

KÜSIMUS

Kas kasutada lootevee enneaegse puhkemisega ähvardava enneaegse sünnitusega rasedal antibakteriaalse ravi alustamist või mitte vastsündinu ravitulemi parandamiseks?

SIHTRÜHM:	vastsündinu ravitulemi parandamiseks
SEKKUMINE:	lootevee enneaegse puhkemisega ähvardava enneaegse sünnitusega rasedal antibakteriaalse ravi alustamist
VÕRDLUS:	mitte
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, erütromütsiin vs platseebo; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, klindamütsiin vs platseebo; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, klindamütsiin-gentamütsiin vs platseebo ; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, tsefalosporiin (cef) vs platseebo; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, penitsilliin vs platseebo (statistiliselt oluline); Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, co-amoxiklav (CoA) vs platseebo; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, aminopenitsilliin + makroliid (amino pcn+ mac) vs platseebo ; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, tsefalosporiin+makroliid (cef-mac) vs platseebo; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, klindamütsiin vs erütromütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, klindamütsiin+gentamütsiin vs klindamütsiin (stat oluline); Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, klindamütsiin+gentamütsiin vs erütromütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, tsefalosporiinid vs klindamütsiin+gentamütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, tsefalosporiinid vs klindamütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, tsefalosporiinid vs eütromütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, penitsilliinid vs tsefalosporiinid; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, penitsilliinid vs klindamütsiin+gentamütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, penitsilliinid vs klindamütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, penitsilliinid vs erütromütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, koamoksiklaav vs penitsilliinid; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, koamoksiklaav vs tsefalosporiinid; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, koamoksiklaav vs klindamütsiin+gentamütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, koamoksiklaav vs klindamütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, koamoksiklaav vs erütromütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, aminopenitsilliinid+makroliid vs koamoksiklaav; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, aminopenitsilliinid+makroliid vs penitsilliinid; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, aminopenitsilliinid+makroliid vs tsefalosporiinid; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, aminopenitsilliinid+makroliid vs klindamütsiin+gentamütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, aminopenitsilliinid+makroliid vs klindamütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, aminopenitsilliinid+makroliid vs erütromütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, tsefalosporiinid+makroliid vs aminopenitsilliinid+makroliid; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, tsefalosporiinid+makroliid vs koamoksiklaav; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, tsefalosporiinid+makroliid vs penitsilliinid; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, tsefalosporiinid+makroliid vs tsefalosporiinid; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, tsefalosporiinid+makroliid vs klindamütsiin+gentamütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, tsefalosporiinid+makroliid vs klindamütsiin; Ema koorionamnioniidi esinemissagedus, tsefalosporiinid+makroliid vs erütromütsiin; Latentseperiood (mediaanpäevades), ampitsilliin+roksitromütsiin vs tsefuroksiim+roksitromütsiin (84 naist); Keisrilõige, ampitsilliin+roksitromütsiin vs tsefuroksiim+roksitromütsiin (84 naist); Klebsilla pneumonia kasv, ampitsilliin+roksitromütsiin vs tsefuroksiim+roksitromütsiin (84 naist); E. coli ESBL, ampitsilliin+roksitromütsiin vs tsefuroksiim+roksitromütsiin (84 naist); Enterococcus Faecalis ampitsilliin+roksitromütsiin vs tsefuroksiim+roksitromütsiin (84 naist);
KONTEKST:	statsionaarne
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	Algse ravijuhendi käsitusala kliinilise küsimuse 7 alusel koostatud täpsustav küsimus. Ravijuhendis on soovitus lootevee enneaegse puhkemisega ähvardava enneaegse sünnituse korral alustada antibakteriaalset ravi erütromütsiiniga. Eestis on probleemiks, et antud ravim ei ole kättesaadav. Alates algse ravijuhendi koostamisest 2017.a on lisandunud teemakohast uuemat tõendusmaterjali. Kui antibakteriaalset ravi tuleb tõendusmaterjali põhjal alustada, soovib töörühm teada, millise ravimiga alustada (koorionamnioniidi kliiniliste tunnuste puudumisel), kas kasutada ühte preparaati või kombineeritud ravi ning kui pikalt ravida? Rahvusvaheliste juhendite soovitused Nice ravijuhend. Preterm Labour and birth (1) Profülaktikaks PPROM puhul soovitatakse erütromütsiini 250 mg x 4 (kuni 10 päeva või kuni naine on sünnitanud) Erütromütsiini vastunäidustuse korral on valikuks suukaudne penitsilliin (kuni 10 päeva jooksul või kuni naine on sünnitanud) Ära kasuta amoksiklaavi Nice juhend: Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (2) Kasuta sünnituse ajal AB kui: - sünnitus on enneaegne või - GBS kolonisatsioon, bakteruuria või infektsioon käesoleva raseduse ajal või - GBS kolonisatsioon, bakteruuria või infektsioon eelmise raseduse ajal ja käesoleva raseduse 35-37 GN või 3-5 nädala jooksul pole tehtud negatiivsed GBS proovi - kliiniliselt on tegemist koorionamnioniidiga - kui kasutad i/v gentamütsiini, kasuta 1 x ööpäevas skeemi - alusta võimalikult kiiresti sünnituse alguses (või kui tekib infektsioon) ja jätkka kuni lapse sünnini	Kolmikravi kasutamine uuringutest ei selgu.

No penicillin allergy	Use Benzylpenicillin.	Use Benzylpenicillin plus gentamicin plus metronidazole.
Penicillin allergy that is not severe	Use Cephalosporin with activity against group B streptococcus (for example, cefotaxime). Use with caution. In April 2021 this was an off-label use of cephalosporins. See NICE's information on prescribing medicines.	Use Cephalosporin with activity against group B streptococcus (for example, cefotaxime) plus metronidazole. Use with caution. In April 2021 this was an off-label use of cephalosporins. See NICE's information on prescribing medicines.
Severe penicillin allergy	Consider: Vancomycin or An alternative antibiotic that would be expected to be active against group B streptococcus based on either sensitivity testing performed on the woman's isolate or on local antibiotic susceptibility surveillance data. In April 2021 this was an off-label use of vancomycin. See NICE's information on prescribing medicines.	Consider: Vancomycin plus gentamicin plus metronidazole or An alternative antibiotic to vancomycin that would be expected to be active against group B streptococcus based on either sensitivity testing performed on the woman's isolate or on local antibiotic susceptibility surveillance data plus gentamicin plus metronidazole. In April 2021 this was an off-label use of vancomycin. See NICE's information on prescribing medicines.

1.2.3 If using intravenous gentamicin during labour, use once-daily dosing. [2021]

	Preterm labour and birth. Queensland Clinical Guidelines, 2020 (3) - amoksitsilliin/ampitsilliin 2 g i/v iga 6 h tagant 48 h jooksul, edasi amoksitsilliin 250 mg per os iga 8 h järel (7 päev või kuni sünnituseni) + erütromütsiin 250 mg per os iga 6 h järel (7 päeva või kuni sünnituseni) - erütromütsiini asemel võib kasutada ühekordset doosi asitromütsiini 1 g per os - kui on penitsilliiniallergia, siis kasutada erütromütsiini 250 mg per os 6 h järel (kuni 10 päeva) - amoksiklaavi mitte kasutada, kuna suureneb nekrotiseeriva enterokoliidi oht Green top guideline nr 73 PPROM (RCOG) (4) - PPROM puhul tuleks alustada AB ravi (soovitavalt erütromütsiin) ja seda tuleks teha 10 päeva või kuni sünnituseni Green top guideline nr 36 GBS (RCOG) (5) - Management of preterm labour (including rupture of membranes) to reduce the risk of EOGBS disease Bacteriological testing for GBS carriage is not recommended for women with preterm rupture of membranes. IAP should be given once labour is confirmed or induced irrespective of GBS status. [New 2016] Grade of recommendation: D Queenslandi ravijuhend Preterm labour and birth Koorioamnioniidi tunnused (kas PPROM või ilma)-ema palavik üle 38 C (95-100%)-ema tahhükardia üle 100 x min (50-80%)-loote tahhükardia üle 160 x min (40-70%)-emaka hellus-vinav tupevoolus-leukotsütoos (suurem kui 15 x 10⁹)-CRP tõus-ära pärsi sünnitustegevust-kaalu sünnituse kiirendamist laia toimespektriga AB ravi foonil-kui pole kohalikku juhendit, siis kasuta: <ampitsilliin või amoksitsilliin 2 g i/v esmaselt, edasi 1 g i/v iga 6 h järel ja <gentamütsiin 5 g/kg 1 x päevas ja <metronidazole 500 mg i/v iga 12 h järel-penitsilliiniallergia korral:<linkomütsiin 600 mg i/v iga 8 h järel või klindamütsiin 600 mg i/v iga 8 h järel ja <gentamütsiin 5 mg/kg i/v 1 x päeva ja <metronidazole 500 mg i/v iga 12 h järel-jätka AB raviga ka peale sündi-kui naisel pole enam palavikku, mine üle suukaudsele ravile Green top guideline nr 36 (GBS)#kui GBS staatus pole teada ja naisel on sünnituse ajal palavik üle 38 C, siis kahtlуста koorionamnioniiti ja alusta laia toimespektiga ABga, mis katab ka GBS. AB valik sõltub kohalikust mikroobide tundlikkusest (local microbiology sensitivities.)-amoksitsilliin 2 g i/v iga 6 h järel või-cefuroxim 1,5 g iga 6 h järel on aktstpteeritavad valikud	
Soovitud mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
o Tühine o Väike o Mõõdukas ● Suur	Viimane Cochrane'i süstemaatiline ülevaade PPROM ja AB ravi teemal on aastast 2013. Tuuakse välja, et enneaegselt puhkenud lootevee puhul on kindlasti vajalik AB ravi. Soovitatud erütromütsiini. Erütromütsiini vastunäidustusel penitsilliini. Amoksiklaavi mitte kasutada	

○ Varieerub ○ Ei oska öelda	2023. a avaldatud metaanalüüs (23 uuringut, 7671 patsienti, 10 erinevat AB skeemi) PPRM korral leidis et koorionamnioniidi ärahoidmiseks on kõige tõhusamad penitsilliini rea preparaadid (OR 0,46 95% CI 0,27-0,77). Klindamütsiini ja gentamütsiini kombinatsioon langetab ka koorionamnioniidi sagedust (decreasing trend) (6) 2020. a avaldatud metaanalüüs (20 uuringut, 7169 patsienti, 15 erinevat AB skeemi) leidis, et koorionamnioniidi ärahoidmiseks on ilmselt kõige efektiivsem klindamütsiin koos gentamütsiiniga ja talle järgneb penitsilliin. Neonataalse sepsist oli kõige vähem erütromütsiini kasutamise korral. (7) 2020. a avaldatud randomiseeritud uuring Iisraelist (84 naist) kus võrreldi ampitsilliini+roksitromütsiini ja tsefuroksiimi+roskitromütsiini skeemi, leidis, et teised grupis õnnestus rasedust paremini prolungeerida. Vaginaalsete sünnituste, NICU hospitaliseerimise ja hospitaliseerimise pikkuse, vastsündinute AB ravi vajaduse, RDS-i, vastsündinu palaviku esinemise, mehaanilise ventilatsiooni osas statistiliselt olulist erinevust ei olnud. Platsenta pinnalt või looteveest võetud külvides kasvas Klebsilla pneumonia oluliselt rohkem ampi/roxy grupis (17,1% vs 2,3 %). E. faecalis kasvas rohkem cefu+roxy grupis (11,4 % vs 34 %)(8) Koorionamnioniidi ravi 2021. a metaanalüüs (14 uuringut aastatest 1988 kuni 2016) kus võrreldi erinevaid AB intrapartum skeeme, intapartum vs postpartum AB ravi ja erinevaid postpartum skeeme, ei leidnud ideaalset AB ravi skeemi. Kindlasti tuleb AB ravi alustada võimalikult ruttu peale koorioamnioniidi diagnoosi püstitamist. Intrapartum ravi on kasulikum kui postpartum ravi. (9)Väikese osalejate arvuga (n=92) RTC, mis võrdles ampitsilliini+sulbaktami ja apitsilliini+gentamütsiini kasutamist koorionamnioniidi ravis leidis, et mõlemad antibiootikumiskeemid on võrdselt efektiivsed. Ainus erinevus oli ema komposiithaigestumus, mis oli natuke madalam sulbaktami grupis. PPH, PP infektsiooni, vastsündinu sepsise, 5 min Apgar alla 7, vastsündinu hingamistoetuse vajaduse osas erinevust ei olnud. (10) 2016.a RTC uuris, kas AB ravi on vajalik koorioamnioniidiga naistel peale S/C, et vähendada endometriidi teket. Uuring peatati enne planeeritud arvu patsientide värbamist, kuna vaheanalüüs ei leidnud mingit positiivset kasu postop AB ravist.(11)	
--	---	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
○ Suur ● Mõõdukas ○ Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	2023. a avaldatud metaanalüüs (23 uuringut, 7671 patsienti, 10 erinevat AB skeemi) PPRM korral leidis, et klindamütsiini üksinda tõstab koorionamnioniidi tõenäosust (nonsignificant increasing trend).(6)	

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
○ Väga madal ○ madal ● Mõõdukas ○ väga ○ kaasatud - uuringud - puuduvad	Tõendusmaterjal on enamasti mõõduka kvaliteediga.	Enneaegselt puhkenud lootevee korral tuleb alustada antibakteriaalselt ravi. Alustatakse penitsilliiniga, kui on penitsilliiniallergia, siis minnakse üle klindamütsiinile (600mgx3, 900mgx3). Soomes kasutatakse asitromütsiini, kaasatud uuringutes selle kohta tulemusi ei leidunud. Tuleks üle vaadata, kas asitromütsiini kohta leidub uuemaid (üksik)uuringuid. Koorionamnioniidi korral on ravijuhendite põhjal efektiivne kolmikravi (penitsilliin, gentamütsiin ja metronidasool või amoksitsilliin, gentamütsiin ja metronidasool), penitsilliiniallergia korral tuleks valida klindamütsiin. Tõendusmaterjali analüüsist seda ei selgu. Haiglatel on ka erinevad taktikad. Kui esineb lootevee puhkemine sügava enneaegsuse korral koorionamnioniidi kahtlusel, tehakse ampitsilliini sulbaktamiga (ei vaja juurde gentamütsiini) Kliinikum on sünnitusabis ja günekoloogias on amoksiklaav või ampitsilliin sulbaktamiga. ITK infektsioonhaiguste arstid on gentamütsiini vastu, sest kasutatakse amp kombinatsioon sulbaktamiga ja see katab gentamütsiini toimespektri). Metronidasooli võib kaaluda, kui on kahtlus anaeroobsele infektsioonile. Klindamütsiinile ei ole vajalik lisada metronidasooli. II põlvkonna tsefalosporiinide kasutus hakkab jääma tagasihoidlikuks (kas kergete urotrakti infektsioonide korral). Kui on tõestatud GBS-kandlus, siis penitsilliin. Samas on AB ravi tehtud juba sünnieelses osakonnas, sünnitustoas ei alustata. TÜKS

		alustatakse tsefalosporiini või penitsilliiniga, siis tehakse külv ja edasine ravi vastavalt külvi vastusele. Eestis üldiselt tehakse siiski ravi ühe antibiootikumiga ja saadakse ravitulemus.
--	--	---

Väärtushinnangud

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

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
- o oluline ebakindlus või varieeruvus - o võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus • oluline ebakindlus või varieeruvus - tõenäoliselt puudub - o oluline ebakindlus või varieeruvus - puudub	Patsiendi väärtushinnangute selgitamiseks eraldi süstemaatilist otsingut ei teostatud.	Kolmikravi katab küll terve spektri, kuid on naisele raske taluda, päevane vedelikukogus on kaks liitrit ning raviga kaasvalt hakkavad vohama oportunistlikud mikroobid.

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahekord viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
---------	---------------------------	-------------------------

☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☒ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Enneaegselt puhkenud lootevee, koorionamnioniidi korral on vajalik kindlasti alustada antibiootikumravi.	
--	--	--

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	N/A	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☒ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	N/A	Erütromütsiinil puudub Eestis müügiluba. Eesti Naistearstide/ Perinatoloogia Selts teeb taotluse soodusravimitesse viimiseks/ parema kättesaadavusse tagamiseks

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. NICE Guideline, . Preterm Labour and Birth.London: National Institute for Health and Care Excellence; 2022.
2. NICE Guideline, . Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (NG195).London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021.
3. Queensland Clinical Guidelines, . Preterm labour and birth.Queensland Health (Australia); 2020.
4. Thomson , AJ, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, . Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation. Green-top Guideline No. 73.BJOG; 2019.
5. Hughes , RG, Brocklehurst , P, Steer , PJ, et al, . Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top GuidelineNo. 36.BJOG; 2017.
6. Lin, LL, Hung, JN, Shiu, SI, et al, . Efficacy of prophylactic antibiotics for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and network meta-analysis.Am J Obstet Gynecol MFM; 2023.
7. Chatzakis, C, Papatheodorou, S, Sarafidis, K, et al, . Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: network meta-analysis of randomized controlled trials.Ultrasound in Obstetrics & Gynecology; 2020.
8. Wolf, MF, Sgayer, I, Miron, D, et al, . A novel extended prophylactic antibiotic regimen in preterm pre-labor rupture of membranes: A randomized trial.Int J Infect Dis; 2020.
9. Alrowaily , N, D'Souza, R, Dong, S, et al, . Determining the optimal antibiotic regimen for chorioamnionitis: A systematic review and meta-analysis.Acta Obstet Gynecol Scand; 2021.
10. Greenberg, M, Yeaton-Massey, A, Hazard, K, et al, . Comparison of ampicillin/sulbactam versus ampicillin/ gentamicin for treatment of intrapartum chorioamnionitis: a randomized controlled trial.AJOG; 2015.
11. Shanks, AL, Mehra, S, Gross, G, et al, . Treatment Utility of Postpartum Antibiotics in Chorioamnionitis Study.Am J Perinatol; 2016.