



Ravijuhendi „Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastsündinud perinataalperioodi käsitus“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 5

Toimumisaeg ja -koht: 12.01.2023 kl 13-17 Tartu Ülikooli Tallinna esinduses, ruumis 309 (Teatri väljak 3, Tallinn) ja Microsoft Teamsis

Osalesid: töörühma liikmed Pille Andresson, Liis Toome, Tuuli Metsvaht, Mari-Liis Ilmoja, Kadi Ploom, Aune Siller, Birgit Suits, Merilin Lumpre, Svetlana Mürsepp, Irena Bartels, Kristel Kukk ning sekretariaadi liikmed Liina Süvari, Maarja Hallik, Kadri Mägi, Kristel Soonets ja Anna Vesper

Kutsutud: Tuuli Ruus, Terje Tollimägi-Raud

Koosolekut juhatas Pille Andresson, protokollis Anna Vesper

Koosoleku päevakord:

1. Ravijuhendi töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonide üle vaatamine

Muutusi huvide deklaratsioonides ei ole. Koosolekul osalevad kõik ravijuhendi töörühma liikmed, kvoorum otsuste tegemiseks on koos.

2. Kliinilise küsimuse 24 tõendusmaterjali arutelu

Kas enneaegse vastsündinu esmasel stabiliseerimisel manustada ravitulemi parandamiseks kofeiini võrreldes kofeiini mittemanustamisega?

Liina Süvari teeb ülevaate rahvusvaheliste ravijuhendite teemaga seotud soovitustest ning lisaotsingutega leitud tõendusmaterjalist. Teemakohased soovitused olid toodud kahes kaasatud ravijuhendis, NICE ravijuhendis oli sarnane kliiniline küsimus ning tehtud süstemaatiline ülevaade, kuhu oli kaasatud 17 uuringut. Võrreldi madalas vs. kõrges doosis kofeiinravi kasutamist, samuti varajast ja hilist kofeiinravi alustamist. Kuigi uuringutulemuste võrdlemine oli keeruline kasutatud sekkumiste variatsioonide tõttu (erinevad annused, ravi alustamine, ravi kestus) näitasid uuringute tulemused kofeiinravi kasutamisel head efekti erinevatele tulemusnäitajatele. Leiti, et kofeiinsitraat on näidustatud 30 GN ja varem sündinud enneaegsetele vastsündinutele. Kui vastsündinul esineb apnoehoogusid >32 GN, võib samuti alustada kofeiinraviga. Kofeiinsitraatravi on soovitatav jätkata kuni 33–35 GN. Kofeiinsitraatravi jätkamine 15–30 päeva vähendab bronhopulmonaalse düsplasia esinemissagedust ja ravi üle 30 päeva vähendab nekrotiseeriva enterokoliidi esinemist võrreldes <15 päeva kestnud raviga.

Optimaalse doosi leidmine oli antud uuringute põhjal keeruline (erinevate annuste, ravi alustamise aja ja kestuse tõttu), seega oli raske hinnata kaugtulemit. Soovitatakse vajadusel tõsta kofeiini annust kuni 20mg/kg. Erandjuhtudel, vajadusel üle 20 mg/kg säilitusdoosis, kuid sellisel

juhul on näidustatud ravimi kontsentratsiooni määramine veres. Kofeiintsitraatravi puhul ei ole vajalik rutiinne ravimi monitooring veres. Ravimi pika poolestusaja tõttu (keskmiselt 102 tundi) ei ole vajalik annuse jagamine kahele korrale päevas.

Lisaotsinguga leiti neli metaanalüüsi ning kolm üksikuuringut. Kofeiinravi varajase vs hilise alustamise kohta tehtud uuringutes võrreldi peamiselt kofeiinravi alustamist vastsündinutel enne 2–3 päeva vanust võrreldes ravi alustamisega pärast 2–3 elupäeva. Kofeiinravi varajasel alustamisel oli mitmeid kasutegureid – vähenes bronhopulmonaalse düsplaasia, intraventrikulaarse hemorraagia, periventrikulaarse leukomalaatsia, avatud arterioosjuha kui ka kirurgilist ravi vajava avatud arterioosjuha esinemissagedus.

Kofeiinravi annustamise erinevaid skeeme võrdlevates uuringutes (kõrge vs madal annus) erinesid nii küllastus- kui säilitusannused (varieeruvus 20–80mg/kg ja 5–20 mg/kg vahel). Kõrgemas annuses kofeiinravi korral oli väiksem bronhopulmonaalse düsplaasia risk, vähem apnoehoogusid ning suurem ekstubatsiooni õnnestumine. Kõrgemas annuses kofeiinravi kasutamisel esines enam tahhükardiat, muude kõrvaltoimete osas ei leitud erinevusi madala või kõrge annuse kasutamisel.

Töörühm arutas, et kofeiinravil on väga väikestele enneaegsetele vastsündinutele neuroprotektiivne toime. Uuringute põhjal on leitud nii varajane kui hiline positiivne ravitulem. (mõõdukas tõendatuse aste). Töörühm tõstab arutelu järgselt tõendusmaterjali tõendatuse astet ühe astme võrra (vt kliinilise küsimuse 24 soovitusse kokkuvõtte tabel).

Tahhükardia esinemisel kõrvaltoimena võib olla vajalik annuse muutmine või ravipaus. Ravimi kumuleerumise risk on kõrgem sügava enneaegsuse korral.

Ravijuhendisse lisada kofeiinravi mõiste. Soovituste selgitavas tekstis kirjutada, et kofeiinravi võib kasutada kõikidel enneaegsetel vastsündinutel, kes on mitteinvasiivsel hingamistoetusel või kellel on suurenenud risk invasiivse hingamistoetuse vajaduse tekkeks. Samuti tuleb lahti kirjutada, mida on mõeldud väljendi "nii vara kui võimalik" all. Lisada, et kofeiinravi säilitusannusena on kasutatud ka suuremaid annuseid (leitnud tõendusmaterjali alusel). Pikem ravi on soovitud, sest annab kaitsva efekti. Samuti tuleb juhendis rõhutada, et kofeiinravi lõpetamisel vajab vastsündinu jälgimist.

Töörühm arutab ka, et soovitusete ajakohastamisel tuleb üle vaadata Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus toodud teenuse „Kofeiinravi enneaegsele vastsündinule, üks viaal (kood 243R)“ rakendamise tingimused (vastava määruse §65, lõige 56). Ravimit peaks olema võimalik kasutada ka apnoe ennetamiseks. Vajalik täpsustada, kas on reguleeritud, kui mitu kofeiinravi päeva on tasustatud selle koodiga (kas on ravipäevade ülempiir). Vajadusel tuleb esitada Eesti Haigekassale taotlus tervishoiuteenuse tingimuste muutmiseks.

Töörühm vaatab ajakohastatud tõendusmaterjali põhjal üle seni kehtinud ravijuhendi soovitusel.

Töörühm sõnastas ja kinnitas järgmised soovitusel:

1. Enneaegsel vastsündinul kasutage kofeiinravi apnoe ennetamiseks ja raviks ning invasiivsest hingamistoetusest võõrutamiseks. – *tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste (ajakohastatud soovitus)*

2. Kasutage kofeiinravi rutiinselt kõikidel enneaegsetel vastsündinutel, kes on sündinud enne 30⁺⁰ GN. Alustage kofeiinravi nii vara kui võimalik, enne 3. elupäeva. – *tugev soovitus, kõrge tõendatuse aste (ajakohastatud soovitus)*
3. Kaaluge kofeiinravi kõikidel enneaegsetel vastsündinutel sõltumata vanusest, kellel esineb apnoe. – *nõrk soovitus, madal tõendatuse aste (uus soovitus)*
4. Kofeiintsitraadi annustamine: veenisisesi või suu kaudu on soovituslik küllastusannus 20 mg/kg ööpäevas; säilitusannus 5–10 mg/kg ööpäevas, mida võib suurendada apnoede püsimisel kuni 20 mg/kg ööpäevas ühekordse annusena. – *tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste (ajakohastatud soovitus)*
5. Kofeiinravi lõpetamist kaaluge enneaegsetel vastsündinutel postmenstruaalvanuses 33-35 nädalat, kui vastsündinu on kliiniliselt stabiilne. – *praktiline soovitus (uus soovitus)*

Algse juhendi soovitus 91 uude juhendisse ei lähe.

3. Kliinilise küsimuse 9 täiendatud tõendusmaterjali üle vaatamine ja soovituse kinnitamine

Kas enneaegse sünnituse korral, kui loode on vaagnaotsseisus, tuleb ema ning vastsündinu ravitulemi parandamiseks eelistada vaginaalset sünnitust või keisrilõiget (sõltuvalt gestatsioonivanusest: 22⁺⁰–23⁺⁶ GN; 24⁺⁰–25⁺⁶ GN, 26⁺⁰–29⁺⁶ GN)?

Kliinilise küsimuse tõendusmaterjali arutati 23.11.2022 toimunud koosolekul. Kadri Mägi teeb ülevaate lisatud tõendusmaterjalist. Väikese osalejate arvuga (n=150) kohortuuringus leiti, et vaginaalses tuharseisus enneaegse (23–27⁺⁶ GN) sünnituse korral on oluliselt suurem vastsündinute suremus kui keisrilõikega sündinute seas. Retrospektiivses uuringus, kus uuriti enneaegse tuharseisus loote sünnitamise viisi (vaginaalne või keisrilõige) mõju järgmisele sünnitusele leiti, et naistel, kes on eelmise enneaegse tuharseisus lapse sünnitanud keisrilõike teel, on suurem tõenäosus nii plaaniliseks kui erakorraliseks keisrilõikeks ja instrumentaalseks sünnituseks ka järgmise sünnituse ajal. Samuti oli nende lastel suurem tõenäosus sattuda intensiivravisse. Enneaegse sünnituse risk järgmisel sünnitusel ei erinenud.

Töörühm jäi eelmisel korral sõnastatud soovituse juurde, kuid muudeti soovituse tugevust. Tõendusmaterjali põhjal (väga madal tõendusaste) ei ole võimalik soovitada kindlalt ühe või teist sekkumist. Enneaegse tuharseisus sünnituse korral võib keisrilõige vähendada vastsündinu suremust ja haigestumust.

Töörühm sõnastas ja kinnitas soovituse:

6. Enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud vähemalt 24+0 GN-i ja kui loode on tuharseisus, kaaluge keisrilõike tegemist. – *nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste (ajakohastatud soovitus)*

4. Kliiniliste küsimuse 15 ja 16 soovitude üle vaatamine ja kinnitamine

Kas enneaegse vastsündinu esmasel stabiliseerimisel kasutada ravitulemi parandamiseks ruumiõhku võrreldes kõrgema hapniku osakaaluga sissehingatava õhuga (FiO2)?

Kas enneaegse vastsündinu ravitulemit parandab hapnikravi kasutamisel kindlate saturatsiooni (SpO2) eesmärkväärtuste kasutamine võrreldes mittekasutamisega?

Küsimuste tõendusmaterjali arutati 20.10.2022 toimunud koosolekul. Töörühm arutas, kas soovitustes on vajalik eristada saturatsiooniväärtusi enne 32+0 GN sündinud ja pärast 32+0 GN sündinud enneaegsetel vastsündinutel. Nii on tehtud algse ravijuhendi soovitustes.

Töörühm vaatas üle 20.10.2022 toimunud koosolekul sõnastatud soovitused. Soovituste selgitavasse tekstis vajalik välja tuua, miks on antud tugevad soovitused. Tegemist on eetiliste probleemidega, ei ole võimalik läbi viia vastavaid uuringuid. Kui arutati seda, kas kasutada ruumiõhku või FiO₂, siis ei leitud erinevust. Kuid on uuringuid, kus on leitud, et vastsündinud, keda on elustatud ruumiõhuga – siis on leitud, et väga enneaegsete vastsündinute ravitulemustes on erinevusi. Lisada, et kõikides sünnitusosakondades peaksid olema olema blenderid (olemas hapniku tiitrimise võimalus), vajalik on koolituste tegemine.

Töörühm kinnitas järgmised soovitused:

Kliinilise küsimuse 15 tõendusmaterjaliga seotud soovitused

7. Enneaegse vastsündinu esmasel stabiliseerimisel hingamistoetuse rakendamisel vali hapniku osakaalu algväärtus sissehingatavas õhus sõltuvalt gestatsiooninädalast sünnil:

- al 32⁺⁰ GN 21% hapnikku,
- 28⁺⁰–31⁺⁶GN 21–30% hapnikku,
- alla 28 GN 30% hapnikku

Edasi tiitrida hapniku kontsentratsiooni, lähtudes produktaalse saturatsiooni väärtustest. – *tugev soovitus, kõrge tõendatuse aste (uus soovitus)*

8. Efektiivse vereringe puudumisel, kui rakendatakse kaudset südamemassaaži soovitame kasutada hapniku osakaalu sissehingatavas õhus 100% – *praktiline soovitus (uus soovitus)*

Kliinilise küsimuse 16 tõendusmaterjaliga seotud soovitused

9. Enneaegsetel vastsündinutel alla 32⁺⁰ GN tiitriga hapnikukontsentratsioon sissehingatavas õhus, et pulssoksümeetril mõõdetuna paremal randmel tõuseks järk-järgult üle 80% viie minuti jooksul pärast sündi. – *tugev soovitus, madal tõendatuse aste (uus soovitus)*

10. Pärast 32⁺⁰ GN sündinud enneaegsel vastsündinul soovitame hoida hapnikravi kasutamisel SpO₂ väärtused 90–95% juures. – *tugev soovitus, kõrge tõendatuse aste (ajakohastatud soovitus)*

Alles jääb algse juhendi soovitus 54.

5. Muud küsimused (koosolekute ajakava ja edasised tegevused)

Järgmine ravijuhendi koosolek toimub 15.02. kl 14-18 Tartus koos Teamsis liitumise võimalusega. Koosolekul arutatakse kliiniliste küsimuste 11 ja 28 tõendusmaterjali ning vaadatakse üle kliiniliste küsimuste 12 ja 13 tõendusmaterjali täiendused.