



Ravijuhendi „Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastsündinud perinataalperioodi käsitus“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 12

Toimumisaeg ja -koht: 19.10.2023 kl 16-18 Microsoft Teamsis

Osalesid: töörühma liikmed Mari-Liis Ilmoja, Tuuli Metsvaht, Kadi Ploom, Anne Rohtmets, Birgit Suits, Irena Bartels, Svetlana Mürsepp, ning sekretariaadi liikmed Liina Süvari, Kristel Soonets, , Berit Mägi, Jana Rojak ja Anna Vesper

Puudusid (ette teatatud): Pille Andresson, Liis Toome, Roksolana Goshka, Merilin Lumpre, Kristel Kukk

Koosolekut juhatas Liina Süvari, protokollis Anna Vesper

Koosoleku päevakord:

1. Ravijuhendi töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonide üle vaatamine

Töörühma liikmetel ei ole muudatusi huvide deklaratsioonides.

Koosolekul osaleb seitse ravijuhendi töörühma liiget, kvoorum otsuste tegemiseks ei ole koos. Otsused saadetakse töörühmale pärast koosolekut elektroonseks kinnitamiseks.

2. Kliinilise küsimuse 25 tõendusmaterjali arutelu

Kas enneaegsel vastsündinul tuleb ravitulemi parandamiseks ennetada hemodünaamiliselt oluliselt avatud arterioosjuha erinevate ravivõtetega (vedeliku piiramine, diureetikumravi, varane enteraalne toitmine, mitteinvasiivne ventilatsioon, profülaktiline mittesteroidne põletikuvastane aine) võrreldes mitte sekkumisega?

Tegemist algse ravijuhendi käsitusala kliinilise küsimuse 26 avamisega. Soovitakse üle vaadata uuem tõendusmaterjal. Liina Süvari teeb ülevaate tõendusmaterjalist. Avatud arterioosjuha ennetamise ja ravi teemad (kliiniline küsimus 27) on leitud allikates sageli koos käsitletud ning kattuvad. Üldiselt on arterioosjuha sulgemisel suund konservatiivsema ravitaktika eelistamisele – vedeliku piiramine, kõrgema positiivse ekspiratoorse lõpprõhu hoidmine. Hapnik toimib arterioosjuha sulgemisele kaasa aitavalt. Samuti kasutatakse prostaglandiini inhibiitoreid. Mida väiksem enneaegne vastsündinu, seda hiljem arterioosjuha sulgub. 90% alla 29 GN sündinud enneaegsetel vastsündinutel sulgub arterioosjuha ilma vahelesegamiseta. Kui arterioosjuha ei sulgu, võivad kaasneda mitmed tüsistused.

Kliinilisele küsimusele vastavad soovitused olid toodud kahes kaasatud rahvusvahelise juhendis (*NICE: Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm, 2019; European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2022 Update*), lisaks leidsid soovitused dokumendis *Position statement, Canadian Paediatric Society Management of the patent ductus arteriosus in preterm infants (2022)*. 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.

Avatud arterioosjuha ennetamise kohta leiti mitmeid mahukaid metanalüüse, sh teemakohaste Cochrane'i süstemaatiliste ülevaadete kokkuvõtte (Mittra *et al* 2023). Kokkuvõtte kohaselt on avatud arterioosjuha ennetamisel efekt nii indometatsiinil kui ibuprofeenil, ebakindel/madal tõendus on leitud paratsetamooli kohta.

Enamasti on uuringutes võrreldud varast farmakoloogilist ravi ootava taktikaga ning mitme tulemusnäitaja osas nendes erinevust ei leitud (nt suremus, avatud arterioosjuha kirurgilise ravi vajadus). Cochrane'i süstemaatilise ülevaates (Ohlsson *et al* 2020) leiti, et ibuprofeen vähendas avatud arterioosjuha esinemise riski 3.-4. päeval ning Jasani jt (2022) on leidnud, et paratsetamooli kasutamisel väheneb avatud arterioosjuha sulgemise ebaõnnestumine. Kaugtulemustes samuti erinevusi ei leitud (vt täpsemalt kliinilise küsimuse 25 TõKo).

Töörühm arutab, et hetkel on käigus TREOCAPA uuring, kuhu küll alles kaasatakse uuritavaid ning esmaseks tulemusnäitajaks on avatud arterioosjuha esinemine 7. päeva vanuses. Ilmselt selle uuringu tulemused käesoleva kliinilise küsimuse tõendusmaterjali ei muuda. Avatud arterioosjuha ennetamisest võib olla kasu juhul, kui enneaegselt ~~vastsündinul esineb infektsioon~~ sündimise puhul esineb koorionamnioniit. Kaugtulemi paremuse osas avatud arterioosjuha farmakoloogilisel ennetamisel ei ole selget tõendust (väikese valimiga uuring). Teine probleem on ka, et mitmed metaanalüüsidesse kaasatud uuringud on ammu läbi viidud, intensiivravis on praegu teistsugune ravitaktika, ka nii kõrget intraventrikulaarse hemorraagia esinemist praktiliselt ei ole. Ka on uuringutes pandud kokku erinevad enneaegsete vastsündinute vanusegrupid. Laialdast farmakoloogilise ravi kasutamist avatud arterioosjuha ennetamiseks ei ole selle tõendusmaterjali põhjal alust soovitada. Kui on suure läbimõõduga avatud arterioosjuha või esineb koorionamnioniit, siis ka selle kohta ei ole piisavalt head tõendust, et soovitada avatud arterioosjuha profülaktilist farmakoloogilist ravi.

Soomes (Helsingi Ülikooli Keskhaiglas) ja Eestis (Ida-Tallinna Keskhaiglas) kasutatakse kõikidel enneaegsetel valuraviks paratsetamooli. Annused on teised (kui näidustatud avatud arterioosjuha ennetamise farmakoloogilises ravis), kuid ilmselt see aitab kaasa hemodünaamiliselt oluliselt avatud arterioosjuha esinemise vähenemisele. Samuti võib mõjutada vedelikravi vähenenud tegemine. Helsingi Ülikooli Keskhaiglas (keskus, kus aastas sünnib ligikaudu 150 alla 32 GN enneaegset vastsündinut) on nt oluliselt vähenenud nii avatud arterioosjuha kirurgilise ravi osakaal (umbkaudu kaks juhtu aastas) kui farmakoloogilise ravi osakaal (u 10 lapsel aastas.).

Töörühm vaatab üle kehtivad soovitused:

Soovitus 92. Ärge kasutage enneaegsel vastsündinul mittesteroidset põletikuvastast ravi (ibuprofeen, indometatsiin) ega paratsetamooli avatud arterioosjuha (PDA) ennetamiseks. – muudetud soovitus sõnastus, lisatud paratsetamooli mitte kasutamine. Soovituse tugevus (tugev negatiivne) jääb samaks, mõõdukas tõendatuse aste

Soovitus 93. Ärge forsseerige enneaegsel vastsündinul diureesi (furosemiid, teofülliin) PDA ennetamiseks. – tugev negatiivne soovitus, soovitus sõnastus ja tugevus jäävad samaks

Soovitus 94. PDA ennetamiseks vältige enneaegsel vastsündinul liiga liberaalset vedeliku manustamist. – muudetud soovitus sõnastus, jääb praktilise soovitusena. Selgitavas tekstis tuua välja, mida tähendab liberaalne vedeliku manustamine. Senini kehtinud soovitus sõnastus võis olla lugeja jaoks mitmeti mõistetav: *Ärge piirake PDA ennetamiseks enneaegsel vastsündinul vedeliku manustamist alla tema füsioloogilise vajaduse.* Sellise sõnastuse puhul peaks olema täpsustatud, mis on lapse füsioloogiline vajadus.

OTSUS: Soovitude sõnastused üle vaadatud ja muudetud vastavalt analüüsitud tõendusmaterjalile. Soovitused esitatakse tööruhmale elektroonseks kinnitamiseks.

3. Kliinilise küsimuse 26 tõendusmaterjali arutelu

Kas enneaegsel vastsündinul tuleb hemodünaamiliselt oluliselt avatud arterioosjuha õigeaegseks diagnoosimiseks ja ravitulemi parandamiseks teha südame ultraheliuuring enne 72 elutundi või hiljem?

Südame ultraheliuuringu tegemise ajastuse kohta hetkel uuringuid ei leidunud, samuti ei olnud seda käsitletud ravijuhendites. Töörühm arutleb, et kehtivas ravijuhendis toodud praktilisi soovitusi 95 ja 96 ei ole otseselt vajalik soovitusena tuua, vaid tuleks panna lissasse avatud arterioosjuha ennetamise ja ravi algoritmi ning vastav tõendusmaterjal lisada selgitavasse teksti. Kõikidele alla 32 GN sündinud enneaegsetel vastsündinutel tehakse südame ultraheliuuring. Uuringu tegemise vajadus ja ajastus on selgelt toodud Kanada dokumendi algoritmis, võiks kaaluda selle kasutamist.

OTSUS: Kehtivad praktilised soovitus 95 ja 96 soovitude loetelust ära võtta ja integreerida avatud arterioosjuha ennetamise ja ravi algoritmi.

4. Kliinilise küsimuse 27 tõendusmaterjali arutelu

Kas enneaegsel vastsündinul kasutada parema ravitulemi saavutamiseks hemodünaamiliselt oluliselt avatud arterioosjuha korral konservatiivset ravi (vedeliku piiramine, diureetikumid, mittesteroidsed põletikuvastased ained) või kirurgilist ravi?

Tegemist on uue kliinilise küsimusega. Eesti on Euroopa Liidu riikide võrdluses kõrgeima aktiivsusega avatud arterioosjuha kirurgilise sulgemise osas, mis on negatiivne näitaja. Töörühm soovib teada, millised on ravi alustamise kriteeriumid, preparaadid, raviskeemid, milline on optimaalne ravi. Eesti ravisoovitused vaadatakse vastavalt lisandunud teaduslikule jm tõendusmaterjalile läbi ning vajadusel korrigeeritakse.

Otseselt vastas kliinilisele küsimusele üks metaanalüüs. Hundscheid jt (2021) võrdlesid konservatiivset ravi (vedeliku piiramine, diureetikumid ja hingamistoetus) farmakoloogilise ja/või kirurgilise raviga. Kaasatud oli 12 kohortuuringut (41 804 uuritavat) ja 4 randomiseeritud kontrollitud uuringut (720 uuritavat). Randomiseeritud uuringute tulemuste põhjal ei leitud vahet suremuses, bronhopulmonaalse düsplaasia, nektrotiseeriva enterokoliidi, intraventrakulaarse hemorraagia ega enneaegse retinopaatia esinemises konservatiivset ravi saanud ja farmakoloogilist või kirurgilist ravi saanud enneaegsete vastsündinute vahel. Kohortuuringute põhjal oli suremus kõrgem konservatiivset ravi saanud uuritavate seas võrreldes farmakoloogilist või kirurgilist ravi saanutega, konservatiivset ravi saanud enneaegste vastsündinute grupis esines

vähem bronhopulmonaalset düsplaasiat, nektrotiseerivat enterokoliiti, intraventrakulaarset hemorraagiat ja enneaegsuse retinopaatiat.

Ravijuhendite soovitusid kattusid kliinilise küsimuse 25 juures välja toodutega. Ravimite kasutamise osas leiti Cochrane'i süstemaatiliste ülevaadete kokkuvõttes (Mitra *et al* 2023), et nii indometatsiinil, ibuprofeenil kui paratsetamoolil on sulgev efekt avatud arterioosjuha ravis võrreldes mitte ravimisega, seejuures paremad tulemused saadi ravimite kasutamisel suurtes annustes. Teises uuringus ei leitud olulist efekti erinevust ibuprofeeni vi indometatsiini intravenoosse või peroraalse manustamise vahel. Ei ole selge, kuidas on uuringus toimunud randomiseerimine.

Töörühm arutleb, et ibuprofeeni suures annuses kasutatakse pigem pärast 3.-5 elupäeva. Helsingi Ülikooli Kesksaigla vastavas juhises soovatakse teha avatud arterioosjuha diagnostika 7 elupäeva jooksul. Kui arterioosjuha on avatud, siis jälgitakse ning tehakse vajadusel korduv ultraheliuuring, rakendatakse konservatiivset ravi. Ka Eestis oodatakse ravi alustamisega. Kui enneaegsel vastündinul esineb avatud arterioosjuha foonil nt kopsuverejooks, tehakse ravi enne.

Avatud arterioosjuha ennetamise ja ravi soovitustega on kehtivas ravijuhendis seotud kaks lisa (lisad 9 ja 10), need on vaja üle vaadata. Seal tuleb täpsustada nt diastoolse voolukiiruse hindamine. Kanada vastavas dokumendis on toodud hea algoritm, mida töörühm soovib Eesti juhendisse kohandada. Lisas 9 üle vaadata hemodünaamiliselt olulise avatud arterioosjuha tunnused, ei ole vaja arvulisi väärtuseid ega võtta diagnoosimisel aluseks avatud arterioosjuha läbimõõtu. Pigem tuleb algoritmi koostamisel keskenduda sümptomaatilise või hemodünaamiliselt olulisele avatud arterioosjuhale.

Töörühm vaatab üle kehtivad soovitusel:

Soovitus 97. Enne 28+0 GN-i sündinud enneaegsel vastündinul soovitate sümptomaatilise ja/või hemodünaamiliselt olulise PDA sulgemiseks ravi kõrges doosis ibuprofeeni (intravenoosselt või peroraalselt) või paratsetamooliga (vt annused lisas). Paratsetamooli eelistada patsientidel, kellel on vastunäidustus ibuprofeeni kasutamiseks (trombotsütopeeniat, neerupuudulikkus). – vastavalt tõendusmaterjalile muudetud soovitusel sõnastus ja tugevus (tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste). Sekretariaat vaatab lisaks üle, kas paratsetamooli kasutamisel on intravenoosne ja peroraalne manustamine sama efektiivsusega.

OTSUS: Soovitusel sõnastus üle vaadatud ja muudetud vastavalt analüüsitud tõendusmaterjalile. Soovitus esitatakse töörühmale elektroonseks kinnitamiseks.

5. Muud küsimused (koosolekute ajakava ja edasised tegevused)

Järgmised töörühma ja sekretariaadi töökoosolekud toimuvad:

- 07.11. kl 14-18
- 13.12 kl 14-18