Käypä hoito

Ennenaikainen synnytys – Käypä hoito –suosituksen läpikäynti

Jukka Uotila

SGY Kuopio

18.11.2011

Käypä hoito

- Yhteiset tiedostot ja ohjee
- Ajankohtaista
- Työryhmä
- Esityslistat ja muistiot
- Tekstit
- Viitteet
- **MA-katsaukset**
  - Koistinen Eeva
  - Nupponen Irmeli
  - Nuutila Mika
  - Raudaskoski Tytti
  - Tammela Outi
  - Uotila Jukka
  - Varesmaa-Korhonen Annikki
  - Vuorela Piia
- Sähköinen taustamateriaali (Y-linkit)
- Kuvat
- Tiedonhaku
- Kliinikon tietokantahakuvideot
- Lausuntokierros

Näytönastekatsaukset

Koodi	Aste	Huomautukset
A	Vahva tutkimusnäyttö	Useita menetelmällisesti tasokkaita tutkimuksia, joiden tulokset ovat samansuuntaisia
B	Kohtalainen tutkimusnäyttö	Ainakin yksi menetelmällisesti tasokas tutkimus tai useita kelvollisia tutkimuksia
C	Niukka tutkimusnäyttö	Ainakin yksi kelvollinen tieteellinen tutkimus
D	Ei tutkimusnäyttöä	Asiantuntijoiden tulkinta (paras arvio) tiedosta, joka ei täytä tieteelliseen tutkimukseen perustuvan näytön vaatimuksia
Kuhunkin suosituslauseeseen liittyy lisäksi arvio tulosten kliinisestä merkittävyydestä, jonka perusteella toimintasuositus on positiivinen, negatiivinen tai suosittaa potilaskohtaista harkintaa.		

Ennenaikainen synnytys: monesta asiasta ei ole vahvaa tutkimusnäyttöä

Satunnaistetut vertailututkimukset ongelmallisia

Vahvan näytön puuttuminen ei tarkoita ilmiön tai hoidon merkityksettömyyttä

http://www.terveysportti.fi/kotisivuts/sivut.koti?p_sivusto=2330

Käynnistä | 2 Window... | MD-ARIEL - ... | Saapuneet -... | 2 Microsof... | Tays 10 - Mi... | MD-MIRANDA | www.kaypa

Käypä hoito

Suosituksen sisältö

Ennenaikainen synnytys

- Keskeinen sisältö
- Kohderyhmä
- Määritelmiä
- Aiheen rajaus
- Esiintyvyys
- Riskitekijät
- Oireet
- Diagnostiikka
- Potilaan ohjaaminen erikoissairaanhoitoon
- Uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen hoito
- Ennenaikainen lapsivedenmeno
- Korioamnioniitti
- Ennenaikaisen synnytyksen hoito
- Hoidon rajat
- Ennenaikaisten synnytysten keskittäminen
- Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä
- Vastuun rajaus
- Kirjallisuutta

”Kiistakysymyksiä”

- Infektiot ja infektion ehkäisy
- Cx-uä ja biokemiallisten ennustestien asema
  - FFN, Ph-IGFBP-1
- Progesteronin merkitys
- Lapsivedenmeno ja korioamnioniitti
  - Korioamnioniitin diagnostiikka
  - Antibioottihoidon merkitys ja toteutus
  - ”Sopiva” latenssi
- Synnytystapa
- Hoidon rajat

Infektiot vaaratekijöinä

Taulukko 1. Infektioiden merkitys ennenaikaisen synnytyksen vaaratekijänä.

Infektio	Vaaran suuruus (mikäli tiedossa)	Viitteet, näytönastekatsaukset, sähköinen tausta-aineisto
Virtsatietulehdus	x 2	Viite 94
Oireeton bakteriuria	x 2	Viitteet 95 (1), 96, 97, 98
Bakteerivaginoosi	x 2	Viite 99
B-ryhmän streptokokki emättimessä	Ei lisää vaaraa	Viite 100
Klamydia	Lisää vaaraa; ei tietoa siitä, kuinka paljon	Näytönastekatsaus C Käypä hoito -suositus Sukupuolitaudit 101 Raskaudenaikaisten sukupuolitautien diagnostiikka ja hoito 2
Tippuri	x 3–5	Viitteet 102, 103, 104, 105 Käypä hoito -suositus Sukupuolitaudit 101 Raskaudenaikaisten sukupuolitautien diagnostiikka ja hoito 2
Kuppa	x 2	Viite 105 Käypä hoito -suositus Sukupuolitaudit 101 Raskaudenaikaisten sukupuolitautien diagnostiikka ja hoito 2
Trikomonasinfektio	x 1.3	Viite 20 Käypä hoito -suositus Sukupuolitaudit 101 Raskaudenaikaisten sukupuolitautien diagnostiikka ja hoito 2
Genitaaliherpes	Ei tietoa	Näytönastekatsaus C Käypä hoito suositus Sukupuolitaudit 101 Raskaudenaikaisten sukupuolitautien diagnostiikka ja hoito 2
Influenssa	Ei lisää vaaraa	Näytönastekatsaus C
Parodontiitti	Vaara vaihtelee eri väestöissä	Sähköinen tausta-aineisto 2
Mykoplasmainfektio emättimessä	Eivät lisää vaaraa	Viitteet 108, 109, 110, 111

Seulo ja hoida

Ota huomioon, kysy oireita

Älä seulo, älä hoida

Infektioiden hoito ja ennenaikaisen synnytyksen vaara

- Hoitamaton bakteriuria lisää ennenaikaisen synnytyksen vaaran kaksinkertaiseksi ja johtaa jopa 30 %:lla raskaana olevista naisista akuuttiin pyelonefriittiin.
  - Sekä oireinen virtsatietulehdus että oireeton bakteriuria tulee hoitaa (ks. Käypä hoito -suositus Virtsatieinfektiot 15, kohta Bakteriuria ja VTI raskauden aikana 7).
- Bakteerivaginoosin antibioottihoito ennen raskausviikkoa 20 ilmeisesti vähentää ennenaikaisia synnytyksiä B.
  - Bakteerivaginoosin seulonta oireettomilta pienen riskin naisilta ei ilmeisesti kuitenkaan vaikuta ennenaikaisen synnytyksen esiintyvyyteen B.
- B-ryhmän beetahemolyyttisen streptokokin (GBS) kolonisaation hoitaminen ei näytä estävän ennenaikaisia synnytyksiä, pienipainoisuutta (alle 2 500 g) tai ennenaikaista lapsivedenmenoa 16.
  - Ennenaikaisen synnytyksen uhatessa otetaan synnytyssairaalassa GBS-näyte auttamaan synnytyksenaikaisen antibioottihoidon suunnittelua.
  - Näytettä ei tarvitse ottaa avoterveydenhuollossa.
- Klamydian hoito raskauden aikana vähentää ennenaikaisen vedenmenon ja pienen syntymäpainon riskiä 17, B.
- Parodontiitin raskaudenaikainen hoito ilmeisesti vähentää ennenaikaisen synnytyksen vaaraa B.
- Emättimen *Ureaplasma urealyticum* -kolonisaation hoito erytromysiinillä ei estä pienipainoisuutta (alle 2 500 g) tai ennenaikaisia synnytyksiä 18, 19.
- Raskaudenaikainen trikomonasinfektio lisää ennenaikaisen synnytyksen vaaran 1.3-kertaiseksi 20. Koska oireettoman trikomonasinfektion hoitaminen oraalisella metronidatsolilla lisää pienipainoisten (alle 2 500 g) osuuden ja ennenaikaisen synnytyksen vaaran kaksinkertaiseksi lumelääkkeeseen verrattuna C, seulontaa tai hoitoa ei suositella oireettomille naisille.
- Ks. taulukko 1.

Diagnostiikka avohoidossa

- Oireiselle naiselle
  - ulkotutkimus
  - spekulatutkimus
  - sisätutkimus
  - VTI:n ja klamydian poissulku

- Rutiinimainen sisätutkimus ei hyödytä matalan riskin oireettomia äitejä eikä alenna ennenaikaisten synnytysten määrää.

Entä vaginaalinen uä ja biokemialliset ennustestit?

- Kohdunkaulan kaikututkimus tehdään erikoissairaanhoidossa
  - Työryhmän mielestä ei neuvolatyössä eikä avoterveydenhuollon päivystystilanteissa
- Biokemiallisten ennustestien (FFN tai PhIGFBP-1) ei ole toistaiseksi osoitettu parantavan olennaisesti ea-synnytyksen diagnostiikkaa
- Pienen vs suuren riskin naiset
- Oireettomat (seulonta) vs oireiset
- Suljetun cervixin raja-arvot vaihtelevat
  - Yleinen pyrkimys on ollut (epätarkoituksenmukaisesti) määrittää cut off –arvo

Siirtäminen yliopistosairaalaan

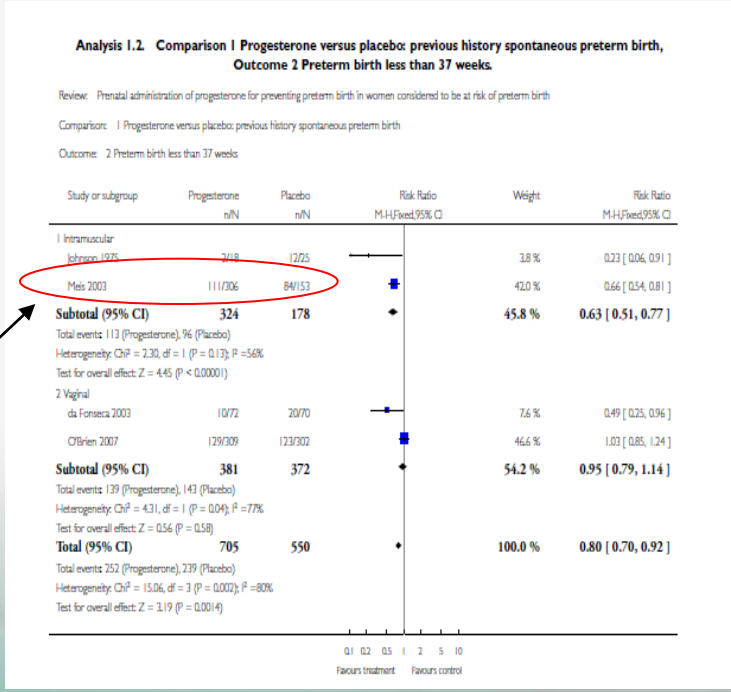
- Suomalainen syntymärekisteritutkimus (Rautava 2007): Vuosina 2000 – 2003 syntyneiden pikkukeskosten ennuste (sp < 1 500 g ja/tai GA < 32 vk):
  - Syntymä muualla kuin yliopistosairaalassa lisäsi merkitsevästi kuoleman riskiä ensimmäisen elinvuoden aikana
  - Ero yliopisto- keskussairaalasynnytysten välillä oli tilastollisesti merkitsevä alle 30 vk syntyneillä. 30^{+0} – 31^{+6} ei eroa
- Suositus: Alle 30-viikkoinen synnytys yo-sairaalaan

Progesteroni

- 17-alfa-hydroksiprogesteroni-kaproaatti tai luonnollinen progesteroni
- Ehkäisevätkö synnytystä riskipotilailla (aiempi ea-synnytys, cx < 25 mm)?
- Toistaiseksi ei riittävää näyttöä

Vakavat satunnaistamisen ongelmat

Progesteroni ja synnytys
Suomen Lääkärilehti 2009;64(40):3321-3324
Piia Vuorela
Yleiskatsaus



Analysis 1.2. Comparison 1 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth, Outcome 2 Preterm birth less than 37 weeks.

Review: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth

Comparison: 1 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth

Outcome: 2 Preterm birth less than 37 weeks

Study or subgroup	Progesterone n/N	Placebo n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI
1 Intramuscular					
Johnson 1975	2/18	12/25		3.8 %	0.23 [0.06, 0.91]
Meis 2003	111/306	84/153		42.0 %	0.66 [0.54, 0.81]
Subtotal (95% CI)	**324**	**178**		**45.8 %**	**0.63 [0.51, 0.77]**
Total events: 113 (Progesterone), 96 (Placebo)					
Heterogeneity: Chi² = 2.30, df = 1 (P = 0.13); I² =56%					
Test for overall effect: Z = 4.45 (P < 0.00001)					
2 Vaginal					
da Fonseca 2003	10/72	20/70		7.6 %	0.49 [0.25, 0.96]
O'Brien 2007	129/309	123/302		46.6 %	1.03 [0.85, 1.24]
Subtotal (95% CI)	**381**	**372**		**54.2 %**	**0.95 [0.79, 1.14]**
Total events: 139 (Progesterone), 143 (Placebo)					
Heterogeneity: Chi² = 4.31, df = 1 (P = 0.04); I² =77%					
Test for overall effect: Z = 0.56 (P = 0.58)					
Total (95% CI)	**705**	**550**		**100.0 %**	**0.80 [0.70, 0.92]**
Total events: 252 (Progesterone), 239 (Placebo)					
Heterogeneity: Chi² = 15.06, df = 3 (P = 0.002); I² =80%					
Test for overall effect: Z = 3.19 (P = 0.0014)					

Uutta tietoa progesteronista

Hassan ym Ultrasound Obstet Gynecol 2011
Stuart Campbell pääkirjoitus samassa lehdessä

Seulonta 19-23 vk; Cx 10-20 mm (2,3%),
randomointi progesteronigeeli emättimeen vs placebo

	N	P < 33 vk	P < 28 vk	Sp < 1500g
Prog 90 mg/d	235	21 (8,9%)	5,1 %	6,4%
Placebo	223	36 (16,1%)	10,3%	13,6%

Campbell: Cervixin pituuden yleinen seulonta
Progesteroni 200 mg per vag, jos cx 5-20 mm

Lapsivedenmeno - antibioottihoito

- **Lapsiveden menon jälkeen laajakirjoinen antibioottihoito vähentää korioamnioniitin sekä vastasyntyneen infektion ja poikkeavien aivolöydösten riskiä**
  - **Cochrane 2010: LVM h 20-37, 6000 äitiä, suurin painoarvo Oracle I 4826 äitiä**
  - **Oracle I jatkotutkimuksessa (Lancet 2008) ei eroja lasten ennusteessa (vrt Oracle II jatkotutkimus)**
  - **Antibiootin valinta ja hoidon kesto vaihtelivat runsaasti**
  - **Suomessa yleisimmin kefuroksiimi 1,5g x 3 x 3**

Lapsivedenmeno - latenssi

- Sairaalaseuranta paljastaa komplikaatiot kotiseurantaa paremmin
- CRP:n osuvuus korioamnioniitin diagnostiikassa heikko
  - Lapsivesipiston asema diagnostiikassa on vielä vakiintumaton
- ”Sopivan” latenssiajan pituus?
  - PPROM < 30 vk ei minkäänlaista tutkimusnäyttöä
  - PPROM > 30 vk äidin ennusteen kannalta synnyttäminen on odottamista parempi vaihtoehto (korioamnioniitti), lapsen ennusteen kannalta ei eroa

Korioamnioniitin kehittyminen

- Kliinisen korioamnioniitin toteamisen jälkeen raskaus on syytä päättää (D)
- Antibioottihoito (D)
- Kortikosteroidi, kuumeen alentaminen, sikiön voinnin seuranta
  - Kritiikkiä: viimeksi mainittua ei korostettu riittävästi, raskauden päättämisellä ei ole kiire, korioamnioniitti myös kypsyttää sikiötä
  - Totta, toisaalta ei pidä vähätellä sikiön infektoitumisen riskiä.

Synnytystapa

- **Keisarileikkaus**
- Keisarileikkaus saattaa vähentää normaalitarjontaisen vastasyntyneen vaikeita aivoverenvuotoja ja kuolleisuutta hyvin ennenaikaisen (ennen viikkoa 26^{+0}) synnytyksen yhteydessä C.
- Ennenaikaisessa perätilasynnytyksessä (ennen viikkoa 37^{+0}) keisarileikkaus saattaa vähentää kuolleisuutta, vastasyntyneen asfyksiaa ja syntymävammoja erityisesti ensisynnyttäjillä C.
- Keisarileikkaus saattaa vähentää B-sikiön asfyksiaa ja kuolleisuutta ennenaikaisissa kaksossynnytyksissä ennen viikkoa 30^{+0}, jos B-sikiö on muussa kuin päätarjonnassa C.

Malloy ym 2008

- USA:n neonataalikuolleisuus 2000-2003
  - < h 32; N = 120 542

TABLE 3 Birth Weights and Neonatal Mortality Rates According to Gestational Age

Gestational Age, wk	Birth Weight, Mean ± SD, g		Neonatal Mortality Rate, Cases per 1000 Live Births		Cesarean/Vaginal Mortality Rate Ratio	Neonatal Deaths, *n*		Live Births, *n* (%)	
	Cesarean	Vaginal	Cesarean	Vaginal		Cesarean	Vaginal	Cesarean	Vaginal
22	515 ± 37	501 ± 39[a]	678.4	898.2	0.76[b]	154	2603	227 (7.3)	2898 (92.7)
23	564 ± 57	553 ± 56[a]	582.2	765.8	0.76[b]	496	2416	852 (21.3)	3155 (78.7)
24	632 ± 60	623 ± 60[a]	387.5	474.4	0.82[b]	978	1392	2524 (46.2)	2934 (53.8)
25	717 ± 74	721 ± 73[a]	229.2	257.9	0.89[b]	833	751	3634 (55.5)	2912 (44.5)
26	847 ± 97	865 ± 96[a]	120.7	133.4	0.90	527	427	4367 (57.7)	3202 (42.3)
27	972 ± 100	992 ± 97[a]	71.0	74.5	0.95	352	273	4957 (57.5)	3662 (42.5)
28	1085 ± 173	1140 ± 164[a]	51.4	47.2	1.09	416	262	8087 (59.3)	5547 (40.7)
29	1234 ± 234	1325 ± 218[a]	38.2	34.8	1.10	380	252	9950 (57.9)	7241 (42.1)
30	1398 ± 265	1507 ± 255[a]	29.1	28.5	1.02	386	307	13 271 (55.2)	10 774 (44.8)
31	1577 ± 270	1688 ± 258[a]	16.6	18.3	0.91	261	267	15 719 (51.8)	14 629 (48.2)

[a] $P < 0.05$, Student's *t* test for difference in mean values.
[b] $P < 0.05$, Mantel-Haenszel χ^2 statistic.

Keisarileikkaus saattaa suojata

- Vaikka suurin osa kohorttitutkimuksista viittaa siihen, että elektiivinen keisarileikkaus < h 26 suojaa kuolleisuudelta, asfyksialta ja aivoverenvuodoilta
  - Tutkimusaineistot ovat peräisin retrospektiivisista kohorttitutkimuksista ja saattavat aiheuttaa valikoitumisharhaa.
  - Tutkimuksissa on selvitetty lapsen vointia, mutta vaikutuksia äidin sairastavuuteen ei ole kattavasti selvitetty.
  - Tutkimusnäytön luonteen vuoksi yksilöllinen harkinta korostuu ennenaikaisia synnytyksiä hoidettaessa.

Hoidon rajat

- Kortikosteroidihoito 23 vk alkaen
- Kuljetus yo-sairaalaan ja aktiivinen neonatologinen hoito

Taulukko 1. Eloonjäämislukuja n (%).

Raskausviikot	22^{+0-6}	23^{+0-6}	24^{+0-6}	25^{+0-6}
Epicure 1995 1 [2]	2 (9.1 %)	26 (19.9)	100 (33.6)	186 (52.1)
Suomi 2002–07 2 [1]	3 (5.4)	17 (21.5)	84 (54.2)	106 (64.6)
Japani 2005 3 [2]	33 (34)	153 (54.2)	324 (74.6)	428 (85.4)

1. Elossa ensimmäisen sairaalajakson lopussa
2. Elossa vuoden iässä

Käypä hoito

Kiitos!