



Ravijuhendi „Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastsündinud perinataalperioodi käsitus“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 6

Toimumisaeg ja -koht: 15.02.2023 kl 14-16.30 Microsoft Teamsis

Osalesid: töörühma liikmed Pille Andresson, Liis Toome, Tuuli Metsvaht, Mari-Liis Ilmoja, Kadi Ploom, Aune Siller, Roksolana Goshka, Birgit Suits, Merilin Lumpre, Svetlana Mürsepp ning sekretariaadi liikmed Liina Süvari, Kadri Mägi, ja Anna Vesper

Puudusid: Irena Bartels (teatatud), Kristel Kukk

Koosolekut juhatas Pille Andresson, protokollis Anna Vesper

Koosoleku päevakord:

1. Ravijuhendi töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonide üle vaatamine

Ravijuhendi töörühmaga on liitunud naistearst dr Roksolana Goshka.

Töörühma ega sekretariaadi liikmetel ei ole muudatusi huvide deklaratsioonides.

Koosolekul osaleb kümme ravijuhendi töörühma liiget, kvoorum otsuste tegemiseks on koos.

2. Kliinilise küsimuse 11 tõendusmaterjali arutelu

Kas tokolüüsi vajava ähvardava enneaegse sünnitusega rasedal kasutada ema ja vastsündinu parema ravitulemi saavutamiseks atosibaani või nifedipiini?

Tegemist uue küsimusega, algses ravijuhendis soovitatakse tokolüüsil ühe valikravimina kasutada oksütotsiini retseptori antagonisti (atosibaani) juhul, kui nifedipiini kasutamine on vastunäidustatud. Mujal maailmas soovitatakse atosibaani kasutamist, Eestis kasutamiseks tuleb ravimit eraldi tellida.

Kadri Mägi teeb ülevaate rahvusvaheliste ravijuhendite teemaga seotud soovitustest ning lisaotsingutega leitud tõendusmaterjalist. Vastavad soovitused olid toodud kahes ravijuhendis (NICE 2022, Queensland 2020). Mõlemas juhendis soovitatakse tokolüüsil esmavalikuravimina nifedipiini. Kui nifedipiin on vastunäidustatud, soovitatakse NICE ravijuhendis kasutada oksütotsiini retseptori antagonisti (atosibaan) ning ei soovitata kasutada tokolüüsiks beetamimeetikume.

Lisaotsinguga leiti üks metaanalüüs, üks randomiseeritud kontrolluuring (APOSTEL III) ning kolm selle uuringu sekundaarset analüüsi. Metaanalüüsis (kaasati kaks RCTd, 772 patsienti) leiti, et nifedipiin ja atosibaan on erinevate tulemusnäitajate hindamisel (IVH vähemalt III aste; nekrotiseeriv enterokoliit vähemalt II aste; RDS, mis vajab surfaktanti; laboratoorselt kinnitatud sepsis) võrdselt efektiivsed tokolüütilised ravimid (kõrge tõendatuse aste).

Samuti leiti APOSTEL III mitmekeskuselises randomiseeritud kontrolluuringus (kaasati 25-34 GN sündinud enneaegsed), et nii nifedipiin kui atosibaan on 48 tunni tokolüüsiks võrdselt

efektiivsed. Kui tokolüüsiks kasutati atosibaani, vajasid vastsündinud sagedamini intensiivravi ning alagrupi analüüsis leiti, et puhkemata lootevee korral õnnestub rasedust kauem prolongeerida nifedipiini kasutamisel (kõrge tõendatuse aste).

APOSTEL III uuringu andmetel on tehtud mitu sekundaarset analüüsi. Ajukahjustuste esinemise osas vastsündinutel ei leitud erinevust ravimite kasutamisel (kõrge tõendatuse aste), samuti ei leitud erinevust laste tervislikus seisundis 2,5-5,5 aasta vanuses (mõõdukas tõendatuse aste). Kulutõhususe analüüsi põhjal on ravikulu tokolüüsil nifedipiiniga oluliselt väiksem võrreldes atosibaaniga.

Töörühm arutab, et osades haiglates kasutatakse hetkel mõlemat ravimit, lisaks ka heksoprenaliini. Nifedipiinil on mitmeid kõrvaltoimeid, ka ei sobi ravim juhul, kui sünnitaja on väga hüpotooniline. Tsentraliseerimisel peaks olema võimalik kasutada atosibaani. Indometatsiini kasutamine on tüsistuste ohu tõttu piiratud. Algse ravijuhendis tekstist (lk 45) jääb hetkel mulje nagu oleks kõige efektiivsem ravim (esmaavalikuravim) tokolüüsiks indometatsiin. Edasi on tekstis küll toodud ravimi kasutamise piirangud, kuid selle osa sõnastus tuleb üle vaadata ja korrigeerida (vaadata üle ka vastav kirjandusallikas).

Praegu on soovitus 41 sõnastatud järgmiselt: *Kui nifedipiini kasutamine on vastunäidustatud, võib alternatiivselt kasutada beetamimeetikumi (heksoprenaliin), tsüklooksügenaasi inhibiitorit (indometatsiin), oksütotsiini retseptori antagonistit (atosibaan).*

Töörühma hinnangul tuleb lisaks üle vaadata, milline on atosibaani efektiivsus võrreldes teiste soovitusel toodud ravimitega. Kui atosibaan ei ole teistest alternatiivselt soovitatud ravimitest parem, ei ole vajalik soovitusel ravimite järjekorda muuta. Kui on eeliseid, siis tuleb soovitus üle vaadata. Leitud tõendusmaterjali põhjal on nifedipiin ja atosibaan võrdselt efektiivsed, seega ei ole põhjust atosibaani soovitatavatest alternatiividest välja jätta (kuigi ei ole hetkel Eestis vabalt kättesaadav).

Sekretariaat vaatab järgmiseks korraks üle, kas leidub tokolüütiliste ravimite võrdlusuuringuid, samuti tõendusmaterjali nende kõrvaltoimete ja üldisemalt ohutuse osas. Lisaks vaadata üle NICE ravijuhendi vastava soovitusel aluseks olnud tõendusmaterjal, miks ei soovitata kasutada beetamimeetikume.

Koosoleku järgselt saadab töörühma liige Aune Siller info atosibaani tellimise kohta:

1 ST IFK ATOSIBAN EVER PH37.5MG/5ML (7,5mg/ml), hind ca 143 EUR+km. Vajalik on Ravimiameti taotlus, ravimi tarneaeg on 4-5 nädalat (ravimi aegumine min 12 kuud).

Ravijuhendi soovitusel 37-40 ei vaja üle vaadatud tõendusmaterjali põhjal muutmist (nii soovitusel sõnastus kui tugevus jäävad samaks). Soovitusel 41 kohta teeb töörühm otsuse järgmisel koosolekul, kui on üle vaadanud täiendatud tõendusmaterjali.

3. Kliinilise küsimuse 28 tõendusmaterjali arutelu

Kas kõikidel infektsiooni riskiteguritega enneaegsetel vastsündinutel kasutada ravitulemi parandamiseks profülaktilist antibakteriaalset ravi võrreldes selle mitte kasutamisega?

Tegemist algse ravijuhendi käsitusel toodud kliinilise küsimuse avamisega. Eestis on endiselt probleemiks liigne antibakteriaalse ravi kasutamine ema riskitegurite alusel. Töörühm soovib üle

vaadata lisandunud teadusliku jm tõendusmaterjali emapoolsete ja loote/vastsündinu poolsete riskitegurite ja kliiniliste sümptomite kohta, mille korral on vajalik antibakteriaalne ravi.

Kristel Soonets on ette valmistanud kliinilise küsimuse tõendusmaterjali kokkuvõtte, seda tutvustab Liina Süvari. Teemakohased soovitusel on toodud kahes kaasatud ravijuhendis. NICE vastav juhend (*Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment, 2021*) soovitatakse vastsündinul, kellel esineb mõni suur riskitegur (nn punane lipp) või kaks ja enam muud riskitegurit või kliinilist sümptomit, teha verekülv, võtta CRV ning alustada empiirilist antibakteriaalset ravi. Juhendis on toodud vastavate riskitegurite ja kliiniliste tunnuste loetelu. Queenslandi ravijuhendis (*Early onset Group B Streptococcal disease, 2022*) on toodud vastsündinute antibiootikumravi näidustused ja vastunäidustused.

Lisaotsinguga leiti kaks metaanalüüsi ja kaks jälgimisuuringut. Ühe metaanalüüsi (kaasatud seitse RCTd) ei leitud erinevust nekrotiseeriva enterokoliidi tekkimisel antibiootikumravi kasutamisel võrreldes selle mitte kasutamisega (madal tõendatuse aste). Teises metaanalüüsis (kaasati viis jälgimisuuringut) ei leitud samuti, et profülaktilise antibiootikumravi kasutamine võrreldes mitte kasutamisega oleks seotud nekrotiseeriva enterokoliidi esinemissagedusega (mõõdukas tõendatuse aste). Mahuka retrospektiivse kohortuuringu (väga madala sünnikaaluga vastsündinud <1500 g) tulemuste põhjal ei leitud olulist erinevust profülaktilise antibiootikumravi kasutamisel võrreldes mitte kasutamisega suremuses, nekrotiseeriva enterokoliidi ($\geq$ II aste), periventrikulaarse leukomalaatsia, $\geq$ III astme enneaegsuse retinopaatia esinemisel. Leiti erinevus raske neuroloogilise kahjustuse esinemisel (madal tõendatuse aste). Teise jälgimisuuringu tulemustena leiti, et kõrgem on bronhopulmonaalse düsplaasia ja hilise sepsise esinemine juhul, kui antibiootikumravi kasutati pikemalt kui 5 päeva (mõõdukas tõendatuse aste).

Hetkel on ravijuhendis toodud soovitus:

98. Infektsiooni riskiteguritega enneaegsel vastsündinul soovitame kasutada profülaktilist antibakteriaalset ravi. – soovitus pigem teha. Samuti viidatakse lisale, kus on toodud vastsündinu varajase algusega infektsiooni riskitegurid ja kliinilised sümptomid.

Töörühm arutab, kas soovitus sõnastust on vaja muuta/täpsustada. Arutelu tulemusena leetakse, et soovitus kehtib ning iseenesest ei suurenda antibiootikumravi liigset kasutamist. Enneaegsus ei ole antibiootikumravi alustamise näidustus. Alati vaadatakse, kas ema on saanud enne sünnitust antibiootikumravi (nt GBS korral, veeta perioodi jooksul). Samas on oluline, et ükski riskiteguriga vastsündinu ei jääks vajadusel ravita, kuid pigem liigutakse sinna poole, et arvestatakse antibiootikumravist tingitud kõrvaltoimetega. Selgitavas tekstis tuleb rõhutada, et peab lähtuma vastsündinu infektsiooni riskiteguritest, kliinilistest sümptomitest, kuid lähenemine peab olema individuaalne ning antibiootikumravi peab olema lühikese kestusega.

Juhendis olev lisa 11 teha kaheks eraldi lisaks. Vastsündinu varajase infektsiooni riskitegureid ning kliinilisi sümptomeid käsitlev lisa käib profülaktilise antibakteriaalse ravi soovitusel kohta (hetkel soovitus 98). Vastav lisa vaadata üle NICE juhendi vastava loetelu alusel. Empiirilise antibakteriaalse ravi annuseid käsitlev lisa panna eraldi numbriga ning viidata sellele vastava soovitusel juures (praegu soovitus 99). See soovitus lühendada, võtta maha teine pool - kui kohaliku mikrobioloogilise seire tulemusel ei ole tuvastatud resistentsust, mis nõuab muu

antibiootikumi kasutamist. Antibakteriaalse ravi annused (lisas) vaadata üle British National Formulary for Children (BNFc) alusel. Lisa lõpus märkida, et vastsündinutel al 34 GN soovitatakse kasutada vastavat kalkulaatorit.

Töörühm vaatas üle ja kinnitas ühe soovitusel muudatuse:

1. Infektsiooni riskiteguritega enneaegsel vastsündinul soovitage kasutada profülaktilist antibakteriaalset ravi. *Juurde käib lisa (vt algne ravijuhend) – nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste (soovitust ei muudeta)*
2. Kasutage enneaegsel vastsündinul empiirilise antibakteriaalse ravi esmavalikuna penitsilliini (bensüülpenitsilliin või ampitsilliin) ja gentamütsiini kombinatsiooni. *Juurde käib lisa.- tugev positiivne soovitus (ajakohastatud soovitus). Algsest soovitusest ära võetud teine pool – kui kohaliku mikrobioloogilise seire tulemusel ei ole tuvastatud resistentsust, mis nõuab muu antibiootikumi kasutamist. Selgitus ei ole vajalik, sest haiglates järgitakse vastavaid juhendeid.*
3. Lõpetage enneaegse vastsündinu empiiriline antibakteriaalne ravi 48–72 tunni pärast, kui puudub infektsioonile viitav kliiniline ja laboratoorne leid ning bakteriaalsed külvid on negatiivsed. - tugev soovitus (soovitust ei muudeta)

Lisad vaadatakse üle järgmisel koosolekul.

4. Kliinilise küsimuse 4 tõendusmaterjali kokkuvõtte koostamise täpsustamine

Kas ähvardava enneaegse sünnituse korral on enneaegse vastsündinu ravitulemi parandamiseks näidustatud rasedale magneesiumsulfaadi korduv manustamine või mitte, kui ravi alustamisest on möödunud 24 või enam tundi?

Töörühm koostas algse ravijuhendi käsitusala kliinilise küsimuse 5 alusel uue küsimuse täpsustamiseks, kas on vajalik magneesiumsulfaadi korduv manustamine ja milline peaks olema kahe manustamise vaheline ajavahemik. Samuti soovatakse selgitada, kui pikalt magneesiumsulfaati teha?

Triin Luha on vaadanud üle ravijuhendite soovitusel ning otsinud tõendusmaterjali. Korduva manustamine kohta ei leidu infot, samuti ei leidu selliseid uuringuid. Töörühm soovib järgmiseks koosolekuks ülevaadet kaasatud ravijuhendite soovitustest (millise tugevusega soovitusel) ning nende aluseks olnud allikatest. Igaks juhaks tuleb üle vaadata algse ravijuhendi vastava kliinilise küsimuse tõendusmaterjali kokkuvõte. Kaaluda, kas on vajalik ravijuhendis välja tuua hüpermagneesemia potentsiaalsed riskid.

5. Muud küsimused (koosolekute ajakava ja edasised tegevused)

Järgmine ravijuhendi koosolek toimub 15.03. kl 14-18 veebikoosolekuna Microsoft Teamsis. Koosolekul arutatakse kliiniliste küsimuste 14, 19, 20 tõendusmaterjali, vaadatakse üle kliiniliste küsimuste 4, 12 ja 13 tõendusmaterjali täiendused ning küsimuse 28 soovitustega seotud lisad.