

KÜSIMUS

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

SIHTRÜHM: ema ja vastsündinu parema ravitulemi saavutamiseks

SEKKUMINE: tokolüüsi vajava ähvardava enneaegse sünnitusega rasedal nifedipiini

VÕRDLUS: atosibaani

PEAMISED
TULEMUSNÄITAJAD:

Komposiittulem (perinataalne suremus; IVH vähemalt III; RDS, mis vajab surfaktanti; NEC vähemalt II, laboratoorselt kinnitatud sepsis), nifedipiin vs atosibaan; Perinataalne suremus, nifedipiin vs atosibaan; IVH vähemalt III aste, nifedipiin vs atosibaan; Nekrotiseeriv enterokoliit, vähemalt II aste, nifedipiin vs atosibaan; Respiratoorse distressi sündroom (RDS) mis vajab surfaktanti, nifedipiin vs atosibaan; Laboratoorselt kinnitatud sepsis, nifedipiin vs atosibaan; Gestatsiooniaeg sünnitusel, nifedipiin vs atosibaan; Päeva sünnituseni, nifedipiin vs atosibaan; Önnestunud 48 h tokolüüs, nifedipiin vs atosibaan; NICU, nifedipiin vs atosibaan; Vastsündinu intubatsiooni vajadus, nifedipiin vs atosibaan; Perinataalne komposiittulem (perinataalne suremus, bronhopulmonaalne düsplaasia, kinnitatud sepsis, üle II astme IVH, PVL >1; NEC >1), APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Perinataalne suremus, APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; PBD APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Kinnitatud sepsis, APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; IVH >2 APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; PVL >1 APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; NEC >1 APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Vastsündinu intensiivravi, APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Hingamistoetus, APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Asfüksia, APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Meningiit, APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Gestatsiooniaeg sünnitusel APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Raseduse prolangeerimine vähemalt 48 h, APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Raseduse prolangeerimine vähemalt 7 päeva, APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Ravi katkestamine (progresseeruv sünnitustegevus või kõrvaltoimed), APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Ravi katkestamine sünnituse progresseerumise tõttu, APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu, APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Puhkenud lootevee korral raseduse prolangeerimine, APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Puhkemata lootevee korral raseduse prolangeerimine, APOSTEL III, nifedipiin vs atosibaan; Aeg tokolüüsi algusest sünnituseni (kuni 32 GN), nifedipiin vs atosibaan; 5 min Apgar alla 7 (kuni 32 GN), nifedipiin vs atosibaan; Asfüksia (alla 32 GN), nifedipiin vs atosibaan; Intensiivne elustamine (>PEEP, CPAP) kuni 32 GN, p=0,37, nifedipiin vs atosibaan; Mehaaniline ventilatsioon (kuni 32 GN), nifedipiin vs atosibaan; Tõestatud sepsis (kuni 32 GN), nifedipiin vs atosibaan; IRDS (ravi vajav) kuni 32 GN, nifedipiin vs atosibaan; Nekrotiseeriv enterokoliit kuni 32 GN, nifedipiin vs atosibaan; Suremus kuni 32 GN, nifedipiin vs atosibaan; Intraventrakulaarne hemorraagia (IVH, I aste), kuni 32 GN, nifedipiin vs atosibaan; Intraventrakulaarne hemorraagia (IVH, II aste), kuni 32 GN, nifedipiin vs atosibaan; Intraventrakulaarne hemorraagia (IVH, III aste), kuni 32 GN, nifedipiin vs atosibaan; Intraventrakulaarne hemorraagia (IVH, IV aste), kuni 32 GN, nifedipiin vs atosibaan; Intraventrakulaarne hemorraagia (IVH, kõik astmed) kuni 32 GN, nifedipiin vs atosibaan; PVL enne 32 GN (analüüsi kaasatud ainult need vastsündinud, kelle UH ka peale 7. päeva tehtud), nifedipiin vs atosibaan; Ajukahjustus (keskmise+raskes), kuni 32 GN, nifedipiin vs atosibaan; Ajukahjustus (kerge) kuni 32 GN, nifedipiin vs atosibaan; Ajukahjustus (raskes) kuni 32 GN, nifedipiin vs atosibaan; Normist erinev tulemus ükskõik millises küsimustikus (neurodevelopmental, executive function, behaviour, general health) 2,5-5,5 a vanuses, nifedipiin vs atosibaan; Haiglaravi vajadus (vähemalt 1 kord), üldine tervislik seisund 2,5-5,5 aastast, nifedipiin vs atosibaan; Haiglaravi vajadus (vähemalt 3 korda) üldine tervislik seisund 2,5-5,5a, nifedipiin vs atosibaan; Ükskõik milline operatsioon (üldine tervislik seisund) 2,5-5,5a, nifedipiin vs atosibaan; Vähemalt kolm operatsiooni (üldine tervislik seisund) 2,5-5,5a, nifedipiin vs atosibaan; Ükskõik milline spetsialisti visiit (perearst, arenguspetsialist (developmental specialist), eriarst, muu tervishoiuspetsialist) 2,5-5,5a, nifedipiin vs atosibaan; Ravimite kasutamine (üldiselt) 2,5-5,5a, nifedipiin vs atosibaan; Ravimite kasutamine hetkel 2,5-5,5a, nifedipiin vs atosibaan; Suremus (randomiseerimine kuni follow-up 2,5-5,5a), nifedipiin vs atosibaan; Total antepartum costs (ühe naise kohta eurodes üksikrasedus); nifedipiin (n=198); atosibaan (n=216); Tokolüüsi maksumus (ühe naise kohta eurodes, üksikrasedus), nifedipiin (n=198); atosibaan (n=216); Total postpartum costs (ühe naise kohta eurodes, üksikrasedus); nifedipiin (n=198); atosibaan (n=216); Neonatal admission costs (ühe naise kohta eurodes, üksikrasedus); nifedipiin (n=198); atosibaan (n=216); Kogukulud (ühe naise kohta eurodes, üksikrasedus); nifedipiin (n=198); atosibaan (n=216); Antepartum kogukulud (ühe naise kohta eurodes, mitmikrasedus), nifedipiin (n=50); atosibaan (n=39); Tokolüütikumide kulud (ühe naise kohta eurodes, mitmikrasedus); nifedipiin (n=50); atosibaan (n=39); Postpartum kogukulud (ühe naise kohta eurodes, mitmikrasedus); nifedipiin

KONTEKST:	(n=50); atosibaan (n=39); Neonatal admission costs (ühe naise kohta eurodes, mitmikrasedus); nifedipiin (n=50); atosibaan (n=39); Kogukulud (ühe naise kohta eurodes, mitmikrasedus); nifedipiin (n=50); atosibaan (n=39);
VAATENURK:	statsionaarne
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Soovitused ravijuhenditest: NICE (Updated: 10 June 2022) (1) - Consider nifedipine for tocolysis for women between 24+0 and 25+6 weeks of pregnancy who have intact membranes and are in suspected preterm labour. - Offer nifedipine for tocolysis to women between 26+0 and 33+6 weeks of pregnancy who have intact membranes and are in suspected or diagnosed preterm labour - If nifedipine is contraindicated, offer oxytocin receptor antagonists for tocolysis - Do not offer betamimetics for tocolysis. -Kaaluge nifedipiiniga tokolüüsi 24+0 kuni 25+6 raseduse kestvuses enneaegse sünnitused korral kui lootevesi on puhkemata - Pakkuge nifedipiiniga tokolüüsi enneaegse sünnituse korral kui lootevesi on puhkemata ja raseduse kestvus on 26+0 kuni 33+6 - kui nifedipin on vastunäidustatud, pakkuge tokolüüsiks oksütotsiini retseptori antagonisti (atosiban) - ärge kasutage tokolüüsiks beetamimeetikume Preterm labour and birth Queensland clinical guidelines (2) Soovitused -kaalu tokolüüsi kui sünnituse edasilükkamisest 48 h on vastsündinule kasulik (loote	

	kopsude ettevalmistuseks, Mg neuroproteksiooniks, üsasiseseks transpordiks) -uuringud ei näita selget vastsündinute suremuse vähenemist seoses tokolüüsiga -profülaktiline tokolüüs, kui kontraktsioonid on lakanud, pole põhjendatud PPROM: -PPROM ja rasedus kuni 34 rn korral tokolüüs vähendab sünnituse riski järgneva 48 h jooksul ja suurendab koorionamnioniidi riski (ilma olulise kasuta emale või lootele) -tokolüüs enne eluvõimelisuse piiri pole soovitatav - nifedipiin on esimene valik Consider tocolysis when a 48 hour delay in birth will benefit the newborn (e.g. for administration of medications or in-utero transfer) A •Tocolytic drugs may delay birth and allow: -Administration of corticosteroids -Administration of magnesium sulfate for neuroprotection -In-utero transfer to an appropriate level facility • Tocolys is not associated with a clear reduction in perinatal mortality or serious neonatal morbidity • No evidence to support the use of prophylactic tocolytic therapy after contractions have ceased •Recommend when a 48 hour delay in birth will benefit the newborn PPROM •There is limited evidence about the use of tocolytics in the setting of PPR0M50 • Gestational age is a major determinant for management • Tocolysis in women with PPR0M before 34+0 weeks associated with50: -A lower risk of birth within 48 hours - An increased risk of chorioamnionitis without significant maternal or neonatal benefit •Tocolysis before viability not generally recommended50Contraindications Contraindications	
--	--	--

•Maternal contraindications to tocolysis (agent specific)

• Any condition where prolongation of pregnancy is contraindicated including but not limited to:

- In-utero fetal death/lethal fetal anomalies

-Suspected fetal compromise

-Maternal bleeding with hemodynamic instability

-Severe pre-eclampsia

-Placental abruption

-Chorioamnionitis

Nifedipine

•Nifedipine is a calcium channel blocker that relaxes smooth muscle

• Nifedipine is the tocolytic of choice^{51,52}

•If there are contraindications to nifedipine, liaise with an obstetrician to determine alternate tocolysis⁵³

• Contraindications include:

-Maternal hypotension or cardiac disease (risk of fluid overload)

-Previous adverse reaction to calcium channel blockers

• Use cautiously with magnesium sulfate

-Concomitant use may increase effects of magnesium sulfate and the risk of hypotension

Betamimetics (salbutamol, terbutaline)*

•Compared to placebo, betamimetics are effective tocolytic agents^{55,56},but significant adverse side effects including maternal death from pulmonary oedema have been reported⁵⁶

• No evidence to support oral betamimetics for maintenance after threatened preterm labour⁵⁷

•Not recommended unless there are contraindications to other tocolytics

Inhibitors of prostaglandin synthesis (indomethacin)*

•Potent inhibitor of uterine contractility by inhibiting cyclo-oxygenase (COX) enzyme⁵⁵

	but limited high level evidence with few adequate trials^{58,59} • Risks for the fetus and neonate include^{58,60}: -Constriction of the fetal ductus arteriosus (increased risk with advancing gestational age; the effects are transient and reversible with short term administration; longer administration may lead to pulmonary hypertension in the fetus and neonate) - Alteration of fetal (especially cerebral) blood flow - Reduced renal function (may result in oligohydramnios) -Necrotising enterocolitis • Because of the potential adverse fetal and neonatal effects, consider use of indomethacin only where: -Gestational age is less than 28+0 weeks -There is failure to achieve tocolysis with other tocolytic regimens -Contraindications to other tocolytics exist (e.g. cardiac disease) • With indomethacin administration, ensure close monitoring of fetal wellbeing	
--	--	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ Tühine ○ Väike ○ Mõõdukas ● Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Lisotsinguga leitud uuringud: 2022. a avaldatud metaanalüüsis (650 patsienti) leiti, et nifedipiin ja atosibaan on võrdselt efektiivsed enneaegse sünnituse korral. Nifedipiini kasutamisel satub vastsündinu väiksema tõenäosusega intensiivravisse ja rasedust õnnestub kauem prolongeerida, kuid vastsündinute ravitulemused on samad. Nifedipiini grupis oli vastsündinute suremus suurem, mis polnud küll statistiliselt oluline, kuid vajab autorite arvates edasist uurimist (3). (kõrge tõendatuse tase) APOSTEL III multitsentriline randomiseeritud kontrolluuring (25-34 GN) mis võrdles nifedipiini ja atosibaani, leidis, et mõlemad ravimid on võrdselt efektiivsed 48 h tokolüüsiks. Intensiivravi vajasis rohkem need vastsündinud, kelle ema sai tokolüüsi atosibaaniga. Vastsündinute ravitulemuste osas gruppide vahel erinevust ei olnud. Alagrupi analüüs näitas, et puhkemata lootevee korral õnnestub rasedust kauem prolongeerida, kui kasutada nifedipiini. (4) (kõrge tõendatuse tase) APOSTEL III uuringu andmetele tuginevas ajukahjustuste uuringus (117 vastsündinut)	

	leiti, et nifedipiini ja atosibaani grupi vahel erinevust ei olnud. (5) (kõrge tõendatuse tase) APOSTEL III jätku-uuring laste tervise kohta ellujäänud 2,5-5,5 aasta vanuselt (vastas 46 % vanematest) ei leidnud erinevust enne sündi nifedipiini ja atosibaani saanud laste vahel. (6) (mõõdukas tõendatuse tase) APOSTEL III andmete põhjal tehtud tulu-kulu analüüs näitas, et nifedipiiniga tokolüüsi tehes on haigusjuhu maksumus oluliselt väiksem kui atosibaani korral. Erinevus tuleb eelkõige ravimi enda hinnast aga ka sellest, et atosibaani kasutamise korral satub rohkem vastsündinuid intensiivravisse võrreldes nifedipiini kasutamisega. (7)	
--	--	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ Suur ● Mõõdukas ○ Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Miks NICE juhend ei luba beetamineetikume? Ema kõrvaltoimete tõttu. NICE juhend ei lubanud beetamimetikume juba 2015 aastal. Beetamineetikum (ritodrine) pole enam FDA luba Queenslandi juhendis on beetamimetikumid lubatud kui nifedipiin on vastunäidustatud Atoisibaani manustamine <i>See Appendix 1</i> Algse ravijuhendi viide 107 (Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis DM Haas, DM Caldwell, P Kirkpatrick, JJ McIntosh, NJ Welton) <i>-suurima tõenäosusega õnnestunud 48 h tokolüüsi (indometatsiin- ➤mg sulfaat-- ➤ Ca kanali blokaator- ➤ beetamineetikumid)</i> <i>-vastsündinu suremus (ei leitu selgeid tõendeid, et üksiki tokolüütikum oleks kasulik kui platseebo)</i> <i>-RDS puhul ei leitud ühegi tokolüütikumi klassi paremust võrreldes platseeboga</i> <i>-kõrvaltoimeid oli kõige rohkem beetamineetikumidega. Neile järgnesid Mg sulfaat ja Ca kanali blokaatorid. Kõige vähem kõrvaltoimeid oli platseebol ja sellele järgnesid atosibaan ja tsüklooksügenaasi inhibiitorid</i> Prostaglandin inhibitors and calcium channel blockers were the tocolytics with the best probability of being ranked in the top three medication classes for the outcomes of 48	Töörühma hinnangul kasutatakse haigates tokolüüsiks erinevaid ravimeid. Nifedipiinil on mitmeid kõrvaltoimeid, ka ei sobi ravim juhul, kui sünnitaja on väga hüpotooniline. Tsentraliseerimisel peaks olema võimalik kasutada atosibaani. Indometatsiini kasutamine on tüsistuste ohu tõttu piiratud.

	hour delay in delivery, respiratory distress syndrome, neonatal mortality, and maternal side effects (all cause). <i>See Appendix 2</i> Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924) (Review) Wilson A, Hodgetts-Morton VA, Marson EJ, Markland AD, Larkai E, Papadopoulou A, Coomarasamy A, Tobias A, Chou D, Oladapo OT, Price MJ, Morris K, Gallos ID <i>Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 8. Art. No.: CD014978.</i> 122 uuringut (13,697 naist) 6 tokolüütikumide klassi, kombinatsioonid, platseebo ja mitte ravimine Tulemused: <u>Kõige efektiivsemad tokolüütikumid millega õnnestus sünnitus edasi lükata 48 h (võrreldud platseeboga)</u> 1.nitric oxide donors RR 1,17 (1,05-1,31) 2. tokolüütikumide kombinatsioonid RR 1,17 (1,07-1,27) 3.Ca kanali blokaatorid RR 1,16 (1,07-1,24) 4. oksütotsiini antagonistid RR 1,13 (1,95.1,22) 5. beetamimeetikumid RR 1,12 (1,05-1,2) 6. Mg sulfaat RR 1,12 (1,02-1,23) 7. COX inhibiitorid RR 1,11 (1,01-1,23) <i>See Appendix 3</i> <u>Sünnituse edasi lükkamine 7 päeva õnnestub kõige suurema tõenäosusega kui kasutada (võrreldes platseeboga)</u> 1. tokolüütikumide kombinatsioonid RR 1,19 (1,05-1,34) 2. oksütotsiinireseptori antagonistide RR 1,18 (1,1,07-1,30) 3. nitric oxide donors RR 1,18 (1,02-1,37) 4. Ca kanali blokaatorid RR 1,15 (1,04-1,27) 5. beetamimeetikumid RR 1,14 (1,03-1,25) 6. COX inhibiitorid RR 1,04 (0,88-1,24)	
--	--	--

	7. Mg sulfaat RR 0,91 (0,74-1.12) <i>See Appendix 4</i> <u>Neonataalne suremus 28 päeva jooksul:</u> ükski tokolüütikumide grupp polnud parem võrreldes platseeboga <i>See Appendix 5</i> <u>Enim kõrvaltoimeid (võrreldes platseeboga) mis viisid ravi katkestamiseni:</u> 1. beetamimeetikumid RR 14,44 (6,11-34,11) 2. kombinatsioonid RR 6,87 (2,08-22,65) 3. nitric oxide donors RR 4,31 (0,9-20,67) 4. Mg sulfaat RR 3,9 (1,09-13,93) 5. Ca kanali blokaatorid RR 2,96 (1,23-7,11) 6. COX inhibiitorid RR 2,34 (0,5-10,97) 7. Oksüdootsiinireseptori antagonist RR 1,24 (0,46-3,35) <i>See Appendix 6</i> 31 erinevat tulemusnäitajat: sünnituse edasilükkamine 48 h, sünnituse edasilükkamine 7 p, neonataalne surm 28 p jooksul, raseduse prolongeerimine päevades, tõsised kõrvaltoimed, ema infektsioon, ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu, sünnitus enne 28 näd, sünnitus enne 32 näd, sünnitus enne 34 näd, sünnitus enne 37 näd, ema surm, kopsuturse, düspnoe, südame pekslemine, peavalu, iiveldu/oksendamine, tahhükardia, ema arütmia, hüpotensioon, perinataalne suremus, surnultsünd, neonataalne surm 7 p jooksul, neuroloogiline haigus, gastrointestinaalne haigus, respiratoorne haigus, keskmne sünnikaal, sünnikaal alla 2000g, sünnikaal alla 2500 g, gestatsioonivanus sünnil, neonataalne infektsioon. Erinevate klasside võrdlused. <u>beetamimeetikum vs Ca kanali blokaator:</u> raseduse prolongeerimine õnnestus kauem Ca kanali blokaatoriga, kõrvaltoimeid rohkem beetamimeetikumiga, vastsündinu haigestumus suurem beetamimeetikumiga, keskmine sünnikaal suurem Ca kamali blokaatoriga <u>beetamimeetikum vs COX inhibiitor:</u> edasilükkamine 48 h õnnestus paremini COX inhibiitoriga, enne 37 rn sünnitusi rohkem COX inhibiitoriga, kõrvaltoimeid rohkem beetamimeetikumiga <u>beetamimeetikum vs nitric oxide donor:</u> düspnoed ja tahhükardiat rohkem	
--	---	--

	beetamimeetikumiga, peavalu vähem. Sünnikaal beetamimeetikumidega madalam <u>beetamimeetikum vs Mg sulfaat</u>: rasedue prolongeerimine õnnestus paremini beetamimetikumiga <u>beetamimeetikum vs oksütotsiini antagonist</u>: rasedust õnnestus kauem prolongeeriuda okütotsiini antagonistuga, kõrvaltoimeid rohkem beetametasooniga <u>beetamimeetikum vs tokolüütikumide kombinatsioonid</u>: ei leitud ühtegi statistiliselt olulist erinevust <u>Ca kanali blokaator vs COX inhibiitor</u>: Ca kanali blokaatoritega oli rohkem ema hüpotensiooni <u>Ca kanali blokaator vs Mg sulfaat</u>: iiveldust/oksendamist ja düspnoed oli vähem ca kanali blokaatoriga, sünnitust enne 37 rn oli natuke rohkem Mg sulfaadiga <u>Ca kanali blokaator vs nitric oxide donors</u>: Ca kanali blokaatoritega oli gestatsiooniaeg sünnil väiksem ja keskmine sünnikaal väiksem <u>Ca kanali blokaator vs oksütotsiini retseptori antagonist</u>: enne 37 näd sünnitusi oli rohkem okütotsiini retseptori antagonistiga <u>Ca kanali blokaator vs tokolüütikumide kombinatsioonid</u>: Ca kanali blokaatoritega on ema hüpotensiooni rohkem <u>COX inhibiitorid vs Mg sulfaat</u>: ühegi parameetri osas statistiliselt olulist erinevust ei leitud <u>COX inhibiitor vs nitric oxide donors</u>: ei võrreldud omavahel <u>COX inhibiitor vs osütotsiini antagonist</u>: ei võrreldud omavahel <u>COX inhibiitor vs tokolüütikumide kombinatsioonid</u>: kombinatsioonide kasutamisel oli suurem gestatsioonivanus sünnil ja suurem sünnikaal. 7 päeva õnnestus sünnitust edasi lükata suurema tõenäosusega tokolüütikumide kombinatsioone kasutades ja ka enne 37 rn sünnitusi oli vähem kombinatsioone kasutades. (vähe tulemusnäitajaid) <u>Mg sulfaat vs nitric oxide donors</u>: hinnatud tulemusnäitajate vahel statistiliselt oluliust erinevust ei olnud (vähe tulemusnäitajaid) <u>Mg sulfaat vs oksütotsiini retseptori antagonist</u>: ei võrreldud omavahel <u>Mg sulfaat vs tokolüütikumide kombinatsioonid</u>: hinnatud tulemusnäitajate vahel statistiliselt oluliust erinevust ei olnud (vähe tulemusnäitajaid) <u>Nitroc oxide donors vs oksütotsiini antagonist</u> ei võrreldud omavahel <u>Nitric oxide donors vs tokolüütikumide kombinatsioonid</u>: nitric oxide doonoritega oli	
--	--	--

	vähem südamepekslemist ja tahhükardiat. Ka oli laste sünnikaal suurem (vähe tulemusnäitajaid) <u>osütotsiini retseptori antagonist vs tokolüütikumide kombinatsioonid:</u> tahhükardiat ja hüpotensiooni on oksütotsiini retseptori antagonistiga vähem <u>Natuke pikem variant, kus on ka näha milliseid tulemusnäitajaid kindlates gruppides hinnati</u> Kui tulemusnäitaja taha pole midagi kirjutatud, siis oli erinevus statistiliselt mitteoluline. <u>beetamimeetikumid vs Ca kanali blokaatorid</u> sünnituse edasilükkamine 48 h sünnituse edasilükkamine 7 p neonataalne surm 28 p jooksul raseduse prolongeerimine päevades RR -3,91 (-7,03--0,79) tõsised kõrvaltoimed RR 4,25 (1,32-13,66) ema infektsioon ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu RR 4,35 (2,05-9,25) sünnitus enne 28 rn Sünnitus enne 32 rn ei hinnatud sünnitus enne 34 rn RR 1,25 (1,09-1,44) sünnitus enne 37 rn RR 1,11 (1,0-1,23) ema surm ei hinnatud kopsuturse düspnoe RR 5,59 (1,25-25,07) südame pekslemine RR 5,18 (3,60-7,44) peavalu iiveldus/oksendamine RR 3,43 (2,22-5,30) tahhükardia RR 3,55 (1,08-7,01)	
--	---	--

ema arütmia hüpotensioon perinat suremus surnultsünd neonat surm 7 päeva jooksul neuroloogiline haigus RR 1,80 (1,14-2,85) gastrointestinaalne haigus RR 4,79 (1,05-21,9) Respiratoorne haigus RR 1,44 (1,08-1,92) keskmine sünnikaal RR -126,47 (-207,03--45,91) sünnikaal alla 2000g RR 1,74 (1,04-2,91) sünnikaal alla 2500g gestatsioonivanus sünnil neonat infektsioon <u>beetamimeetikumid vs COX inhibiitorid</u> sünnituse edasilükkamine 48 h RR 0,84 (0,72-0,99) sünnituse edasilükkamine 7 p neonataalne surm 28 p jooksul raseduse prolongeerimine päevades tõsised kõrvaltoimed ei hinnatud ema infektsioon ei hinnatud ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu sünnitus enne 28 näd ei hinnatud sünnitus enne 32 näd ei hinnatud sünnitus enne 34 näd ei hinnatud sünnitus enne 37 näd RR 0,53 (0,28-0,99) ema surm ei hinnatud	
---	--

	kopsuturse ei hinnatud düspnoe RR9,79 (1,3-73,81) südame pekslemine RR 10,10 (2,0-51,05) peavalu RR 11,0 (1,53-78,86) iiveldu/oksendamine tahhükardia ema arütmia ei hinnatud hüpotensioon ei hinnatud perinataalne suremus surnultsünd ei hinnatud neonataalne surm 7 p jooksul neuroloogiline haigus gastrointestinaalne haigus respiratoorne haigus keskmne sünnikaal, sünnikaal alla 2000g ei hinnatud sünnikaal alla 2500 g ei hinnatud gestatsioonivanus sünnil neonataalne infektsioon <u>beetammeetikumid vs nitric oxide donors</u> sünnituse edasilükkamine 48 h sünnituse edasilükkamine 7 p neonataalne surm 28 p jooksul raseduse prolongeerimine päevades tõsised kõrvaltoimed ema infektsioon ei hinnatud	
--	--	--

	ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu sünnitus enne 28 näd ei hinnatud sünnitus enne 32 näd sünnitus enne 34 näd sünnitus enne 37 näd ema surm ei hinnatud kopsuturse düsfpnoe RR 10,54 (2,13-51,3) südame pekslemine RR 11,11 (2,61-47,27) peavalu RR 0,24 (0,06-0,93) iiveldu/oksendamine tahhükardia RR 31,4 (9,12-108,19) ema arütmia ei hinnatud hüpotensioon ei hinnatud perinataalne suremus surnultsünd neonataalne surm 7 p jooksul ei hinnatud neuroloogiline haigus gastrointestinaalne haigus respiratoorne haigus keskmne sünnikaal, -481 (-766,78 --195,22) sünnikaal alla 2000g ei hinnatud sünnikaal alla 2500 g RR 2,28 (1,34-3,88) gestatsioonivanus sünnil ei hinnatud neonataalne infektsioon ei hinnatud	
--	---	--

	<u>Beetamineetikumid vs Mg sulfaat</u> sünnituse edasilükkamine 48 h sünnituse edasilükkamine 7 p neonataalne surm 28 p jooksul raseduse prolangeerimine päevades 9,13 (4,93-13,34) tõsised kõrvaltoimed ei hinnatud ema infektsioon ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu sünnitus enne 28 näd ei hinnatud sünnitus enne 32 näd ei hinnatud sünnitus enne 34 näd ei hinnatud sünnitus enne 37 näd ema surm ei hinnatud kopsuturse ei hinnatud düsfpnoe ei hinnatud südame pekslemine ei hinnatud peavalu ei hinnatud iiveldu/oksendamine ei hinnatud tahhükardia ema arütmia hüpotensioon ei hinnatud perinataalne suremus surnultsünd ei hinnatud neonataalne surm 7 p jooksul neuroloogiline haigus	
--	---	--

gastrointestinaalne haigus respiratoorne haigus keskmne sünnikaal, sünnikaal alla 2000g sünnikaal alla 2500 g gestatsioonivanus sünnil neonataalne infektsioon <u>beetamimeetikumid vs oksüdotsiini antagonist</u> sünnituse edasilükkamine 48 h sünnituse edasilükkamine 7 p neonataalne surm 28 p jooksul raseduse prolongeerimine päevades -21,26 (-27,02--15,5) tõsised kõrvaltoimed ema infektsioon ei hinnatud ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu RR 17,82 (7,38-40,54) sünnitus enne 28 näd sünnitus enne 32 näd ei hinnatud sünnitus enne 34 näd sünnitus enne 37 näd ema surm ei hinnatud kopsuturse düspnoe RR 9,77 (3,75-25,44) südame pekslemine RR 8,69 (2,75-27,48) peavalu RR 1,98 (1,5-2,8) iiveldu/oksendamine RR 1,97 (1,18-3,30) tahhükardia RR 18,28 (8,16-40,94)	
--	--

ema arütmia hüpotensioon perinataalne suremus ei hinnatud surnultsünd neonataalne surm 7 p jooksul neuroloogiline haigus gastrointestinaalne haigus respiratoorne haigus keskmne sünnikaal, sünnikaal alla 2000g ei hinnatud sünnikaal alla 2500 g gestatsioonivanus sünnil neonataalne infektsioon <u>beetamimeetikumid vs tokolüütikumide kombinatsioonid</u> sünnituse edasilükkamine 48 h sünnituse edasilükkamine 7 p neonataalne surm 28 p jooksul raseduse prolongeerimine päevades tõsised kõrvaltoimed ema infektsioon ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu sünnitus enne 28 näd ei hinnatud sünnitus enne 32 näd ei hinnatud sünnitus enne 34 näd ei hinnatud sünnitus enne 37 näd	
--	--

ema surm ei hinnatud kopsuturse düspnoe südame pekslemine peavalu iiveldu/oksendamine tahhükardia ema arütmia hüpotensioon perinataalne suremus surnultsünd ei hinnatud neonataalne surm 7 p jooksul neuroloogiline haigus gastrointestinaalne haigus ei hinnatud respiratoorne haigus keskmne sünnikaal, sünnikaal alla 2000g sünnikaal alla 2500 g gestatsioonivanus sünnil neonataalne infektsioon ei hinnatud <u>Ca kanali blokaator vs COX inhibiitor</u> sünnituse edasilükkamine 48 h sünnituse edasilükkamine 7 p neonataalne surm 28 p jooksul raseduse prolongeerimine päevades tõsised kõrvaltoimed	
--	--

ema infektsioon ei hinnatud ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu sünnitus enne 28 näd ei hinnatud sünnitus enne 32 näd ei hinnatud sünnitus enne 34 näd sünnitus enne 37 näd ema surm ei hinnatud kopsuturse ei hinnatud düspnoe ei hinnatud südame pekslemine peavalu iiveldu/oksendamine tahhükardia ema arütmia ei hinnatud hüpotensioon RR 10,85 (2,05-57,34) perinataalne suremus surnultsünd ei hinnatud neonataalne surm 7 p jooksul ei hinnatud neuroloogiline haigus gastrointestinaalne haigus respiratoorne haigus keskmne sünnikaal, sünnikaal alla 2000g sünnikaal alla 2500 g gestatsioonivanus sünnil neonataalne infektsioon	
---	--

<u>Ca kanali blokaator vs Mg sulfaat</u> sünnituse edasilükkamine 48 h sünnituse edasilükkamine 7 p neonataalne surm 28 p jooksul raseduse prolangeerimine päevades tõsised kõrvaltoimed ema infektsioon ei hinnatud ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu sünnitus enne 28 näd ei hinnatud sünnitus enne 32 näd sünnitus enne 34 näd sünnitus enne 37 näd RR 0,91 (0,84-0,99) ema surm ei hinnatud kopsuturse düspnoe RR 0,35 (0,13-0,95) südame pekslemine peavalu iiveldu/oksendamine RR 0,19 (0,09-0,38) tahhükardia ema arütmia ei hinnatud hüpotensioon perinataalne suremus surnultsünd neonataalne surm 7 p jooksul neuroloogiline haigus gastrointestinaalne haigus	
--	--

respiratoorne haigus keskmne sünnikaal, sünnikaal alla 2000g ei hinnatud sünnikaal alla 2500 g gestatsioonivanus sünnil neonataalne infektsioon <u>Ca kanali blokaator vs nitric oxide donor</u> sünnituse edasilükkamine 48 h sünnituse edasilükkamine 7 p neonataalne surm 28 p jooksul ei hinnatud raseduse prolungeerimine päevades ei hinnatud tõsised kõrvaltoimed ei hinnatud ema infektsioon ei hinnatud ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu sünnitus enne 28 näd ei hinnatud sünnitus enne 32 näd ei hinnatud sünnitus enne 34 näd ei hinnatud sünnitus enne 37 näd ei hinnatud ema surm ei hinnatud kopsuturse ei hinnatud düspnoe ei hinnatud südame pekslemine ei hinnatud peavalu iiveldu/oksendamise tahhükardia ema arütmia ei hinnatud	
--	--

hüpotensioon perinataalne suremus ei hinnatud surnultsünd ei hinnatud neonataalne surm 7 p jooksul ei hinnatud neuroloogiline haigus ei hinnatud gastrointestinaalne haigus ei hinnatud respiratoorne haigus ei hinnatud keskmne sünnikaal -277,0 (-539,41--14,59) sünnikaal alla 2000g ei hinnatud sünnikaal alla 2500 g ei hinnatud gestatsioonivanus sünnil -1,21 (-1,81--0,61) neonataalne infektsioon <u>Ca kanalide blokaator vs oksütotsiini retseptori antagonist</u> sünnituse edasilükkamine 48 h sünnituse edasilükkamine 7 p neonataalne surm 28 p jooksul ei hinnatud raseduse prolongeerimine päevades tõsised kõrvaltoimed ei hinnatud ema infektsioon ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu sünnitus enne 28 näd sünnitus enne 32 näd sünnitus enne 34 näd sünnitus enne 37 näd ema surm ei hinnatud kopsuturse ei hinnatud	
---	--

düspnoe ei hinnatud	
südame pekslemine	
peavalu	
iiveldu/oksendamine	
tahhükardia	
ema arütmia ei hinnatud	
hüpotensioon	
perinataalne suremus	
surnultsünd ei hinnatud	
neonataalne surm 7 p jooksul ei hinnatud	
neuroloogiline haigus	
gastrointestinaalne haigus	
respiratoorne haigus	
keskmne sünnikaal,	
sünnikaal alla 2000g ei hinnatud	
sünnikaal alla 2500 g	
gestatsioonivanus sünnil	
neonataalne infektsioon	
<u>Ca kanali blokaator vs tokolüütikumide kombinatsioonid</u>	
sünnituse edasilükkamine 48 h	
sünnituse edasilükkamine 7 p	
neonataalne surm 28 p jooksul	
raseduse prolongeerimine päevades	
tõsised kõrvaltoimed	
ema infektsioon ei hinnatud	
ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu	

sünnitus enne 28 näd sünnitus enne 32 näd ei hinnatud sünnitus enne 34 näd sünnitus enne 37 näd ema surm ei hinnatud kopsuturse düspnoe ei hinnatud südame pekslemine ei hinnatud peavalu iiveldu/oksendamine tahhükardia ei hinnatud ema arütmia ei hinnatud hüpotensioon RR 5,98 (1,79-19,96) perinataalne suremus surnultsünd ei hinnatud neonataalne surm 7 p jooksul ei hinnatud neuroloogiline haigus ei hinnatud gastrointestinaalne haigus ei hinnatud respiratoorne haigus ei hinnatud keskmne sünnikaal, sünnikaal alla 2000g ei hinnatud sünnikaal alla 2500 g ei hinnatud gestatsioonivanus sünnil neonataalne infektsioon ei hinnatud <u>COX inhibiitorid vs Mg sulfaat</u> sünnituse edasilükkamine 48 h	
--	--

sünnituse edasilükkamine 7 p neonataalne surm 28 p jooksul raseduse prolongeerimine päevades tõsised kõrvaltoimed ema infektsioon ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu sünnitus enne 28 näd ei hinnatud sünnitus enne 32 näd ei hinnatud sünnitus enne 34 näd sünnitus enne 37 näd ema surm ei hinnatud kopsuturse düspnoe südame pekslemine ei hinnatud peavalu iiveldu/oksendamine tahhükardia ema arütmia ei hinnatud hüpotensioon ei hinnatud perinataalne suremus surnultsünd ei hinnatud neonataalne surm 7 p jooksul neuroloogiline haigus gastrointestinaalne haigus respiratoorne haigus keskmne sünnikaal,	
---	--

sünnikaal alla 2000g ei hinnatud sünnikaal alla 2500 g ei hinnatud gestatsioonivanus sünnil neonataalne infektsioon <u>COX inhibiitor vs nitric oxide donors:</u> ei võrreldud omavahel <u>COX inhibiitor vs osütotsiini antagonist</u> ei võrreldud omavahel <u>COX inhibiitor vs tokolüütikumide kombinatsioonid</u> sünnituse edasilükkamine 48 h sünnituse edasilükkamine 7 p RR 0,8 (0,64-1,0) neonataalne surm 28 p jooksul ei hinnatud raseduse prolongeerimine päevades ei hinnatud tõsised kõrvaltoimed ei hinnatud ema infektsioon ei hinnatud ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu ei hinnatud sünnitus enne 28 näd ei hinnatud sünnitus enne 32 näd ei hinnatud sünnitus enne 34 näd ei hinnatud sünnitus enne 37 näd RR 1,81 (1,2-2,72) ema surm ei hinnatud kopsuturse ei hinnatud düspnoe ei hinnatud südame pekslemine ei hinnatud peavalu ei hinnatud iiveldu/oksendamine ei hinnatud	
---	--

tahhükardia ei hinnatud ema arütmia ei hinnatud hüpotensioon perinataalne suremus ei hinnatud surultsünd ei hinnatud neonataalne surm 7 p jooksul ei hinnatud neuroloogiline haigus ei hinnatud gastrointestinaalne haigus ei hinnatud respiratoorne haigus ei hinnatud keskmne sünnikaal -541,00(-904--177,28) sünnikaal alla 2000g ei hinnatud sünnikaal alla 2500 g ei hinnatud gestatsioonivanus sünnil -2,6 (-4,32--0,88) neonataalne infektsioon <u>Mg sulfaat vs nitric oxide donors</u> sünnituse edasilükkamine 48 h ei hinnatud sünnituse edasilükkamine 7 p ei hinnatud neonataalne surm 28 p jooksul ei hinnatud raseduse prolongeerimine päevades ei hinnatud tõsised kõrvaltoimed ei hinnatud ema infektsioon ei hinnatud ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu sünnitus enne 28 näd ei hinnatud sünnitus enne 32 näd ei hinnatud sünnitus enne 34 näd ei hinnatud sünnitus enne 37 näd ei hinnatud	
---	--

ema surm ei hinnatud kopsuturse ei hinnatud düspnoe südame pekslemine peavalu iiveldu/oksendamine tahhükardia ei hinnatud ema arütmiaei hinnatud hüpotensioon perinataalne suremus ei hinnatud surnultsünd ei hinnatud neonataalne surm 7 p jooksul ei hinnatud neuroloogiline haigus ei hinnatud gastrointestinaalne haigus ei hinnatud respiratoorne haigus ei hinnatud keskmne sünnikaal, ei hinnatud sünnikaal alla 2000g ei hinnatud sünnikaal alla 2500 g ei hinnatud gestatsioonivanus sünnil ei hinnatud neonataalne infektsioon ei hinnatud <u>Mg sulfaat vs oksütotsiini retseptori antagonist</u> ei võrreldud omavahel <u>Mg sulfaat vs tokolüütikumide kombinatsioonid</u> sünnituse edasilükkamine 48 h ei hinnatud sünnituse edasilükkamine 7 p ei hinnatud neonataalne surm 28 p jooksul ei hinnatud	
--	--

raseduse prolongeerimine päevades ei hinnatud tõsised kõrvaltoimed ei hinnatud ema infektsioon ei hinnatud ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu ei hinnatud sünnitus enne 28 näd ei hinnatud sünnitus enne 32 näd sünnitus enne 34 näd ei hinnatud sünnitus enne 37 näd ema surm ei hinnatud kopsuturse ei hinnatud düsfpnoe ei hinnatud südame pekslemine ei hinnatud peavalu ei hinnatud iiveldu/oksendamine ei hinnatud tahhükardia ei hinnatud ema arütmia ei hinnatud hüpotensioon ei hinnatud perinataalne suremus ei hinnatud surnultsünd ei hinnatud neonataalne surm 7 p jooksul ei hinnatud neuroloogiline haigus gastrointestinaalne haigus ei hinnatud respiratoorne haigus keskmne sünnikaal, ei hinnatud sünnikaal alla 2000g sünnikaal alla 2500 g ei hinnatud	
--	--

gestatsioonivanus sünnil neonataalne infektsioon ei hinnatud <u>Nitroc oxide donors vs oksütotsiini antagonist</u> ei võrreldud omavahel <u>Nitric oxide donors vs tokolüütikumide kombinatsioonid</u> sünnituse edasilükkamine 48 h sünnituse edasilükkamine 7 p ei hinnatud neonataalne surm 28 p jooksul ei hinnatud raseduse prolongeerimine päevades ei hinnatud tõsised kõrvaltoimed ei hinnatud ema infektsioon ei hinnatud ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu sünnitus enne 28 näd ei hinnatud sünnitus enne 32 näd ei hinnatud sünnitus enne 34 näd ei hinnatud sünnitus enne 37 näd ei hinnatud ema surm ei hinnatud kopsuturse ei hinnatud düspnoe ei hinnatud südame pekslemine R 0,13 (0,04-0,39) peavalu iiveldu/oksendamine tahhükardia R 0,05 (0,01-0,32) ema arütmia ei hinnatud hüpotensioon ei hinnatud perinataalne suremus ei hinnatud	
--	--

surnultsünd ei hinnatud neonataalne surm 7 p jooksul ei hinnatud neuroloogiline haigus ei hinnatud gastrointestinaalne haigus ei hinnatud respiratoorne haigus ei hinnatud keskmne sünnikaal 399,0 (110,46-687,54) sünnikaal alla 2000g ei hinnatud sünnikaal alla 2500 g ei hinnatud gestatsioonivanus sünnil ei hinnatud neonataalne infektsioon ei hinnatud <u>osütotsiini retseptori antagonist vs tokolüütikumide kombinatsioonid</u> sünnituse edasilükkamine 48 h sünnituse edasilükkamine 7 p neonataalne surm 28 p jooksul ei hinnatud raseduse prolongeerimine päevades tõsised kõrvaltoimed ei hinnatud ema infektsioon ei hinnatud ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu sünnitus enne 28 näd ei hinnatud sünnitus enne 32 näd ei hinnatud sünnitus enne 34 näd ei hinnatud sünnitus enne 37 näd ei hinnatud ema surm ei hinnatud kopsuturse ei hinnatud düspnoe ei hinnatud südame pekslemine ei hinnatud	
--	--

	peavalu iiiveldu/oksendamise tahhükardia RR0,30(0,14-0,64) ema arütmia ei hinnatud hüpotensioon RR0,30(0,14-0,64) perinataalne suremus surnultsünd ei hinnatud neonataalne surm 7 p jooksul ei hinnatud neuroloogiline haigus gastrointestinaalne haigus respiratoorne haigus keskmne sünnikaal, sünnikaal alla 2000g ei hinnatud sünnikaal alla 2500 g ei hinnatud gestatsioonivanus sünnil neonataalne infektsioon	
--	---	--

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Väga madal ○ madal ● Mõõdukas ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad	Mõõdukast kuni tugevani.	

Väärtushinnangud

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

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ oluline ebakindlus või varieeruvus ☐ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ☒ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ☐ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub		

Mõjude tasakaal

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

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ 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	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei		

● Pigem jah ○ jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda		
Teostatavus Kas sekkumine on teostatav?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ● Pigem jah ○ jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Kulutõhususe analüüsi põhjal on ravikulu tokolüüsil nifedipiiniga oluliselt väiksem võrreldes atosibaaniga. Ravi maksumus on seotud nii preparaadi enda hinnaga, kui ka sellega, et atosibaani kasutamisel satub rohkem vastsündinuid intensiivravisse. (7)	Atosibaan on kallid. Kõrge hinna tõttu on ravim raskesti kättesaadav (hinnakokkulepped puuduvad). Teised ravimid (peale atosibaani) on kergesti kättesaadavad. Veebruar 2023 seisuga: 1 ST IFK ATOSIBAN EVER PH37.5MG/5ML (7,5mg/ml), hind ca 143 EUR+km. Vajalik on Raviameti taotlus, ravimi tarneaeg on 4-5 nädalat (ravimi aegumine min 12 kuud).

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	JUDGEMENT						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
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. Queensland Clinical Guidelines, . Preterm labour and birth.Queensland Health (Australia); 2020.
3. van Winden, TMS, Nijman, TAJ, Kleinrouweler, CE, et al, . Tocolysis with nifedipine versus atosiban and perinatal outcome: an individual participant data meta-analysis.BMC Pregnancy and Childbirth; 2022.
4. van Vliet, EOG, Nijman, TAJ, Schuit, E, et al, . Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial.Lancet; 2016.
5. Nijman, TAJ, Goedhart, MM, Naaktgeboren, CN, et al, . Effect of nifedipine and atosiban on perinatal brain injury: secondary analysis of the APOSTEL-III trial.Ultrasound Obstet Gynecol; 2018.
6. van Winden, T, Klumper, J, Kleinrouweler, CE, et al, . Effects of tocolysis with nifedipine or atosiban on child outcome: follow-up of the APOSTEL III trial.BJOG; 2020.
7. Nijman, T, van Baaren, GJ, van Vliet, E, et al, . Cost effectiveness of nifedipine compared with atosiban in the treatment of threatened preterm birth (APOSTEL III trial).BJOG; 2019.

APPENDICES

Appendix 1

Step	Regimen	Infusion rate	Atosiban dose
1	0.9 ml intravenous bolus injection given over 1 minute	Not applicable	6.75 mg
2	3 hours intravenous loading infusion	24 ml/hour (300 µg/min)	54 mg
3	Up to 45 hours subsequent intravenous infusion	8 ml/hour (100 µg/min)	Up to 270 mg

Appendix 2

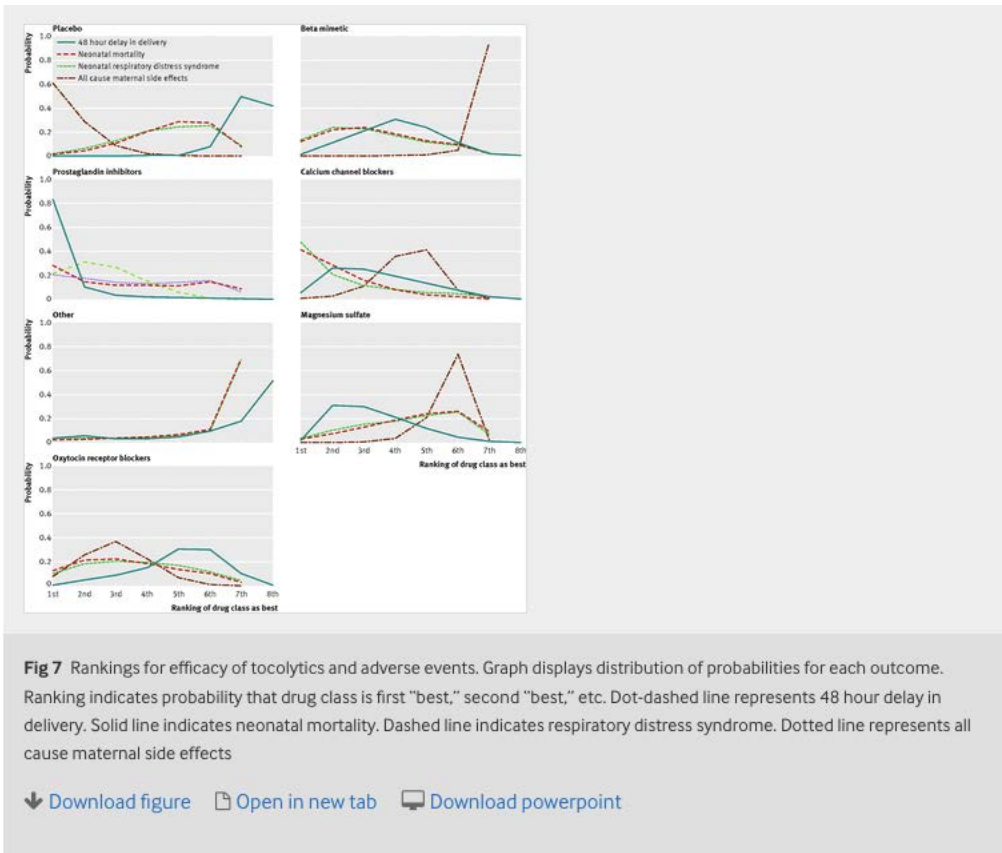
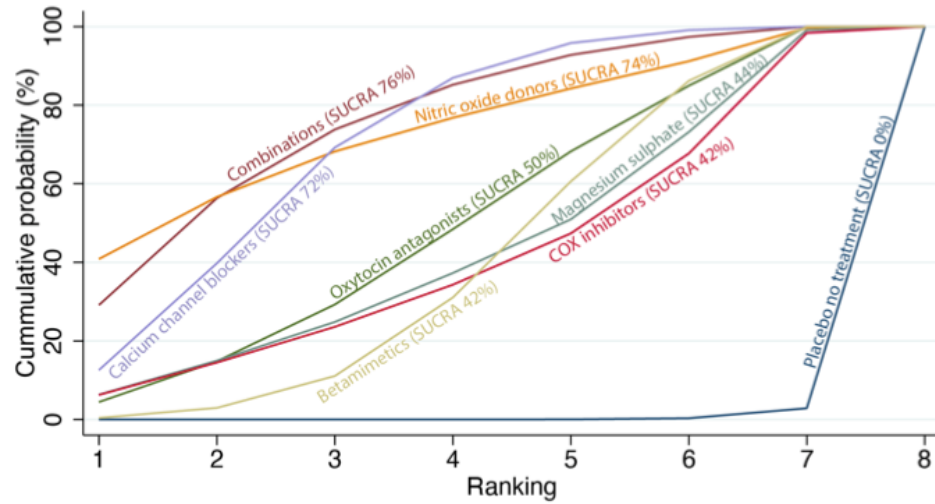
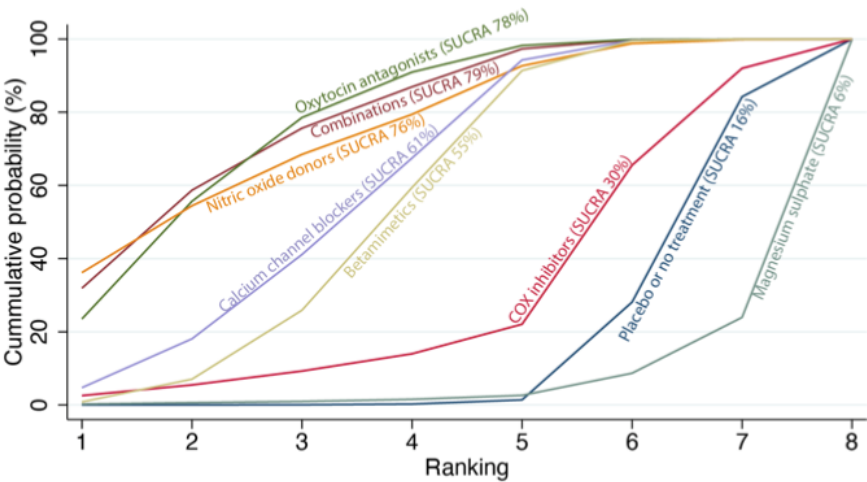


Figure 7. Cumulative rankograms comparing each of the tocolytic drugs for delay in birth by 48 hours. Ranking indicates the cumulative probability of being the best agent, the second best, the third best, etc. The x-axis shows the relative ranking and the y-axis the cumulative probability of each ranking. We estimate the Surface underneath this Cumulative Ranking line (SUCRA); the larger the SUCRA the higher its rank among all available agents.



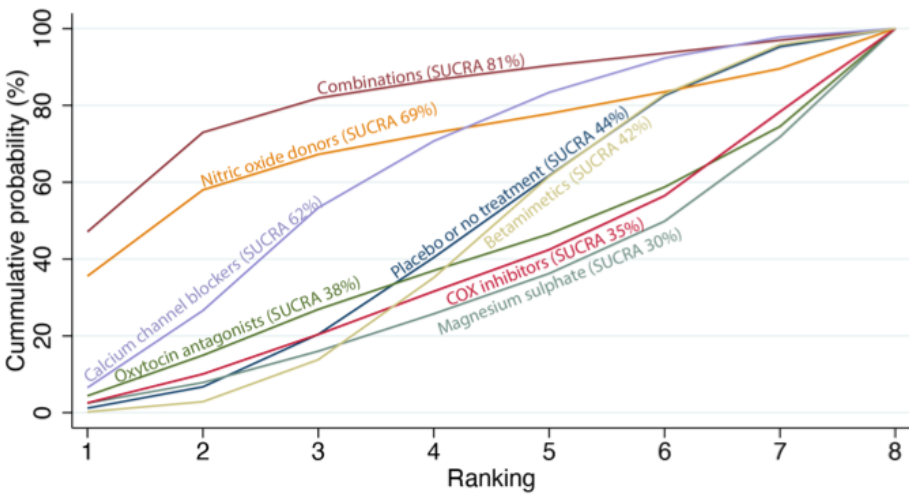
Appendix 4

Figure 10. Cumulative rankograms comparing each of the tocolytic drugs for delay in birth by 7 days. Ranking indicates the cumulative probability of being the best agent, the second best, the third best, etc. The x axis shows the relative ranking and the y-axis the cumulative probability of each ranking. We estimate the Surface underneath this Cumulative Ranking line (SUCRA); the larger the SUCRA the higher its rank among all available agents.



Appendix 5

Figure 13. Cumulative rankograms comparing each of the tocolytic drugs for neonatal death before 28 days. Ranking indicates the cumulative probability of being the best agent, the second best, the third best, etc. The x axis shows the relative ranking and the y-axis the cumulative probability of each ranking. We estimate the SURface underneath this Cumulative RANking line (SUCRA); the larger the SUCRA the higher its rank among all available agents.



Appendix 6

Figure 25. Cumulative rankograms comparing each of the tocolytic drugs for cessation of treatment due to adverse effects. Ranking indicates the cumulative probability of being the best agent, the second best, the third best, etc. The x axis shows the relative ranking and the y-axis the cumulative probability of each ranking. We estimate the SURface underneath this Cumulative Ranking line (SUCRA); the larger the SUCRA the higher its rank among all available agents.

