

Kliiniline küsimus nr 11

Kas kõikide ähvardavate enneaegsete sünnituste korral rakendada ema tervise seisundi ning vastsündinu ravitulemi parandamiseks raseduse prolungeerimist tokolüüsi rakendamisega võrreldes mitte rakendamisega?

- preparaat, raviskeem ja ravi kestus

Tulemusnäitajad: ema tervise seisund, emade suremus, lapse peamised tulemusnäitajad.

Süsteematilised ülevaated

Kokkuvõtte süstemaatilistest ülevaadetest

Kokkuvõttes on esitatud tõendus põhine materjal erinevate tokolüütiliste ravimite kliinilise efektiivsuse ja kulu-efektiivsuse kohta manustatuna ähvardava enneaegse sünnitus puhul. Eraldi on käsitletud akuutne tokolüüs [*acute tocolysis* (48 tunni jooksul)] ja nn säilitav tokolüüs (*maintenance tocolysis*), tokolüüs ja PPRM, tokolüütiliste ravimite kasutamine kombinatsioonis, samuti progesterooni roll tokolüütilise ravi skeemis.

Tokolüüs ei paranda perinataalse suremuse näitajat, kuid tal on oluline kliiniline tähendus, kuna ta annab aega loote kopsude ettevalmistuseks ja raseda transpordiks kõrgemas etappi.

Kokkuvõttes on esitatud tõendus põhine materjal järgmiste ravimite kohta: beeta-sümpatomimeetikumid (*beta-sympathomimetics*), oksütotsiini retseptori antagonistid (*oxytocin receptor antagonists*), kaltsiumkanali blokaatorid (*calcium channel blockers*), tsüklo-oksügenaasi inhibiitorid (*cyclo-oxygenase enzyme inhibitors*), lämmastikoksiidi doonorid (*nitric oxide donors*), progesteroon/progestageenid (*progesterone/progestogens*).

1. *Calcium channel blockers (Nifedipiin).*

Nifedipiini kohta on publitseeritud kaks metaanalüüsi akuutse tokolüüsi kohta ja üks metaanalüüs säilitava ravi kohta.

Flenady et al., 2014 tegid süstemaatilist ülevaadet kaltsiumkanali blokaatorite (CCB) tokolüütilise efektiivsuse kohta. Ülevaatesse oli kaasatud 38 randomiseeritud kontroll-uuringut, kokku 3550 ähvardava enneaegse sünnitusega rasedat. Võrreldud oli nifedipiini tokolüütilist toimet vs *placebo*, vs ravi mitterakendamine, vs beeta-mimeetikumid, nifedipiini toimet vs oksütotsiini retseptorite antagonistid.

Kaasatud uuringute kvaliteet oli mõõdukas.

Tulemuseks leiti, et nifedipiin on efektiivsem raseduse prolungeerimise osas (sünnituse edasilükkamine 48 tundi) võrreldes platseeboga, võrreldes ravimi mitterakendamisega ja võrreldes beeta-mimeetikumidega. Samuti võrreldes beeta-mimeetikumidega tekitab ta vähem kõrvaltoimeid emal ja parandab neonataalset tulemit: nifedipiini rühmas esines vähem respiratoorset distressi, nekrotiseerivat enterokoliiti ja intensiivravi vajadust.

Nifedipiini rühmas olid veidi paremad tulemused raseduse prolungeerimise osas, võrreldes oksütotsiini retseptorite antagonistitega (ORA), kuid ORA rühmas esines vähem maternaalseid kõrvaltoimeid.

[Type text]

Comparison 1. Calcium channel blockers compared with placebo or no treatment

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Birth within 48 hours after trial entry	2	173	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.30 [0.21, 0.43]
2 Preterm birth (before completion of 37 weeks of gestation)	2		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
3 Maternal adverse effects	1	89	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	49.89 [3.13, 795.02]

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Birth less than 48 hours after trial entry	28		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.1 CCB versus betamimetics	19	1505	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.86 [0.67, 1.10]
1.2 CCB versus glyceryl trinitrate (GTN) patch	1	53	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.91 [0.22, 3.66]
1.3 CCB versus oxytocin receptor antagonists	2	225	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.92 [0.37, 2.30]
1.4 CCB versus non-steroidal anti-inflammatory drugs	2	218	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.63 [0.29, 1.41]
1.5 CCB versus magnesium sulphate	5	651	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.83 [0.61, 1.13]
2 Very preterm birth (before completion of 34 weeks of gestation)	11		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
2.1 CCB versus betamimetics	6	630	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.78 [0.66, 0.93]
2.2 CCB versus magnesium sulphate	4	429	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.95 [0.76, 1.20]
2.3 CCB versus oxytocin receptor antagonists	1	145	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.59 [0.31, 1.12]
2.4 CCB versus non-steroidal anti-inflammatory drugs	1	139	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.10 [0.86, 1.42]
9 Preterm birth (before completion of 37 weeks of gestation)	18		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
9.1 CCB versus betamimetics	13	1111	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.89 [0.80, 0.98]
9.2 CCB versus magnesium sulphate	4	499	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.92 [0.81, 1.06]
9.3 CCB versus oxytocin receptor antagonists	1	145	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.64 [0.47, 0.89]
9.4 CCB versus non-steroidal anti-inflammatory drugs	1	139	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.91 [0.78, 1.06]
10 Extremely preterm birth (before completion of 28 weeks of gestation)	1		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
10.1 CCB versus oxytocin receptor antagonists	1	145	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.47 [0.04, 5.03]

Teine süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs nifedipiini kohta oli tehtud **Conde-Agudelo et al., 2011** poolt. Eesmärgiks oli määrata nifedipiidi efektiivsust ja turvalisust kasutatuna tokolüütilise ravimina ähvardava enneaegse sünnituse korral.

Kokku oli kaasatud 26 RCT, 2179 ähvardava enneaegse sünnitusega rasedat.

Tulemused olid analoogsed eelmise metaanalüüsiga.

Nifedipiidi võrreldi peamiselt beeta-mimeetikumidega ning nifedipiin oli efektiivsem raseduse prolungeerimises (48 tundi ja 7 päeva), vähendas riski respiratoorse sündroomi,

[Type text]

nekrotiseeriva enterokoliidi, intraventrikulaarse hemorraagia ja vastsündinu kollasuse tekkeks. Nifedipiini grupis oli väiksem intensiivravi vajadus võrreldes beeta-mimeetikumitega ning nifedipiin tekitas vähem kõrvaltoimeid võrreldes beeta-mimeetikumitega.

Kokkuvõte baseerudes kahel metaanalüüsil: nifedipiinil on eelised beeta-mimeetikumide ees kasutatuna tokolüütises ravis ja ta peab olema esirea-preparaat kasutatuna tokolüüsiks ähvardava enneaegse sünnituse korral.

Naik Gaunekar et al., 2013 viisid läbi süstemaatilise ülevaate, et hinnata nifedipiinravi säilitava tokolüütise ravina pärast seda, kui aktuaalne tokolüüs oli olnud efektiivne ja kontraktsioonid lõppenud, kuid enneaegse sünnituse risk jäi püsima.

Kaasatud oli 6 RCT, 794 ähvardava enneaegse sünnitusega ema, kellele määrati nifedipiini säilitava ravina. Ravi võrreldi platseeboga või ravi mitterakendamisega.

Sünnitaja ja vastsündinu tulemid kõikides rühmades olid ühesugused, seega järeldati, et säilitav tokolüüs nifedipiiniga ei ole efektiivsem platseebost.

Kokkuvõte: säilitav ravi ei ennetata enneaegset sünnitust, ei paranda emade ja laste tervisetulemust, seega ei ole soovitatav.

2. *Oxytocin receptor antagonists (ORA) (Atosiban)*

On esitatud üks süstemaatiline ülevaade akuutse tokolüüsi kohta ja üks säilitava tokolüütise ravi kohta.

Flenady et al., 2014 poolt läbi viidud süstemaatiline ülevaade, kuhu olid kaasatud 14 randomiseeritud kontroll-uuringut, 2484 ähvardava enneaegse sünnitusega rasedat. Tõendus põhise materjali kvaliteet oli hinnatud heaks.

4 uuringut võrdlesid ORA platseeboga, 8 uuringut võrdlesid ORA beeta-mimeetikumidega, 2 uuringut võrdlesid ORA nifedipiiniga.

Analüüsist selgus, et kuigi atosibanil on vähem kõrvaltoimeid (eriti võrreldes beeta-mimeetikumitega), puuduvad sellel ravimil eelised teiste tokolüütiste ravimite ees.

Atosiban ei olnud teistest efektiivsem raseduse prolungeerimises, vastsündinu tulemuste parandamises, isegi ühes uuringus oli vastsündinu tulem halvem võrreldes teiste ravimitega.

Andmed ühest uuringust Romero 2000, mis võrdles ORA platseeboga, näitasid enneaegse sünnituse suuremat arvu enne 28-nädalat. Ilmselt oli tegemist randomiseerimisprobleemiga, kuna atosibani rühma sattus rohkem rasedaid alla 26-nädala võrreldes kontrollrühmaga. Selle sama uuringu kaugtulemi analüüsist selgus, et atosibaani-rühmas esines ka vastsündinute suurenenud suremust 12 kuu vanuses võrreldes platseeboga.

Väga väikses uuringus (145 vastsündinut) Salim 2012, mis ei olnud pimendatud uuring, oli enneaegsete sünnituste arv enne 37-nädalat suurem atosibaani rühmas. Atosibaani rühmas oli samuti madalam gestatsioonivanus sünnil ja rohkem lapsi vajas intensiivravi.

Kokkuvõte: atosiban ei ole platseebost ja teistest ravimitest efektiivsem enneaegse sünnituse tokolüütiseks raviks, kuigi tal on vähem kõrvaltoimeid võrreldes teiste ravimitega.

[Type text]

Comparison 1. Oxytocin receptor antagonists versus placebo (by type of ORA)

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Birth less than 48 hours after trial entry	2	152	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.05 [0.15, 7.43]
1.1 Atosiban versus placebo	2	152	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.05 [0.15, 7.43]
2 Perinatal mortality (stillbirth and neonatal death up to 28 days)	2	729	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.25 [0.79, 6.38]
2.1 Atosiban versus placebo	1	566	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.25 [0.79, 6.38]
2.2 Barusiban versus placebo	1	163	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
3 Stillbirth	4	883	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.40 [0.04, 4.47]
3.1 Atosiban versus placebo	3	720	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.40 [0.04, 4.47]
3.2 Barusiban versus placebo	1	163	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
4 Neonatal death	2	729	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	4.09 [0.88, 19.07]
4.1 Atosiban versus placebo	1	566	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	4.09 [0.88, 19.07]
4.2 Barusiban versus placebo	1	163	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
5 Infant death (up to 12 months)	1	566	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	6.13 [1.38, 27.13]
5.1 Atosiban versus placebo	1	566	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	6.13 [1.38, 27.13]
10 Preterm birth (before completion of 37 weeks of gestation)	2	664	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.13 [0.97, 1.32]
10.1 Atosiban versus placebo	1	501	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.17 [0.99, 1.37]
10.2 Barusiban versus placebo	1	163	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.94 [0.59, 1.51]
11 Extremely preterm birth (before completion of 28 weeks of gestation)	1	501	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3.11 [1.02, 9.51]
11.1 Atosiban versus placebo	1	501	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3.11 [1.02, 9.51]

Comparison 2. Oxytocin receptor antagonists versus other classes of tocolytic agents (by type of other tocolytic)

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Birth less than 48 hours after trial entry	10		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.1 ORA versus betamimetics	8	1389	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.89 [0.66, 1.22]
1.2 ORA versus calcium channel blockers	2	225	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.09 [0.44, 2.73]
11 Preterm birth (before completion of 37 weeks of gestation)	1		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
11.1 ORA versus calcium channel blockers	1	145	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.56 [1.13, 2.14]
12 Extremely preterm birth (before completion of 28 weeks of gestation)	2		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
12.1 ORA versus betamimetics	1	244	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.84 [0.37, 1.92]
12.2 ORA versus calcium channel blockers	1	145	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.14 [0.20, 23.11]
8 Maternal adverse effects requiring cessation of treatment	6		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
8.1 ORA versus betamimetics	5	1161	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.05 [0.02, 0.11]
8.2 ORA versus calcium channel blockers	1	145	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.36 [0.01, 8.62]

[Type text]

Papatsonis et al., 2009 viisid läbi süstemaatilise ülevaate atosibaniga säilitavast ravist. Analüüsi oli kaasatud üks RCT (**Valenzuela 2000**), 513 ähvardava enneaegse sünnitusega naist. Atosibani oli võrreldud *placeboga* ja atosiban ei vähendanud sünnituse arvu rühmas enne 37-nädalat, rühmas enne 32-nädalat ja rühmas enne 28-nädalat võrreldes platseeboga. Ei olnud erinevust neonataalse haigestumise ja perinataalse suremuse vahel mõlemas rühmas.

Kokkuvõte: antud andmete alusel ei saa soovitada atosibani ähvardava enneaegse sünnituse säilitavaks tokolüütiliseks raviks.

3. *Beta-sympathomimetics (Eestis registreeritud hexoprenaline (Gynipral)*

Neilson et al., 2014 poolt tehtud süstemaatiline ülevaade, kuhu oli kaasatud 21 randomiseeritud kontroll-uuringut.

Kaksteist randomiseeritud kontroll-uuringut, kuhu kuulus 1367 ähvardava enneaegse sünnitusega naist, võrdlesid beeta-mimeetikumi platseeboga ja ravi mitterakendamise.

Beeta-mimeetikumide rühmas olid paremad tulemused raseduse prolongeerimise osas (nii 48 tundi kui ka 7 päeva) võrreldes platseeboga või ravi mittekasutamisega.

Samas sünnituse edasilükkamisega ei kaasnenud neonataalsete tulemite paranemist.

Seega beeta-mimeetikumide grupis ei vähenenud respiratoorse distressi sündroomi esinemine, ei vähenenud perinataalne ja neonataalne suremus. Ravi rühmas esines oluliselt rohkem kõrvaltoimeid emadel: rinnavalu, düspnoe, südamepekslemine, treemor, peavalu, hüpokaleemia, iiveldus ja oksendamine, loote tahhükardia.

Üheksa randomiseeritud kontroll-uuringut, kuhu kuulus 948 ähvardava enneaegse sünnitusega rasedat, võrdlesid erinevaid preparaate omavahel. Statistilist erinevust preparaatide vahel ei tulnud välja, seoses väga väikese uuritavate arvuga.

Comparison 1. All betamimetics versus placebo

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Birth within 48 hours of treatment	10	1209	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.68 [0.53, 0.88]
2 Perinatal death (7 days)	11	1332	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.84 [0.46, 1.55]
3 Respiratory distress syndrome	8	1239	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.87 [0.71, 1.08]
4 Cerebral palsy	1	246	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.19 [0.02, 1.63]
5 Birth within 7 days	5	911	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.80 [0.65, 0.98]
6 Birth less than 37 weeks' gestation	10	1212	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.95 [0.88, 1.03]
7 Maternal death	2	907	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
8 Pulmonary oedema	3	852	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3.03 [0.12, 74.23]
9 Cardiac arrhythmias	1	708	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3.54 [0.74, 16.92]
10 Myocardial ischemia	1	106	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	12.53 [0.72, 216.91]
11 Hypotension	2	136	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.56 [0.12, 20.86]

Kokkuvõte: beeta-mimeetikumid võivad aidata sünnitust edasi lükkata – see võib anda lisa-aega kortikosteroidide manustamiseks ja raseda transpordiks kõrgemas etappi, kuid tuleb arvestada kõrvaltoimetega. Konkreetset ravipreparaadi eelistust ei ole välja toodud.

On tehtud ka uuringuid beeta-mimeetikumite rollist säilitavas ravis. **Dodd et al., 2006** viisid läbi süstemaatilise ülevaate suukaudse beeta-mimeetikumiga säilitavast ravist ja **Chawanpaiboon et al., 2014** viisid läbi süstemaatilist ülevaadet beeta-mimeetikumi subkutaanse infusiooniga säilitavast ravist. Nende süstemaatiliste ülevaadete tulemustes ei leitud erinevust ravi ja platseebo rühma vahel raseduse prolungeerimises ja neonataalse tulemi parandamises. Ravimid on aga seotud kõrvaltoimetega emal.

Kokkuvõte: antud andmete alusel ei saa soovitada beeta-mimeetikumide kasutamist ähvardava enneaegse sünnituse säilitavaks tokolüütiliseks raviks.

4. Cyclo-oxygenase enzyme inhibitors (Indometacin).

Reinebrant et al., 2015 viisid läbi süstemaatilise ülevaate, kus uuriti *indometacini* tokolüütilist toimet ähvardava enneaegse sünnituse puhul. *Indometacini* võrreldi platseeboga, ravi mitterakendamisega, teiste tokolüütikumidega ja selektiivsete COX 2 inhibiitoritega.

Kokku oli ülevaatesse kaasatud 20 randomiseeritud kontroll-uuringut, kuhu kuulusid 1509 ähvardava enneaegse sünnitusega rasedat. Uuringute kvaliteet oli mõõdukas kuni madal.

Osa randomiseeritud uuringuid ei näidatud *indometacini* paremat tokolüütilist toimet võrreldes platseeboga.

Väikses uuringus oli *indometacin* platseebost parem raseduse prolungeerimise osas ja *indometacini* rühmas oli suurem vastündinute sünnikaal võrreldes platseebo rühmaga. Neonataalses haigestumises ja suremuses erinevust ei olnud.

Võrreldes beeta-mimeetikumitega oli *indomethacin* efektiivsem raseduse prolungeerimise osas (48 tundi) ja üldise enneaegse sünnituse ära hoidmiseks enne 37-nädalat. Neonataalne suremus ja haigestumus oli sama. *Indometacin*-rühmas oli vähem kõrvaltoimeid võrreldes beeta-mimeetikumidega.

Nifedipiin vs *indometacin* võrdlus näitas samu tulemusi raseduse prolungeerimise osas ja neonataalsete tulemuste osas. *Indometacin*-rühmas oli vähem kõrvaltoimeid.

Indometacini ei olnud uuringutes võrreldud atosibaniga(ORA).

Kokkuvõte: Kuigi mõnes uuringus oli täheldatud *indometacini* paremat toimet võrreldes beeta-mimeetikumidega ja platseeboga, kaasatud uuringud olid liiga väikse rasedate arvuga, et nende põhjal formuleerida konkreetset soovitusi.

5. Nitric oxide donors (nitroglycerin).

Duckitt et al., 2014 viisid läbi süstemaatilise ülevaate. Ülevaade hõlmas kaksteist randomiseeritud kontroll-uuringut, 1227 rasedat ähvardava enneaegse sünnitusega.

Nitroglütseriini võrreldi platseeboga ja teiste tokolüütiliste ravimitega. Osa uuringuid ei olnud pimendatud.

Nitroglütseriin ei olnud efektiivsem platseebost, beeta-mimeetikumidest, kaltsiumikanalite blokaatoritest ja magneesiumist raseduse prolungeerimises ning neonataalse tulemi parandamises.

Kokkuvõte: uuringute põhjal ei ole alust soovitada nitroglütseriini ähvardava enneaegse sünnituse korral tokolüütiliseks raviks.

6. Progesterone/progestogens

Progesterooni toime ähvardava enneaegse sünnituse korral on uuritud säilitava tokolüüsi aspektist lähtuvalt (*maintence tocolysis*).

Martinez de Tejada et al., 2014 poolt on publitseeritud kõrge kvaliteediga randomiseeritud kontroll-uuringu (Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial).

Eesmärgiks oli uurida 200 mg die vaginaalse progesterooni efektiivsust, et ennetada enneaegset sünnitust, manustatuna akuutse tokolüüsi foonil.

Randomiseeriti 385 naist (24+0 - 33+6 rasedusnädalat), kes said akuutse tokolüüsi 48 tunniks.

Progesterooni manustamist alustati paralleelselt akuutse tokolüüsiga ja jätkati kuni 36+6 nädalani või kuni enneaegse sünnituseni. PROM-i korral ravi lõpetati.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli sünnitus enne 37-nädalat, teiseks tulemusnäitajaks oli sünnitus enne 32- ja 34-nädalat, kõrvaltoimed, tokolüüsi pikkus, korduv hospitaliseerimine, hospitaliseerimise pikkus, neonataalne haigestumus ja suremus.

Uuringust ei tulnud välja tõestust, et vaginaalne progesteroon vähendaks enneaegse sünnituse riski ja parandaks neonataalset tulemit naistel ähvardava enneaegse sünnitusega.

Saccone et al., n.d. 2015 publitseerisid metaanalüüsi progesterooni toime kohta säilitavas tokolüüsis. Oli kaasatud viis randomiseeritud kontroll-uuringu, kokku 426 rasedat.

Raviks kasutati *17-alpha-hydroxyprogesterone caproate* i/m, kui ähvardav enneaegne sünnitus (kontraktsioonid) oli kupeeritud akuutse tokolüüsiga. Progesterooni võrreldi platseeboga või ravi mittekasutamisega.

Esmane tulemusnäitaja oli sünnitus enne 37-nädalat ja selles aspektis erinevust rühmade vahel ei olnud.

Samuti ei olnud erinevust rühmas alla 34-nädalat. Neonataalsed tulemused olid sarnased mõlemas rühmas.

Samas progesterooni rühmas täheldati raseduse prolongeerimine 8 päeva võrra ja suuremat sünnikaalu. On vaja suuremaid uuringuid on vaja, et teha kliinilist soovitus.

Suhag et al., 2015 publitseerisid metaanalüüsi vaginaalse progesterooni kohta säilitavas tokolüüsis. Viis randomiseeritud kontroll-uuringut, 441 rasedat. Progesterooni manustati peale kontraktsioonide kupeerimist akuutse tokolüüsiga.

Sellest metaanalüüsist tulid positiivsed tulemused vaginaalse progesterooni rühmas, kus enneaegsete sünnituste arv enne 37-nädalat oli väiksem progesterooni rühmas.

Progesterooni rühmas oli täheldatav suurem gestatsioonivanus sünnitusel, raseduse prolongeerimise tõenäosus oli kõrgem, väiksem tõenäosus korduvaks ähvardavaks enneaegseks sünnituseks ja väiksem neonataalse sepsise esinemissagedus.

Kokkuvõte: Ei saa anda soovitus progesterooni efektiivse kasutamise kohta baseerudes nendel meta-analüüsidel, kuna kaasatud uuringute kvaliteet oli pigem halb. Hea kvaliteediga randomiseeritud kontroll uuring ei näita aga progesterooni ennetavat toimet enneaegsele sünnitusele.

7. Tokolüütiliste ravimite kasutamine kombinatsioonis.

Vogel et al., 2014 publitseeriti metaanalüüs, kus võrreldi erinevate tokolüütiliste ravimite kombinatsioone võrreldes ravi mittekasutamisega või platseeboga. Analüüs oli tehtud üheksa randomiseeritud kontroll-uuringu põhjal. Uuringute kvaliteet oli väga erinev. Esmased tulemusnäitajad olid: perinataalne suremus, sünnitus enne 48 tundi ravi alustamisest, sünnitus enne 34-nädalat, enneaegsete sünnituste arv ja vastsündinute arv, kes sündisid ilma kortikosteroidide täiskuurita.

Omavahel võrreldi 7 erinevat kombinatsiooniskeemi.

Tulemused olid sarnased kõikides rühmades, seega tokolüütiliste ravimite kombinatsioonide kasutamine ei too lisakasu. Kõrvaltoimeid emadel esines rohkem kombineeritud tokolüütikumite rühmas.

8. PROM

Mackeen et al., 2014 publitseerid süstemaatilise ülevaate tokolüütilise ravi vajaduse kohta PPROM-i korral. Andmed on väga vastuolulised. Teoorias tokolüüs aitab prolungeerida rasedust, et anda aega kortikosteroidide toimimiseks, seega vähendades haigestumist ja suremust, mis on enneaegsusega seotud.

Ülevaate eesmärgiks oli määrata tokolüüsi kasu ja kahju PPROM-i korral.

8 randomiseeritud kontroll-uuringut, 408 rasedat. Seitse uuringut võrdles tokolüüsi vs ravi mittekasutamist PPROM-i korral. Üks uuring võrdles nifedipiini vs terbutaliini toimet PPROM-i korral.

Tokolüüsi rühmas oli suurem raseduse prolungeerimise tõenäosus, vähem sünnitusi 48 tunni jooksul, kuid tokolüüsi rühmas oli rohkem madala (alla 7) 5 min Apgariga lapsi ja suurem vajadus vastsündinu ventilatsiooniks.

Naistel, PPROM-ga enne 34-nädalat, oli suurem koorionamnioniidi esinemissagedus tokolüüsi rühmas. Neonataalne tulemus oli aga sama.

Ülevaate probleemiks oli väike patsientide arv; vanad uuringud, kus osadel ei olnud arvestatud AB raviga ja kortikosteroidide vajadusega.

9. NICE uus meta-analüüs seoses uue juhendi väljatöötamisega.

NICE uus juhend "Preterm labour and birth", mis peaks ilmuma novembris 2015 ja mille mustand on hetkel avalik, on avatud tagasiside avaldamiseks. NB! Üle vaadatud avaldatud ravijuhend 2016. a alguses, tõendusmaterjal jäänud samaks.

Et hinnata konkreetsete tokolüütiliste preparaatide kliinilist ja kulu-efektiivsust, viis NICE juhendi teaduslik komitee läbi täiendava metaanalüüsi.

Selleks kasutati järgmiseid meetodeid: Mixed Treatment Comparison (MTC) meta-analytic techniques ja Network Meta-Analysis.

Need meetodid võimaldavad sünteesida andmete otsest ja kaudset võrdlust, lõhkumata randomiseerimist.

Meta-analüüsi oli kaasatud 1 süstemaatiline ülevaade (SR) (sinna kaasatud 95 RCT) ja 8 randomiseeritud kontroll uuringut (RCT).

Baasiks oli võetud suur Haas 2012 süstemaatiline ülevaade (N 10860) , sealt siis võetud välja osa RCT ja lisatud uued, et parandada andmete kvaliteeti, kuid lõppkokkuvõttes on hinnatud, et tõendus on madala kvaliteediga.

Haas 2012 ülevaatest selgub, et tulemused sünnituse edasilükkamises 48 tunni võrra võrreldes paltseeboga olid kõige paremad indometatsiini rühmas, sellele järgnes nifedipiini rühm, siis beeta-mimeetikumite rühm ja siis ORA(atosiban) rühm.

Vastsündinu RDS-i osas ükski tokolüütik ei olnud efektiivsem platseebost.

Kõige rohkem kõrvaltoimeid, mis vajasisid ravi lõpetamist, oli beeta-mimeetikumide rühmas.

COX inhibiitorid (*indomethacin*) ja CCB (nifedipin) näitasid kõige paremaid tulemusi võrreldes teiste ravimitega sünnituse edasilükkamise osas 48 tunni võrra, RDS osas, neonataalse suremuse osas ja kõrvaltoimete osas.

1. **Haas, D.M., Caldwell, D.M., Kirkpatrick, P., McIntosh, J.J., Welton, N.J., 2012.** Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 345, e6226. doi:10.1136/bmj.e6226 (N 10860)
2. **Houtzager, B., Hogendoorn, S., Papatsonis, D., Samsom, J., Van Geijn, H., Bleker, O., Van Wassenaer, A., 2006.** Long-term follow up of children exposed in utero to nifedipine or ritodrine for the management of preterm labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 113, 324–331. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00851.x Netherlands (N 102)
3. **Jaju, P.B., Dhabadi, V.B., 2011.** Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor and analysis of side effects. *J Obstet Gynaecol India* 61, 534–537. doi:10.1007/s13224-011-0083-y India (N 210)
4. **Salim, R., Garmi, G., Nachum, Z., Zafran, N., Baram, S., Shalev, E., 2012.** Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 120, 1323–1331. doi:http://10.1097/AOG.0b013e3182755dff Israel (N 145)
5. **Klauser, C.K., Briery, C.M., Keiser, S.D., Martin, R.W., Kosek, M.A., Morrison, J.C., 2012.** Effect of antenatal tocolysis on neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25, 2778–2781. doi:10.3109/14767058.2012.714819 USA (N 301)
6. **Klauser, C.K., Briery, C.M., Martin, R.W., Langston, L., Magann, E.F., Morrison, J.C., 2013.** A comparison of three tocolytics for preterm labor: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27, 801–806. doi:10.3109/14767058.2013.847416 USA
7. **Kashanian, M., Zamen, Z., Sheikhsari, N., 2014.** Comparison between nitroglycerin dermal patch and nifedipine for treatment of preterm labor: a randomized clinical trial. *J Perinatol* 34, 683–687. doi:10.1038/jp.2014.77 Iran (N 120)
8. **Nankali, A., Jamshidi, P.K., Rezaei, M., 2014.** The Effects of Glyceryl Trinitrate Patch on the Treatment of Preterm Labor: A Single-blind Randomized Clinical Trial. *J Reprod Infertil* 15, 71–77. Iran (N 84)
9. **Nikbakht, R., Taheri Moghadam, M., Ghane'ee, H., 2014.** Nifedipine compared to magnesium sulfate for treating preterm labor: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 12, 145–150. Iran (N 100)

[Type text]

Tehtud võrdlev analüüs hõlmas järgmisi ravimeid: *placebo*, *beta mimetics* (ritodrine, terbutaline, nylidrin, salbutamol, fenoterol, hexoprenaline, isoxsuprine), *calcium channel blockers* (nifedipine, nicardipine), *magnesium sulfate*, *nitrates* (nitroglycerin, nitric oxide), *oxytocin receptor blockers* (atosiban, barusiban), *prostaglandin inhibitors* (indomethacin, celecoxib, sulindac, ketorolac, rofecoxib).

Esmased tulemusnäitajad: neonataalne suremus, perinataalne suremus, RDS, IVH; ema kõrvaltoimed, mille tõttu ravi lõpetatud; sünnituse edasilükkamine 48 tundi; neonataalne sepsis; raseduse suurus sünnimomendil.

1. Neonataalne suremus: analüüs tehtud 7000 ähvardava enneaegse sünnitusega raseda põhjal. Leiti, et ükski ravim ei olnud platseebost parem, et langetada neonataalset suremust.

Tabel negatiivse tulemi kohta. Esiteks: liikudes tabelis mööda tabeli rida vasakult paremale – OR väärtus >1 tähistab võrdluspaari, mille OR alusel on parem tabeli rea pealkirjas toodud meetod/ravim ning OR väärtus <1 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli veerus toodud meetod/ravim. Saadud materjal pärineb NMA-st Teiseks: liikudes tabelis mööda tabeli veergu ülevalt alla – OR väärtus >1 tähistab võrdluspaari, mille puhul OR alusel on parem tabeli veeru pealkirjas toodud ravim ning OR väärtus <1 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli reas toodud meetod. Veerus esitatud materjal on saadud otsese võrdluse alusel.

	Placebo/control	Prostaglandin inhibitors	Magnesium sulfate	Betamimetics	Calcium channel blockers	Nitrates	Oxytocin receptor blockers
Placebo/control		1.13 (0.39 to 3.40)	1.49 (0.56 to 4.09)	1.02 (0.49 to 2.15)	0.62 (0.21 to 1.80)	0.98 (0.02 to 62.47)	0.73 (0.23 to 2.19)
Prostaglandin inhibitors	1.08 (0.15 to 7.80)		1.32 (0.45 to 3.81)	0.90 (0.32 to 2.41)	0.55 (0.16 to 1.70)	0.86 (0.01 to 55.83)	0.64 (0.16 to 2.37)
Magnesium sulfate	1.18 (0.23 to 5.58)	1.42 (0.35 to 7.13)		0.68 (0.26 to 1.75)	0.42 (0.13 to 1.23)	0.65 (0.01 to 42.22)	0.49 (0.13 to 1.72)
Betamimetics	0.79 (0.31 to 1.97)	1.15 (0.21 to 6.02)	0.91 (0.14 to 6.53)		0.61 (0.25 to 1.43)	0.96 (0.02 to 56.79)	0.71 (0.26 to 1.83)
Calcium channel blockers	-	0.25 (0.03 to 1.62)	2.33 (1.27 to 4.87)	0.59 (1.18 to 1.74)		1.57 (0.02 to 106.20)	1.17 (0.36 to 3.84)
Nitrates	0 cell	-	-	0.95 (0.02 to 58.44)	-		0.74 (0.01 to 49.77)
Oxytocin receptor blockers	4.98 (0.45 to 74.44)	-	-	0.43 (0.13 to 1.29)	1.15 (0.11 to 12.54)	-	

[Type text]

Class	Probability of being the best treatment option to improve the outcome	Mean rank	Median rank
Nitrates	36%	4.0	4
Calcium channel blockers	32%	2.3	2
Oxytocin receptor blockers	21%	2.9	3
Placebo/control	4%	4.1	4
Prostaglandin inhibitors	4%	4.6	5
Betamimetics	1%	4.3	4
Magnesium sulfate	1%	5.7	6

2. Perinataalne suremus: analüüs tehtud 6000 ähvardava enneaegse sünnitusega raseda põhjal. Nitrates olid kõige efektiivsemad ravimid võrreldes teistega (k.a. platseebo), et vähendada perinataalset suremust, kuigi nad ei ole väga tõhusad tokolüütikumid.

Tabel negatiivse tulemi kohta. Esiteks: liikudes tabelis mööda tabeli rida vasakult paremale – OR väärtus >1 tähistab võrdluspaari, mille OR alusel on parem tabeli rea pealkirjas toodud meetod/ravim ning OR väärtus <1 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli veerus toodud meetod/ravim. Saadud materjal pärineb NMA-st Teiseks: liikudes tabelis mööda tabeli veergu ülevalt alla – OR väärtus >1 tähistab võrdluspaari, mille puhul OR alusel on parem tabeli veeru pealkirjas toodud ravim ning OR väärtus<1 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli reas toodud meetod. Veerus esitatud materjal on saadud otsese võrdluse alusel.

	Placebo/control	Prostaglandin inhibitors	Magnesium sulfate	Betamimetics	Calcium channel blockers	Nitrates	Oxytocin receptor blockers
Placebo/control		0.72 (0.22 to 2.28)	1.19 (0.35 to 3.73)	1.01 (0.48 to 1.99)	0.76 (0.25 to 2.24)	0.10 (0.00 to 1.07)	0.86 (0.25 to 2.59)
Prostaglandin inhibitors	0.78 (0.13 to 4.96)		1.65 (0.44 to 6.34)	1.40 (0.43 to 4.49)	1.07 (0.25 to 4.34)	0.14 (0.00 to 1.86)	1.19 (0.25 to 5.39)
Magnesium sulfate	2.05 (0.36 to 10.82)	2.97 (0.46 to 28.36)		0.85 (0.28 to 2.736)	0.64 (0.18 to 2.48)	0.08 (0.00 to 1.14)	0.72 (0.16 to 3.29)
Betamimetics	0.89 (0.35 to 1.87)	0.93 (0.14 to 5.63)	2.62 (0.13 to 120.7)		0.75 (0.31 to 1.83)	0.10 (0.00 to 1.05)	0.85 (0.28 to 2.42)
Calcium channel blockers	-	-	3.99 (0.32 to 143.2)	0.61 (0.23 to 1.51)		0.13 (0.00 to 1.65)	1.13 (0.27 to 4.35)
Nitrates	0 cell	-	-	0.24 (0.01 to 3.80)	-		8.42 (0.65 to 308.20)
Oxytocin receptor blockers	2.44 (0.36 to 16.93)	-	-	0.51 (0.14 to 1.78)	-	-	

Class	Probability of being the best treatment option to improve the outcome	Mean rank	Median rank
Nitrates	89%	1.3	1
Prostaglandin inhibitors	5%	3.6	3
Calcium channel blockers	3%	3.7	3
Oxytocin receptor blockers	3%	4.2	4
Magnesium sulfate	1%	5	6
Placebo/control	0%	4.9	5
Betamimetics	0%	5	5

3. Sünnituse edasilükkamine 48 tunni võrra. Analüüs tehtud 8000 ähvardava enneaegse sünnitusega raseda põhjal. Kõige efektiivsemad selles grupis olid COX inhibiitorid. CCB grupis tulemused olid peaaegu samad, mis platseebo grupis.

[Type text]

Tabel positiivse tulemi kohta. Esiteks: liikudes tabelis mööda tabeli rida vasakult paremale – OR väärtus <1 tähistab võrdluspaari, mille OR alusel on parem tabeli rea pealkirjas toodud meetod/ravim ning OR väärtus >1 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli veerus toodud meetod/ravim. Saadud materjal pärineb NMA-st Teiseks: liikudes tabelis mööda tabeli veergu ülevalt alla – OR väärtus <1 tähistab võrdluspaari, mille puhul OR alusel on parem tabeli veeru pealkirjas toodud ravim ning OR väärtus>1 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli reas toodud meetod. Veerus esitatud materjal on saadud otsese võrdluse alusel.

	Placebo/control	Prostaglandin inhibitors	Magnesium sulfate	Betamimetics	Calcium channel blockers	Nitrates	Oxytocin receptor blockers
Placebo/control		3.14 (1.45,7.05)	2.10 (1.10,4.07)	2.04 (1.17,3.59)	2.02 (1.11,3.76)	0.89 (0.40,2.02)	1.93 (1.02,3.65)
Prostaglandin inhibitors	14.51 (2.87,86.23)		0.67 (0.33,1.33)	0.65 (0.32,1.29)	0.64 (0.31,1.30)	0.28 (0.10,0.78)	0.61 (0.26,1.40)
Magnesium sulfate	2.65 (0.91,7.85)	0.88 (0.36,2.10)		0.97 (0.57,1.66)	0.96 (0.56,1.65)	0.43 (0.17,1.07)	0.92 (0.45,1.86)
Betamimetics	2.68 (1.22,6.15)	0.32 (0.09,1.12)	0.90 (0.41,1.98)		0.99 (0.65,1.50)	0.44 (0.19,1.01)	0.95 (0.54,1.63)
Calcium channel blockers	1.68 (0.30,9.26)	2.06 (0.63,6.82)	1.24 (0.56,2.73)	0.91 (0.56,1.49)		0.44 (0.19,1.03)	0.96 (0.52,1.74)
Nitrates	0.35 (0.13,0.93)	-	-	0.74 (0.15,3.62)	1.85 (0.46,7.27)		2.16 (0.85,5.47)
Oxytocin receptor blockers	1.51 (0.70,3.15)	-	-	1.02 (0.50,2.06)	1.06 (0.36,3.13)	-	

Class	Probability of being the best treatment option to improve the outcome	Mean rank	Median rank
Prostaglandin inhibitors	76%	1.474	1
Oxytocin receptor blockers	8%	3.683	4
Magnesium sulfate	7%	3.232	3
Calcium channel blockers	5%	3.444	3
Betamimetics	4%	3.371	3
Nitrates	0%	6.46	7
Placebo/control	0%	6.337	6

4. Neonataalne sepsis. Analüüs tehtud 2500 ähvardava enneaegse sünnitusega raseda põhjal. Selles grupis olid CCB kõige efektiivsemad, et vähendada neonataalset sepsist võrreldes teiste ravimitega ja platseeboga.

Tabel negatiivse tulemi kohta. Esiteks: liikudes tabelis mööda tabeli rida vasakult paremale – OR väärtus >1 tähistab võrdluspaari, mille OR alusel on parem tabeli rea pealkirjas toodud meetod/ravim ning OR väärtus <1 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli veerus toodud meetod/ravim. Saadud materjal pärineb NMA-st Teiseks: liikudes tabelis mööda tabeli veergu ülevalt alla – OR väärtus >1 tähistab võrdluspaari, mille puhul OR alusel on parem tabeli veeru pealkirjas toodud ravim ning OR väärtus<1 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli reas toodud meetod. Veerus esitatud materjal on saadud otsese võrdluse alusel.

[Type text]

	Placebo/control	Prostaglandin inhibitors	Magnesium sulfate	Betamimetics	Calcium channel blockers	Oxytocin receptor blockers
Placebo/control		1.59 (0.33,9.33)	1.93 (0.43,10.77)	1.15 (0.25,6.56)	0.83 (0.18,4.75)	1.16 (0.22,7.15)
Prostaglandin inhibitors	0.00 (0.00,0.52)		1.21 (0.63,2.37)	0.72 (0.29,1.77)	0.52 (0.23,1.14)	0.73 (0.25,2.10)
Magnesium sulfate	7.91 (1.42,69.55)	0.96 (0.47,1.94)		0.59 (0.26,1.35)	0.43 (0.21,0.86)	0.60 (0.22,1.62)
Betamimetics	0.00 (0.00,0.18)	1.00 (0.02,39.17)			0.72 (0.42,1.23)	1.01 (0.55,1.87)
Calcium channel blockers		0.68 (0.28,1.57)	0.54 (0.10,2.36)	0.54 (0.29,0.98)		1.40 (0.65,3.03)
Oxytocin receptor blockers				1.06 (0.56,2.05)	0.96 (0.16,5.80)	

Class	Probability of being the best treatment option to improve the outcome	Mean rank	Median rank
Calcium channel blockers	45%	1.779	2
Placebo/control	38%	2.942	2
Oxytocin receptor blockers	11%	3.319	3
Betamimetics	4%	3.287	3
Prostaglandin inhibitors	2%	4.428	5
Magnesium sulfate	0%	5.245	6

5. IVH. Analüüs tehtud 5000 ähvardava enneaegse sünnitusega raseda põhjal. Nitraadid olid selles analüüsi grupis kõige efektiivsemad, et vähendada IVH resinemissagedust. Teisel kohal oli CCB.

Tabel negatiivse tulemi kohta. Esiteks: liikudes tabelis mööda tabeli rida vasakult paremale – OR väärtus >1 tähistab võrdluspaari, mille OR alusel on parem tabeli rea pealkirjas toodud meetod/ravim ning OR väärtus <1 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli veerus toodud meetod/ravim. Saadud materjal pärineb NMA-st Teiseks: liikudes tabelis mööda tabeli veergu ülevalt alla – OR väärtus >1 tähistab võrdluspaari, mille puhul OR alusel on parem tabeli veeru pealkirjas toodud ravim ning OR väärtus<1 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli reas toodud meetod. Veerus esitatud materjal on saadud otsese võrdluse alusel.

[Type text]

	Placebo/control	Prostaglandin inhibitors	Magnesium sulfate	Betamimetics	Calcium channel blockers	Nitrates	Oxytocin receptor blockers
Placebo/control		0.76 (0.35 to 1.59)	0.69 (0.33 to 1.43)	0.79 (0.51 to 1.22)	0.40 (0.21 to 0.74)	0.34 (0.08 to 1.13)	0.82 (0.48 to 1.37)
Prostaglandin inhibitors			0.91 (0.54 to 1.54)	1.05 (0.33 to 2.06)	0.53 (0.27 to 1.01)	0.45 (0.10 to 1.72)	1.08 (0.48 to 2.44)
Magnesium sulfate	0.76 (0.22 to 2.40)	0.91 (0.52 to 1.60)		1.15 (0.58 to 2.29)	0.58 (0.30 to 1.11)	0.49 (0.11 to 1.89)	1.19 (0.53 to 2.66)
Betamimetics	0.66 (0.39 to 1.11)	1.08 (0.32 to 3.66)	-		0.50 (0.30 to 0.83)	0.43 (0.11 to 1.39)	1.03 (0.63 to 1.71)
Calcium channel blockers	-	0.60 (0.25 to 1.34)	0.59 (0.07 to 3.95)	0.44 (0.24 to 0.79)		0.85 (0.20 to 3.05)	2.06 (1.04 to 4.08)
Nitrates	2.55 (0.19 to 81.45)	-	-	0.20 (0.03 to 0.86)	-		2.43 (0.68 to 10.28)
Oxytocin receptor blockers	0.84 (0.41 to 1.70)	-	-	1.06 (0.55 to 2.08)	-	-	

Class	Probability of being the best treatment option to improve the outcome	Mean rank	Median rank
Nitrates	59%	1.9	1
Calcium channel blockers	38%	1.7	2
Magnesium sulfate	2%	4.0	4
Prostaglandin inhibitor	1%	4.6	4
Betamimetics	0%	4.7	5
Oxytocin receptor blockers	0%	4.9	5
Placebo/control	0%	6.2	7

6. Ravi lõpetamine seoses kõrvaltoimetega. Analüüs tehtud 4000 ähvardava enneaegse sünnitusega raseda põhjal. Kõige vähem kõrvaltoimeid oli platseebo rühmas, kõige rohkem b2-agonistide ja magneesiumi rühmas.

Tabel negatiivse tulemi kohta. Esiteks: liikudes tabelis mööda tabeli rida vasakult paremale – OR väärtus >1 tähistab võrdluspaari, mille OR alusel on parem tabeli rea pealkirjas toodud meetod/ravim ning OR väärtus <1 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli veerus toodud meetod/ravim. Saadud materjal pärineb NMA-st Teiseks: liikudes tabelis mööda tabeli veergu ülevalt alla – OR väärtus >1 tähistab võrdluspaari, mille puhul OR alusel on parem tabeli veeru pealkirjas toodud ravim ning OR väärtus<1 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli reas toodud meetod. Veerus esitatud materjal on saadud otsese võrdluse alusel.

	Placebo/control	Magnesium sulfate	Betamimetics	Calcium channel blockers	Nitrates	Oxytocin receptor blockers
Placebo/control		16.21 (1.89 to 175.70)	132.20 (18.52 to 1284.00)	5.22 (0.35 to 56.55)	5.58 (0.26 to 165.00)	3.15 (0.31 to 23.18)
Magnesium sulfate	Zero cell		8.05 (2.23 to 34.05)	0.32 (0.04 to 1.39)	0.34 (0.01 to 9.19)	0.19 (0.02 to 1.15)
Betamimetics	109.84 (2.67 to 23623.56)	8.82 (1.01 to 90.65)		0.04 (0.01 to 0.14)	0.02 (0.00 to 1.20)	0.02 (0.00 to 0.09)
Calcium channel blockers	-	0.37 (0.01 to 12.76)	0.02 (0.00 to 0.15)		1.10 (0.04 to 48.83)	0.59 (0.07 to 5.25)
Nitrates	2.69 (0.01 to 817.29)	0.86 (0.00 to 323.11)	-	-		0.54 (0.01 to 14.60)
Oxytocin receptor blockers	4.78 (0.04 to 601.24)	-	0.01 (0.00 to 0.09)	-	-	

[Type text]

Class	Probability of being the best treatment option to improve the outcome	Mean rank	Median rank
Placebo/control	73%	1.4	3
Nitrates	11%	3.3	3
Oxytocin receptor blockers	10%	2.5	2
Calcium channel blockers	6%	3.1	3
Betamimetics	0%	6.0	6
Magnesium sulfate	0%	4.7	5

7. Gestatsiooniaeg sünnil. Analüüs tehtud 5500 ähvardava enneaegse sünnitusega rasedate põhjal. COX inhibiitorid olid selles rühmas kõige efektiivsed ja nende rühmas oli kõige suurem gestatsiooniaeg sünnil võrreldes teistega ja platseeboga.

Tabel positiivse ja püsiva tulemi kohta. Esiteks: liikudes tabelis mööda tabeli rida vasakult paremale – OR väärtus <0 tähistab võrdluspäri, mille OR alusel on parem tabeli rea pealkirjas toodud meetod/ravim ning OR väärtus >0 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli veerus toodud meetod/ravim. Saadud materjal pärineb NMA-st Teiseks: liikudes tabelis mööda tabeli veergu ülevalt alla – OR väärtus < 0 tähistab võrdluspäri, mille puhul OR alusel on parem tabeli veeru pealkirjas toodud ravim ning OR väärtus >0 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli reas toodud meetod. Veerus esitatud materjal on saadud otsese võrdluse alusel.

	Placebo/control	Prostaglandin inhibitors	Magnesium sulfate	Betamimetics	Calcium channel blockers	Nitrates	Oxytocin receptor blockers
Placebo/control		2.32 (1.27,3.35)	1.29 (0.29,2.27)	1.25 (0.40,2.07)	1.69 (0.69,2.66)	1.65 (0.52,2.78)	0.68 (-1.32,2.67)
Prostaglandin inhibitors	3.27 (1.68,4.78)		-1.04 (-2.01,-0.04)	-1.08 (-2.08,-0.05)	-0.64 (-1.68,0.42)	-0.67 (-1.97,0.67)	-1.65 (-3.76,0.52)
Magnesium sulfate	-0.14 (-1.60,1.28)	0.92 (-1.73,3.57)		-0.04 (-0.99,0.91)	0.40 (-0.51,1.31)	0.36 (-0.88,1.63)	-0.61 (-2.69,1.50)
Betamimetics	1.91 (0.90,2.90)	-0.24 (-1.46,0.97)	-		0.44 (-0.32,1.20)	0.40 (-0.54,1.37)	-0.57 (-2.58,1.47)
Calcium channel blockers	-	-1.56 (-3.42,0.28)	-	-		-0.03 (-1.16,1.10)	-1.01 (-2.98,0.99)
Nitrates	1.09 (-1.79,4.00)	-0.53 (-2.32,1.25)	-0.19 (-2.78,2.45)	-	0.80 (-0.08,1.67)		-0.98 (-3.15,1.21)
Oxytocin receptor blockers	-0.51 (-3.00,2.01)	0.92 (-1.73,3.57)	-0.02 (-1.25,1.22)	-	-	0.58 (-0.47,1.67)	

Class	Probability of being the best treatment option to improve the outcome	Mean rank	Median rank
Prostaglandin inhibitors	74%	1.38	1
Nitrates	13%	3.04	3
Calcium channel blockers	7%	2.84	3
Oxytocin receptor blockers	5%	5.27	6
Magnesium sulfate	1%	4.26	4
Betamimetics	0%	4.48	5
Placebo/control	0%	6.74	7

[Type text]

8. RDS: Analüüs tehtud 5500 ähvardava enneaegse sünnitusega raseda põhjal. CCB olid kõige efektiivsemad antud grupis, kus RDS esinemissagedus oli kõige väiksem nende grupis võrreldes teiste ravimitega ja platseeboga.

Tabel negatiivse tulemi kohta. Esiteks: liikudes tabelis mööda tabeli rida vasakult paremale – OR väärtus >1 tähistab võrdluspaari, mille OR alusel on parem tabeli rea pealkirjas toodud meetod/ravim ning OR väärtus <1 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli veerus toodud meetod/ravim. Saadud materjal pärineb NMA-st Teiseks: liikudes tabelis mööda tabeli veergu ülevalt alla – OR väärtus >1 tähistab võrdluspaari, mille puhul OR alusel on parem tabeli veeru pealkirjas toodud ravim ning OR väärtus <1 tähistab võrdlust, milles OR alusel on parem tabeli reas toodud meetod. Veerus esitatud materjal on saadud otsese võrdluse alusel.

	Placebo/control	Prostaglandin inhibitors	Magnesium sulfate	Betamimetics	Calcium channel blockers	Oxytocin receptor blockers
Placebo/control		1.13 (0.68 to 1.86)	1.20 (0.76 to 1.90)	0.88 (0.65 to 1.23)	0.81 (0.50 to 1.34)	0.96 (0.66 to 1.43)
Prostaglandin inhibitors	1.01 (0.33, to 3.10)		1.06 (0.69 to 1.66)	0.78 (0.49 to 1.28)	0.71 (0.41 to 1.29)	0.85 (0.52 to 1.42)
Magnesium sulfate	1.26 (0.58 to 2.72)	1.02 (0.64 to 1.65)		0.73 (0.47 to 1.15)	0.67 (0.41 to 1.12)	0.80 (0.51 to 1.29)
Betamimetics	0.72 (0.50 to 1.04)	1.25 (0.48 to 3.25)	0.53 (0.05 to 4.31)		0.92 (0.61 to 1.39)	1.08 (0.77 to 1.54)
Calcium channel blockers	-	-	0.85 (0.41 to 1.72)	0.74 (0.45 to 1.22)		1.19 (0.73 to 1.90)
Oxytocin receptor blockers	1.50 (0.90 to 2.95)	0.60 (0.29 to 1.22)	-	1.00 (0.65 to 1.62)	0.77(0.27 to 2.14)	

Class	Probability of being the best treatment option to improve the outcome	Mean rank	Median rank
Calcium channel blockers	55%	2.	1
Betamimetics	20%	2.4	2
Oxytocin receptor blockers	11%	3.3	3
Placebo/control	7%	3.7	4
Prostaglandin inhibitors	5%	4.6	5
Magnesium sulfate	1%	5.1	5

Long-term laste tulemused (follow up at age of 9 - 12 year) olid analüüsitud 102 lapsega. Uuriti psühhosotsiaalset tulemit lastel, kelle emad said tokolüüsiks nifedipini vs ritordini, ja ei leitud suuri erinevusi. Oli täheldatud, et lastel, kelle emad said nifedipiini, oli väiksem negatiivsete emotsioonide skoor - ilmselt seotud üldise parema tulemiga selles rühmas. Kulu-efektiivsuse analüüsis oli välja toodud CCB kui kõige kulu-efektiivsemad ravimgrupp, teisel kohal on ORA .

Ravijuhendi komitee järeldused:

1. CCB on kõige efektiivsemad ja kulu-efektiivsemad tokolüütilised ravimid ähvardava enneaegse sünnituse korral.

[Type text]

2. ORA on samuti efektiivsed, kuid mitte kõige parem valik.
3. COX inhibiitorid on kõige efektiivsemad sünnituse edasilükkamises 48 tunni võrra.
4. On limiteeritud andmed tokolüütiliste ravimite pikaajalise toime kohta emadele ja lastele.

Tuleks arvestada järgmiste faktoritega tokolüütilise ravi vajaduse kaalumisel: kas rasedal on kahtlustatav või diagnoositud enneaegne sünnitus; kas esinevad kaasuvad faktorid, mille puhul raseduse prolungeerimine on vastunäidustatud; raseduse suurus hospitaliseerimisel; kas kortikosteroidide manustamine on vajalik; kas on olemas neonataalse intensiivravi võimalus või rase vajab transporti kõrgemasse etappi; raseda eelistused.

Ordineeri CCB (nifedipiini) 24+1 kuni 34+0 nädalatel rasedale, kellel intaktsed membraanid ja kahtlus või diagnoositud enneaegne sünnitus.

Kui CCB on vastunäidustatud, siis tuleb pakkuda ORA.

Tuleb arvestada asjaoluga, et puuduvad andmed tokolüütilise ravi kohta enne 26 nädalat.

Ära kasuta beeta-mimeetikume tokolüüsiks.

Ravijuhendid

Oleme hinnanud ARGEE vahendiga kahte ravijuhendit: *Preterm labour and birth 2014 Queensland Clinical Guideline, Tocolysis for Women in preterm labour 2011 RCOG*.

Austraalia enneaegse sünnituse juhend on hea kvaliteediga ja juhendi tokolüüsi osa põhineb samal teadusmaterjalil, mis on eelnevalt kokkuvõttes esitatud.

RCOG juhend on samuti hea kvaliteediga, kuid kasutatud tõendusmaterjal on oluliselt uuendatud 2014. aastal pärast juhendi publitseerimist.

Samuti on ilmumas NICE poolt uus väga kõrge kvaliteediga juhend: *Preterm labour and birth 2015*. Juhendi tööversioon kogu tõendusmaterjaliga ja täiendavate meta-analüüsidega on avatud konsultatsiooniks alatest 1.juunist ja sellega saab tutvuda, külastades antud linki. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0660/documents>. NB! Avaldatud ravijuhend üle vaadatud 2016.a alguses, tõendusmaterjal sama.

Austraalia juhend soovib kasutada tokolüüsiks esirea preparaadina **nifedipiini**, alternatiiviks toovad välja beeta-mimeetikume ja indometatsiini.

RCOG ja NICE juhendid soovivad kasutada tokolüüsiks esirea preparaadina samuti **nifedipiini**, alternatiiviks toovad välja atosibani. Beeta-mimeetikume kasutada ei soovitata kõrvaltoimete tõttu.

Tokolüüsi üldises põhimõtet Austraalia, RCOG ja NICE juhenditest.

Tokolüüsiks kasutatavad ravimid on kasulikud sünnituse prolungeerimiseks, kuna annavad aega loote kopsude ettevalmistuseks kortikosteroididega, loote neuroproteksiooniks, *in-utero* tranpordiks kolmandasse etappi.

Tokolüüs ei vähenda perinataalset haigestumust ja suremust.

[Type text]

Tokolüüsi tuleks kaaluda, kui 48 tundi säilitavat ravi toob kasu vastündinu tervisele.

PPROM:

On olemas vähe tõendust tokolüüsi kohta PPRM korral (Mackeen et al., 2014).

Tokolüüsi otsus peab tulenema gestatsiooniajast.

Tokolüüs PPRM korral enne 34 nädalat on seotud:

- raseduse prolungeerimisega 48 tundi
- suurema koorionamioniidi riskiga (Mackeen et al., 2014)

Vastunäidustused tokolüüsiks:

Olukorrad, kus raseduse prolungeerimine ei ole soovitatav:

- Antenataalne loote surm.
- Letaalsed loote anomaaliad.
- Loote hüpoksia, mis vajaks kohest sekkumist.
- Verejooks, ebastabiilne hemodünaamika.
- Raske preeklampsia.
- Platsenta irdumine.
- Koorionamniit.

Nifedipiin. (Austraalia, RCOG ja NICE)

- Valikravim tokolüüsiks. (Flenady et al., 2014) (Conde-Agudelo et al., 2011)
- Vastunäidustuseks on hüpotensioon, südamehaigus või allergia CCB suhtes.
- Annus: Nifedipine 20 mg po, võib korrata veel 2 korda (20 mg ja 20 mg) 30 min tagant, kui kontraktsioonid püsivad.
- Edasi Nifedipine 20 mg po 6 tunni tagant 48 tunni jooksul.
- Edasine säilitusravi on ebaefektiivne. (Naik Gaunekar et al., 2013)
- Maksimaalne doos on 160 mg/die.
- Kasutamine koos MgSO₄ võib tugevdada eelmise efekt ja tekitada hüpotensioon, tuleb olla ettevaatlik.

Soovitatav jälgimine:

KTG, kuni kontraktsioonid lõpevad.

RR, fr, hingamissagedus 30 min tagant 1 tunni jooksul, siis iga tunni tagant 4 tunni jooksul, edasi vastavat olukorrale.

Kehatemperatuuri jälgimine iga 4 tunni tagant.

Beeta-mimeetikud. (Austraalia juhend)

- Võrreldes platseeboga on beeta-mimeetikumid efektiivsemad tokolüüsi ravimid, kuid võivad kutsuda esile ema surma raskest kopsutursest. (Haas et al., 2012) (Neilson et al., 2014)
- Säilitavaks raviks ei ole soovitatav kasutada, puudub tõendus efektiivsuse osas säilitavaks raviks. (Dodd et al., 2006)
- Ei ole soovitatav kasutada, kaaluda ainult juhul, kui esinevad vastunäidustused valikravimite suhtes.
- Doos: Hexoprenaliinsulfaat (Gynipral) 20-50 µg (10 µg/2 ml ampull) lahjendada 500 ml NaCl 0.9%. Alguseks 25 gtt/min (0.123 µg/min), doosi võib tõsta 5 gtt võrra 5 min tagant. Maksimaalne kiirus 60 gtt/min, minimaalne 10 gtt/min.

[Type text]

COX inhibiitorid. (Austraalia juhend).

Indometacin.

Võimalikud doosid:

indomethacin 100 mg PR, siis 50 mg PO 8 tunni tagant 24 hrs

indomethacin 100 mg PR, siis 25 mg PO 4 tunni tagant 48 hrs

indomethacin 50 mg PO, siis 25 mg 4 tunni tagant for 24 hrs

indomethacin 50 mg PO, siis 25 mg 6 tunni tagant for 48 hr

Vähe tõendus põhjust, kuid kõrge kvaliteediga. (Reinebrant et al., 2015)

Riskid lootele:

- *Ductus arteriosuse* sulgemine (Lühiajaline kasutamine ilmselt pöörduva toimega ductuse sulgemiseks. Pikaajaline kasutamine võib tekitada pulmonaalset hüpertensiooni lootel ja vastündinul)
- Toime loote neerufunktsioonile, võib tekitada oligohüdrarnionit.
- Nekrotiseeruva enterokoliidi tekkerisk.

Kasuta ainult juhul, kui rasedus on alla 28-nädalat ja on olemas vastunäidustused teisteks preparaatideks (nt. südamahaigus).

Jälgi loote seisundit lähemalt indometatsiin-ravi ajal.

Atosibaan. (RCOG ja NICE juhendid).

Soovitav teise rea preparaadina.

Doosid: Boolus 6.75 mg 1 min jooksul, edasi püsiinfusioon 18 mg/t 3 tunni jooksul, edasi 6 mg/t maksimaalselt 45 tunni jooksul (330 mg).

Atosibaan on sama efektiivne kui teised tokolüütikumid, kuid tal on vähem kõrvaltoimeid võrreldes beeta-mimeetikumitega.

Viited

Kokkuvõtte (abstract või kokkuvõtlikum info)	Viide kirjandusallikale
<p>Main results</p> <p>This update includes 26 additional trials involving 2511 women, giving a total of 38 included trials (3550 women). Thirty-five trials used nifedipine as the CCB and three trials used nicardipine. Blinding of intervention and outcome assessment was undertaken in only one of the trials (a placebo controlled trial). However, objective outcomes defined according to timing of birth and perinatal mortality were considered to have low risk of detection bias.</p> <p>Two small trials comparing CCBs with placebo or no treatment showed a significant reduction in birth less than 48 hours after trial entry (RR 0.30, 95% CI 0.21 to 0.43) and an increase in maternal adverse effects (RR 49.89, 95% CI 3.13 to 795.02, one trial of 89 women). Due to substantial heterogeneity, outcome data for preterm birth (less than 37 weeks) were not combined; one placebo controlled trial showed no difference (RR 0.96, 95% CI 0.89 to 1.03) while the other (non-placebo</p>	<p>Flenady, V., Wojcieszek, A.M., Papatsonis, D.N., Stock, O.M., Murray, L., Jardine, L.A., Carbonne, B., 2014. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth, in: Cochrane Database of Systematic Reviews. John</p>

[Type text]

controlled trial) reported a reduction (RR 0.44, 95% CI 0.31 to 0.62). No other outcomes were reported.

Comparing CCBs (mainly nifedipine) with other tocolytics by type (including betamimetics, glyceryl trinitrate (GTN) patch, non-steroidal anti-inflammatories (NSAID), magnesium sulphate and ORAs), no significant reductions were shown in primary outcome measures of birth within 48 hours of treatment or perinatal mortality.

Comparing CCBs with betamimetics, there were fewer maternal adverse effects (average RR 0.36, 95% CI 0.24 to 0.53) and fewer maternal adverse effects requiring discontinuation of therapy (average RR 0.22, 95% CI 0.10 to 0.48). Calcium channel blockers resulted in an increase in the interval between trial entry and birth (average MD 4.38 days, 95% CI 0.25 to 8.52) and gestational age (MD 0.71 weeks, 95% CI 0.34 to 1.09), while decreasing preterm and very preterm birth (RR 0.89, 95% CI 0.80 to 0.98 and RR 0.78, 95% CI 0.66 to 0.93); respiratory distress syndrome (RR 0.64, 95% CI 0.48 to 0.86); necrotising enterocolitis (RR 0.21, 95% CI 0.05 to 0.96); intraventricular haemorrhage (RR 0.53, 95% CI 0.34 to 0.84); neonatal jaundice (RR 0.72, 95% CI 0.57 to 0.92); and admissions to neonatal intensive care unit (NICU) (average RR 0.74, 95% CI 0.63 to 0.87). No difference was shown in one trial of outcomes at nine to twelve years of age.

Comparing CCBs with ORA, data from one study (which did not blind the intervention) showed an increase in gestational age at birth (MD 1.20 completed weeks, 95% CI 0.25 to 2.15) and reductions in preterm birth (RR 0.64, 95% CI 0.47 to 0.89); admissions to the NICU (RR 0.59, 95% CI 0.41 to 0.85); and duration of stay in the NICU (MD -5.40 days, 95% CI -10.84 to 0.04). Maternal adverse effects were increased in the CCB group (average RR 2.61, 95% CI 1.43 to 4.74).

Comparing CCBs with magnesium sulphate, maternal adverse effects were reduced (average RR 0.52, 95% CI 0.40 to 0.68), as was duration of stay in the NICU (days) (MD -4.55, 95% CI -8.17 to -0.92). No differences were shown in the comparisons with GTN patch or NSAID, although numbers were small.

No differences in outcomes were shown in trials comparing nifedipine with other tocolytics, although with limited data no strong conclusions can be drawn. No differences were evident in a small trial that compared higher- versus lower-dose nifedipine, though findings tended to favour a high dose on some measures of neonatal morbidity.

Authors' conclusions Calcium channel blockers (mainly nifedipine) for women in preterm labour have benefits over placebo or no treatment in terms of postponement of birth thus, theoretically, allowing time for administration of antenatal corticosteroids and transfer to higher level care. Calcium channel blockers were shown to have benefits over betamimetics with respect to prolongation of pregnancy, serious neonatal morbidity, and maternal adverse effects. Calcium channel blockers may also have some benefits over ORAs and magnesium sulphate, although ORAs results in fewer maternal adverse effects. However, it must be noted that no difference was shown in perinatal mortality, and data on longer-term outcomes were limited. Further, the lack of blinding of the intervention diminishes the strength of this body of evidence. Further well-designed tocolytic trials are

Wiley & Sons, Ltd.

[Type text]

<p>required to determine short- and longer-term infant benefit of CCBs over placebo or no treatment and other tocolytics, particularly ORAs. Another important focus for future trials is identifying optimal dosage regimens of different types of CCBs (high versus low, particularly addressing speed of onset of uterine quiescence) and formulation (capsules versus tablets). All future trials on tocolytics for women in preterm labour should employ blinding of the intervention and outcome assessment, include measurement of longer-term effects into early childhood, and also costs.</p>	
<p>RESULTS—Twenty-six trials involving 2179 women were included. Nifedipine was associated with a significant reduction in the risk of delivery within 7 days of initiation of treatment (relative risk [RR], 0.82; 95% confidence interval [CI], 0.70–.097) and before 34 weeks' gestation (RR, 0.77; 95% CI, 0.66–0.91), respiratory distress syndrome (RR, 0.63; 95% CI, 0.46–0.86), necrotizing enterocolitis (RR, 0.21; 95% CI, 0.05–0.94), intraventricular hemorrhage (RR, 0.53; 95% CI, 0.34–0.84), neonatal jaundice (RR, 0.73; 95% CI, 0.57–0.93), and admission to neonatal intensive care unit (RR, 0.76; 95% CI, 0.62–0.93) when compared to β2-adrenergic-receptor agonists. Sensitivity analysis restricted to high quality trials confirmed these results. There was no difference between nifedipine and magnesium sulfate for delivery within 48 hours of treatment, or birth before 34 or 37 weeks. Nifedipine was associated with a lower risk in maternal adverse events and discontinuation of treatment than tocolysis with β2-adrenergic-receptor agonists and magnesium sulfate. Maintenance tocolysis with nifedipine was ineffective in prolonging gestation or improving neonatal outcomes when compared to placebo or no treatment.</p> <p>CONCLUSION—Nifedipine appears to be superior to β2-adrenergic-receptor agonists and magnesium sulfate and should be considered as the first-line tocolytic agent for the management of preterm labor.</p>	<p>Conde-Agudelo, A., Romero, R., Kusanovic, J.P., 2011. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 204, 134.e1–20. doi:10.1016/j.ajog.2010.11.038</p>
<p>Main results</p> <p>Twenty-eight trials were assessed as eligible for inclusion in the review, but eight did not report any outcome data relevant to the review. Results are based on the 20 trials that contributed data.</p> <p>Twelve trials, involving 1367 women, compared betamimetics with placebo. Betamimetics decreased the number of women in preterm labour giving birth within 48 hours (average risk ratio (RR) 0.68, 95% confidence interval (CI) 0.53 to 0.88, 10 trials, 1209 women). There was a decrease in the number of births within seven days (average RR 0.80; 95% CI 0.65 to 0.98, five trials, 911 women) but there was no evidence of a reduction in preterm birth (before 37 weeks' gestation) (RR 0.95; 95% CI 0.88 to 1.03, 10 trials, 1212 women). No benefit was demonstrated for betamimetics for perinatal death (RR 0.84; 95% CI 0.46 to 1.55, 11 trials, 1332 infants), or neonatal death (RR 0.90; 95% CI 0.27 to 3.00, six trials, 1174 infants). No significant effect was demonstrated for respiratory distress syndrome (RR 0.87; 95% CI 0.71 to 1.08, eight trials, 1239 infants). A few trials reported on cerebral palsy, infant death and necrotising enterocolitis; no significant differences between</p>	<p>Neilson, J.P., West, H.M., Dowswell, T., 2014. Betamimetics for inhibiting preterm labour. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2, CD004352. doi:10.1002/14651858.CD004352.pu b3</p>

[Type text]

<p>groups were identified for any of these outcomes. Betamimetics were significantly associated with the following outcomes: withdrawal from treatment due to adverse effects; maternal chest pain; dyspnoea; palpitation; tremor; headaches; hypokalaemia; hyperglycaemia; nausea or vomiting; nasal stuffiness; and fetal tachycardia.</p> <p>Nine trials compared different types of betamimetics. Other betamimetics were compared with ritodrine in five trials (n = 948). Other comparisons were examined in single trials: hexoprenaline compared with salbutamol (n = 140), slow versus moderate release salbutamol (n = 52) and salbutamol compared with terbutaline (n = 200). Trials were small, varied, and of insufficient quality to delineate any consistent patterns of effect.</p> <p>Authors' conclusions Betamimetics help to delay birth, which may give time to allow women to be transferred to tertiary care or to complete a course of antenatal corticosteroids. However, multiple adverse effects must be considered. The data are too few to support the use of any particular betamimetic.</p>	
<p>Main results</p> <p>This review update includes eight additional studies (790 women), giving a total of 14 studies involving 2485 women.</p> <p>Four studies (854 women) compared ORA (three used atosiban and one barusiban) with placebo. Three studies were considered at low risk of bias in general (blinded allocation to treatment and intervention), the fourth study did not adequately blind the intervention. No difference was shown in birth less than 48 hours after trial entry (average RR 1.05, 95% CI 0.15 to 7.43; random-effects, (two studies, 152 women), perinatal mortality (RR 2.25, 95% CI 0.79 to 6.38; two studies, 729 infants), or major neonatal morbidity. ORA (atosiban) resulted in a small reduction in birthweight (MD -138.86 g, 95% CI -250.53 to -27.18; two studies with 676 infants). In one study, atosiban resulted in an increase in extremely preterm birth (before 28 weeks' gestation) (RR 3.11, 95% CI 1.02 to 9.51; NNTH 31, 95% CI 8 to 3188) and infant deaths (up to 12 months) (RR 6.13, 95% CI 1.38 to 27.13; NNTH 28, 95% CI 6 to 377). However, this finding may be confounded due to randomisation of more women with pregnancy less than 26 weeks' gestation to atosiban. ORA also resulted in an increase in maternal adverse drug reactions requiring cessation of treatment in comparison with placebo (RR 4.02, 95% CI 2.05 to 7.85; NNTH 12, 95% CI 5 to 33). No differences were shown in preterm birth less than 37 weeks' gestation or any other adverse neonatal outcomes. No differences were evident by type of ORA, although data were limited.</p> <p>Eight studies (1402 women) compared ORA (atosiban only) with betamimetics; four were considered of low risk of bias (blinded allocation to treatment and to intervention). No statistically significant difference was shown in birth less than 48 hours after trial entry (RR 0.89, 95% CI 0.66 to 1.22; eight studies with 1389 women), very preterm birth (RR 1.70, 95% CI 0.89 to 3.23; one study with 145 women), extremely preterm birth (RR 0.84, 95% CI 0.37 to 1.92; one study with 244 women) or perinatal mortality (RR 0.55, 95% CI 0.21 to 1.48; three studies with 816 infants). One study (80 women), of unclear methodological quality, showed an increase in the interval between trial entry and birth (MD 22.90 days,</p>	<p><i>Flenady, V., Reinebrant, H.E., Liley, H.G., Tambimuttu, E.G., Papatsonis, D.N., 2014. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour, in: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd.</i></p>

[Type text]

95% CI 18.03 to 27.77). No difference was shown in any reported measures of major neonatal morbidity (although numbers were small). ORA (atosiban) resulted in less maternal adverse effects requiring cessation of treatment (RR 0.05, 95% CI 0.02 to 0.11; NNTB 6, 95% CI 6 to 6; five studies with 1161 women).

Two studies including (225 women) compared ORA (atosiban) with calcium channel blockers (CCB) (nifedipine only). The studies were considered as having high risk of bias as neither study blinded the intervention and in one study it was not known if allocation was blinded. No difference was shown in birth less than 48 hours after trial entry (average RR 1.09, 95% CI 0.44 to 2.73, random-effects; two studies, 225 women) and extremely preterm birth (RR 2.14, 95% CI 0.20 to 23.11; one study, 145 women). No data were available for the outcome of perinatal mortality. One small trial (145 women), which did not employ blinding of the intervention, showed an increase in the number of preterm births (before 37 weeks' gestation) (RR 1.56, 95% CI 1.13 to 2.14; NNTB 5, 95% CI 3 to 19), a lower gestational age at birth (MD -1.20 weeks, 95% CI -2.15 to -0.25) and an increase in admission to neonatal intensive care unit (RR 1.70, 95% CI 1.17 to 2.47; NNTB 5, 95% CI 3 to 20). ORA (atosiban) resulted in less maternal adverse effects (RR 0.38, 95% CI 0.21 to 0.68; NNTB 6, 95% CI 5 to 12; two studies, 225 women) but not maternal adverse effects requiring cessation of treatment (RR 0.36, 95% CI 0.01 to 8.62; one study, 145 women). No longer-term outcome data were included.

Authors' conclusions

This review did not demonstrate superiority of ORA (largely atosiban) as a tocolytic agent compared with placebo, betamimetics or CCB (largely nifedipine) in terms of pregnancy prolongation or neonatal outcomes, although ORA was associated with less maternal adverse effects than treatment with the CCB or betamimetics. The finding of an increase in infant deaths and more births before completion of 28 weeks of gestation in one placebo-controlled study warrants caution. However, the number of women enrolled at very low gestations was small. Due to limitations of small numbers studied and methodological quality, further well-designed randomised controlled trials are needed. Further comparisons of ORA versus CCB (which has a better side-effect profile than betamimetics) are needed. Consideration of further placebo-controlled studies seems warranted. Future studies of tocolytic agents should measure all important short- and long-term outcomes for women and infants, and costs.

[Type text]

Main results With the addition of seven studies with a total of 684 women, this review now includes outcome data from 20 studies including 1509 women. The non-selective COX inhibitor indomethacin was used in 15 studies. The overall quality of the included studies was considered moderate to low.

Three small studies (102 women), two of which were conducted in the 1980's, compared COX inhibition (indomethacin only) with placebo. No difference was shown in birth less than 48 hours after trial entry (average RR 0.20, 95% CI 0.03 to 1.28; two studies with 70 women). Indomethacin resulted in a reduction in preterm birth (before completion of 37 weeks of gestation) in one small study (36 women) (RR 0.21, 95% CI 0.07 to 0.62; NNTB 2, 95% CI 2 to 4); and an increase in gestational age at birth (average MD 3.59 weeks, 95% CI 0.65 to 6.52; two studies with 66 women) and birthweight (MD 716.34 g, 95% CI 425.52 to 1007.16; two studies with 67 infants). No difference was shown in measures of neonatal morbidity or neonatal mortality.

Compared with betamimetics, COX inhibitors resulted in a reduction in birth less than 48 hours after trial entry (RR 0.27, 95% CI 0.08 to 0.96; NNTB 7, 95% CI 6 to 120; two studies with 100 women) and preterm birth (before completion of 37 weeks of gestation) (RR 0.53, 95% CI 0.28 to 0.99; NNTB 6, 95% CI 4 to 236; two studies with 80 women) although no benefit was shown in terms of neonatal morbidity or mortality. COX inhibition was also associated with fewer maternal adverse affects compared with betamimetics (RR 0.19, 95% CI 0.11 to 0.31; NNTB 3, 95% CI 2 to 3; five studies with 248 women) and maternal adverse effects requiring cessation of treatment (average RR 0.09, 95% CI 0.02 to 0.49; NNTB 5, CI 95% 5 to 9; three studies with 166 women).

No differences were shown when comparing COX inhibitors with magnesium sulphate (MgSO₄) (seven studies with 792 women) or calcium channel blockers (CCBs) (two studies with 230 women) in terms of prolonging pregnancy or for any fetal/neonatal outcomes. There were also no differences in very preterm birth (before completion of 34 weeks of gestation) and no maternal deaths occurred in the one study that reported on this outcome. However COX inhibitors resulted in fewer maternal adverse affects when compared with MgSO₄ (RR 0.39, 95% CI 0.25 to 0.62; NNTB 11, 95% CI 9 to 17; five studies with 635 women).

A comparison of non-selective COX inhibitors versus any COX-2 inhibitor (two studies with 54 women) did not demonstrate any differences in maternal, fetal or neonatal outcomes.

No data were available to assess COX inhibitors compared with oxytocin receptor antagonists (ORAs). Further, no data were available on extremely preterm birth (before 28 weeks of gestation), longer-term infant outcomes or costs.

Authors' conclusions

In this review, no clear benefit for COX inhibitors was shown over placebo or any

Reinebrant, H.E., Pileggi-Castro, C., Romero, C.L., Dos Santos, R.A., Kumar, S., Souza, J.P., Flenady, V., 2015. **Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour.** Cochrane Database Syst Rev 6, CD001992. doi:10.1002/14651858.CD001992.pu b3

[Type text]

<p>other tocolytic agents. While some benefit was demonstrated in terms of postponement of birth for COX inhibitors over placebo and betamimetics and also maternal adverse effects over betamimetics and MgSO₄, due to the limitations of small numbers, minimal data on safety, lack of longer-term outcomes and generally low quality of the studies included in this review, we conclude that there is insufficient evidence on which to base decisions about the role of COX inhibition for women in preterm labour. Further well-designed tocolytic studies are required to determine short- and longer-term infant benefit of COX inhibitors over placebo and other tocolytics, particularly CCBs and ORAs. Another important focus for future studies is identifying whether COX-2 inhibitors are superior to non-selective COX inhibitors. All future studies on tocolytics for women in preterm labour should assess longer-term effects into early childhood and also costs.</p>	
<p>Main results</p> <p>Twelve trials, including a total of 1227 women at risk of preterm labour, contributed data to this updated review. The methodological quality of trials was mixed; trials comparing nitric oxide donors with other types of tocolytics were not blinded and this may have had an impact on findings.</p> <p>Three studies compared nitric oxide donors (glyceryl trinitrate (GTN)) with placebo. There was no significant evidence that nitric oxide donors prolonged pregnancy beyond 48 hours (average risk ratio (RR) 1.19, 95% confidence interval (CI) 0.74 to 1.90, two studies, 186 women), and although for most adverse effects there was no significant difference between groups, women in the active treatment group in one study were at higher risk of experiencing a headache. For infant outcomes there was no significant evidence that nitric oxide donors reduced the risk of neonatal death or serious morbidity (stillbirth RR 0.36, 95% CI 0.01 to 8.59, one study, 153 infants; neonatal death RR 0.43, 95% CI 0.06 to 2.89, two studies, 186 infants). One study, using a composite outcome, reported a reduced risk of serious adverse outcomes for infants in the GTN group which approached statistical significance (RR 0.29, 95% CI 0.08 to 1.00, 153 infants). Overall, these studies were underpowered to identify differences between groups for most outcomes.</p> <p>When nitric oxide donors were compared with other tocolytic drugs there was no significant evidence that nitric oxide donors performed better than other tocolytics (betamimetics, magnesium sulphate, a calcium channel blocker or a combination of tocolytics) in terms of pregnancy prolongation, although nitric oxide donors appeared to be associated with a reduction in most adverse effects, apart from headache. There was no significant difference between groups for infant morbidity or mortality outcomes.</p> <p>Authors' conclusions There is currently insufficient evidence to support the routine administration of nitric oxide donors in the treatment of threatened preterm labour.</p>	<p>Duckitt, K., Thornton, S., O'Donovan, O.P., Dowswell, T., 2014. Nitric oxide donors for treating preterm labour, in: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd.</p>

[Type text]

Main results Eleven studies met our inclusion criteria. Two studies did not report any outcome data relevant to the review, so the results of the review are based on nine trials that contributed data. Primary outcomes were perinatal mortality, serious maternal or infant outcomes, adverse drug reactions, birth before 48 hours of trial entry, birth before 34 weeks' gestation and preterm neonates delivered without a full course of antenatal steroids completed 24 hours before birth. The quality of evidence in included trials was mixed; only three of the trials were placebo controlled.

The included trials examined seven different comparisons: intravenous (IV) ritodrine plus oral or IV magnesium (sulphate or gluconate) versus IV ritodrine alone (three trials, 231 women); IV ritodrine plus indomethacin suppositories versus IV ritodrine alone (one trial, 208 women); IV ritodrine plus vaginal progesterone versus IV ritodrine alone (one trial, 83 women); IV hexoprenaline sulphate plus IV magnesium hydrochloride versus IV hexoprenaline sulphate alone (one trial, 24 women); IV fenoterol plus oral naproxen versus IV fenoterol alone (one trial, 72 women); oral pentoxifylline plus IV magnesium sulphate plus IV fenoterol versus IV magnesium sulphate plus IV fenoterol (one trial, 125 women); and, IV terbutaline plus oral metoprolol versus IV terbutaline alone (one trial, 17 women). Few studies with small numbers of women were available for each comparison, hence very little data were pooled in meta-analysis. In all trials, not many of the primary outcomes were reported.

Three trials examined intravenous (IV) ritodrine plus IV or oral magnesium (sulphate or gluconate) compared with IV ritodrine alone. One study, with 41 women, reported more adverse drug reactions in the group receiving the combined tocolytics (risk ratio (RR) 7.79, 95% confidence interval (CI) 1.11 to 54.80). Two trials reported discontinuation of therapy due to severe side effects (results were not combined due to high statistical heterogeneity, $I^2 = 83\%$); one trial reported increased severe side effects in the group receiving IV ritodrine alone (RR 7.79, 95% CI 1.11 to 54.80, 41 women); in the other trial there was no clear difference between groups (RR 0.23, 95% CI 0.03 to 1.97, 107 women). Other primary outcomes were not reported.

One trial assessed IV ritodrine plus indomethacin suppositories versus IV ritodrine alone. There were no significant differences between groups for perinatal mortality or serious neonatal morbidity. Results for other primary outcomes were not reported.

There were no significant differences between groups receiving IV ritodrine plus vaginal progesterone compared with IV ritodrine alone for most outcomes reported, although the latency period (time from recruitment to delivery) was increased in the group receiving the combination of tocolytics.

For other combinations of tocolytic agents, primary outcomes were rarely reported and for secondary outcomes results did not demonstrate differences between groups.

Authors' conclusions It is unclear whether a combination of tocolytic drugs for preterm labour is more advantageous for women and/or newborns due to a lack of large, well-designed trials including the outcomes of interest. There are no trials of combination regimens using widely used tocolytic agents, such as calcium channel

Vogel, J.P.,
Nardin, J.M.,
Dowswell, T.,
West, H.M.,
Oladapo, O.T.,
2014.

**Combination of
tocolytic agents
for inhibiting
preterm labour.**

Cochrane Database
Syst Rev 7,
CD006169.
doi:10.1002/14651
858.CD006169.pu
b2

[Type text]

<p>blockers (nifedipine) and/or oxytocin receptor antagonists (atosiban). Further trials are needed before specific conclusions on use of combination tocolytic therapy for preterm labour can be made.</p>	
<p>Main results We included eight studies with a total of 408 women. Seven of the studies compared tocolysis to no tocolysis. One study compared nifedipine to terbutaline. Compared to no tocolysis, tocolysis was not associated with a significant effect on perinatal mortality in women with PPROM (risk ratio (RR) 1.67; 95% confidence interval (CI) 0.85 to 3.29). Tocolysis was associated with longer latency (mean difference (MD) 73.12 hours; 95% CI 20.21 to 126.03; three trials of 198 women) and fewer births within 48 hours (average RR 0.55; 95% CI 0.32 to 0.95; six trials of 354 women; random-effects, $\text{Tau}^2 = 0.18$, $I^2 = 43\%$) compared to no tocolysis. However, tocolysis was associated with increased five-minute Apgar of less than seven (RR 6.05; 95% CI 1.65 to 22.23; two trials of 160 women) and increased need for ventilation of the neonate (RR 2.46; 95% CI 1.14 to 5.34; one trial of 81 women). In the subgroup analysis comparing betamimetic to no betamimetics, tocolysis was associated with increased latency and borderline significance for chorioamnionitis. Prophylactic tocolysis with PPROM was associated with increased overall latency, without additional benefits for maternal/neonatal outcomes. For women with PPROM before 34 weeks, there was a significantly increased risk of chorioamnionitis in women who received tocolysis. However, neonatal outcomes were not significantly different. There were no significant differences in maternal/neonatal outcomes in subgroup analyses comparing cox inhibitor versus no tocolysis, calcium channel blocker versus betamimetic, antibiotic, corticosteroid or combined antibiotic/corticosteroid.</p> <p>Authors' conclusions Our review suggests there is insufficient evidence to support tocolytic therapy for women with PPROM, as there was an increase in maternal chorioamnionitis without significant benefits to the infant. However, studies did not consistently administer latency antibiotics and corticosteroids, both of which are now considered standard of care</p>	<p>Mackeen, D.A., SeibelSeamon, J., Muhammad, J., Baxter, J.K., Berghella, V., 2014. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014.</p>
<p>Results Of the 3263 titles initially identified, 95 randomized controlled trials of tocolytic therapy were reviewed. Compared with placebo, the probability of delivery being delayed by 48 hours was highest with prostaglandin inhibitors (odds ratio 5.39, 95% credible interval 2.14 to 12.34) followed by magnesium sulfate (2.76, 1.58 to 4.94), calcium channel blockers (2.71, 1.17 to 5.91), beta mimetics (2.41, 1.27 to 4.55), and the oxytocin receptor blocker atosiban (2.02, 1.10 to 3.80). No class of tocolytic was significantly superior to placebo in reducing neonatal respiratory distress syndrome. Compared with placebo, side effects requiring a change of medication were significantly higher for beta mimetics (22.68, 7.51 to 73.67), magnesium sulfate (8.15, 2.47 to 27.70), and calcium channel blockers (3.80, 1.02 to 16.92). 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 hour delay in delivery, respiratory distress syndrome, neonatal mortality, and maternal side effects (all cause).</p> <p>Conclusions Prostaglandin inhibitors and calcium channel blockers had the highest probability of delaying delivery and improving neonatal and maternal outcomes.</p>	<p>Haas, D.M., Caldwell, D.M., Kirkpatrick, P., McIntosh, J.J., Welton, N.J., 2012. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. BMJ 345, e6226. doi:10.1136/bmj.e6226</p>

[Type text]

Otsingu strateegia

Andmebaas	Medline (PUBMED)
Otsingustrateegia	Key words:tocolyticterapy,premature birth, premature labor, preterm labor, preterm birth MESH:("Tocolysis"[Mesh]) AND "Premature Birth"[Mesh]
Tulemuste arv	MA: 5SR: 8, RCT: 3(MESHterminitega) MA:11SR:19RCT: 11 (key words)
Filtrid	Meta-Analysis, Systematic Review ,RandomisedControlled Trial .
Ajaline piirang	5 years
Muudpiirangud	English language

Andmebaas	Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
Otsingustrateegia	Key words:tocolysis and preterm birth
Tulemuste arv	26
Filtrid	Systematic review
Ajaline piirand	5 years
Muudpiirangud	English language

Andmebaas	Trip Database
Otsingustrateegia	“tocolysisandpretermbirth”
Tulemuste arv	17
Filtrid	Systematic review ,Randomisedcontrolled trial.
Ajaline piirand	5 years
Muudpiirangud	English language

Andmebaas	Sum Search
Otsingustrateegia	“tocolysisandpretermbirth”
Tulemuste arv	24
Filtrid	Systematic review .
Ajaline piirand	5 years
Muudpiirangud	English language

Andmebaas	CochraneCentral Register of Controlled Trials
-----------	---

[Type text]

Otsingustrateegia	Key words:tocolysis, pretermbirth
Tulemuste arv	8
Filtrid	Randomised controlled trial.
Ajaline piirand	5 years
Muud piirangud	English language