



Ravijuhendi „Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastsündinud perinataalperioodi käsitus“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 9

Toimumisaeg ja -koht: 14.06.2023 kl 14-16.30 Microsoft Teamsis

Osalesid: töörühma liikmed Pille Andresson, Liis Toome, Mari-Liis Ilmoja, Kadi Ploom, Aune Siller, Roksolana Goshka, Birgit Suits, Svetlana Mürsepp, Kristel Kukk ning sekretariaadi liikmed Liina Süvari, Maarja Hallik, Kadri Mägi, Kristel Soonets, Triin Luha ja Anna Vesper

Puudusid (ette teatatud): Tuuli Metsvaht Merilin Lumpre, Irena Bartels

Kutsutud: Berit Mägi

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 üheksa ravijuhendi töörühma liiget, kvoorum otsuste tegemiseks on koos.

2. Kliinilise küsimuse 23 tõendusmaterjali arutelu

Kas enneaegsel vastsündinul <1500 g/ $<32^{+0}$ GN parandab ravitulemusi A-vitamiini kasutamine võrreldes mitte kasutamisega?

Tegemist uue küsimusega, töörühm soovib teada, kas enneaegsetel vastsündinutel (<1500 g/ $<32^{+0}$ GN) kasutada A-vitamiini. Kas A-vitamiini kasutamisel on eelistatud kindel manustamise viis (suukaudne, intramuskulaarne)?

Kristel Soonets teeb ülevaate tõendusmaterjalist. Ükski käesoleva juhendi koostamisel kaasatud rahvusvaheline juhend ei käsitlenud seda teemat. Vastavad soovitusel olid toodud dokumendis *Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper from the ESPGHAN*, soovitatakse kättesaadavatele andmetele tuginedes A vitamiini ööpäevaseks koguseks 1,333–3,300 RÜ/kg kehakaalu kohta (400–1000 µg retinooli/kg/päevas). Lisaks leiti seitse teemakohast süstemaatilist ülevaadet ja metaanalüüsi. Cochrane'i süstemaatilises ülevaates (Darlow et al 2016) leiti, et vähenes suremuse risk ja hapnikuvajadus ühe kuu vanuselt ning bronhopulmonaalse düsplaasia (hapnikuvajadus) risk postmenstruaalvanuses 36 nädalat (keskmise kvaliteediga tõendus). Teises metaanalüüsis leiti, et A-vitamiini suukaudne manustamine enneaegsetele vastsündinutele ei mõjutanud mehaanilise ventilatsiooni kestust, hapnikuvajadust bronhopulmonaalse düsplaasia (mõõdukas kuni raske) esinemist postmenstruaalvanuses 36 nädalat ega suremust. Suukaudse A-vitamiini manustamine võib veidi vähendada mitteinvasiivse hingamistoetuse kestust. Teistes kaasatud uuringutes olid tulemused vastuolulised bronhopulmonaalse düsplaasia tekkimise riski vähenemise osas A-vitamiini

kasutamisel. Kaasatud uuringutes oli kasutatud erinevaid A-vitamiini annuseid ja manustamise skeeme. Kõige sagedamini kasutatav skeem oli 5000 TÜ päevas kolm korda nädalas kestusega neli nädalat (manustati sageli intramuskulaarselt).

Töörühm arutab, et Eestis regulaarselt A-vitamiini enneaegsetel vastsündinutele ei manustata. Tõendusmaterjali põhjal ei selgu kindlalt, et selle manustamine oleks vajalik bronhopulmonaalse düsplaasia ennetamiseks. Intramuskulaarne manustamine ei ole tänapäeval enam kindlasti asjakohane, sest põhjustab vastsündinule valu. Uuringutes on alustatud A-vitamiini manustamist alates 4.elupäevast, kaasatud on suhteliselt vanad uuringud. Uuringute tulemustest ei selgu, et A-vitamiini manustamisel oleks olulisi kõrvaltoimeid. Ei ole selge, milline võiks olla optimaalne A-vitamiini annus ja manustamisskeem. Töörühma juht täpsustab järgmiseks koosolekuks soovituslikud annused ja manustamisskeemid. Sekretariaat täpsustab A-vitamini manustamisega seotud kulud.

Sõnastatakse kaks esialgset soovitus:

- A-vitamiini võib kasutada suukaudselt - *nõrk soovitus, madal tõendatuse aste*
- A-vitamiini manustada alates 4.elupäevast suukaudselt või parenteraalse toitmise osana – soovitus tugevus ja tõendus vajavad täpsustamist

OTSUS: küsimust arutatakse edasi ja sõnastatakse soovitused järgmisel ravijuhendi koosolekul.

3. Kliinilise küsimuse 1 tõendusmaterjali arutelu

Kas kõikidele ähvardava enneaegse sünnitusega (enne 35+0 GN) rasedatele on näidustatud transvaginaalne ultraheliuuring või mitte emakakaelapikkuse hindamiseks ja sünnitusaja prognoosimiseks?

Algse ravijuhendi käsitusala kliinilise küsimuse 1 alusel koostatud küsimus. Töörühm soovib täpsustada, kellele ja millal on ultraheliuuring näidustatud? Kas rutiinne transvaginaalne ultraheliuuring on vajalik? Millises raseduse suuruses on parim aeg uuringu tegemiseks? Millise emakakaela pikkuse väärtuse alusel eristada ähvardavat enneaegset sünnitust vs. ebatuhusid?

Triin Luha teeb ülevaate tõendusmaterjalist. Teemakohased soovitused leidsid kahes kaasatud rahvusvahelises juhendis (*NICE guideline. Preterm labour and birth. 2022; Queensland Clinical Guideline: Preterm labour and birth. 2020*). NICE juhend soovib transvaginaalse ultraheliuuringu tegemist, kui kliinilise hindamise põhjal on tegemist ähvardava enneaegse sünnitusega ja raseduse kestus on 30⁺⁰ GN. Kui uuringu tulemusel on emakakaelapikkus enam kui 15 mm, on ähvardav enneaegne sünnitus ebatõenäoline. Uuringutes oli soovitatud emakakaelapikkuse osas otsuse tegemiseks erinevad pikkused sõltuvalt raseduse suurusest. Tehtud on siiski üks ühine soovitus. Kui on lootevee enneaegse puhkemise kahtlus ning lootevee eritumine ei ole nähtav, soovatakse kaaluda insuliinisarnast kasvufaktorit siduva proteiini 1 testi või platsenta alfa-1-mikroglobuliini testi tegemist. Soovitused põhinevad prospektiivsete koortuuringute tulemustel. NICE juhendi soovitusi ei ole võrreldes 2015.a sama juhendi versiooniga muudetud.

Töörühm arutab, et hetkel sõnastatud soovitused kehtivad, selgitav tekst samuti. Ei leitud kindlaid tõendeid, millises raseduse suuruses on parim aeg uuringu tegemiseks. Esimeses soovituses võetakse ära teine lause: kui emakakaela avatus ei ole sel viisil ennetav, võib kasutada

digitaalset palpatsiooni. Digitaalse palpatsiooni võimalus võib jääda alles, sest praktikas ei pruugi alati olla võimalust teha ultraheliuuringut. Sellist olukorda tekib siiski harva. Vastav lause lisatakse selgitavasse teksti.

Teise soovitusel osas arutab töörühm, et soovitusel tugevust tuleb muuta. Tokolüüsi käsitlevad soovitusel (kliiniline küsimus 11) on tõendusmaterjali põhjal tugevad soovitusel.

Kolmanda soovitusel osas otsustatakse, et üle tuleb vaadata fibronektiini määramist käsitlevad uuringud, neid on viimastel aastatel avaldatud.

Töörühm sõnastab ja kinnitab järgmised soovitusel:

1. Ähvardava enneaegse sünnitusel diagnoosimisel korral soovitusel teha rasedale emakakaela pikkuse hindamiseks transvaginaalse ultraheliuuringu. – ajakohastatud soovitusel. Muudetud soovitusel sõnastus ja tugevus (tugev positiivne soovitusel, mõõdukas tõendusmaterjali aste)
2. Kui ähvardava enneaegse sünnitusel sümptomitega naisel enne 35+0 gestatsiooninädalat (GN) on transvaginaalsel ultraheliuuringul emakakaela pikkus 15 mm või lühem, soovitusel tokolüüsi ja loote kopsude ettevalmistust glükokortikosteroidiga (GKS). – ajakohastatud soovitusel. Soovitusel sõnastus jääb samaks, muudetud soovitusel tugevus (tugev positiivne soovitusel, mõõdukas tõendusmaterjali aste)

OTSUS: töörühm kinnitab kaks soovitusel, kolmas antud kliinilisel küsimuselga seotud soovitusel vaadatakse üle järgmiseks koosolekul, pärast täiendatud tõendusmaterjali arutelu

4. Kliinilisel küsimusel 3 tõendusmaterjali arutelu

Kas üsasisel kasvupetuse, koorionamnioniidi, raseda I, II tüüpi diabeedi, gestatsioonidiabeedi korral on vastündinu parema ravitulemi saavutamisel loote kopsude ettevalmistamisel vajalik kasutada glükokortikosteroidide täielikku skeemi või on efektiivne ka osalise skeemi kasutamine? Algse ravijuhendi käsitusala kliinilisel küsimusel 4 alusel koostatud uus küsimus. Töörühm soovib selgitada ravijuhendis käsitlemata, kuid kliinilisel praktikas vastündinu ravitulemile olulisel tähtsuselga küsimused: kuidas tagada loote kopsude ettevalmistus üsasisel kasvupetuse, koorionamnioniidi või ema diabeedi korral? Kas alati on vajalik glükokortikosteroidide täieliku skeemi manustamine või annab tulemusi ka osalise skeemi järgimine? Milline peab olema manustamiste intervall?

Liina Süvari teeb ülevaate tõendusmaterjalist. Teemakohased soovitusel on toodud ühes kaasatud rahvusvahelisel juhendis - *European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2022 Update*. Lisaks leiti soovitusel kolmes dokumendis (*WHO recommendations on antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes, World Health Organization, 2022; Royal College of Obstetricians and Gynecologists Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green-top Guideline No. 74; European guidelines on perinatal care: corticosteroids for women at risk of preterm birth (2023)*). Juhenditel soovituselatakse glükokortikosteroidravi kasutamist kasvupetuse korral samadel põhimõtetel nende enneaegsetel vastündinutega, kellel kasvupetust ei ole. WHO juhendis on ühe allikana kasutatud uuringut, mis on hetkel ajakohastamisel (Saito et al), selle uuringu tulemusi otse kahjuks kätte saada ei õnnestunud. Lisaks kaasati neli uuringut: üks süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, kaks randomiseeritud uuringut ja üks kohortuuring.

Uuringutes on enam pööratud tähelepanu kaugtulemustele neuroloogilise arengu ja eriti neurokognitiivsete ning psühholoogiliste probleemide osas. Väga väikesed enneaegsed vastsündinud saavad kindlasti kasu glükokortikosteroidravist, kuid hilisenneaegsete (>34 GN) vastsündinute puhul väheneb küll hingamistoetuse vajadus varajases sünnijärgses perioodis, kuid on oht suuremale hüpoglükeemia riskile ning hilisematele vaimsetele ja käitumisprobleemidele ning neurosensoorsetele häiretele (vt täpsemalt kliinilise küsimuse 3 TõKo ja SoKo). On ilmunud mahukas analüüs, kus võrreldi enneaegseid vastsündinuid, kes said antenataalselt glükokortikosteroide ja kes mitte (Räikkonen et al 2020). Nendel lastel, kes olid algselt nagu ilma põhjuseta saanud ravi, esines kaugtulemustena enam probleeme.

WHO vastavas juhendis ei soovitata antenataalset glükokortikosteroidravi rasedatele, kellel on koorionamnioniit ja kes tõenäoliselt sünnitavad enneaegselt. Sellist sõnastust võib soovitada asjaolu, et juhend on tehtud kogu maailma arvestades.

Töörühm arutab, et äge koorionamnioniit on tokolüüsi vastunäidustus. Tokolüüsil soovitakse teha beetametasooni. PROMi korral tehakse beetametasooni. Ravimit ei manustata juhtudel, kui seda ajaliselt ei jõua (nt sünnitus alla kahe tunni) või emal on raske seisund (nt koorionamnioniidi, raske sepsise tõttu). Ravi tegemise pärast ei tohi sünnitust edasi lükata. Leidub allikaid, kus on leitud, et ka osaline glükokortikosteroidravi skeem aitab ravitulemit parandada. Tõendusmaterjali põhjal võib anda tugeva soovitusena teha glükokortikosteroidravi 24+0 kuni 33+6 GN, kui sünnitus toimub seitsme päeva jooksul. Kulutõhusus ravimi manustamisest on suur just väga enneaegsete vastsündinute puhul. Kindlasti tuleb alati vanemaid informeerida.

Töörühm vaatab üle kehtivad soovitusused ja tõendusmaterjali ning arutelu põhjal muudetakse osad soovitusused ning sõnastatakse kaks uut soovitust:

1. Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 23⁺⁰–33⁺⁶ GN-i, kasutage lapse parema ravitulemi saamiseks antenataalset kopsude ettevalmistust GKS-iga. – algse juhendi soovitus 14. Muudetud soovitusena sõnastus vastavalt tõendusele, toodud allapoole GN suurus. Soovitusena tugevus jääb samaks (tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatusaste)
2. Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 22⁺⁰–22⁺⁶ GN-i, soovitage lapse parema ravitulemi saamiseks antenataalset kopsude ettevalmistust GKS-iga. – algse juhendi soovitus 15, sõnastus ja tugevus jäävad samaks (nõrk positiivne soovitus)
3. Antenataalseks loote kopsude ettevalmistuseks kasutage beetametasooni või deksametasooni.
Annustamine: lihasesisesi beetametasoon 12 mg 2 annust 24-tunnise intervalliga või deksametasoon 6 mg 4 annust 12-tunnise intervalliga. – algse juhendis soovitus 16. Soovitusena sõnastus ja tugevus jäävad samaks (tugev positiivne soovitus)
4. Rasedal, kes on saanud GKS-i esialgse kuuri seitsme või enama päeva eest, kuid kellel endiselt esineb enneaegse sünnituse risk enne 34⁺⁰ GN-i järgneva 7 päeva jooksul, manustage üks GKS-i lisaannus. – algse juhendi soovitus 17. Muudetud soovitusena sõnastus vastavalt analüüsitud tõendusmaterjalile, toodud allapoole GN suurus. Muudetud soovitusena tugevus (tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatusaste)
5. Soovitage kasutada GKS ka juhul, kui sünnitus toimub varem kui 24 tundi - nõrk positiivne soovitus, tõendatus täpsustada. Uus soovitus, tõendatus täpsustada. Uus soovitus, tõendatusaste vajab veel täpsustamist.

Soovitus tehtud tõendusmaterjali alusel, kus on leitud, et ka osaline raviskeem annab positiivseid tulemusi.

6. Ähvardava enneaegse sünnituse korral, kui rasedus on kestnud 34^{+0} - 36^{+6} GN ärge kasutage rutiinselt GKS-i ravi. - nõrk soovitus, tõendatus vajalik täpsustada. Analüüsitud tõendusmaterjali põhjal tehtud uus soovitus.

OTSUS: töörühm kinnitab soovitused.

5. Muud küsimused (koosolekute ajakava ja edasised tegevused)

2023 II poolaasta koosolekuaegade kokkuleppimiseks on saadetud *Doodle* küsimustik. Osadel töörühma ja sekretariaadi liikmetele on sellele veel vastamata. Kui sobivamad koosolekute ajad on selgunud, saadab Anna Vesper koosolekute kutsed.