

KÜSIMUS

Kas kasutada kõikidel infektsiooni riskiteguritega enneaegsetel vastsündinutel profülaktilist antibakteriaalset ravi või mitte ravitulemi parandamiseks?

SIHTRÜHM:	ravitulemi parandamiseks
SEKKUMINE:	kõikidel infektsiooni riskiteguritega enneaegsetel vastsündinutel profülaktilist antibakteriaalset ravi
VÕRDLUS:	mitte
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Nekrotiseeriv enterokoliit, profülaktiline AB-ravi vs mitte; Nekrotiseeriv enterokoliit, profülaktiline prolongeeritud AB-ravi (>5 päeva) vs mitte; Nekrotiseeriv enterokoliit, profülaktiline AB-ravi >5päeva vs 1-4 päeva; Nekrotiseeriv enterokoliit (II-III staadium), profülaktiline AB-ravi (1-3p) vs mitte (hinnatud VLBW vastsündinute seas); Nekrotiseeriv enterokoliit (II-III staadium), profülaktiline AB-ravi (4-7p) vs mitte (hinnatud VLBW vastsündinute seas); Nekrotiseeriv enterokoliit, hinnatud seost >5p kestusega profülaktilise AB-raviga; Nekrotiseeriv enterokoliit, <5p vs >5p profülaktiline AB-ravi (vastsündinute kaal <1250g); ROP (III või kõrgem staadium), profülaktiline AB-ravi (1-3p) vs mitte (hinnatud VLBW vastsündinute seas); Raske ROP, <5p vs >5p profülaktiline AB-ravi (vastsündinute kaal <1250g); ROP (III või kõrgem staadium), profülaktiline AB-ravi (4-7p) vs mitte (hinnatud VLBW vastsündinute seas); PVL, profülaktiline AB-ravi (1-3p) vs mitte (hinnatud VLBW vastsündinute seas); PVL, profülaktiline AB-ravi (4-7p) vs mitte (hinnatud VLBW vastsündinute seas); Bronhopulmonaalne düsplaasia, <5p vs >5p profülaktiline AB-ravi (vastsündinute kaal <1250g); Hiline sepsis, <5p vs >5p profülaktiline AB-ravi (vastsündinute kaal <1250g); Raske neuroloogiline kahjustus, profülaktiline AB-ravi (1-3p) vs mitte (hinnatud VLBW vastsündinute seas); Raske neuroloogiline kahjustus, profülaktiline AB-ravi (4-7p) vs mitte (hinnatud VLBW vastsündinute seas); Suremus (>7ndat elupäeva), profülaktiline AB-ravi (1-3p) vs mitte (hinnatud VLBW vastsündinute seas); Suremus (>7ndat elupäeva), profülaktiline AB-ravi (4-7p) vs mitte (hinnatud VLBW vastsündinute seas);
KONTEKST:	
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Algse ravijuhendi käsitusala kliinilise küsimuse 27 avamine. Eestis on endiselt probleemiks liigne antibakteriaalse ravi kasutamine ema riskitegurite alusel. Töörühm soovib üle vaadata lisandunud teadusliku jm tõendusmaterjali riskitegurite ja kliiniliste sümptomite osas, mille korral on vajalik antibakteriaalne ravi. Vajadusel korrigeeritakse hetkel kehtivad ravisoovitused. <u>Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (NICE ravijuhend, Published: 20</u>	

April 2021 (1):

NICE 2021 uuendatud ravijuhendis on soovitatud vastsündinul, kellel esineb mõni suur riskitegur (*red-flag*) või kaks ja enam muud riskitegurit või kliinilist sümptomit, teha verekülv, võtta CRV ning alustada empiirilist antibakteriaalset ravi. Empiirilist antibakteriaalset ravi tuleks alustada kohe, enne analüüsi tulemuste saabumist. Kui vastsündinul ei ole suurt riski, on ainult üks riskitegur või üks kliiniline sümptom, tuleks otsus teha tema üldseisundi põhjal individuaalselt – kas on ohutu mitte alustada antibiootikumravi. Kui vastsündinu elulised näitajad ja kliiniline seis vajavad monitorjälgimist, tuleks sellega jätkata vähemalt 12 tundi.

Vastsündinu varajase algusega infektsiooni riskitegurid:

„Red flags“ riskitegur:

- Teisel lapsel kinnitatud infektsioon või selle kahtlus mitmikraseduse korral

Muud riskitegurid:

- Ema GBS-kolonisatsioon, GBS-i bakteriuria või infektsioon käesoleva raseduse käigus
- Spontaanse sünnitustegevuse järel enneaegne sünnitus (enne 37. GN-i)
- Lootevee kinnitatud puhkemine enam kui 18 tunni eest enneaegse sünnituse korral
- Lootevee enneaegne kinnitatud puhkemine rohkem kui 24 tundi enne sünnituse algust
- Sünnitusaegne palavik üle 38 °C või kinnitatud bakteriaalne infektsioon või kahtlus selle suhtes
- Koorioamnioniidi kliiniline diagnoos.

Kliinilised sümptomid vastsündinu võimaliku varajase infektsiooni korral:

„Red flags“:

- Apnoe (ajutine hingamisseiskus)
- Krabisündroom
- Kardiopulmonaalse elustamise vajadus
- Mehaanilise ventilatsiooni vajadus
- Šoki sümptomaatika

Muud kliinilised sümptomid:

- Muutunud lihastoonus
- Muutunud käitumine või reageerimisvõime

- Toitmisraskused (nt söögist keeldumine)
- Toidutalumatus (oksendamine, suured maojäägid ja kõhudistensioon)
- Südamelöögisageduse muutused – bradükardia, tahhükardia
- Respiratoorse distressi nähud (including grunting, recession, tahhüpnöe)
- Hüpoksiaale viitavad tunnused (nt tsentraalne tsüanoos või madalam hapniku saturatsioon)
- Vastsündinu püsiv pulmonaalne hüpertensioon
- Kollasuse ilmnemine esimese 24 tunni jooksul pärast sündi
- Neonataalse entsefalopaatia nähud
- Termolabiilsus (kehatemperatuur alla 36°C või üle 38°C, mis ei tulene keskkonnatingimustest)
- Ebaselge põhjusega suur verejooks, trombotsütopeenia või ebanormaalne koagulatsioon
- Glükoosi häirunud metabolism (hüpoglükeemia, hüperglükeemia)
- Metaboolne atsidoos BE (ingl base excess) –10 mmol/l või rohkem

Early onset Group B Streptococcal disease (EOGBSD) (Queensland clinical guidelines, Publication date: July 2022) (2):

Antibiootikumravi näidustused:

Vastsündinule, kellel on vähemalt 1 järgevatest:

- neonataalse infektsiooni kliinilised sümptomid (tabel 10)
- koorioamniotiidi kliiniline diagnoos
- eelnev EOGBSD (teisel lapsel)

Vastsündinule, kes sündinud <37GN ja saanud ebapiisavat IAP ning vähemalt 1 järgnevatest:

- Ema GBS kolonisatsioon käesoleval rasedusel
- Ema GBS bakteruuria käesoleval rasedusel
- enneaegne sünnitegevus <37+0 GN
- lootevee puhkemine enam kui 18h enne
- Sünnitusaegne palavik üle 38 °C

See Appendix 1

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Tühine ○ Väike ● Mõõdukas ○ Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Tulemusnäitajad: <u>1) Nekrotiseeriv enterokoliit:</u> - Antud uuringute andmete põhjal ei esine statistiliselt olulist erinevust, et profülaktilise antibiootikumravi kasutamine võrreldes mitte kasutamisega on seotud suurenenud või vähenenud NEK-ga. (3, 4, 5) - Enneaegsed vastsündinud, kes saavad esialgset pikaajalist profülaktilist antibiootikumravi, võib olla suurenenud risk järgneva NEK tekkeks. <u>2) Suremus:</u> - Antud uuringute andmete põhjal ei esine statistiliselt olulist erinevust, et profülaktilise antibiootikumravi kasutamine võrreldes mitte kasutamisega on seotud suurenenud suremusega. (4) <u>3) Raske neuroloogiline kahjustus:</u> - Antud uuringute andmete põhjal esineb statistiliselt oluline seos profülaktilise antibiootikumravi kasutamise ja suurenenud raske neuroloogilise kahjustuse riski vahel (nii lühiajalise kui prolongeeritud antibiootikumravi korral) (4) <u>4) ROP:</u> - Antud uuringute andmete põhjal ei esine statistiliselt olulist erinevust, et profülaktilise antibiootikumravi kasutamine võrreldes mitte kasutamisega on seotud suurenenud ROP esinemisega. (4, 6) <u>5) Periventrikulaarne leukomalaatsia:</u> - Antud uuringute andmete põhjal ei esine statistiliselt olulist erinevust, et profülaktilise antibiootikumravi kasutamine võrreldes mitte kasutamisega on seotud suurenenud PVL esinemisega. (4) <u>6) Bronhopulmonaalne düsplaasia:</u> - leiti statistiliselt oluline seos >5p antibiootikumravi saanud enneaegsete vastsündinute ja suurenenud bronhiopulmonaalse düsplaasia esinemise vahel. (6) <u>7) Hiline sepsis:</u> - statistiliselt oluline seos >5p antibiootikumravi saanud enneaegsete vastsündinute ja suurenenud	

	hilise sepsise esinemise vahel (6)	
Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
o Suur • Mõõdukas o Väike o Tühine o Varieerub o Ei oska öelda	Soovimatu mõju on esitatud eelmises lahtris.	
Tõendatuse kindlus Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
o Väga madal • madal o Mõõdukas o väga o kaasatud uuringud puuduvad	Nekrotiseeriv enterkoliit, PVI, ROP, suremus - pigem madal tõendus Bronhopulmonaalne düsplasia, hiline sepsis, raske neuroloogiline kahjustus - mõõdukas tõendus	
Väärtushinnangud Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
o oluline ebakindlus või varieeruvus o võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus • oluline ebakindlus	Eraldi uuringuid ei otsitud.	Patsientide eelistused võivad mingil määral varieeruda, aga olulist ebakindlust tõenäoliselt ei ole.

või varieeruvus tõenäoliselt puudub ○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub		
---	--	--

Mõjude tasakaal

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

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ● pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ○ Varieerub ○ Ei oska öelda		Peab lähtuma vastsündinu infektsiooni riskiteguritest, kliinilistest sümptomitest, kuid lähenemine peab olema individuaalne ning antibiootikumravi peab olema lühikese kestusega.

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ● Pigem jah ○ jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda		

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
○ 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
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, . Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (NG195).London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021.
2. Queensland Clinical Guidelines , . Early onset Group B Streptococcal disease (EOGBSD).Queensland Health; 2022.
3. Fan, X, Zhang, L, Tang, J, et al, . The initial prophylactic antibiotic usage and subsequent necrotizing enterocolitis in high-risk premature infants: a systematic review and meta-analysis.Pediatr Surg Int; 2018.
4. Ting, JY, Roberts, A, Sherlock, R, et al, . Duration of Initial Empirical Antibiotic Therapy and Outcomes in Very Low Birth Weight Infants.Pediatrics; 2019.
5. Rina P, P, Zeng Y Ying J, Y, Ying J, J, et al, . Association of initial empirical antibiotic therapy with increased risk of necrotizing enterocolitis.Eur J Pediatr; 2020.
6. Fajardo, C, Alshaikh, B, Harabor, A. Prolonged use of antibiotics after birth is associated with increased morbidity in preterm infants with negative cultures.J Matern Fetal Neonatal Med; 2019.

APPENDICES

Appendix 1

Table 10. Signs of sepsis

Aspect	Considerations
Context	• 90% EOGBSD occurs during the first 24 hours of life, usually evident as⁴⁷: ◦ Respiratory disease (54%) ◦ Generalised sepsis (27%) ◦ Meningitis (15%)
General features	• Pallor • Jaundice • Hypothermia, fever, or temperature instability • Poor tolerance to handling • Hypoglycaemia or hyperglycaemia • Metabolic and/or respiratory acidosis
Respiratory	• Unexpected need for resuscitation • Respiratory distress: ◦ Tachypnoea ◦ Apnoeic episodes ◦ Grunting ◦ Cyanosis ◦ Nasal flaring ◦ Chest recession
Cardiovascular	• Tachycardia • Bradycardic episodes • Poor perfusion • Hypotension
Gastrointestinal	• Poor feeding • Vomiting • Abdominal distension • Feed intolerance • Bilious aspirates/vomits • Loose stools
Central nervous system	• Lethargy • Irritability • Meningeal inflammation • Seizures