



Ravijuhendi „Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastsündinud perinataalperioodi käsitus“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 7

Toimumisaeg ja -koht: 15.03.2023 kl 14-17 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, Kristel Kukk ning sekretariaadi liikmed Liina Süvari, Maarja Hallik, Kadri Mägi, Kristel Soonets, Triin Luha ja Anna Vesper

Puudusid: Irena Bartels (teatatud)

Koosolekut juhatas Pille Andresson, protokollis Anna Vesper

Koosoleku päevakord:

1. Ravijuhendi töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonide üle vaatamine

Töörühma ega sekretariaadi liikmetel ei ole muudatusi huvide deklaratsioonides.

Koosolekul osaleb 11 ravijuhendi töörühma liiget, kvoorum otsuste tegemiseks on koos.

2. Kliiniliste küsimuste 19 ja 20 tõendusmaterjali arutelu

19. Kas enneaegsel vastsündinul kasutada parema ravitulemi saavutamiseks profülaktilist surfaktantravi võrreldes selle mittekasutamisega?

20. Kas hingamishäiretega enneaegsel vastsündinul kasutada parema ravitulemi saavutamiseks varast surfaktantravi võrreldes hilise surfaktantraviga?

Tegemist algse ravijuhendis käsitletud kliiniliste küsimuste avamisega. Töörühm soovib võimalusel määratleda kindlat patsientide sihtrühma, kellele on näidustatud profülaktiline surfaktantravi? Lisaks soovitakse selgitada, millal manustada surfaktanti (varane, hiline surfaktantravi), millise meetodiga, millised on annused surfaktandi korduval manustamisel, kas on olemas kriteeriumid vastavalt gestatsioonivanusele.

Maarja Hallik teeb ülevaate tõendusmaterjalist. Kahele kliinilisele küsimusele vastamiseks tehti üks ravijuhendite soovitude ja tõendusmaterjali otsing. Tõendusmaterjali analüüsides sai selgeks, et küsimus peaks olema suunatud sellele, millist surfaktandi manustamise viisi valida, milline meetodi on parim. Ei leidunud uuringuid, kus oleks võrreldud profülaktilist surfaktantravi mitte tegemisega, pigem on võrreldud erinevaid manustamise viise. Samuti ei leitud uuringutest, et surfaktantravi oleks näidustatud kindlates gestatsioonivanuse piirides. Surfaktantravi soovitusel olid toodud kahes kaasatud rahvusvahelises juhendis (*Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm, NICE Guideline 2019; European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update*, vt täpsemalt küsimuse 19 SoKo tabel).

Enam uuringuid leidis teemal, kas manustada surfaktanti ilma intubeerimiseta või peenikese kateetriga. Cochrane'i süstemaatilises ülevaates RDS riskiga enneaegsete vastsündinute surfaktantravi kohta leiti, et peenikese kateetriga manustatult saadakse paremaid tulemusi (surm või bronhopulmonaalne düsplaasia 36 PMN, mehaanilise ventilatsiooni vajadus esimesel 72 elutunnil, III või IV astme IVH) (vt lisaks küsimuse 19 TõKo).

INSURE ja LISA meetodi võrdlemisel ei leitud analüüsitud uuringutes erinevusi tulemusnäitajates. Lisaks leidis uuringuid, kus oli võrreldud erinevat päritolu surfaktante omavahel, kuid see ei olnud otseselt seotud konkreetse kliinilise küsimusega. Seetõttu on need uuringud välja jäetud.

Varane vs. hiline surfaktantravi – kas alustada surfaktantravi enne kui respiratoorse distressi sündroom on radioloogiliselt kinnitatud või pärast seda. Sageli loetakse ajaliseks ravi alustamise piiriks kaks tundi. Üha enam avaldatakse uuringuid surfaktantravi manustamise otsuse tegemise kohta ultraheliuuringu leiu alusel. Töörühm arutab, kas juhul, kui enneaegsel vastsündinul puuduvad respiratoorse distressi sündroomi kliinilised tunnused, kuid ultraheliuuringu tulemused seda näitavad, tuleks alustada surfaktantravi. Hetkel ei ole võimalik siiski seda soovitada, teemat saab uuesti käsitleda ravijuhendi järgmisel ajakohastamisel.

Korduva surfaktandi manustamise kohta uuringuid ei leidunud. Töörühma liikmed annavad teada, et vahepeal on avaldatud *European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome* 2022. aasta ajakohastatud versioon. Juhend on vajalik üle vaadata, kas on uuemaid soovitusi ning, millisele tõendusmaterjalile juhendi soovitused tuginevad. Veel on töörühmal küsimus, kas üle 1 kg kaaluvatel enneaegsetel vastsündinutel võiks kaaluda kõrimaski kasutamist, mille kaudu pannakse kateeter surfaktandi manustamiseks. Järgmiseks koosolekuks vaadatakse üle vastav tõendusmaterjal. Teise teemana tuleb artiklites esile pihustatava surfaktandi kasutamine, kas seda oleks vaja lisaks uurida. Hetkel töörühm pigem ei poolda.

Praegu kehtivate Eesti ravijuhendi soovitude osas arutab töörühm järgmiselt:

Soovitus 63. Ärge kasutage profülaktilist surfaktantravi kõikidel enneaegsetel vastsündinutel – Ei leitud uuringuid, mis soovitaksid profülaktilise surfaktantravi kasutamist kõikidel enneaegsetel vastsündinutel. Soovitus kehtib, ei vaja muutmist.

Soovitus 64. Kasutage profülaktilist surfaktantravi raseduskestuse korral 22⁺⁰–27⁺⁶ GN-i sündinud enneaegsel vastsündinul, kes vajab seisundi esmase stabiliseerimise käigus intubatsiooni. – selle soovituse osas on pigem liigutud universaalsemaks, ei vaadata täpselt gestatsiooninädalaid. Vajalik täpsustada gestatsiooninädala ülemine piir, kas tõsta see kuni 29⁺⁶ GN. Vaadata üle NICE juhendi soovitude selgitused.

Soovitus 65. Kasutage RDS-iga enneaegsel vastsündinul eelistatult varast surfaktantravi. Manustage surfaktanti enne 26⁺⁰ GN-i sündinud RDS-iga enneaegsele vastsündinule, kui FiO₂ on üle 0,3; ja pärast 26⁺⁰ GN-i sündinud RDS-iga enneaegsele vastsündinule, kui FiO₂ on üle 0,4. – kas see võiks olla seotud uuringute tulemustega. Kas on tõenduspõhisust asendamaks röntgenuuring ultraheliuuringuga?

Soovitus 66. Eelistage surfaktandi manustamisel vähem invasiivseid surfaktandi manustamise meetodeid (INSURE/LISA). Tehke kliiniline otsus konkreetse enneaegse vastsündinu seisundist lähtudes. – uuringutest selgus, et peenikese kateetri kaudu surfaktanti manustades on paremad

ravitulemused, see on vähem invasiivne ning tuleks eelistada mitteinvasiivsel omahingamisel oleval enneaegsel vastsündinul. Kehtiva soovitus teine lause tuleks lisada soovitusel selgituse teksti, soovitusel ära võtta. Järgmisel koosolekul sõnastada soovitus ümber tuginedes tõendusmaterjalile.

Soovitus 67. Kasutage RDS-iga enneaegsel vastsündinul eelistatult naturaalsel surfaktanti. – hetkel jääb soovitusel sõnastus ja tugevus samaks

Soovitus 68. Eelistage võimalikult kontsentreeritud surfaktandipreparaati (poraktant alfa).

Annustamine: poraktant alfa algannus 200 mg/kg, korduv annus 100 mg/kg. – hetkel jääb soovitusel sõnastus ja tugevus samaks

Soovitus 69. Kui RDS on raske kuluga ning püsib oluline lisahapniku ja/või invasiivse hingamistoetuse vajadus, on näidustatud surfaktandi korduv manustamine intervalliga vähemalt 6 tundi kokku mitte rohkem kui 3 annust. – vaadata veel üle tõendusmaterjal (sh algse ravijuhendi tõendusmaterjali kokkuvõte), kas intervallide ja kordusannuste määrad on sellega kooskõlas.

OTSUS: järgmiseks koosolekuks vaadatakse üle European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome 2022.a juhendi soovitusel ja nende aluseks olnud tõendusmaterjal, lisaks tõendusmaterjal surfaktandi korduva manustamise kohta. Soovitusel sõnastatakse ja kinnitatakse järgmisel koosolekul.

3. Kliinilise küsimuse 11 lisandunud tõendusmaterjali arutelu

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

Kliinilise küsimuse tõendusmaterjali arutati 15.02.2023 toimunud ravijuhendi koosolekul. Töörühm soovis täpsustada, 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.

Kadri Mägi teeb ülevaate lisatud tõendusmaterjalist. *Preterm labour and birth, NICE Guideline* (ajakohastatud 2022) ei soovitanud juba 2015. a versioonis kasutada tokolüüsiks beetamimeetikume, seda ema kõrvaltoimete tõttu. Lisaks ei ole beetamimeetikumil (ritodriin) enam *U.S. Food and Drug Administration* luba.

Vaadati üle algses ravijuhendis kasutatud allikas (*Haas et al 2012, Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. BMJ, 345:e6226*), millele on juhendis viidatud beetamimeetikumide kõrvaltoimete esitamisel. Allikas on välja toodud, et beetamimeetikumidel esines kõige enam kõrvaltoimeid võrreldes teiste tokolüütiliste ravimitega.

Lisaks leiti 2022.a avaldatud Cochrane'i süstemaatilise ülevaate tulemustes (*Wilson et al. Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924)*), et võrreldes platseeboga olid kõige efektiivsemad (õnnestus sünnitust prolungeerida 48 tundi): nitroglütseriin (1999 ja 2007 avaldatud uuringute põhjal), kaltsiumkanali blokaatorid, oksütotsiinretseptorite antagonistid ja tokolüütikumide kombinatsioonid. Süstemaatilise ülevaate tulemuste põhjal on tokolüütilised ravimid seotud mitmete kõrvaltoimetega (kui võrreldi platseebo või

mitteravimisega), kuid ravi katkestamine oli enam seotud beetamimeetikumide ja tokolüütikumide kombinatsioonide kasutamisega.

Algses ravijuhendis on soovitude selgitavas tekstis kirjas, et 2012.a avaldatud metaanalüüsi tulemuste põhjal on indometatsiin kõige efektiivsem ravim sünnituse edasilükkamisel 48 tunni võrra, 2022.a. avaldatud CR seda tulemust ei toeta. Mahuka ülevaate tulemuste põhjal soovib töörühm muuta soovitusel 41 toodud alternatiivselt kasutatavate ravimite järjekorda. Eestis kasutatakse enam nifedipiini, heksoprenaliini kasutatakse harva. Soovitude selgitavasse teksti tuleb lisada, millised on erinevate alternatiivide kasutamise eelised ja kõrvaltoimed. Ravimite kombineerimist ei soovitata kõrvaltoimete esinemise suurenemise pärast. Kindlasti on vajalik selgituses tuua välja, miks atosibaan kasutamine ei ole toodud tugeva soovitusena. Kogu selgitav tekst vajab ülevaatamist ajakohastatud tõendusmaterjali põhjal.

OTSUS: Muuta soovitusel 41 sõnastust, muutes alternatiivselt kasutatavate ravimite järjekorda (atosibaan on efektiivsem). *Soovitus:* Kui nifedipiini kasutamine on vastunäidustatud, võib alternatiivselt kasutada beetamimeetikumi (heksoprenaliin), oksütotsiini retseptori antagonisti (atosibaan), tsüklooksügenaasi inhibiitorit (indometatsiin) – nõrk positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste.

Teised tokolüüsi käsitlevate soovitude (algses juhendis soovitusel 37–40) sõnastused ja tugevus jäävad samaks.

4. Kliinilise küsimuse 4 lisandunud tõendusmaterjali arutelu

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 soovis saada ülevaadet kaasatud ravijuhendite teemakohastest soovitustest (millise tugevusega soovitusel) ning nende aluseks olnud allikatest.

Triin Luha teeb ülevaate rahvusvaheliste juhendite soovitustest. Teemat oli puudutatud kolmes kaasatud rahvusvahelises juhendis ning lisaks toodud soovitusel dokumendis „*WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes*“ (2015). Juhendites nenditakse, et magneesiumsulfaadi korduva annuse manustamise kohta on vajalikud täiendavad uuringud. Pigem seda ei soovitata. NICE ravijuhendis (*Preterm labour and birth. NICE Guideline. Updated 2022*) on viidatud MHRA ohutusuuringle, kus leiti, et magneesiumsulfaadi korduvat manustamist on seostatud skeletipatoloogiatega (osteopeenia, luumurrud), hüpokaltseemia ja hüpermagneesiemiaga (<https://www.gov.uk/drug-safety-update/magnesium-sulfate-risk-of-skeletal-adverse-effects-in-the-neonate-following-prolonged-or-repeated-use-in-pregnancy>).

Töörühm arutles, et hetkel ei ole kindlat tõendust, kas soovitada magneesiumsulfaadi korduvat manustamist või mitte neuroproteksiooni eesmärgil. Selgituses peaks ka välja tooma ravimi võimaliku kumulatiivse toime. Töörühma juht soovib järgmiseks koosolekuks üle vaadata magneesiumsulfaadi korduva manustamise osas leiduvad allikad, seejärel otsustatakse, kas algse juhendi soovitusel 21 muudetakse või mitte.

5. Muud küsimused.

Eelmisel koosolekul arutati, et algses ravijuhendis olevat lisa 11 on vaja ajakohastada ning see vaadatakse üle käesoleval koosolekul. Töörühm leppis kokku, et kõik lisad vaadatakse üle ravijuhendi valmimisel. Vastsündinu varajase algusega infektsiooni riskitegurite ja kliiniliste sümptomite osas võetakse aluseks NICE juhend (*Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. NICE Guideline 2021*). Vajab veel siiski kokkulepet, millist ravimite manustamise käsiraamatut kasutatakse empiirilise antibakteriaalse ravi annuste määramisel.

Järgmine ravijuhendi koosolek toimub 12.04. kl 14-18 veebikoosolekuna. Koosolekul arutatakse kliiniliste küsimuse 14 tõendusmaterjali, küsimuste 19, 20 lisatud tõendusmaterjali, vaadatakse üle kliinilise küsimuse 4 tõendusmaterjali täiendus.