ibuprofeen (24-72h); Mõõdukas kuni raske BPD, ootamine vs varajane ibuprofeen (24-72h); Surm, ootamine vs varajane ibuprofeen (24-72h); PDA esinemine 3.-4. päeval (peale 72 h ravi), ibuprofeen iv/po vs platseebo/sekkumiseta; Kirurgilise ravi vajadus, ennetus ibuprofeen iv/po vs platseebo/sekkumiseta; Suremus haiglaravi ajal, ennetus ibuprofeen iv/po vs platseebo/sekkumiseta; IVH III-IV, ennetus ibuprofeen iv/po vs platseebo/sekkumiseta; NEK, ennetus ibuprofeen iv/po vs platseebo/sekkumiseta; GI verejooks, ennetus ibuprofeen iv/po vs platseebo/sekkumiseta; Oliguuria, ennetus ibuprofeen iv/po vs platseebo/sekkumiseta; PDA esinemine 3.-4. päeval (peale 72 h ravi), ibuprofeen PO vs platseebo/sekkumiseta; GI verejooks, ennetus ibuprofeen PO vs platseebo/sekkumiseta; PDA esinemine 3. päeval (peale 72 h ravi), ibuprofeen IV vs platseebo/sekkumiseta; PDA sulgemise ebaõnnestumine peale paratsetamooli profülaktikat (ehhokg kontr), paratsetamool vs platseebo/sekkumiseta LBW; Suremus esmase haiglaravi ajal, paratsetamooli profül vs platseebo/sekkumiseta LBW; Surm või BPD; PDA profülakt indometatsiiniga vs ilma profülaktikata; BPD; PDA profülakt indometatsiiniga vs ilma profülaktikata; Surm; PDA profülakt indometatsiiniga vs ilma profülaktikata; PDA; piiratud vs liberaalne vedeliku manustamine; BPD, prof indomet vs platseebo/ravita; PDA kir sulgemine, prof indomet vs platseebo/ravita; NEK, prof indomet vs platseebo/ravita; IVH gr III-IV, prof indomet vs platseebo/ravita; Surm, prof indomet vs platseebo/ravita; Surm või BPD (gr II või III), ootamine 7 p vs indomet < 24 h jooksul sünnist, < 25GN; Surm haiglaravi ajal, ootamine 7 p vs indomet < 24 h jooksul sünnist, < 25GN; BPD gr II või III, ootamine 7 p vs indomet < 24 h jooksul sünnist, < 25GN; IVH gr III-IV, ootamine 7 p vs indomet < 24 h jooksul sünnist, < 25GN; NEC või SIP, ootamine 7 p vs indomet < 24 h jooksul sünnist, < 25GN; Elumus ilma PCI-ta 2 a korrig vanuses, platseebo vs ibupr, eesmärgistatud ravi suure PDA puhul 6-12 h vanuses < 28 GN; Surm, platseebo vs ibupr, eesmärgistatud ravi suure PDA puhul 6-12 h vanuses < 28 GN; PCI 2 a korrig vanuses, platseebo vs ibupr, eesmärgistatud ravi suure PDA puhul 6-12 h vanuses < 28 GN; Neuroloogiline areng (Griffithsi järgi) 2 a korrig vanuses, varajane iv parats vs platseebo 4 p;
KONTEKST:	
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Avatud arterioosjuha (persistent ductus arteriosus -- PDA) on sage probleem enneaegsetel vastsündinutel. Mida väiksema gestatsioonivanusega on enneaegne, seda hilisem on avatud arterioosjuha spontaanne sulgumine. Shunt kahe suure veresoone -- aordi ja kopsuarteri vahel -- jääb püsima ka peale esimesi elupäevi, mis võib omakorda koormata kopsuvereringet, põhjustades hingamistoetuse vajadust või selle pikenemist ning kroonilise kopsuhaiguse teket. PDA poolt põhjustatud shunt tekitab muudatusi süsteemses vereringes ja on omakorda riskiks IVH ja NEKi või neuroloogiliste arenguhäirete kujunemisele. PDA sulgemine toimub kas spontaanselt või vajab see farmakoloogilist sulgemist või kirurgilist sulgemist. Uuema protseduurina on kasutusel ka kateetersulgumine. Ka vedeliku manustamise piiramisel on näidatud soodsat mõju PDA sulgumisele. Ravimiteks on nii ibuprofeenil, indometatsiinil kui ka paratsetamoolil on prostaglandiini inhibiitorina PDA-d sulgev efekt. Profülaktilist ravi on kasutatud < 24 h vanuses, millel on sulgemist soodustav efekt, kuid samas on COX-inhibiitoritel ka kõrvaltoimeid (GI verejooks, oliguuria, kreatiniini tõus) ja hilistulemid on veel ebaselged, eriti väga ebaküpsete enneaegsete puhul. Seega PDA sulgemine on jätkuvalt vastuoluline teema: kas ennetada, kellel ennetada, millega ennetada ja milliste kriteeriumide alusel ning millal ja millega ravida või hoopis oodata spontaanset sulgumist. (PDA ennetamise teema on tugevalt läbi põimunud PDA diagnostika ja ravi teemaga, mistõttu küsimused 25-27 on osaliselt kattuvad ja käsitletavad koos). <u>Hemodünaamiliselt oluline PDA</u> Kindlat konsensust kliiniliste või ehhokardiograafiliste kriteeriumide osas ei ole, mis määraksid hemodünaamiliselt olulise PDA. Mida ehhokardiograafias hinnata: - duktuse diameeter ≥ 1.5 mm esimestel elutundidel ≤ 28 GN ennustab hsPDA kujunemist. - Vasaku koja ja aordi suhe $\geq 1,4$ - Vasaku vatsakese laienemine - suurenenud keskmised ja diastoolsed pulmonaalarteri voolukiirused - süsteemse hüperfusiooni indikaatorid: retrograadne diastoolne vool alanevas aordis, retrograadne diastoolne vool süsteemsetes arterites Kliinilised sümptomid: kahin südamel, madal diastoolne vererõhk, inotroopide vajadus,	Rahvusvahelistes juhendites ei soovitata oluliselt avatud arterioosjuha ravida, kui see põhjustab olulisi kliinilisi probleeme. Kui aga otsustatakse ravida, siis on toodud, et indometatsiini, ibuprofeeni või paratsetamool on sarnase efektiga

	hingamistoetuse vajadus, diureesi vähenemine, metaboolne atsidoos, toitmisprobleemid. Kliinilisele küsimusele vastavad soovitused olid toodud kahes kaasatud rahvusvahelise juhendis (<i>NICE: Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm, 2019 (1); European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2022 Update (2)</i>), lisaks leidsid soovitused dokumendis <i>Position statement, Canadian Paediatric Society Management of the patent ductus arteriosus in preterm infants (2022)</i>. NICE ravijuhendi soovituste põhjal ei soovitata avatud arterioosjuha ravida, kui see ei põhjusta olulisi kliinilise probleeme. RDS juhendis soovitatakse juhul, kui on otsustatud, et hemodünaamiliselt oluliselt avatud arterioosjuha vajab farmakoloogilist sulgemist, kasutada indometatsiini, ibuprofeeni või paratsetamooli (need on sarnase efektiivsusega). Paratsetamool on eelistatud trombotstütopeenia või neerufunktsiooni häirete korral. Kanada seisukoha avalduse dokumendi alusel peaks olema valikravimiks ibuprofeen. Kanada Lastearstide Selts (2022) soovib erakordselt väikese sünnikaaluga vastsündinutel (ELBW), kellel on suur risk saada III-IV IVH, kaaluda selektiivset profülaktikat indometatsiiniga.	
--	--	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
○ Tühine ○ Väike ○ Mõõdukas ● Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Mitra et al, Overview of Cochrane Systematic Reviews, 2023 (5) · <u>PDA profülaktika indometatsiiniga:</u> - vähendab III-IV a IVH esinemist (RR 0.66, 95% CI 0.53-0.82, 14 RCT, N=2588, Fowlie 2010); - vähendab vajadust PDA invasiivseks sulgemiseks (RR 0.51, 95% CI 0.37-0.71, 8 RCT, N=1791); - komposiit tulemle (surm või mõõdukas/raske neuroloogiline arenguhäire) ei avaldanud mõju (RR 1.02, 95% CI 0.90 – 1.15, 3 RCT, N=1491). · <u>PDA profülaktika ibuprofeeniga:</u> - vähendab marginaalselt III-IV a IVH esinemist (RR 0.67, 95% CI 0.45-1.00, 7 RCT, N=925,	Töörühm arutab, et tavapäraselt hakatakse oluliselt avatud arterioosjuha ravi arutama 4.-5. elupäeval. Südame ultraheliuuring tehakse kliiniliste probleemide korral. Rutiinselt ei ole seda vaja teha ning vastavaid soovitusi ei panda ravijuhendisse. Kas ja millal teha südame ultraheliuuring, tõendusmaterjali ei leitud.

	mõõdukas tõendus); - vähendab vajadust PDA invasiivseks sulgemiseks (RR 0.46, 95% CI 0.22-0.96, 7 RCT, N=925, mõõdukas tõendus); · <u>PDA profülaktika paratsetamooliga:</u> - Tõendus III-IV a IVH profülaktikaks paratsetamooliga on väga ebakindel (RR 1.09, 95% CI 0.07 – 16.39, 1 RCT, N=48) - NEKi esines vähem nii profülaktilise kirurgilise sulgemise puhul (RR 0.25, 95% CI 0.08 – 0.83, 1 RCT N=84) kui vedeliku piiramisega (RR 0.43, 95% CI 0.21-0.87, 4 RCT, N=526). Mitra et al 2020 (CR) (6) 14 RCT, N=910: varajane farmakoloogiline ravi NSAID-idega vs ootav taktika hs olulise PDA puhul: enneaegsetel (< 37 GN või < 2500g SK) võrreldi 1) varajast ravi (7 elupäeva jooksul) versus äraootav taktika (7 RCT) -> suremuses, PDA kirurgilise ravi vajaduses, BPD, III-IV a IVH ja NEK vahet ei olnud. 2) väga varajane farmakoloogiline ravi (< 72h vanuses) vs ootav ravitaktika (7RCT) -> suremuses, PDA kirurgilise ravi vajaduses, BPD, III-IV IVH, NEC ja neuroloogilise arenguhäirete osas 18-24 kuu vanuses vahet ei olnud, kuid väga varajane ravi lühendas haiglas viibimise aega võrreldes äraootava taktikaga lastel (4 RCT, N=260, MD -5,35 päeva; 95% CI -9.23 kuni -1.47, madal tõendus). Hundscheid et al 2023 (NEJM) (7) Ootav taktika vs varajane ibuprofeen, 1 RCT Mitmekeskuse uuring, noninferiority trial, < 28 GN, N= 273, PDA > 1,5 mm, L-R shundiga 24-72h vanuses randomiseeriti: 1) ootava taktikaga grupp või 2) varajane ibuprofeen (mediaan vanus 63h, doos 10/5/5 mg, mediaan GN 26) -> ootava taktikaga lastel oli väiksem risk komposiittulemi osas (NEK, mõõdukas/raske BPD, surm: RR 0.72, 95% CI 0.57-0.90 ning eraldi mõõduka/raske BPD osas RR 0.64, 95% CI 0.46-0.88), kuid suremuse ja NEKi osas erinevust ei olnud. Ohlsson et al 2020 (CR) (8) 9 RCT, N=1070 profülaktiline ibuprofeen (iv või po) vs platseebo/ravita või indometatsiiniga (< 72 h) -> ibuprofeen vähendab - riski PDA esinemisele 3.-4. päeval (RR 0.39, 95% CI 0.31 to 0.48, keskmine tõendus), seejuures kontrollgrupis oli spont. sulgumise sagedus 3.-4. päeval 58%,	
--	---	--

	- kirurgilise ravi vajadus ja elupäästva ravi vajadus NSAID-idega PDA puhul on ilmselt väiksem - III-IV a IVH vähenemine? (RR 0.67, 95% CI 0.45-1.00, keskmine tõendus), - suremuse ja NEKi osas vahet ei olnud, - BPD ja suremuse osas erinevust ei olnud. Jasani et al 2022 (CR) (9) Paratsetamool PDA puhul 27 RCT, N=2278, enneaegsed ja väikese sünnikaaluga lapsed Uuriti paratsetamooli monoteerapiana või osana kombinatsioonist vs platseebo/sekkumiseta või vs mõni teine prostaglandiini inhibiitoriga või profülaktikana ehk kardioograafiliselt diagnoositud PDA puhul enneaegsetel ja väikese SK-ga lastel. -> PDA sulgemise ebaõnnestumine väheneb: RR 0.27 (0.18-0.42) -> suremuse osas esmase haiglaravi ajal erinevust ei olnud paratsetamooli vs platseebo/sekkumiseta puhul. Profülaktika alustati < 24h vanuses. *Loomkatsetest esile kerkinud mure paratsetamooli mõjust aju arengule – kognitiivseid ja käitumuslikke häireid; inimestel seos prenataalse paratsetamooli ekspositsiooni ja kõne hilinemise ning ADHD-ga (Bornehag 2017, Bauer 2018). Jensen et al 2018 (Semin Perinatol) (10) Indometatsiini profülaktika <28 GN 2 jälgimisuuringut, N=11289, (Rolnitsky 2015, Jensen 2017) SRMA, võrreldud RCT-ga, mis tehtud 1986-1999 (ei kaasatud) - Surm või BPD vahet ei olnud, BPD eraldi vahet ei olnud, - Surm kohandatud analüüsis OR 0.81, 95% CI 0.66-0.98. Al-matary et al 2022 (Front Pediatr) (11) Indometatsiini profülaktika vs platseebo SRMA, 15 RCT ja 8 jälgimisuuringut (analüüsitud jälgimisuuringuid, kuna uuemad: 2007-2021, RCT-d 80-90ndatest) - jälgimisuuringute põhjal suremuse, BPD, PDA kirurgilise ravi vajaduse, NEK, gr III-IV IVH	
--	---	--

	osas vahet ei olnud - 8 RCT põhjal (1988-2003) III-IV gr IVH: OR 0.68, 95% CI 0.51-0.90 Clyman and Hills 2022 (J Perinat) (12) Indometatsiini profülaktika < 25 GN N=106, jälgimisuuring 3 etapis: 2005-2011 ja 2017-2022 profülaktika indometatsiiniga< 24h vanuses, ja 2011-2017 7 elupäeva jooksul indometatsiinravita -- ootamistaktika spont. sulgumiseks. - surm või BPD, surm, BPD mõõdukas/raske või IVH III-IV a, NEK või SIP erinevust ei olnud indometatsiinravi saanute või ootamistaktikaga laste vahel. Hanke et al 2023 (Neonatology) (13) Indomethacin Prophylaxis Is Associated with Reduced Risk of Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Infants Born in the Context of Amniotic Infection Syndrome. https://doi.org/10.1159/000529140 Koorionamnioniidiga < 26 GN, N= 4760, observ. uuring 68 Saksa keskuse põhjal: indometatsiin profülaktika puhul väiksem IVH esinemine (32.7% vs. 36.9%, $p = 0.04$), IVH III/IV (9.7% vs. 16.0%, $p = 0.02$) ja kombineeritud tulem raske IVH või surm 15.9% vs. 23.2%, $p = 0.01$) vs need, kes profülaktikat ei saanud. Bell et al 2014 (CR) (14) Vedeliku piiramine PDA puhul 5 RCT, erinevate vedeliku kogustega (liberaalne vs piiratud vedeliku manustamine). Uuringud: 1980, 1982, 1992, 2000. -> PDA esinemise risk on piiratud vedeliku väiksem: RR 0.52 (95% CI 0.37-0.73). <u>KAUGTULEMID:</u> Roze et al 2021 (J Pediatr) (3) Varajane eesmärgistatud ravi PDA puhul ibuprofeeniga ja elumus ilma PCI-ta 2 a vanuses <28GN 1 RCT, N=228 Ibuprofeen 6-12h vanuses laia PDA puhul vs platseebo:	
--	--	--

	-> PCI 2 a korrig vanuses erinevust ei olnud. Juujärvi et al 2019 (Acta Pediatr) (4) Paratsetamool iv vs platseebo 4 päeva jooksul al. < 24h vanusest, 1 RCT, N= 44, GN 23+5 kuni 31+6. 2 a korrig vanuses Griffithsi testi põhjal erinevust ei olnud iv varajase paratsetamooli ja platseebo ravimit saanute vahel. Varasemast küsimusest nr 24 kofeiinravi ja PDA: - PDA esinemine: kofeiinravi varajane alustamine (<3 elupäev) vs hiline alustamine (>=3 elupäeva) RR 0.71, 95% CI 0.60-0.84 (4 jälgimisuuringut, N= 37262, väga madal tõendus). - PDA kirurgilise ravi vajadus: kofeiinravi varajane alustamine (<3 elupäev) vs hiline alustamine (>=3 elupäeva) RR 0.41, 95% CI 0.18-0.90 (2 jälgimisuuringut, N=5241, väga madal tõendus).	
--	---	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ Suur ☐ Mõõdukas ☒ Väike ☐ Tühine ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Ohlsson et al 2020 (CR) (8) 9 RCT, N=1070 profülaktiline ibuprofeen (iv või po) vs platseebo/ravita või indometatsiiniga -> GI verejooksu ja oliguuria risk kõrgem ibuprofeeni (iv ja po) rühmas vs platseebo	

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
---------	---------------------------	------------------------

○ Väga madal ○ madal ● Mõõdukas ○ väga ○ kaasatud - uuringud - puuduvad	Tõendus varieerus RCT uuringute põhjal madalast kõrgeni, suur osa keskmise tõendusega. Jälgimisuuringutel väga madal tõendus.	
---	---	--

Väärtushinnangud

Kas see, kui võrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
○ oluline - ebakindlus või - varieeruvus ○ võimalik oluline - ebakindlus või - varieeruvus ● oluline - ebakindlus või - varieeruvus - tõenäoliselt - puudub ○ oluline - ebakindlus või - varieeruvus - puudub	Vastavat tõendust ei leitud.	

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrvi viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
---------	---------------------------	------------------------

☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☒ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		
--	--	--

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	JUDGEMENT						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	Mõõdukas	Suur		Varieerub	Ei oska öelda

	JUDGEMENT						
SOOVIMATU MÕJU	Suur	Mõõdukas	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	Mõõdukas	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha ☐	Nõrk soovitus sekkumise vastu ☐	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt ☐	Nõrk soovitus sekkumise poolt ☐	Tugev soovitus teha ☒
--	--	---	--	---

JÄRELDUSED

Soovitus

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. NICE Guideline, . Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm.London: National Institute for Health and Care Excellence; 2019.
2. Sweet , DG, Carnielli , VP, Greisen , G, et al, . European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update.Neonatology; 2023.
3. Rozé, JC, Cambonie, G, Le Thuaud, A, 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.Journal of Pediatrics; 2021.
4. Juujärvi, S, Kallankari, H, Pätsi, P, 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 Paediatr; 2019.
5. Mitra, S, de Boode, WP, Weisz, DE, et al, . Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews.Cochrane Database Syst Rev; 2023.
6. Mitra, S, Scrivens, A, von Kursell, AM, et al, . Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants.Cochrane Database Syst Rev; 2020.
7. Hundscheid, T, Onland, W, Kooi, EMW, et al, . Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus.N Engl J Med; 2023.
8. Ohlsson, A, Shah, SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants.Cochrane Database Syst Rev; 2020.
9. Jasani, B, Mitra, S, Shah, PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants.Cochrane Database Syst Rev; 2022.
10. Jensen, EA, Foglia, EE, Schmidt, B. Association between prophylactic indomethacin and death or bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis of observational studies.Semin Perinatol; 2018.
11. Al-Matary , A, Abu Shaheen, A, Abozaid, S. Use of Prophylactic Indomethacin in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis.Front Pediatr; 2022.
12. 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 in Perinatology; 2022.
13. Hanke, K, Fortmann, I, Humberg, A, et al, . Indomethacin Prophylaxis Is Associated with Reduced Risk of Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Infants Born in the Context of Amniotic Infection Syndrome.Neonatology; 2023.
14. Bell, EF, Acarregui, MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants.Cochrane Database of Systematic Reviews; 2014.