

KÜSIMUS

Kas kasutada loote kopsude ettevalmistamisel glükokortikosteroidide täielikku skeemi või osalist skeemi üsasise kasvupeetuse, koorionamnioniidi, raseda I, II tüüpi diabeedi, gestatsioonidiabeedi korral vastsündinu parema ravitulemi saavutamiseks ?

SIHTRÜHM:	üsasise kasvupeetuse, koorionamnioniidi, raseda I, II tüüpi diabeedi, gestatsioonidiabeedi korral vastsündinu parema ravitulemi saavutamiseks
SEKKUMINE:	loote kopsude ettevalmistamisel glükokortikosteroidide täielikku skeemi
VÕRDLUS:	osalist skeemi
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Suremus (>28p vastsündinud, kelle sünnikaal oli väiksem kui gestatsioonivanusele vastav norm) täielik vs mittetäielik sünnieelne steroidravi; Respiratoorse distressi sündroom (RDS) (vastsündinud, kelle sünnikaal oli väiksem kui gestatsioonivanusele vastav norm), täielik vs mittetäielik sünnieelne steroidravi; Mõõdukas ja raske bronhopulmonaalne düsplasia (vastsündinud, kelle sünnikaal oli väiksem kui gestatsioonivanusele vastav norm), täielik vs mittetäielik sünnieelne steroidravi; Invasiivse ventilatsiooni kestus (≥ 14 p, SGA), täielik vs mittetäielik sünnieelne steroidravi; Raske intraventrikulaarse hemorraagia (IVH) III–IV aste (väikese sünnikaaluga vastsündinutel gestatsioonivanuse kohta), täielik vs mittetäielik sünnieelne steroidravi; Periventrikulaarse leukomalaatsia (PVL) (väikese sünnikaaluga vastsündinutel gestatsioonivanuse kohta), täielik vs mittetäielik sünnieelne steroidravi; Nekrotiseeriv enterokoliit (NEC) $\geq$ II st (väikese sünnikaaluga vastsündinutel gestatsioonivanuse kohta), täielik vs mittetäielik sünnieelne steroidravi; Verekül+ sepsis (väikese sünnikaaluga vastsündinutel gestatsioonivanuse kohta), täielik vs mittetäielik sünnieelne steroidravi; ROP $>$ st II (väikese sünnikaaluga vastsündinutel gestatsioonivanuse kohta), täielik vs mittetäielik sünnieelne steroidravi; Elulemus ilma igasuguse puudeta loote kasvupeetusega vastsündinutel, korduv beetametasoon annus vs platseebo; Surm või mõõdukas kuni raske puue loote kasvupeetusega vastsündinutel, korduv beetametasoon annus vs platseebo; Täisskaalal IQ < 85 loote kasvupeetusega vastsündinutel, korduv beetametasoon annus vs platseebo; PCI loote kasvupeetusega vastsündinutel, korduv beetametasoon annus vs platseebo; Selektiivne tähelepanu loote kasvupeetusega vastsündinutel, korduv beetametasoon annus vs platseebo; Püsiv tähelepanu loote kasvupeetusega vastsündinutel, korduv beetametasoon annus vs platseebo; Sooritusvõime, Rey Complex Figure Accuracy score (neuropsühholoogiline hindamisvahend nägemis- ja ruumitaju ning mälu osas) loote kasvupeetusega vastsündinutel, korduv beetametasoon annus vs platseebo; Suremus (väikese sünnikaaluga vastsündinutel gestatsioonivanuse kohta), sünnieelne steroidravi vs puuduv steroidravi; RDS (väikese sünnikaaluga vastsündinutel gestatsioonivanuse kohta), sünnieelne steroidravi vs puuduv steroidravi; NEC (väikese sünnikaaluga vastsündinutel gestatsioonivanuse kohta), sünnieelne steroidravi vs puuduv steroidravi; IVH ja/või PVL (väikese sünnikaaluga vastsündinutel gestatsioonivanuse kohta), sünnieelne steroidravi vs puuduv steroidravi; BPD või CLD (väikese sünnikaaluga vastsündinutel gestatsioonivanuse kohta), sünnieelne steroidravi vs puuduv steroidravi; Sepsis (väikese sünnikaaluga vastsündinutel gestatsioonivanuse kohta), sünnieelne steroidravi vs puuduv steroidravi; Neonataalne suremus, ACS ≤ 7 p intervall I doosist sünnini, pool (HD) vs täisdoos (FD) BM ; IVH gr III-IV, ACS ≤ 7 p intervall I doosist sünnini, pool (HD) vs täisdoos (FD) BM; NEC, ACS ≤ 7 p intervall I doosist sünnini, pool (HD) vs täisdoos (FD) BM ; ROP, anti-VEGF või laserravi, ACS ≤ 7 p intervall I doosist sünnini, pool (HD) vs täisdoos (FD) BM; Neonataalne elumus ilma raske RDS-i, IVH gr III-IV, NEC $\geq$ II või ravi vajanud ROP-ita, ACS ≤ 7 p intervall I doosist sünnini, pool (HD) vs täisdoos (FD) BM ;
KONTEKST:	
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Antenataalne glükokortikosteroidravi (GKS) on kuldne standard perinataalmeditsiinis peamise eesmärgiga anda eksogeenne stiimul loote kopsude ettevalmistuseks enne sündi, vähendades seega RDS-i. GKS-raviga väheneb ka nii perinataalne kui neonataalne suremus, IVH esinemine ja vähesel määral arengu hiline mine (1) Lisaks lühiaegsele toimele erinevate organsüsteemide tasemel on esile tõstetud kaugtulemit neuroloogilise arengu ja eriti neurokognitiivsete ning psühholoogiliste probleemide osas. Väga väikesed enneaegsed saavad kindlasti kasu GKS ravist, kuid hilisenneaegsete (> 34 GN) puhul väheneb küll hingamistoetuse vajadus varajases sünnijärgses perioodis, kuid on oht suuremale hüpoglükeemia riskile ning hilisematele vaimsetele ja käitumisprobleemidele ning neurosensorsetele häiretele. Sealhulgas on suurenenud risk eelmainitud probleemidele ka nendel lastel, kes looteas said GKS, kuid sündisid siiski ajalisena (2, 3, 4) Ninan et al 2022 (5): MA kaugtulemustest lastel, kes olid antenataalselt saanud GKS-ravi. 30 uuringut, 1,25 milj last -> <28 GN sündinutel oli märkimisväärselt väiksem risk neuroloogilise arengu häireteks, kuid hilisenneaegsetel ja ajalistel kõrge risk neurokognitiivseteks ja psühholoogilisteks häireteks.	

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Tühine ○ Väike ○ Mõõdukas ● Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	1. KASVUPEETUS WHO juhises (6) on käsitletud kas loote kasvupeetust (fetal growth restriction – FGR) või väikest loodet gestatsioonivanuse kohta (small for gestational age – SGA), kombineeritult või eraldi. FGR või SGA on sageli uuringutes väljaarvamise kriteerium, mistõttu tõendus on ebakindel. FGR-i puhul tegemist juba endogeense kortisooli tõusuga. WHO juhise aluseks 2021. aastal uus SRMA (Saito et al, under review), eelnev on aastast 2016 (Amiya et al). Uues analüüsis 18 kohortuuringut, N=8464, <i>high-in-come settings</i>, GN <= 35.	Juhendites soovitatakse glükokortikosteroidravi kasutamist kasvupeetuse korral samadel põhimõtetel nende enneaegsete vastsündinutega, kellel kasvupeetust ei ole.

	GRADE'i tabelite põhjal GKS-ravi vs platseebo: - neonataalne suremus väiksem SGA puhul, FGR puhul ei olnud erinevust. - Gr III-IV IVH vähem SGA ja FGR lastel. - PVL vähem SGA puhul. - NEC esinemine väiksem FGR või SGA puhul. - Mehaanilise ventilatsiooni, surfaktandi ning hapniku vajadus väiksem FGR või SGA puhul. Erinevad ravijuhised toetavad GKS ravi kasutamist kasvupeetuse korral samadel põhimõtetel kui nendel, kellel kasvupeetust ei ole (WHO, RCOG, WAPM). WHO 2022 (6): Antenataalne kortikosteroidravi on soovitatav naistele, kellel on suur tõenäosus kasvupeetusega loote enneaegseks sünnituseks. RCOG 2022 (7): Kui enneaegne sünnitus on tõenäoline, siis tuleks pakkuda antenataalset GKS-i ravi ka nendele emadlee, kelle laps on arvatavasti SGA või FGR, kuid emasid tuleb ka informeerida puudulikust tõendusest antud valdkonnas. WAPM 2022 (8): Kasvupeetuse korral tuleks manustada antenataalset kortikosteroidravi sama doosi ja näidustusega nagu vastavale gestatsioonivanusele kohane. Blankenship et al 2020 (9): GKS-ravi enneaegsetel SGA lastel (GKS-raviga vs GKS-ravita), 16 jälgimisuringut, 1995-2018, N=8989. GKS-ravi vs ilma GKS-ravita SGA lastel: - Suremus väiksem, seejuures oluline erinevus enne 2010.a. (OR 95%CI: 0.93(0.71- 1.21) vs peale 2010.a. (OR 95%CI: 0.48 (0.38-0.60)! - haigestumuses ei olnud vahet (RDS, IVH, PVL, NEC, sepsis) Osalise vs täieliku GKS-ravi skeemi kohta ainult 1 uuring: Korea neonataalse võrgustiku põhjal, kus SGA lastel ei olnud vahet suremuses, RDS, BPD, IVH gr III-IV, PVL, NEC, ROP st II (osaline vs täielik skeem), kuid AGA lastel GKS-ravi täieliku skeemiga grupil suremus, RDS, IVH, NEC oluliselt väiksem võrreldes osalise skeemiga laste grupis (10). Kordusdoos FGR lastel ja neurokognitiivne tulem 6-8 a vanuses (11): N=998, kus 261 FGR last, Austraalia mitmekeskuse uuring (ACTORDS), kordusdoos vs platseebo, kus kordusdoosi saanud lastel ei olnud halvem tulem neurokognitiivsete testide osas võrreldes platseebo grupiga. <u>2. KOORIONAMNIONIIT</u> 2020. a. Cochrane'i analüüs ei käsitlenud alagrupina koorionamnioniiti.	
--	---	--

WHO juhise aluseks on 2021. aastal uus SRMA (Saito et al, under review) , eelnev on aastast 2016 (Amiya et al). Kokku 8 kohortuuringut, N=1461.

Oluline erinevus kliinilise koorionamnioniidi ja histoloogilise koorionamnioniidi tulemuste vahel.

a) **Histoloogilise koorionamnioniidi** puhul GKS-raviga vs platseebo:

- suremus väiksem

- IVH üldiselt ja IVH gr III-IV vähem

- RDS ja BPD vähem

- PDA vähem

- Erinevust ei olnud NEC, PVL, ROP, surfaktantravi, meh. Ventilatsiooni ja hapnikravi kestuse osas.

b) **Kliinilise koorionamnioniidi** puhul GKS-ravi vs ilma GKS-ravita:

- IVH ja PVL vähem

- Erinevust ei olnud: suremuses, RDS, IVH gr III-IV, NEC, BPD, PDA, meh. ventilatsiooni vajaduses (ROP, surfaktandi vajadust, meh. ventilatsiooni kestust ja hapnikravi kestust ei hinnatud).

Histoloogilise koorionamnioniidi puhul eelised GKS-ravil võrreldes kliinilise koorionamnioniidiga, seejuures ei ole suurenenud risk neonataalseks sepsiseks. Ema infektsiooni osas andmed puudusid.

WHO 2022: Antenataalne kortikosteroidravi ei ole soovitatav naistele, kelle on koorionamnioniit ja kes tõenäoliselt sünnitavad enneaegselt.

PPROM:

(WHO 2022: Antenataalset kortikosteroidravi on soovitatav manustada kõikidele naistele, kellel on PPROM ja puuduvad infektsiooni kliinilised tunnused.)

(RCOG 2022: Antenataalset kortikosteroidravi tuleks pakkuda PPROM-i korral, kui neil on suur risk enneaegseks sünnituseks. [Grade A])

(WAPM 2022: PPROMi korral on näidustatud üks ravikuur GKS-i, kui gestatsioonivanuse kriteerium on täidetud.)

3. EMA DIABEET

Kõige vähem uuringuid, sest DM sageli väljaarvamise kriteerium.

WHO juhises aluseks 2021. aastal ajakohastatud ülevaade (Saito et al, under review), kus

	aluseks 5 retrospektiivset kohortuuringut, N=10 273 naist ja last, emadel pregestatsiooni- või gestatsioonidiabeet -> - RDSi ja hüpoglükeemia osas erinevust ei olnud - Kõrgem risk olla hospitaliseeritud vastsündinute intensiivravi osakonda. Battarbee et al 2020 (12): kas GKS on erinev tulem enneaegsete haigestumuses sõltuvalt, kas emal on või ei ole diabeet. Uuring tehtud USA-s 2008-2011, GN 23+0 kuni 33+6, võrdlus GKS-raviga vs ei saanud GKS-ravi, N=4429 naist ja N=5259 vastsündinut. 510 oli emal diabeet. Ei olnud erinevust neonataalses haigestumuses, kas emal oli diabeet või mitte ja GKS-ravi vahel. WHO 2022: Antenataalne kortikosteroidravi on soovitatav naistele, kellel on diabeet enne rasedust, rasedusaegne diabeet ja suur tõenäosus sünnitada enneaegselt, seejuures tuleb tagada ema optimaalne veresuhkru kontroll. Euroopa juhis 2023: Ema suhkurdiabeet ei ole vastunäidustus antenataalsele kortikosteroidravile (mõõdukas tõendus, tugev soovitus). WAPM 2022: Diabeetikutel tuleks manustada GKS-ravi samades doosides ja näidustustel nagu nendel naistel, kellel diabeeti ei ole. Peale GKS-ravi manustamist on vajalik tihe glükoosi monitooring. GTT-d peaks tegema peale GKS-ravi vähemalt nädal hiljem. KOKKUVÕTE: Antenataalne GKS ravi on näidustatud enneaegse sünnituse korral < GN 34+0, kui risk enneaegseks sünnituseks on suur järgmise 7 päeva jooksul. GKS-ravi efekt on maksimaalne 2-7 päeva jooksul ravi alustamisest. <28 GN enneaegsetele on GKS-ravi kasu on kõige suurem, sh neuroloogilise arengu tulemi osas, vastupidiselt >34+0 sündinud enneaegsetel, kellel on GKS-raviga suurenenud risk hüpoglükeemiaks ja hilisemateks neurokognitiivseteks probleemideks ning kasu GKS-ravist neonataalse haigestumuse osas väike või olematu. Kasvupeatuse või ema diabeedi korral on soovitatav sama raviskeem, mis vastavas gestatsioonieas näidustatud.	
Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED

○ Suur ○ Mõõdukas ● Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Kasvupeetuse puhul: kordusdoosidega võimalik väiksem sünnikaal, uuemates uuringutes niivõrd kinnitust ei leia (MD SK -15g...-75g) Koorionamnioniidi puhul: süsteemse infektsiooni ja tuberkuloosi puhul vastunäidustatud GKS (WHO 2022) (1): GKS-ravi ei põhjusta tõenäoliselt ema suuremat suremust, koorionamnioniiti või endometriiti. Diabeedi puhul: GKS-raviga ema ja lapse veresuhkrute jälgimine (emal hüperglükeemia ja lapsel hüpoglükeemia risk)?	
---	---	--

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Väga madal ● madal ○ Mõõdukas ○ väga ○ kaasatud - uuringud puuduvad	Kasvupeetuse korral tõendus varieerus väga madal aja madala tõenduse vahel. Koorionamnioniidi puhul tõendus pigem väga madal. Ema diabeedi korral (DM I, DM II, GDM dieetravil, GDM insuliinravil) tõendus samuti väga madal.	Leidub allikaid, kus on leitud, et ka osaline glükokortikosteroidravi skeem aitab ravitulemit parandada. Tõendusmaterjali põhjal võib anda tugeva soovitus teha glükokortikosteroidravi 24+0 kuni 33+6 GN, kui sünnitus toimub seitsme päeva jooksul.

Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ oluline ebakindlus - või varieeruvus ● võimalik oluline - ebakindlus või - varieeruvus ○ oluline ebakindlus - või varieeruvus - tõenäoliselt puudub ○ oluline ebakindlus - või varieeruvus - puudub		Vanemad peavad reeglina GKS-ravi kasulikuks, aga eelistavad kasutada ainult siis, kui selleks on vajadus, soovivad täpset informatsiooni ravi võimalustest ja et oleks piisavalt aega teha ühiseid otsuseid ja küsida küsimusi. Suurem osa tervishoiutöötajaid arvab, et GKS-ravist saadud kasu on suurema kaaluga kui ravist põhjustatud riskid.

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahekord viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☒ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		
Vastuvõetavus Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☒ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	N/A	Kulutõhusus ravimi manustamisest on suur just väga enneaegsete vastsündinute puhul.
Teostatavus Kas sekkumine on teostatav?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	N/A	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	HINNANG						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

	HINNANG						
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	Mõõdukas	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	Mõõdukas	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	Mõõdukas	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha	Nõrk soovitus sekkumise vastu	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt	Nõrk soovitus sekkumise poolt	Tugev soovitus teha
☐	☐	☐	☐	☒

JÄRELDUSED

Soovitus

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. McGoldrick, E, Stewart, F, Parker, R, et al, . Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.Cochrane Database Syst Rev; 2020.
2. Melamed, N, Asztalos, E, Murphy, K, et al, . Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: a population-based study.BMJ Open; 2019.
3. Räikkönen, K, Gissler, M, Kajantie, E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children.JAMA; 2020.
4. Räikkönen, K, Gissler, M, Tapiainen, T, et al, . Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Psychological Developmental and Neurosensory Disorders in Children.JAMA Netw Open; 2022.
5. Ninan, K, Liyanage, SK, Murphy, KE, et al, . Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis.JAMA Pediatr; 2022.
6. WHO, . WHO recommendations on antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes.World Health Organization; 2022.
7. Stock, SJ, Thomson, AJ, Papworth, S, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, . Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality: Green-top Guideline No. 74.BJOG; 2022.
8. Dagklis, T, Sen, C, Tsakiridis, I, et al, . The use of antenatal corticosteroids for fetal maturation: clinical practice guideline by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine foundation.J Perinat Med; 2022.
9. Blankenship, SA, Brown, KE, Simon, LE, et al, . Antenatal corticosteroids in preterm small-for-gestational age infants: a systematic review and meta-analysis.Am J Obstet Gynecol MFM; 2020.
10. Yum, SK, Lee, JH. Dose completion of antenatal corticosteroids and neonatal outcomes in non-small-for-gestational age or small-for-gestational age very-low-birthweight infants: A Korean population-based cohort study.Pediatrics and Neonatology; 2022.
11. Cartwright, RD, Crowther, CA, Anderson, PJ, et al, . Association of Fetal Growth Restriction With Neurocognitive Function After Repeated Antenatal Betamethasone Treatment vs Placebo: Secondary Analysis of the ACTORDS Randomized Clinical Trial.JAMA Netw Open; 2019.
12. Battarbee, AN, Sandoval, G, Grobman, WA, et al, . Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Antenatal Corticosteroids and Preterm Neonatal Morbidity and Mortality among Women with and without Diabetes in Pregnancy.Am J Perinatol; 2022.