

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Terviseinfo
analüüsigrupp

Väga enneaegsete vastsündinute ravitulemused ja ravikulud Eestis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH18

Tartu 2015

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut

Väga enneaegsete vastsündinute ravitulemused ja ravikulud Eestis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH18

Tartu 2015

Käesoleva raporti on koostanud:

Liis Toome, Tallinna Lastehaigla vastsündinute ja imikute osakonna juhataja

Heili Varendi, Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliiniku neonatoloogia osakonna vanemarst-õppejõud

Urmeli Joost, Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistrant

Helle Visk, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Anni Jürine

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Toome L, Varendi H, Joost U, Visk H, Kiivet RA. Väga enneaegsete vastsündinute ravitulemused ja ravikulud Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.

Väga enneaegsete vastsündinute ravitulemused ja ravikulud Eestis:

ISBN 978-9985-4-0918-3 (trükis)

ISBN 978-9985-4-0919-0 (pdf)

Käesolev raport on koostatud tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi TerVE tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ raames Euroopa Liidu toel. Aastatel 2015–2016 toetas tervisetehnoloogiate hindamise raportite koostamist Sotsiaalministeerium.



TerVE



Sisukord

Lühendid ja mõisted	2
Kokkuvõte	4
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	6
2. Metoodika	7
3. Enneaegsete sündide riskid ja levimus	10
3.1. Enneaegse sünni riskid ja põhjused	10
3.2. Enneaegsete sündide levimus ja enneaegsete laste suremus	12
3.3. Enneaegsete laste terviseprobleemid	13
3.4. Enneaegsete tervis ja elukvaliteet lapse- ja täiskasvanueas	15
4. Enneaegsete sündide käsitlus ja ravi	17
4.1. Enneaegsete vastsündinute ravijuhendid	17
4.2. Organisatsiooniliste lahenduste mõju enneaegsete ravitulemustele	18
4.3. Kokkuvõtte enneaegsuse ravimeetodite efektiivsuse uuringutest	21
5. Enneaegsete vastsündinute ravi kulutõhususe uuringud.....	22
5.1. Enneaegsete vastsündinute ravikulud	22
5.2. Enneaegsete laste ravimeetodite kulutõhusus	25
6. Väga enneaegsete vastsündinute ravitulemused Eestis.....	29
6.1. Väga enneaegsete kolm kohorti ja kontrollrühm	29
6.2. Väga enneaegsete laste elulemus.....	31
6.3. Laste tervis esmase sünnijärgse haiglaravi lõpul	34
6.4. Rehospitaliseerimine kahel esimesel eluaastal	36
6.5. Laste tervis kahe aasta vanuses	42
6.6. Eesti perinataalmeditsiini arengu iseärasused ja probleemid.....	43
7. Väga enneaegsete vastsündinute ravikulud Eestis	46
7.1. Sünnijärgse haiglaravi kulud.....	46
7.2. Ravikulud kahel esimesel eluaastal	48
7.3. Ravikulud kuuel esimesel eluaastal	52
7.4. Ravikulud Eestis võrreldes teiste riikidega	55
8. Kulud kvaliteetse eluaasta kohta	58
9. Tulemused, järeldused ja soovitused	61
9.1. Ravitulemused arenenud maades ja neid mõjutavad tegurid	61
9.2. Ravitulemuste dünaamika Eestis	61
9.3. Järeldused	63
9.4. Edu taganud tegurid ja soovitused.....	64
Kasutatud kirjandus	66
Lisa 1. Raporti lähteülesanne.....	73
Lisa 2. Enneaegsete laste ravimeetodite efektiivsuse uuringud	75
Summary.....	82

Lühendid ja mõisted

- BPD** – ingl *bronchopulmonary dysplasia*, bronhopulmonaalne düsplaasia; krooniline kopsuhaigus, mis tekib enneaegsena sündinud lapsel, kui kokku langevad mitmed kahjustavad tegurid, peamiselt kopsude ebaküpsus ja ägeda hingamispuudulikkuse tõttu rakendatud invasiivne hingamistoetus
- CI** – ingl *confidence interval*, usaldusvahemik; teatud meetodiga valimi põhjal hinnatud arvuvahemik; kui hinnata sama meetodiga 95% usaldusvahemikku paljude valimite põhjal, siis 95% neist usaldusvahemikest sisaldab üldkogumit iseloomustavat näitajat
- CP** – ingl *cerebral palsy*, tserebraalparalüüs; perinataalperioodis kujunenud ajukahjustusest tingitud motoorse ja/või vaimse arengu mahajäämus
- CPAP** – ingl *continuous positive airway pressure*; seade, mis tagab pideva positiivse rõhu hingamisteedes
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
- IVH** – ingl *intraventricular haemorrhage*, intraventrikulaarne hemorraagia; ajuvatsakesesise verejooks on väga enneaegselt sündinud lastel nende ajuveresoonte ebaküpsuse tõttu kujuneda võiv tüsistus
- NEK** – ingl *necrotizing enterocolitis*, nekrotiseeriv enterokoliit; enneaegsetel vastsündinutel esimestel elunädalatel kujuneda võiv soolehaigus, mille raske vorm võib viia põletikulise soole kärbumise ja perforatsioonini
- PMV** – postmenstruaalvanus, gestatsioonivanusele liidetakse postnataalse elu vanus; väljendatakse nädalates (nt PMV 36 nädalat)
- PVL** – ingl *periventricular leukomalacia*, periventrikulaarne leukomalaatsia; ajuvatsakeste ümber paikneva valgeaine koldeline muutus. Harv enneaegsuse tüsistus, mille kaugtulem on enamasti tserebraalparalüüs
- RDS** – ingl *respiratory distress syndrome*, enneaegsete respiratoorne distress-sündroom; äge hingamispuudulikkus enneaegsetel lastel surfaktandi puudulikkusest
- ROP** – ingl *retinopathy of prematurity*, enneaegsete retinopaatia ehk silma võrkesta kahjustus; väga enneaegse sünniga kaasneda võiv tervisekahjustus, mille üheks riskiteguriks on intensiivne hapnikravi

QALY – ingl *quality adjusted life year*, kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale

Ajaline vastsündinu	– vastsündinu, kelle gestatsioonivanus on 37 ⁺⁰ –41 ⁺⁶ nädalat
Enneaegne vastsündinu	– vastsündinu, kelle gestatsioonivanus on väiksem kui 37 ⁺⁰ nädalat
Gestatsioonivanus	– raseduse kestus (loote vanus) alates viimase menstruatsiooni esimesest päevast. Väljendatakse gestatsiooninädalates (GN) ja päevades (nt 22 ⁺⁰ GN). Järgarvulise esituse korral mõeldakse siinses raportis täisgestatsiooninädalaid, näiteks 24. GN hõlmab vahemikku 24 ⁺⁰ –24 ⁺⁶ GN (ingl <i>gestational age</i>)
Neonataalperiood ehk vastsündinuperiood	– esimesed 4 elunädalat (0–28 elupäeva). Jaotatakse varaseks (0–7 päeva) ja hiliseks neonataalperioodiks (8–28 päeva)
Perinataalperiood	– aeg loote vanusest 22 gestatsiooninädalat (22 ⁺⁰ GN) kuni postnataalse elu 7. elupäeva lõpuni
Väga enneaegne vastsündinu	– vastsündinu, kelle gestatsioonivanus on väiksem kui 32 ⁺⁰ nädalat

Kokkuvõte

Euroopas sünnib 5–10% lastest enneaegsena, s.o enne 37⁺⁰ gestatsiooninädala (GN) täitumist. Enne 32⁺⁰ GNi täitumist ehk väga enneaegsena on Eestis viimase kümne aasta jooksul sündinud 1,1–1,3% lastest. Väga enneaegselt sündinud laste elulemus on drastiliselt kasvanud tänu sünnitusabi ja neonataalse intensiivravi arengule. Enneaegse sünniga võivad kaasneda tüsistused spetsiifiliste haigustena, millest võivad hilisemas elus kujuneda kroonilised tervise- ja arenguhäired ja/või puuded.

Vastsündinu intensiivravi, mis on suunatud tüsistuste riski vähendamisele ja püsivate arenguhäirete tekke vältimisele, on väga ressursimahukas. Neonataalse intensiivravi tulemuslikkust ehk kvaliteeti peegeldab lisaks elulemusele laste tervis kahe aasta vanuses, sest selles eaks on enamik arenguhäireid diagnoositavad, kuid ei ole veel oluliselt mõjutatud perekonna sotsiaal-majanduslikest teguritest.

Käesoleva raporti eesmärgiks oli väga enneaegsete vastsündinute ravi efektiivsuse seostamine tehtud kulutustega Eestis. Raporti tulemusena saavutatakse ülevaade enneaegsete vastsündinute ravitulemustest ja -kuludest Eestis ning võrreldakse ravitulemuste muutumist ajas. Laste tervisetulem ja ravikulud seostatakse perinataalperioodis raviga ja sünnijärgses perioodis ilmnenu tervisehäiretega.

Tõenduspõhiselt efektiivseteks meetoditeks väga enneaegsete laste elulemuse parandamisel ja tervisehäirete riski vähendamisel on sünnieelne glükokortikosteroidide ja antibiootikumide kasutamine, sünnijärgselt surfaktandi manustamine, mitteinvasiivne hingamistoetus ja rinnapiima (vajadusel doonorpiima) kasutamine.

Teaduskirjanduse analüüsi tulemusel selgus, et lisaks ülalnimetatud sekkumistele mõjutab väga enneaegsete vastsündinute tervisetulemit perinataalse abi ja vastsündinute intensiivravi korraldus. Väga enneaegsete ravi koondamine kõrgeima etapi ravivõimalustega ja piisava enneaegsete vastsündinute intensiivravi kogemusega perinataalkeskustesse, millega välditakse ka sünnijärgset varast transporti, vähendab laste suremust ja haigestumist.

Väga enneaegsete ravitulemuste ja ravikulude analüüsiks oli võimalik kasutada andmeid kõigi aastatel 2002–2003, 2007–2008 ja 2011–2012 Eestis sündinud väga enneaegsete laste perinataalse perioodi ja esmase haiglaravi kohta. Selles andmebaasis on laste kliinilised andmed alates sünnist kuni sünniga seotud esimese haiglaravi episoodi lõpuni. Aastal 2007 sündinud laste tulemusi võrreldi kontrollrühmaga, kuhu kuulus 153 ajalist last. Haiglates prospektiivselt kogutud terviseandmed seoti (anonüümselt) Eesti Haigekassa raviarvete ja retseptiravimite

andmebaasi andmetega, et hinnata isikupõhiselt haiglaravi ja ambulatoorse arstiabi kasutamist ning seostada ravikulud gestatsioonivanusega ja kaasuvate haigustega.

Uuringuperioodil suurenes oluliselt väga enneaegsete laste elulemus, sest suurem sünnijärgse haiglaravi käigus vähenes ligikaudu kolm korda. Elulemuse suurenemisega ei kaasnenud hilisemaid puudeid ennustavate varaste haiguste sagenemist. Kahe aasta vanuses oli kaks kolmandikku (60–64%) väga enneaegsetest lastest ajalisena sündinud eakaaslastele arengus järele jõudnud ja neil arenguhäireid ei olnud. Mõõdukas või raske arenguhäire esines väga enneaegsetel siiski neli korda sagedamini kui ajalistel kontrollrühma lastel.

Kuigi Eestis on enneaegsete sünnituste antenataalne käsitus muutunud aktiivsemaks ja väga enneaegsete vastsündinute neonataalravi on vähem invasiivne, ei ole see toonud kaasa esmase haiglaravi pikenemist väga enneaegsena sündinud lastel. Täiendava hospitaliseerimise vajadus on neil vähenenud esimesel, kuid mitte teisel eluaastal. Võrreldes ajaliselt sündinud lastega oli väga enneaegsete laste rehospitaalseerimise tõenäosus kaks korda suurem nii esimesel kui ka teisel eluaastal.

Kolme kohordi võrdluses ei ole toimunud suuri muutusi esmase sünnijärgse haiglaravi maksumuses ei haigustega ega haigusteta laste seas, kuigi trend on haiglaravi lühenemisele ja haigusteta laste osakaalu suurenemisele.

Kulu ühe väga enneaegse vastsündinu elu päästmiseks ei ole kümne aastaga kasvanud. Kuigi väga enneaegsete laste esimese ja teise eluaasta haiglaravi kulud on vähenenud, on oluliselt suurenenud ambulatoorse ravi kulud, seda taastusravi ja RS-viiruse profülaktika arvel.

Pärast sünnijärgset haiglaravi vähenevad väga enneaegsete laste ravikulud püsivalt ja on kuuendal eluaastal ainult kaks korda suuremad kui ajaliselt sündinud lastel.

Kahe esimese eluaasta perspektiivis on kulu väga enneaegselt sündinud lapse ühe kvaliteetse eluaasta saavutamiseks suurusjärgus 11 000 – 14 000 eurot, kusjuures haigustega laste puhul on kulu kolm korda suurem (18 000 – 23 000 eurot QALY kohta) kui haigusteta väga enneaegsetel lastel (5600–7500 eurot QALY kohta).

Perinataalabi ja väga enneaegsete vastsündinute intensiivravi kvaliteeti Eesti saab hinnata heaks ja väga enneaegsete vastsündinute elulemus on jõudnud arenenud meditsiiniabiga riikide tasemele. Laste varane haigestumine ja tervisehäirete esinemine esimestel eluaastatel on samas veidi suurem kui piirkondades, kus toimivad regionaalsed perinataalkeskused.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Enneaegseks loetakse lapsed, kes on sündinud varem kui 37⁺⁰ rasedusnädalat ja väga enneaegseks enne 32⁺⁰ rasedusnädalat sündinud. Eestis on kõigist sündidest 5,5–6,0% enneaegsed ja 1% väga enneaegsed. Enneaegsete ja väga enneaegsete laste elulemus on pidevalt suurenenud tänu aktiivsele ravile, mis omakorda suurendab tervishoiukulusid.

Raporti eesmärk on kirjeldada väga enneaegsete vastsündinute ravi efektiivsust, kulusid ja kulutõhusust ning seda mõjutavaid tegureid Eestis. Raportis esitatakse teaduskirjanduse põhjal ülevaade väga enneaegsete vastsündinute tervisetulemistest ning analüüsitakse Eesti andmetele tuginedes vastsündinute ravi efektiivsust ja kulusid.

Eesmärgist lähtuvalt on püstitatud järgmised uurimisküsimused:

1. Millised on väga enneaegsete laste peamised terviseriskid ja sagedasemad arenguhäired ning milline on nende laste elukvaliteet esimestel eluaastatel?
2. Millised on väga enneaegsete laste ravitulemused?
3. Milline on väga enneaegsete laste ravi kulutõhusus?
4. Millised organisatoorsed mudelid on enneaegsete ravis efektiivsemad ja kulutõhusamad?
5. Kui efektiivne on väga enneaegsete vastsündinute ravi Eestis, millised on seda mõjutavad tegurid ja kuidas see on ajas muutunud?
6. Milline on enneaegsete laste ravi ja hoolduse ressursikulu Eestis ja kuidas see on ajas muutunud?

Raporti tulemus on ülevaade enneaegsete vastsündinute ravi efektiivsusest ja kuludest Eestis ning ravitulemuste muutumisest ajas. Laste tervisetulem ja ressursivajadus seostatakse raviga perinataalperioodis ja sünnijärgses perioodis ilmnenud tervisehäiretega.

2. Metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment, HTA*) väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõendus põhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Raport põhineb teaduskirjanduse ülevaadetel ja Eesti andmete analüüsil. Teaduskirjanduse põhjal kirjeldatakse väga enneaegsete sündide esinemist ja haiguskoormust, laste tervisetulemeid ning võimalusi terviseprobleemide ennetamiseks ja raviks.

Andmed väga enneaegsete laste tervise ja ravi kohta Eestis

Tallinna Lastehaigla, Tartu Ülikooli (TÜ) Kliinikumi, Ida-Tallinna Keskhaigla ja Lääne-Tallinna Keskhaigla lastearstide koostöös on loodud rahvastikupõhisteks uuringuteks andmebaasid, mis sisaldavad andmeid kõikide Eestis aastatel 2002–2003, 2007–2008 ja 2011–2012 (1.05.2011–30.04.2012) sündinud väga enneaegsete laste perinataalse perioodi ja esmase haiglaravi kohta. Nendes andmebaasides on laste kliinilised andmed alates sünnist kuni sünniga seotud esimese haiglaravi episoodi lõpuni. Aastal 2007 sündinud lastele oli moodustatud kontrollrühm 153 ajaliselt sündinud lapsest ($\geq 37^{+0}$ GN), kes ei vajanud esimesel elunädalal ravi ja kes olid väga enneaegsetega sobitatud soo, rahvuse ja elukoha alusel. Neonataalsete haiguste definitsioonid on kirjeldatud artiklis [82].

Aastatel 2007 ja 2011–2012 sündinud lapsed olid kahe aasta vanuses kutsutud järelkontrolli Tallinna Lastehaiglasse ja TÜ Kliinikumi lastekliinikusse, kus hinnati laste somaatilist, neurosensorset ja arengulist tulemit. Andmekogumise metoodikat on detailselt kirjeldatud Liis Toome doktoriväitekirjas [4].

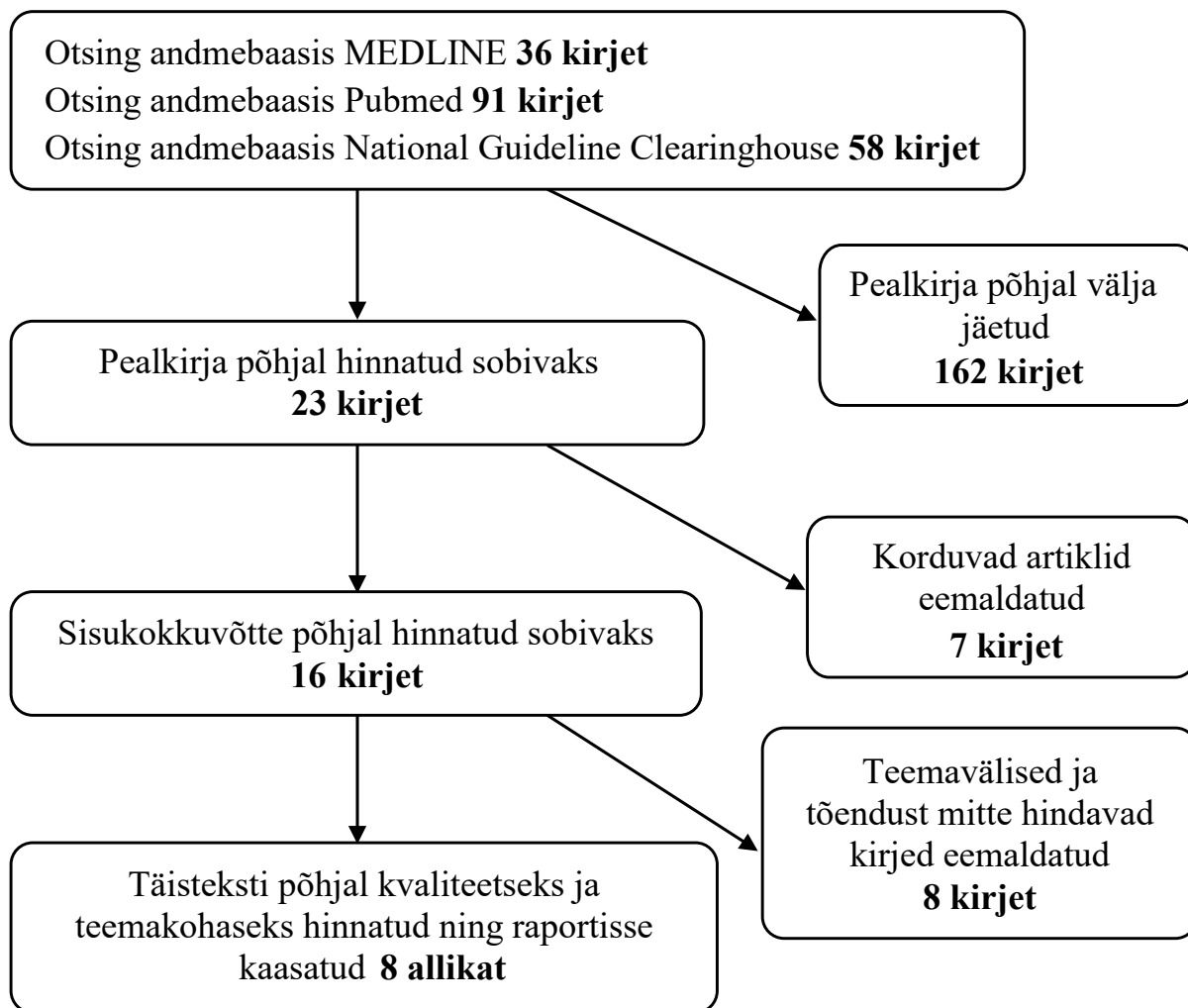
2015. aasta juulis esitati andmepäring Eesti Haigekassale kõigi ülalnimetatud uuringutes osalenud vastsündinute kohta. Haigekassa raviarvete ja retseptide andmebaasidest tehti väljavõtted nende laste kõigi raviarvete ja soodusravimite kohta alates sünnist kuni kuupäevani 31.12.2014. Andmed edastati TÜ tervishoiu instituudile anonüümsena. Andmed laste surmakuupäevade ja Eestist lahkumise kohta kontrolliti rahvastikuregistrist.

Uurimistöõ eri etapid olid heaks kiidetud Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee poolt ja isikuandmete töötlemine oli registreeritud Andmekaitse Inspektsioonis.

Kirjanduse otsing enneaegse vastsündinu käsitlevate kirjeldavate ravijuhendite leidmiseks

Teaduskirjanduse otsingud enneaegsete vastsündinute ravi käsitlevate ravijuhendite kohta tehti 2015. aasta detsembris. Otsingud tehti järgnevas andmebaasides: MEDLINE, Pubmed ja ravijuhendite andmebaasis National Guideline Clearinghouse. Vajadusel tehti lisaotsingud raviviiside efektiivsuse kohta.

Otsingul kasutati enneaegsust kirjeldavaid märksõnu nagu „*preterm/premature infant/neonate*“ ning nende variatsioone, mida kombineeriti märksõnaga „*guideline*“ ning selle variantidega, nagu „*clinical guideline*“, „*practical guideline*“. Andmebaasides MEDLINE ja Pubmed piirati otsingut pealkirja väljaga, kõigis andmebaasides piirati otsingut viimase 10 aasta ja inglise keelega. Raportisse kaasatud ravijuhendite valik on esitatud joonisel 1.

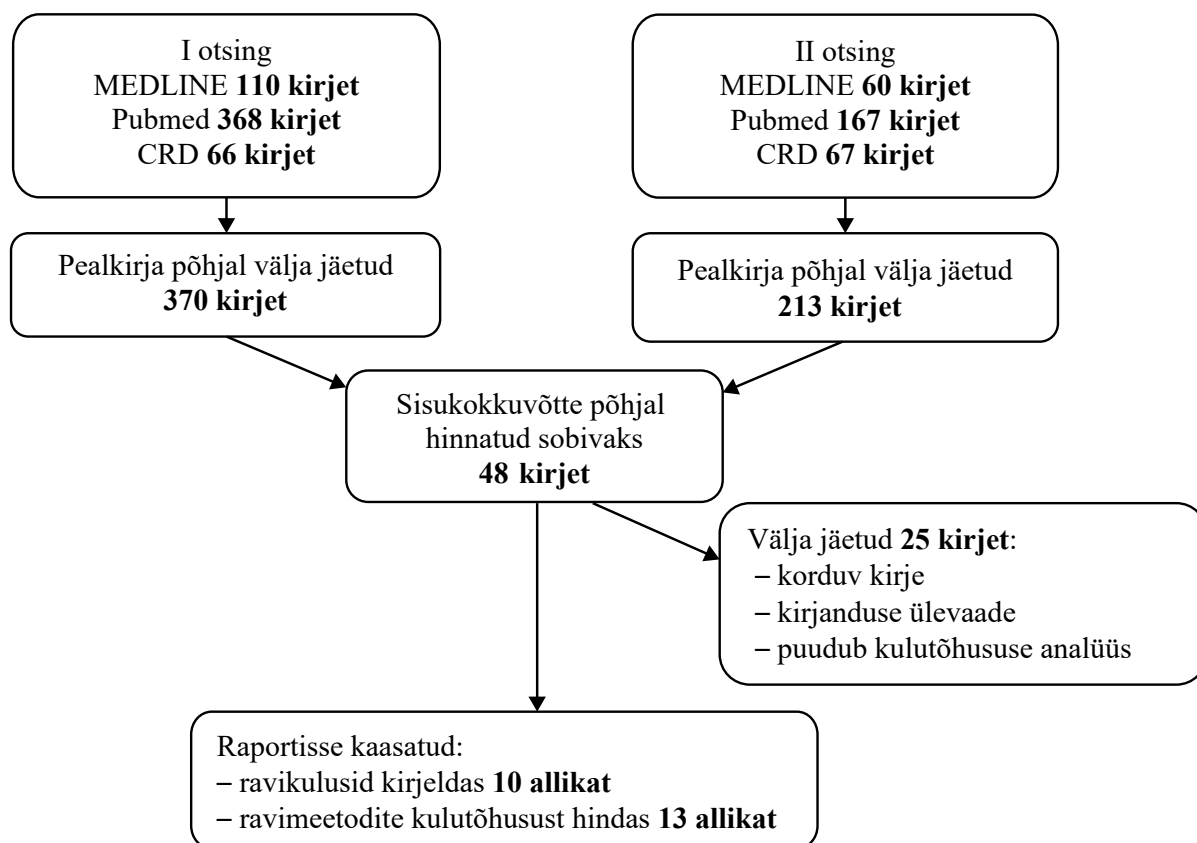


Joonis 1. Enneaegsete vastsündinute ravi käsitlevate ravijuhendite valik

Kirjanduse otsing kulutõhususe artiklite leidmiseks

Esmane kirjanduse otsing enneaegsete vastsündinute ravi majanduslikku koormust ja ravimeetodite kuluefektiivsust hõlmavate uuringute kohta tehti 2014. aasta novembris. Esmase otsingu eesmärgiks oli kaardistada ravimeetodid, mille kulutõhusust on hinnatud. Otsingud tehti andmebaasides MEDLINE ja Pubmed. Lisaks otsiti sobivaid kulutõhususe raporteid Suurbritannia riikliku tervishoiuteenistuse NHSi Centre for Reviews and Disseminations (CRD) raportite andmebaasides (NHS EED, HTA). Otsingutel kasutati enneaegsust kirjeldavaid termineid nagu „*preterm/premature infant/neonate*“ ning nende variatsioone, mida kombineeriti kulutõhusust kirjeldavate märksõnadega nagu „*cost effectiveness*“ ja „*cost benefit*“.

Edasi kitsendati otsingukriteeriume vastavalt ravijuhendites käsitletud teemadele. Teistkordne otsing tehti 2015. aasta veebruaris. Lisaks eelpoolmainitud terminitele kasutati ravistrateegiaid iseloomustavaid märksõnu ja fraase nagu nt „*tertiary care*“, „*antibiotics*“, „*tocolysis*“, „*antenatal corticosteroids*“, „*surfactant*“, „*CPAP*“, „*retinopathy*“, „*breast milk*“ ning nende variatsioone. Raportisse kaasatud artiklite valik on esitatud joonisel 2.



Joonis 2. Enneaegsete vastsündinute ravikulused ja kulutõhusust käsitlevate uuringute valik

3. Enneaegsete sündide riskid ja levimus

WHO (ingl World Health Organization) definitsiooni järgi loetakse enneaegselt sündinuks laps, kes sünnib elusalt enne 37⁺⁰ rasedusnädalat [1]. Gestatsioonivanuse järgi jaotatakse enneaegne sünn erakordselt enneaegseks (ingl *extremely preterm*), kui sünn toimub enne 28⁺⁰ gestatsiooninädalat (GN), väga enneaegseks (ingl *very preterm*), kui sünn toimub 28⁺⁰ kuni 31⁺⁶ GNil; ja mõõdukalt või hilisenneaegseks (ingl *moderate to late preterm*), kui sünn toimub 32⁺⁰ kuni 36⁺⁶ GNil (vt tabel 1).

Tabel 1. Sünni kategoriseerimine vastavalt gestatsioonivanusele [1]

Enneaegne sünn (< 37 GN)		Ajaline sünn	Üle kantud
Erakordselt enneaegne sünn	Väga enneaegne sünn	Mõõdukalt või hilisenneaegne sünn	
< 28 ⁺⁰ GN	28 ⁺⁰ –31 ⁺⁶ GN	32 ⁺⁰ –36 ⁺⁶ GN	37 ⁺⁰ –41 ⁺⁶ GN ≥ 42 ⁺⁰ GN

Enneaegsuse kirjeldamiseks kasutatakse sageli ka sünnikaalu. WHO järgi on väike sünnikaal (ingl *low birth weight*) < 2500 g [2]. Väga väikseks sünnikaaluks (ingl *very low birth weight*) loetakse < 1500 g ja erakordselt väikseks sünnikaaluks (ingl *extremely low birth weight*) on < 1000 g. Sarnast kategoriseerimist kasutab ka Eesti Perinatoloogia Seltsi eestvedamisel koostatud „Riskivastsündinute jälgimise juhend lapse esimesel ja teisel eluaastal“ [3].

Käesolevas raportis käsitletakse väga enneaegsete vastsündinutena lapsi, kes on sündinud enne 32⁺⁰ rasedusnädalat [4].

3.1. Enneaegse sünni riskid ja põhjused

Sünnitusabi seisukohalt jaotatakse enneaegse sünni põhjused kolme kategooriasse: 1) ema või loote ohtlik tervise seisund, mille korral sünnitus kutsutakse enneaegselt esile või teostatakse keisrilõige; 2) spontaanne enneaegne sünnitus (loote veepõis terve); 3) enneaegne lootevee puhkemine (nii vaginaalse sünnituse kui ka keisrilõike puhul) [5].

Enneaegset sündi võib käsitleda ka kui sündroomi, millel on mitmeid põhjuseid (vt tabel 2). Enneaegse sünniga seostatakse mitmeid raseduse kulgu mõjutavaid tegureid: ema vanus, rass ja toitumus, eelnevate raseduste arv ja kulgu, psühholoogilised ja käitumuslikud tegurid, emaka ja emakakaela iseärasused, mitmikrasedus,

bioloogilised ja geneetilised markerid [5, 6]. Emakasisesed infektsioonid on seotud 25–40% enneaegsete sünnitustega ja infektsioonide risk on väiksema gestatsiooni vanuse korral suurem [5].

Tabel 2. Enneaegse sünnituse põhjused [7]

Põhjused	Näited	Mõjutajad	Gestatsiooniaeg, mil peamiselt esineb
Infektsioon või põletik	kas emakasisene, kuseteede või süsteemne infektsioon	proinflammatoorsete tsütokiinide/ prostaglandiinide kaskaad; trombiini maatriksi metalloproteinaasid	varane enneaegne sünd (24–32 GN)
Detsiidua verejooks	trombofiilia; platsenta rebend; autoantikehade sündroomid	trombiini maatriksi metalloproteinaasid	varane või hiline enneaegne sünd
Ema ja/või loote hüpotalaamo-hüpofüsaar-adrenaalne aktivatsioon	stress	platsenta kortikotropiini vabastav hormoon; östrogeenid; immunomodulatsioon	hiline enneaegne sünd (32–36 GN)
Emaka liigvenitus	mitmikrasedus; polühüdramnion	konneksiinide ekspressioon; prostaglandiinid; oksütotsiin	hiline enneaegne sünd
Emakakaelaga seotud põhjused	emakakaela puudulikkus	kaasasündinud väärarend; emakakaela kirurgiline ravi; trauma; infektsioon	väga varane või varane enneaegne sünd (< 32 GN)

Enneaegse sünnituse risk on suurem naistel vanuses alla 20 ja üle 35 eluaasta. Enneaegse sünnituse riski suurendab ema madal kehamassiindeks ning madal raua, folaadi või tsingi kontsentratsioon vereseerumis.

Enneaegsetest sünnitustest 15–20% on tingitud mitmikrasedusest, 60% kaksikutest sünnib enneaegsena [5]. Eelnevate raseduste ajal enneaegselt sünnitanud naistel on 15–50% suurem risk enneaegseks sünnituseks, mida mõjutab omakorda eelnevate sünnituste arv [5, 6].

Eestis aastatel 1992–2010 toimunud enneaegseid sünde ja nende seoseid laste vanemate sotsiaal-demograafilise taustaga käsitlev uuring [8] leidis täiendavalt, et enneaegse sünnituse šanss on suurem ema ja isa ebasoodsa sotsiaal-majandusliku staatuse (madal haridus, mittetöötamine) ja ema suitsetamise korral.

3.2. Enneaegsete sündide levimus ja enneaegsete laste suremus

Enneaegsete sündide määr näitab terves maailmas kasvavat trendi: 2005. aastal oli hinnanguliselt kokku 12,9 miljonit enneaegset sündi, mis moodustas 9,6% kõigist sündidest [9], 2010. aastal oli enneaegsete sündide (14,9 miljonit) osakaal 11,1% [10]. Enneaegsete sündide määr on kõrgem arengumaades ja ligikaudu 85% enneaegsetest lastest sünnib Aasias ja Aafrikas [10]. Euroopas oli enneaegsete sündide määr 2010. aastal 5–10% (vt tabel 3).

Tabel 3. Enneaegsete sündide osakaal 19 Euroopa riigis [11, 12] ja Eestis. Eesti andmed põhinevad Tervise Arengu Instituudi statistikal

Riik	Sündide koguarv 2008	Enneaegsete osakaal elussündidest %				
		1996	2000	2004	2008	2010
Austria	77 720	9,1	10,0	11,4	11,1	8,4
Belgia: Flandria	69 187	7,0	7,8	8,1	8,0	7,9
Tšehhi	119 445		5,4	7,7	8,3	8,0
Eesti	16 031	5,6	5,7	5,6	5,6	5,3
Soome	59 486	5,8	6,1	5,6	5,5	5,7
Prantsusmaa ¹	14 696	5,4	6,2	6,3	6,6	6,6
Iirimaa	75 246		5,4	5,5	5,9	5,7
Leedu	31 287	5,3	5,3	5,3	5,9	5,4
Malta ²	4152		6,0	7,2	6,7	7,2
Holland	175 160	7,8	7,7	7,4	7,4	7,5
Norra	60 744	6,4	6,8	7,1	6,7	6,3
Poola	414 480	6,8	6,3	6,8	6,6	6,6
Portugal	103 597	7,0	5,9	6,8	9,0	7,6
Slovakkia	53 624	5,1	5,4	6,3	6,8	7,1
Sloveenia	21 816	6,0	6,8	7,0	7,4	7,2
Hispaania	417 094	7,1	7,7	8,0	8,2	8,0
Rootsi ²	108 865	6,1	6,4	6,3	5,9	5,9

¹Prantsusmaa andmed tulevad üleriigiliselt esinduslikust valimist ja pärinevad aastatest 1995, 1998, 2003, 2010

²2008. aasta asemel on 2009. aasta andmed

Enneaegsete sündide määr kasvab peamiselt hilisenneaegsena sündinute (34^{+0} – 36^{+0} GN) arvel, kes moodustasid 2009. aastal maailmas 75% enneaegselt sündinutest [13, 14]. Väga enneaegsed sünnid (enne 32^{+0} GN) moodustavad Euroopas elussündidest umbes 1% [12].

Eestis oli enneaegsete sündide määr kõrgeim 1992. aastal (6,6% sündidest) ja madalaim 2010. aastal (5,3%). Aastatel 1992–2013 oli Eestis väga enneaegseid sünde 1,1–1,3% kõigist sündidest [15].

Enneaegselt sündinud ja väikse sünnikaaluga vastsündinud moodustavad valdava osa neonataalsetest surmadest Euroopas [12] ja USAs [16]. Vastsündinute suuremus on negatiivses korrelatsioonis gestatsioonivanusega [12, 13, 16, 17].

Arenenud maades oli 1990. aastateks enneaegselt sündinud laste elulemus drastiliselt kasvanud, mille põhjuseks oli kaasaegse vastsündinute intensiivravi meetodite kasutuselevõtt ja areng [18]. Hilisenneaegsete (34^{+0} – 36^{+0} GN) vastsündinute peamiseks surmapõhjusteks varases neonataalses perioodis (0–6 päeva) on kaasasündinud väärendid, üsasisene hüpoksia ja asfüksia sünnituse ajal [19].

Suurbritannias läbi viidud uuring [18] näitas, et oluliselt on vähenenud väga enneaegsete vastsündinute suuremus respiratoorsetesse tüsistustesse nii 24^{+0} – 27^{+6} GNil sündinute kui ka 28^{+0} – 31^{+6} GNil sündinud laste seas, samas on suurenenud suuremus infektsioonidesse ja nekrotiseeriva enterokoliidi tõttu.

Itaalias tehtud uuringus [20] selgus, et väga enneaegsetel (22^{+0} – 31^{+6} GN) lastel ($n = 2974$) varieerusid surma põhjused olenevalt postnataalsest vanusest. Esimesel nädalal pärast sündi oli suuremus suurim respiratoorsetel ja tserebraalsetel põhjustel. Alates teisest elunädalast kuni teise elukuuni olid surmapõhjusteks infektsioonid ja seedetrakti haigused.

3.3. Enneaegsete laste terviseprobleemid

Hilisenneaegsete vastsündinute (34^{+0} – 36^{+6} GN) peamised terviseprobleemid on kehatemperatuuri ebastabiilsus, hüpoglükeemia, respiratoorne distress ja ikterus [21]. Väga enneaegsetel ($< 32^{+0}$ GN) ja väga väikese sünnikaaluga vastsündinutel (< 1500 g) esineb terviseprobleeme sagedamini ja need on oluliselt tõsisemad. Terviseprobleeme võib tinglikult jagada akuutseteks terviseriskideks, kroonilisteks haigusseisunditeks ja neuroloogilisteks häireteks [22–24].

Vahetult sünnijärgses perioodis ohustavad väga enneaegse vastsündinu elu ja tervist respiratoorse distressi sündroom (RDS, ingl *respiratory distress syndrome*), intraventrikulaarne hemorraagia (IVH, ingl *intraventricular haemorrhage*), tsüstiline periventrikulaarne leukomalaatsia (PVL, ingl *periventricular leukomalacia*), sepsis ja nekrotiseeriv enterokoliit (NEK, ingl *necrotizing enterocolitis*), mille esinemise tõenäosus on suurem väiksema gestatsioonivanusega lastel [22–24]. Sagedasemateks kroonilisteks haigusseisunditeks on bronhopulmonaarne düsplaasia (BPD, ingl *bronchopulmonary dysplasia*), enneaegsete retinopaatia (ROP, ingl *retinopathy of prematurity*) ja kasvupeetus. Pikemaks perioodiks või terveks eluks võivad püsima jääda neuroloogilised häired tserebraalparalüüsina (CP, ingl *cerebral palsy*), motoorsed häired, sensoorsed häired ning kognitiivsete võimete puudulik areng.

RDS on enneaegsete hingamishäire kopsude puuduliku arengu foonil, mida põhjustab surfaktandi produktsiooni puudulikkus ja kopsude ebaküpsus. Surfaktandi puudumisel ei püsi alveoolid avatuna ja ei toimu nende spontaanset ventilatsiooni. Surfaktandi kontsentratsioon tõuseb loote kopsudes hüppeliselt pärast 32. rasedusnädalat. Mehhaaniline ventilatsioon on üks tegur, mis põhjustab ebaküpses kopsudes tekkivaid kahjustusi. Kuigi pärast antenaalsete steroidide kasutuselevõttu on RDSi esinemine ja raskus vähenenud, on hingamispuudulikkus jäänud üheks peamiseks suremuse ja haigestumise põhjuseks.

IVH ehk ajuvatsakestesise verejooks on enneaegse sünni järel harva tekkiv tüsistus. Ajuveresoonte haprus koos verevarustuse ebastabiilsusega võib viia veresoonte purunemise ja aju külgvatsakeste sisese verevalanduse tekkeni, mille raske vormi tagajärjel võib kujuneda vesipäisus või ümbritseva piirkonna verevarustuse häire venoosse insuldina.

PVL ehk ajuvatsakeste ümber paikneva valgeaine koldelise kahjustuse tagajärjel võib areneda tserebraalparalüüs või epilepsia.

NEK on väga enneaegsetel vastsündinutel esimestel elunädalatel kujuneda võiv soolepõletik, mille raske vormi tagajärjel sool kärhub ja perforerub ning laps vajab kirurgilist ravi.

BPD ehk enneaegsete krooniline kopsuhaigus on üks enneaegse sünniga kaasnevatest tervisekahjustustest, mille riskiteguriteks kopsude ebaküpsuse kõrval on respiraator- ja hapnikravist tingitud volu- ja barotrauma ning hüperoksia. Mõõduka ja raske BPD kriteeriumiks on hingamistoetuse ja/või lisahapniku vajadus lapsel PMV (postmenstruaalvanuses) 36 nädalat.

ROP ehk retinopaatia on enneaegse lapse silma võrkkesta ebaküpsete veresoonte ebanormaalse kasvu tagajärjel kujuneda võiv nägemiskahjustus, mille riskiteguriteks on lisaks erakordselt väikesele gestatsioonivanusele ka lapse ebapiisav toitmine ja hapnikravi.

CP on perinataalperioodis saadud ajukahjustusest tingitud motoorse ja/või vaimse arengu mahajäämus. Enamikul juhtudel on tegemist spastilist tüüpi CPga, mida iseloomustavad suurenenud lihastoonus ja tahtliku motoorika piiratus, mis soodustavad kontraktuuride teket. Võrreldes ajaliselt sündinud lastega esineb väga enneaegsetel CP kuni 50 korda enam.

Enneaegsena sündinud lastel esineb rohkem kuulmis- ja nägemispuuet, mille esinemise tõenäosus sõltub gestatsioonivanusest: rasket nägemiskahjustust esineb 9–12%-l 25⁺⁰–26⁺⁶ GNil sündinutest, kuid vaid 1–2%-l 29⁺⁰–30⁺⁶ GNi sündinutest [23–24]. 21–35%-l väga enneaegsetest lastest esineb hilisemas elus neuroloogilisi puudeid või häireid [17].

Euroopa 10 piirkonda käsitlevas uuringus [25] oli BPD levimusmäär haiglaravilt koju suundunud väga enneaegsete laste seas vahemikus 11–22%, IVH esines 3–17% juhtudest.

3.4. Enneaegsete tervis ja elukvaliteet lapse- ja täiskasvanueas

Enneaegne sünn suurendab krooniliste haiguste ja puuete riski [26, 27]. Hollandis erakordselt enneaegselt sündinud lastega läbi viidud uuring näitas, et 2-aastaselt ei olnud ühtegi puuet 66%-l 24. GNil sündinutest, 64%-l 25. GNil sündinutest ning 75%-l 26. GNil sündinutest. Mõõdukaid kuni raskeid puudeid esines 17%-l 25. GNil ning 9%-l 26. GNil sündinutest [28].

Soomes läbi viidud uuring [29] võrdles aastatel 2000–2003 sündinud väga väikese sünnikaaluga (sünnikaal ≤ 1500 g ja/või sünn $< 32^{+0}$ GN, $n = 588$) tervisega seotud elukvaliteeti 5-aastaseks saamisel ajaliselt sündinud laste elukvaliteediga ($n = 176$). Väga väikese sünnikaaluga sündinute QALYde mediaan oli 4,6 (keskmise 3,6), ajaliselt sündinud kontrollrühma QALYde mediaan oli 4,8 (keskmise 4,9). Kahe rühma vahelised erinevused QALY mediaanis ja keskmises olid statistiliselt olulised ($p < 0,0001$).

Norras läbi viidud uuringus [30] hinnati enneaegsete laste elukvaliteeti 10 aasta vanuses. Väga enneaegselt sündinutel esines õpiraskusi ja/või tähelepanuprobleeme 71%-l, ajalistel lastel 20%-l (OR 7,0; 95% CI 2,2–27,6). Akadeemiliste saavutuste poolest jäi klassi keskmisest allapoole 38% enneaegsetest ja 3% ajalistest lastest ning 56% enneaegsetest ja 20% ajalistest lastest sai koolis akadeemilist ja/või psühholoogilist tuge (OR 8,5; 95% CI 2,2–51,5).

Elukvaliteeti täiskasvanueas (keskmine vanus 23 aastat) hinnati Saksamaal läbi viidud uuringus [31], mis ei leidnud olulisi erinevusi väga enneaegsete laste (n = 52; sünnikaal < 1250 g) ja ajaliselt sündinud laste (n = 75) vahel. Väga enneaegselt sündinud lastel on täiskasvanueas rohkem probleeme respiratoorse tervisega ja nende seas on täheldatud astma sagedamat esinemist [32]. Noores täiskasvanueas on väga enneaegsena ja ajaliselt sündinute vahel füüsilises talituses erinevusi, kuid nende subjektiivne elukvaliteet on üsna sarnane [33, 34].

4. Enneaegsete sündide käsitus ja ravi

Käesolevas peatükis esitatakse põgus ülevaade kaasaegsetest ravijuhenditest ning juhendites soovitatud ravimeetodite ja -strateegiade efektiivsust tõendatavatest teadusuuringutest.

Eraldi tähelepanu on siin peatükis pööratud ravi korraldusele, sest tegemist on valdkonnaga, kus elulemus ja terviseriskidega toimetulek sõltuvad olulisel määral ajategurist ning tervishoiutöötajate pädevusest ja töökorraldusest.

4.1. Enneaegsete vastsündinute ravijuhendid

Mitmed riigid ja rahvusvahelised organisatsioonid on ravikvaliteedi ühtlustamiseks ja parendamiseks koostanud enneaegsete laste ravisoovitusi käsitlevaid ravijuhendeid, mille fookus on enamasti ühel konkreetsetel sündroomil või ravimeetodil. 2016. aasta septembriks oli Eestis juhendi koostamise protsess lõppenud ja juhend oli saadetud erialaseltsidega kooskõlastamisele.

Siinsesse ülevaatesse kaasati kokku 8 enneaegsete vastsündinute ravijuhendit, mis käsitlesid RDSi ravi [35], surfaktantasendusravi [36], antenataalsete kortikosteroidide kasutamist [37], ROP-skriiningut ja ravi [38], NEKi ennetust ja käsitlust ning probiootikumide kasutamist [39–42].

Rasedad, kellel on enneaegse sünnituse oht, soovitatakse võtta jälgimisele keskustesse, millel on enneaegsete vastsündinute RDSi käsitlemise kogemus [35]. Et oleks võimalik üsasisene üleviimine kõrgema etapi perinataalkeskusesse ja jätkata antenataalsete kortikosteroidide manustamist, soovitatakse kasutada lühiajaliselt tokolüütilisi ravimeid. Rasedatele, kel tekib enneaegne sünnituseelne loote veekoti rebend, tuleb manustada antibiootikume [35]. Surfaktantravi kasutamine eeldab koolitatud personali ning intubatsiooniks ja elustamiseks vajalikke vahendeid [36]. Surfaktantravi tuleb rakendada surfaktandi puuduse kahtluse ja neonataalse RDSi korral. Eelistada tuleks naturaalseid surfaktandi preparaate [35, 36].

Ühekordne doos antenataalseid glükokortikosteroidide tuleks manustada raseduse 24⁺⁰–34⁺⁶ GNil naistele, kellel on enneaegse sünnituse risk, ja neid võiks kaaluda raseduse kestusel 23⁺⁰–23⁺⁶ GN. Antenataalsed steroidid vähendavad neonataalset suremust, RDSi ja IVH riski ja on emale ohutud. Antenataalsed glükokortikosteroidid on kõige efektiivsemad, kui sünnitus toimub 24 tundi kuni 7 päeva pärast teise doosi manustamist [37].

Teine prenataalne kortikosteroidide ravikuur võib olla vajalik, kui esimesest on möödunud rohkem kui 2–3 nädalat ja uus, sünnitusabist lähtuv vajadus tekib enne 32. GNi [35]. Ühekordne doos kortikosteroidide on soovitatav kasutada naistel, kellele teostatakse elektiiivne (ema või loote seisundi tõttu enne sünnitustegevuse tekkimist) keisrilõige enne ajalist sünnitust [35, 37].

Kõigil lastel, kellel on risk RDSi tekkeks, s.o vastsündinutel < 30 GNi, ja kes ei vaja invasiivset hingamistoetust, tuleks alustada sünnijärgset ravi CPAPiga, kuni nende kliinilist seisundit saab hinnata. Mitteinvasiivne CPAP-ravi koos surfaktandi varase manustamisega (näidustustel) on optimaalne RDSi käsitus. Invasiivset hingamistoetust tuleks kasutada juhtudel, kui teised hingamistoetuse meetodid on ebapiisavad, ja kopsude kahjustuste vältimiseks peaks hingamistoetuse kestus olema minimaalne [35].

Avatud arterioosjuha medikamentoosel sulgemisel on indometatsiin ja ibuprofeen näidanud sarnast efektiivsust. Kuigi ibuprofeeni kohta on vähem tõendusmaterjali NEKi ravil [35], soovitatakse avatud arterioosjuha sulgemisel eelistada ibuprofeeni [42].

Kõiki enneaegseid vastsündinuid vanuses < 31⁺⁰ GNi ja/või sünnikaaluga < 1251 g tuleb skriinida ROPi suhtes. Enneaegsete retinopaatia esmavaliku ravi on laserteraapia [38].

Enneaegsete vastsündinute toitmisel soovitatakse eelistada rinnapiima piimasegudele [39]. Vastsündinuid tuleks toita ema enda rinnapiimaga, et vähendada NEKi tekke riski ning doonorpiima tuleks eelistada piimasegule siis, kui ema enda piim ei ole kättesaadav [42].

Olemasolev tõendusmaterjal on seni ebapiisav, et kinnitada ühe konkreetse probiootikumi kasutamise kasutegurit, kuid erinevate uuringute [43–45] põhjal soovitatakse juhendites [40, 41] kasutada *Bifidobacterium*'i ja *Lactobacillus*'e kombinatsiooni.

4.2. Organisatsiooniliste lahenduste mõju enneaegsete ravitulemustele

Kaasaegne neonataalne intensiivravi on ressursimahukas ja põhineb interdistsiplinaarsel koostööl. See on võimalik vaid keskustes, kus on olemas selleks pädev personal ja tehnoloogilised tingimused nii ähvardava enneaegse sünnituse edasilükkamiseks, sünnituste vastuvõtuks kui ka enneaegsete vastsündinute

asjatundlikuks raviks. Ideaalses olukorras asuvad vastsündinute intensiivravi palatid samas raviasutuses sünnitusosakonna vahetus läheduses ja personalil on piisavad kogemused (väga) enneaegsete vastsündinute ravis.

Kuna vastsündinutest vajab intensiivravi ainult paar protsenti, pole sellisel tasemel neonataalse võimekuse arendamine vajalik ega võimalik igas sünnitusmajas. Kui sünnitusmajas vastavaid tingimusi ei ole, on (väga) enneaegsete elu päästmiseks vaja nad kiiresti transportida neonataalse intensiivravi osakonda. Seetõttu on oluline leida lahendusi, mis tooks riskirühma rasedad õigeaegselt perinataalmeditsiini vaatevälja, et enneaegsed sünnid toimuks raviasutustes, kus on pädevus nii enneaegsete sündide kui ka vastsündinutega tegelemiseks.

Organisatsioonilisi lahendusi, mis koondavad riskirühma sünnitajad keskustesse, kus on tingimused (väga) enneaegsete vastsündinute raviks, nimetatakse kas regionaliseerimiseks või tsentraliseerimiseks. Käesolevas alapeatükis esitatakse ülevaade teadusuuringutest, mis käsitlevad regionaliseerimise või tsentraliseerimise mõju enneaegsete vastsündinute ravitulemustele. Otsingud tehti andmebaasis MEDLINE ja siinkohal esitatakse 10 uuringu tulemused arenenud maadest, mille metoodika on sobiv vastamaks uurimisküsimusele nr 6.

Süsteemiline ülevaade kaheksast uuringust [46] hindas perinataalse abi regionaliseerimise mõju väga enneaegsete vastsündinute elulemusele ja tervisetulemile. Uuringud olid läbi viidud USAs, Kanadas ja Prantsusmaal. Regionaliseerimine tõi kaasa olulise vähenemise neonataalses suremuses kolme uuringu järgi. Kahest uuringust ilmnis vähenemistendents, kuid selle olulisust ei olnud hinnatud. Pärast regionaliseerimist esines oluliselt vähem madalat 5. minuti Apgari hinnet ning vähenes oluliselt IVH esinemine.

Meta-analüüsis [47], mis uuris seost sünnitushaigla etapi ning neonataalse suremuse vahel, ilmnis, et väga väikese sünnikaaluga (OR 1,62; 95% CI 1,44–1,83) ja väga enneaegsetel vastsündinutel (OR 1,55; 95% CI, 1,21–1,98) on suurem šans surra, kui sünd ei toimu III ehk kõrgema etapi haiglas.

Soome uuringutes [48, 49] võrreldi väga enneaegsete (<32⁺⁰ GNi või sünnikaal ≤ 1500 g) vastsündinute suremust esimesel eluaastal olenevalt sellest, kas nad sündisid II või III etapi haiglas. Selgus, et 22.–28. GNi lastel oli nii üldine suremus (OR 4,7; 95% CI 3,0–7,5) kui ka suremus elusalt sündinute seas oluliselt suurem (OR 3,3; 95% CI 1,8–6,1), kui sünd toimus II etapi haiglas.

Suurbritannias populatsioonipõhisel valimil ($n = 2460$) teostatud analüüs [50] näitas, et nii antenataalne suremus ($p < 0,0001$) kui sünnitustoas aset leidev suremus ($p < 0,001$) olid III etapi vastsündinute intensiivravi osakonnaga haiglas oluliselt väiksemad kui II ja I etapi haiglates. Seos püsis ka pärast kohandamist gestatsioonivanusele ja sünnikaalule (OR 0,73; 95% CI 0,59–0,90). Lapsed, kelle ema ei transporditud antenataalselt III etapi haiglasse, oli suurem šans surra (OR 1,44; 95% CI 1,09–1,90). Lastel, kes sündisid III etapi haiglas, oli suurem tõenäosus elulemiseks ilma negatiivse tervisetulemita (OR 1,92; 95% CI 1,02–3,60) kui lastel, kes viidi üle kõrgema etapi haiglasse pärast sündi.

Norra sünniregistri andmetel teostatud uuringu [51] põhjal selgus, et suremus neonataalses perioodis ja imikueas oli Norra kõrgema ja madalama etapi haiglates samal tasemel, sest valdav enamus riskirasedustest tuvastati varakult ja sellised patsiendid suunati kõrgema etapi haiglasse.

USAs läbi viidud retrospektiivne populatsioonipõhine kohortuuring [52] analüüsis enneaegsete vastsündinute (23.–37. GN) elulemust ja tervisetulemeid Pennsylvanias, Californias ja Missouris vastavalt vastsündinute intensiivravi osakonna astmele. Vastsündinutel, kes sündisid kõrgema etapi haiglas, oli oluliselt väiksem haiglasuremus ja BPD esinemissagedus. Seevastu oli infektsioonide esinemissagedus kõrgema etapi haiglates suurem kui madalama etapi haiglates.

NEOPAIN (*Neurologic Outcomes and Pre-emptive Analgesia In Neonates*) uuringus [53] selgus, et enneaegsetel vastsündinutel (23.–32. GN), kes sündisid väljaspool III etapi haiglat ning transporditi III etapi haiglasse pärast sündi, oli suurem šans raske IVH kujunemiseks (OR 2,2; 95% CI 1,3–3,7).

Rahvastikupõhise kohordi jälgimisel [54] leiti, et regionaliseerimine vähendab BPD esinemist väga väikese sünnikaaluga enneaegsete seas. Ilmnes, et II etapi haiglas sündinutel oli BPD esinemise šans suurem (OR 1,23; 95% CI 1,02–1,49) kui kõrgema etapi vastsündinute intensiivravi osakonnaga haiglas sündinutel.

Iisraeli uuringus [55] olid väga väikese sünnikaaluga enneaegsete laste tervisetulemid kõrgema ja madalama etapi haiglas sarnased, kui enne transporti kõrgema etapi haiglasse oli rakendatud adekvaatset perinataalset ravi, sealhulgas kortikosteroidide ja surfaktandi manustamist.

Kokkuvõttes näitavad uuringud, et väga enneaegsete sündide regionaliseerimine ja tsentraliseerimine haiglatesse, kus on kõrgema etapi vastsündinute intensiivravi kogemus ja võimalused, parandab vastsündinute elulemust ja suurendab tõenäosust haigusteta eluks.

4.3. Kokkuvõtte enneaegsuse ravimeetodite efektiivsuse uuringutest

Enneaegse sünnituse käsitlemine ja enneaegselt sündinud laste ravi vajab mitmekülgset lähenemist. Ülevaade kasutusel olevate ravimeetodite efektiivsusest koos vastavate teadusuuringute lühikokkuvõtetega on esitatud Lisas 2. Tõenduspõhisteks meetoditeks ja ravistrateegiateks enneaegse sünnituse käsitlemisel ja enneaegselt sündinud laste ravis on:

- õigeaegne rasedate sünnieelne transport pädevuskeskustesse, kus on enneaegsete vastsündinute intensiivravi suur kogemus ja piisav patsientide arv, mis vähendab nii suremust kui ka sünnijärgsete tervisekahjustuste teket;
- ähvardava enneaegse sünnituse edasilükkamiseks tokolüütiliste ravimite ja antibiootikumide kasutamine;
- antenataalne glükokortikosteroidide manustamine kas ravikuurina või ühekordse doosina, mis vähendab üldist neonataalset suremust ja tervisekahjustuste riski;
- varane CPAP ja selektiivne naturaalse surfaktandi varane manustamine, mis vähendab oluliselt suremust ja kopsukahjustuste teket ning on optimaalne strateegia RDSi käsitluses;
- avatud arterioosjuha terapeutilisel sulgemisel ibuprofeeni või indometatsiini kasutamine;
- kõigi väga enneaegsete vastsündinute skriinimine ROPi suhtes.

Kuigi puudub tõendus randomiseeritud kontrollitud uuringutest, mis võrdleks emapiima ja piimasegu efekti enneaegsete või väikese sünnikaaluga imikute kasvule ja arengule, soovitatakse enneaegsete vastsündinute toitmisel eelistada rinnapiima piimasegule.

Eraldi vajab rõhutamist, et nimetatud tõenduspõhised ravimeetodid enneaegsete vastsündinute ravis saavutavad maksimaalse efektiivsuse, kui ravi alustatakse vahetult pärast sündi ja välditakse (väga) enneaegsete vastsündinute transporti sünnihaiglast neonataalse intensiivravi osakonda. Lahenduseks on n-ö „regionaalne perinataalkeskus“, mis hõlmab naistekliiniku ja multiprofiilse lastekliiniku vajalikud struktuurid ja kus vastsündinute intensiivravi palatid asuvad sünnitusosakonna vahetus läheduses.

5. Enneaegsete vastsündinute ravi kulutõhususe uuringud

Kulutõhususe analüüs on meetod, mida kasutatakse erinevate tervisetehnoloogiate kulu ja saavutatud tervisetulemite võrdlevaks hindamiseks. Kulutõhususe hindamisel arvutatakse täiendkulu tõhususe määr, mis näitab uuritava tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu võrreldes alternatiivse tehnoloogia kasutamisega ühe tervisetulemi ühiku kohta (nt kulu 1 QALY või ära hoitud infektsiooni kohta).

Eetilistel põhjustel ei ole teadusuuringutes vastatud küsimusele, milline on väga enneaegsete vastsündinute intensiivravi kulutõhusus tervikuna, sest sel juhul oleks alternatiiviks mitteravimine, mis tähendaks kõigi väga enneaegsete vastsündinute puhul kiiret ja kindlat surma.

Seetõttu esitatakse siin peatükis uuringute tulemused, mis analüüsivad ühe või mitme 4. peatükis käsitletud ja efektiivseks tunnustatud ravimeetodi kulutõhusust ja kus võrdluseks on standardravi ilma täiendava sekkumiseta. Kulutõhususe hindamise aluseks on ravikulude arvutused. Selleteemaliste teadusuuringute kokkuvõtte esitatakse järgnevas alapeatükis.

5.1. Enneaegsete vastsündinute ravikulud

Enneaegsete vastsündinute ravikulud ning enneaegse lapsega seotud kulud ja majanduslikku koormust käsitlevaid uuringuid on vähe. Need on valdavalt teostatud USAs, kus ravikulud on igas aspektis suuremad kui mujal maailmas, mistõttu seal läbi viidud haiguskulude või kulutõhususe uuringute tulemuste ülekandmine teiste arenenud riikide tervishoiusüsteemidele on võimatu.

Uuringutes on vaadeldud peamiselt lühiajalisi kulud kuni haiglast väljakirjutamiseni või esimese eluaasta lõpuni, harvem ka kulud esimestel eluaastatel.

Tabelis 4 esitatakse 2014. aastal avaldatud süstemaatilise ülevaate [56] tulemused, kus kulude esitamisel on enneaegsed vastsündinud jaotatud gestatsioonivanuse järgi järgmistesse rühmadesse: erakordselt enneaegsed ($< 28^{+0}$ GN), väga enneaegsed (28^{+0} – 31^{+6} GN), mõõdukalt enneaegsed (32^{+0} – 34^{+6} GN) ja hilisenneaegsed (35^{+0} – 36^{+6} GN) vastsündinud.

Tabel 4. Enneaegsuse ravikulud, esitatuna Soilly *et al.* 2014 ülevaateartikli [56] alusel USA dollarites

Autor ja riik	Kulude arvestamise perspektiiv	Jälgimisperiood	Erakordselt enneaegne (< 28 GN)	Väga enneaegne (28–31 GN)	Mõõdukalt enneaegne (32–34 GN)	Hilisenneaegne (35–36 GN)
Lühike jälgimisaeg						
Luke <i>et al.</i> (1996) USA	Riiklik ja erakindlustus	Haiglast väljakirjutamiseni	215 777	91 098	19 158	5163
Feldman ja Wood (1997) USA	Erakindlustus	Haiglast väljakirjutamiseni	125 546	75 063	22 443	7870
Kilpatrick <i>et al.</i> (1997) USA	Pole mainitud	Haiglast väljakirjutamiseni	166 215 – 294 749	–	–	–
St John <i>et al.</i> (2000) USA	Pole mainitud	Haiglast väljakirjutamiseni	80 264 – 145 892	27 629 – 63 714	8272 – 19 548	2362–4733
Elliott <i>et al.</i> (2001) USA	Mitut tüüpi maksjad	Haiglast väljakirjutamiseni			10 792	3785–6923
Gilbert <i>et al.</i> (2003) USA	Riiklik ja erakindlustus	Haiglast väljakirjutamiseni	119 600 – 202 700	29 800 – 86 200	7200 – 18 900	2600–4200
Phibbs ja Schmitt (2006) USA	Riiklik ja erakindlustus	Haiglast väljakirjutamiseni	186 894 – 297 627	65 963 – 149 101	22 648 – 45 710	3359–5751
Kirkby <i>et al.</i> (2007) USA	Riiklik ja erakindlustus	Kuni 2 nädalat pärast IROd	–	–	22 575 – 43 667	–
Greiton <i>et al.</i> (2007) Kreeka	Riiklik kindlustussüsteem	3 kuud	12 910	11 923	7516	–
McLaurin <i>et al.</i> (2009) USA	Erakindlustus	1. eluaasta	–	–	38 301	–
Russel <i>et al.</i> (2007) USA	Riiklik ja erakindlustus	1. eluaasta	65 600	12 100	–	–
Cuevas <i>et al.</i> (2005) USA	Riiklik ja erakindlustus	1. eluaasta	239 749	55 792	10 561	–
Underwood <i>et al.</i> (2007) USA	Pole mainitud	Pole mainitud	19 531 – 21 462	11 624 – 13 543	8102–9924	7090
Keskmise pikkusega jälgimisaeg						
Clements <i>et al.</i> (2007) USA	Riiklik ja erakindlustus	Esimesed 3 eluaastat	6982–8690	3245–6548	1772–2994	1191–1459
Petrou <i>et al.</i> (2003) UK	Haiglaravi kulud	Esimesed 5 eluaastat	20 743	21 382	6658	–
Korvenranta (2010) Soome	Riiklik kindlustus	5. eluaasta	1078	–	–	–
Pikk jälgimisaeg						
Petrou (2005) UK	Haiglaravi kulud	Esimesed 10 eluaastat	27 101	26 996	8176	–
Mangham <i>et al.</i> (2009) UK	Ühiskonna perspektiiv	Esimesed 18 eluaastat	199 718 – 446 440	150 403 – 180 527	99 425 – 138 567	80 170 – 85 534

Arenenud riikides eeldab (väga) enneaegse vastsündinu haiglast koju lubamise otsus seda, et eluohtlikud terviseriskid on möödunud või lahendatud, mistõttu vähenevad järsult ravikulud iga järgneva elukuu jooksul. Seetõttu on ka keskmise või pika jälgimisajaga uuringutes kulud lapse kohta enam kui suurusjärgu võrra väiksemad.

Lisaks eelpool tsiteeritud ülevaateartiklis [56] kajastatud uuringutele on avaldatud veel mõned uuringud, mille tulemused on käesoleva raporti kontekstis huvipakkuvad. Kanada andmetel on avaldatud kaks uuringut, mis vaatlevad kulusid 2 aasta [57] ja 10 aasta [58] perspektiivis ja kus väga enneaegsete keskmised ravikulud on enam kui kolm korda väiksemad kui USAs.

Inglismaa kohta avaldatud uuring [59] võrdles enneaegsete vastsündinute (sünnikaal ≤ 1800 g) intensiivravi kulusid 18 nädala jooksul ühes III etapi regionaalüksuses ja kolmes II etapi üksuses. Keskmised kulud ühe enneaegse lapse kohta III etapi üksuses olid 17 861 ja II etapi üksuses 12 344 Englise naela. Need kulud on enam kui 5 korda väiksemad kui sarnastes USA uuringutes.

Brasiilias teostatud uuringus [60], mis piirdus ühe kõrgema etapi haiglaga (n = 159), oli enneaegsete vastsündinute esmase hospitaliseerimise otsene kulu 2004. aastal 2386 USA dollarit.

Mehhiko uuringus [61] modelleeriti neonataalse intensiivravi kulutõhusust eluea perspektiivis. Võrreldes intensiivravi puudumisega pikendas intensiivravi sõltuvalt gestatsioonivanusest sünnil oodatavat eluiga 28–43 aastat täiendava kuluga 3000 – 11 400 USA dollarit ühe vastsündinu kohta.

Malaisia uuringus [62] oli viie haigla andmetel neonataalse intensiivravi kulu esimesel eluaastal keskmiselt 3979 USA dollarit ühe enneaegse vastsündinu kohta.

Rootsi sünniregistri ja haiglaravi registri andmetel [63] olid 22.–25. GNil sündinud väga enneaegsed lapsed esimese eluaasta jooksul keskmiselt kuus korda kauem haiglas kui 34.–36. GNil sündinud lapsed, vastavalt 108 ja 17 päeva ($p < 0,001$).

USAs läbi viidud prospektiivne kohortuuring [64] hindas nelja haigusseisundi otsesest mõju enneaegsete vastsündinute (sünnikaal < 1500 g) ravi maksumusele ühe konkreetse haigla andmetel. Võrreldes haigusvabade enneaegsetega suurenesid ajukahjustuse korral lapse ravikulud keskmiselt 12 048 dollari võrra ($p = 0,005$), NEKi korral 15 440 dollari võrra ($p = 0,005$), BPD korral 31 565 dollari võrra ($p < 0,001$) ja hilise algusega sepsise puhul 10 055 dollari võrra ($p < 0,001$).

USAs Californias aastatel 1998–2000 sündinud 193 167 lapse haiglaravi kulude seostamisel gestatsioonivanusega [65] selgus, et kahe nädala lisandumine gestatsioonivanusele annab ravikuludes 28 870 – 64 021 dollarilise kokkuhoiu. See tulemus osutab ähvardava enneaegse sünnituse ravi väga suurele majanduslikule mõjule.

Olemasolevate teadmiste põhjal on ilmne, et (väga) enneaegsete laste haiglaravi on väga kallis, sest tegemist on pideva intensiivraviga, mida ajaliselt sündinud lapsed vajavad harva. Samuti saab kinnitada, et enneaegsete ravikulud sõltuvad eeskätt vastsündinute gestatsioonivanusest – mida varasem on enneaegne sünd, seda suuremad on kulud.

Väga enneaegsete laste ravikulude suuruse määrab sünnijärgse haiglaravi kestus, mis erinevates uuringutes [63, 65, 66] varieerus 41 päevast 63 päevani ja sõltus kõige enam gestatsioonivanusest. Esimesel eluaastal rehospitaliseeritakse USA andmetel [67] 42% väga enneaegsetest vastsündinutest ja teisel eluaastal 30%. Ajaliste laste puhul on need määrad vastavalt 12% ja 15%.

Kahes uuringus [66, 67] on hinnatud peale haiglaravi ka teisi ravikulusid. Selgus, et väga enneaegsetel lastel on sama palju visiite perearstile kui ajalistel lastel, kuid kaks korda enam eriarsti külastusi.

5.2. Enneaegsete laste ravimeetodite kulutõhusus

Siin alapeatükis kirjeldatakse kulutõhususe uuringute tulemusi, kus uuritavateks sekkumisteks olid 4. peatükis käsitletud enneaegsete laste ravimeetodid ja võrdlusrühmaks standardravi ilma vastava sekkumiseta. Uuringute koondtulemused on esitatud tabelis 5.

Üheteistkümnest kulutõhususe uuringust kahes oli hinnatavaks sekkumiseks magneesiumsulfaadi kasutamine neuroloogiliste häirete ennetamiseks [68, 69], ühes antenataalsete glükokortikosteroidide kasutamine [70], ühes surfaktandi kasutamine, mida võrreldi mittekasutamisega [71], ühes surfaktandi varane kasutamine, mida võrreldi hilise kasutamisega [72], kolmes ROP-skriinimine [74–76]. Rinnapiima koguse mõju hindas üks [77] ning doonorpiima ja lehmapiimapõhise rikastaja kulutõhusust üks uuring [78]. Otsingu käigus ei leitud uuringuid, mis oleks analüüsinud antibiootikumravi või tokolüütiliste preparaatide kulutõhusust raseduse säilitamisel.

Seitse kulutõhususe uuringutest põhinesid USA andmetel, kaks Kanada, üks Mehhiko ja üks Itaalia andmetel. Enamikus analüüsid kasutati kulutõhususe hindamiseks Monte Carlo meetodit või otsustusanalüüsi. Täiendkulu tõhususe määra esitati tervisevõiduna kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta. Tervisetulemiteks uuringutes olid suurem, elulemus ilma puueteta, püsivad puuded, äge respiratoorne haigestumine, CP, ROP, nägemislangus, NEK ja sepsis.

Tabel 5. Ülevaade kulutõhususe uuringutest, kus võrreldi erinevate ravimeetodite kasutamist nende mittekasutamisega või tavaraviga või varast kasutamist hilise kasutamisega. Tulemused on esitatud ühe väga enneaegse vastsündinu kohta

Uurimus	Ravimeetod	Võidetud tervisetulem	ICER (tervisetulemi ühiku kohta)
Cahill <i>et al.</i> 2011 [68]	magneesiumsulfaat	0,0052 QALYt	dominantne, st kokkuvõttes ravikuludes 178 USD
Bickford <i>et al.</i> 2013 [69]	magneesiumsulfaat	0,3 QALYt	dominantne, st kokkuvõttes ravikuludes 2242 CAD
Bastek <i>et al.</i> 2012 [70]	antenataalne kortikosteroid	0,112 QALYt	62 888 – 64 794 USD
Salinas <i>et al.</i> 2012 [71]	surfaktant vs. mittekasutamine	0,91 QALYt	125 250 MXN
Dani <i>et al.</i> 2014 [72]	varane vs. hiline surfaktant	invasiivse hingamistoetuse päevade arv vähenes	dominantne, st kokkuvõttes ravikuludes 58 €
Zupancic <i>et al.</i> 2006 [73]	indometatsiin vs. platseebo	18 kuu elulemus suurenes 2% võrra	67 500 CAD
Dunbar <i>et al.</i> 2009 [74]	ROP skriinimine vs. mitte-skriinimine	3,2 QALYt	1565 USD
Jackson <i>et al.</i> 2008 [75]	ROP skriinimine vs. mitte-skriinimine	0,159 QALYt	4410 USD
Kamholz <i>et al.</i> 2009 [76]	ROP varane vs. tavaravi	5,5% võrra vähem raskeid nägemispuudeid	14 200 USD
Patel <i>et al.</i> 2013 [77]	suurem vs. väiksem rinnapiima doos	sepsise šanss vähenes 19%	dominantne, st kokkuvõttes ravikuludes 31 514 USD
Ganapathy <i>et al.</i> 2012 [78]	doonorpiimal vs. lehmapiimal baseeruv rikastaja	NEKi risk vähenes 63%	dominantne, st kokkuvõttes ravikuludes 8167 USD

Uuringus magneesiumsulfaadi kasutamise kohta [68] hinnati tervisevõiduks 0,0052 QALYt ja ravikulude kokkuhoiuks 178 USA dollarit iga raseda naise kohta. Kanada uuringus [69] kujunes ravikulude kokkuhoiuks 2242 Kanada dollarit iga võidetud QALY kohta ja tervisevõiduks magneesiumsulfaadi kasutamisel 0,3 QALYt iga vastsündinu kohta.

Antenataalsete glükokortikosteroidide kasutamisel [70] saavutati tervisetulemiks 0,112 QALYt vastsündinu kohta ja ICERi väärtuseks 62 888 – 64 794 USA dollarit QALY kohta.

Surfaktantravi kulutõhusust võrreldi Mehhikos [71] surfaktantravi mittekasutamise ja tervisevõiduks lapse kohta kujunes 0,91 QALYt ning ICERi väärtuseks 125 000 Mehhiko peesot. Autorid hindasid tulemust kulutõhusaks. Uuringus [72], kus võrreldi varast ja hilist surfaktandi manustamise strateegiat Itaalia andmetel, vähendas varane surfaktandi manustamine vajadust mehhaanilise ventilatsiooni järele, mistõttu saavutati kokkuvõttes ravikuludes, s.o varane manustamine oli dominantne.

Avatud arterioosjuha sulgemist indometatsiiniga käsitles kulutõhususe analüüs [73] Kanadas läbi viidud kliinilise prospektiivse uuringu andmetel, kus osales 428 vastsündinut. Ellujäänud puueteta laste osakaal oli indometatsiini saanutel 2,1% võrra suurem kui platseeborühmas. Samuti oli indometatsiini rühmas 18 kuu vanuses elus 2% võrra rohkem lapsi kui platseeborühmas. Tervisevõit kujunes suhteliselt kalliks (67 500 Kanada dollarit välditud surma või puude kohta), mida autorid ei pidanud kulutõhusaks.

ROPi skriinimise uuringutest ühes [74] kujunes võidetud QALY maksumuseks 1565 ja teises uuringus [75] 4410 USA dollarit. Võrreldes tavalise ravitaktikaga oli retinopaatia varase ravistrateegia korral [76] 5,5% võrra vähem raskeid nägemispuudeid. Varase ravi täiendkulu tõhususe määr oli 14 200 USA dollarit ärahoitud raske nägemispuude kohta.

Prospektiivne kohortuuring 175 väga enneaegsel vastsündinul [77] hindas rinnapiima koguse mõju intensiivravi vajadusele. Iga täiendav rinnapiima doos päevas vähendas sepsise šanssi 19% võrra ja seetõttu vähenes paralleelselt vajadus intensiivravi järele, mis andis suure kokkuhoiu ravikuludes.

Võrreldes lehmapiima ja doonorriinapiimal põhinevat rinnapiimarikastajat [78] ilmnas, et doonorpiimal põhineva rikastaja kasutamisel areneb NEK väga enneaegsetel vastsündinutel kaks korda harvemini (16 vs. 6%). Seetõttu oli doonorpiimal

põhineva rikastaja saanutel intensiivravi 3,9 päeva võrra lühem, mis hoidis ravikulusid kokku 8167 USA dollarit lapse kohta.

Kokkuvõttes näitavad tabelis 5 esitatud kulutõhususe uuringud, et suur osa vastsündinute kaasaegse ravi meetoditest ei ole mitte ainult meditsiiniliselt efektiivsed, vaid annavad paljudel juhtudel olulise kokkuhoiu ravikuludes. Teisisõnu on need ravimeetodid väga kuluefektiivsed.

6. Väga enneaegsete vastsündinute ravitulemused Eestis

Väga enneaegsete vastsündinute suremust, haigestumist ja tervisetulemit on Eestis varasemalt uuritud ja selle kohta on avaldatud mitmeid teadustöid [79–85]. Käesolevas analüüsis kasutatakse samades uuringutes kasutatud andmestikku, mis piirdub sünnijärgse haiglaravi episoodi ajal kogutud andmetega. Raporti lisaväärtus tuleneb sellest, et väga enneaegsete vastsündinute kohta tehti andmepäring Eesti Haigekassa raviarvetest kuni aastani 2015, mis võimaldab analüüsida laste ravi-vajadusi pärast haiglaravilt lahkumist pika ajaperioodi jooksul.

6.1. Väga enneaegsete kolm kohorti ja kontrollrühm

Tallinna Lastehaigla, TÜ Kliinikumi, Ida-Tallinna Keskhaigla ja Lääne-Tallinna Keskhaigla lastearstide koostöös on loodud andmebaasid aastatel 2002–2003, 2007–2008 ja 2011–2012 (1.05.2011–30.04.2012) Eestis sündinud kõikide väga enneaegsete laste perinataalse perioodi ja esmase haiglaravi kohta. Selles andmebaasis on laste kliinilised andmed alates sünnist kuni sünniga seotud esimese haiglaravi episoodi lõpuni. Aastal 2007 sündinud lastele moodustati kontrollrühm 153 ajaliselt sündinud lapsest ($\geq 37^{+0}$ GN), kes ei vajanud esimesel elunädalal intensiivravi ja kes olid sobitatud väga enneaegsetega soo, rahvuse ja elukoha alusel.

Aastatel 2007 ja 2011–2012 sündinud lapsed olid kahe aasta vanuses kutsutud järelkontrolli Tallinna Lastehaiglasse ja TÜ Kliinikumi lastekliinikusse, kus hinnati laste somaatilist, neurosensorset ja arengulist tulemit. Andmekogumise meetoodikat on detailselt kirjeldatud väitekirjas [4], kus on esitatud ka võrdlus 2007. aastal enneaegsena ja ajalisena sündinud laste ravitulemuste kohta. Käesolevas analüüsis lisame võrdluse 2011.–2012. aastal 12 kuu jooksul sündinute kohordi.

Aastatel 2002–2003 sündis Eestis elusalt 264 väga enneaegset last, aastatel 2007–2008 360 last ja 2011–2012 (ühe täisaasta jooksul) 153 last, mis moodustas 1,0–1,1% vastavate aastate kõikidest elussündidest. Laste tunnused on esitatud kohortide kaupa tabelis 6. Hilisematel aastatel oli enneaegselt sündinute seas suurem mitmikute osakaal ja oluliselt rohkem väga enneaegseid lapsi sündis keisrilõike teel (42 vs. 54 vs. 61%). Aastatel 2011–2012 oli väga enneaegsete laste seas oluliselt vähem lapsi vanuses 22–25 GNi (10,5%) ja enam lapsi vanuses 30–31 GNi (48,4%) ning laste keskmine sünnikaal oli seetõttu suurem.

Uuringuperioodil vähenes poole võrra väga enneaegsete laste osakaal, kes sündisid väljaspool III etapi naistekliinikut (Ida-Tallinna Keskhaigla, Lääne-Tallinna Keskhaigla, TÜ Kliinikum). Aastatel 2002–2003 oli selliste sündide osakaal 12,9% ja aastatel 2011–2012 7,2%. Seega toimub Eestis enneaegsete sünnituste koondumine keskustesse.

Ligikaudu pool väga enneaegsetest lastest vajab esimesel elutunnil kohest transporti intensiivravile lastehaiglasse ning vaid neljandik lastest transporditi lastehaiglasse pärast 48. elutundi. Uuritavatel ajaperioodidel suurenes väga enneaegsete vast-sündinute intensiivravile suunamine (94 vs. 98 vs. 100%), s.o. enneaegsete laste ravi Eestis on aktiivne.

Tabel 6. Väga enneaegsete vastsündinute kirjeldus kohortide kaupa

	Kohort		
	2002–2003	2007–2008	2011–2012*
Laste arv	264	360	153*
Mitmikud %	15,9	28,1	22,2
Sünnieelne glükokortikoid %	73	81	95
Keisrilõigete osakaal %	42,4	54,2	60,8
Gestatsioonivanus sünnil %			
22–23 GN	4,9	4,7	0,7
24–25 GN	12,1	15,3	9,8
26–27 GN	18,9	18,9	20,9
28–29 GN	25,4	21,9	20,3
30–31 GN	38,6	39,2	48,4
Sünnikaal (g), mediaan (IQR)	1208 (900–1550)	1220 (850–1530)	1326 (1010–1532)
≤ 1000 g %	32,6	35,0	23,5
1000–1500 g %	38,3	36,7	43,8
Apgari hinne 5. eluminutil ≤ 5 (%, elulejate seas)	14,8	11,7	10,8
Sünnikoht %			
Ida-Tallinna Keskhaigla	46,6	38,9	46,4
Lääne-Tallinna Keskhaigla	15,9	21,7	19,6
TÜ Kliinikum	24,6	29,4	26,8
muu haigla	10,2	8,3	7,2
väljaspool haiglat	2,7	1,7	0
Intensiivravil %			
Ida-Tallinna Keskhaiglas	0,4	1,4	7,2
Tallinna Lastehaiglas	68,2	63,1	62,1
TÜ Kliinikumis	25,4	33,6	30,7

*Uuring kestis 01.05.2011–30.04.2012 ehk 12 kuud

6.2. Väga enneaegsete laste elulemus

Väga enneaegsena sündinud 777 lapsest suri kokku 145 last, neist 139 esimese eluaasta jooksul. Enamik surmasid leidsid aset varsti pärast sündi: 30% esimesel ööpäeval, 60% esimesel nädalal ja kokku 78% esimese elukuu jooksul.

Võrreldes varasema perioodiga (2002–2003) suurenes oluliselt elulejate osakaal kõigist väga enneaegsetest elussündidest (75 vs. 84 vs. 92%, vt tabel 7), eeskätt haiglas surnud laste osakaalu vähenemise arvel (22 vs. 16 vs. 8%). Väga enneaegsete vastsündinute suremuse ja haigestumise struktuur gestatsioonivanuseti on Eestis sarnane arenenud maade tulemustele [81, 82].

Tabel 7. Väga enneaegsete vastsündinute elulemus

	Kohort		
	2002–2003	2007–2008	2011–2012
Elussündide arv	264	360	153
Lahkus Eestist 1. eluaasta jooksul	2	2	2
1 aasta elulemus %	74,6	83,6	91,5
Surnud esimese eluaasta jooksul %	25,4	16,4	8,5
sh esmase haiglaepisoodi jooksul	22,0	15,6	7,8
sh esimese 24 tunni jooksul	9,8	4,2	1,3
sh 24–72 tunni jooksul	2,7	2,2	1,3
sh 4.–7. päeval	3,0	4,2	2,0
sh 8.–30. päeval	4,5	3,3	1,3
sh 31.–365. päeval	5,3	2,5	2,6
Surnud esimese eluaasta jooksul %			
22–23 GN	84,6	58,8	0
24–25 GN	65,6	47,3	20,6
26–27 GN	30,0	17,6	18,8
28–29 GN	16,4	6,3	9,7
30–31 GN	8,8	4,3	1,4

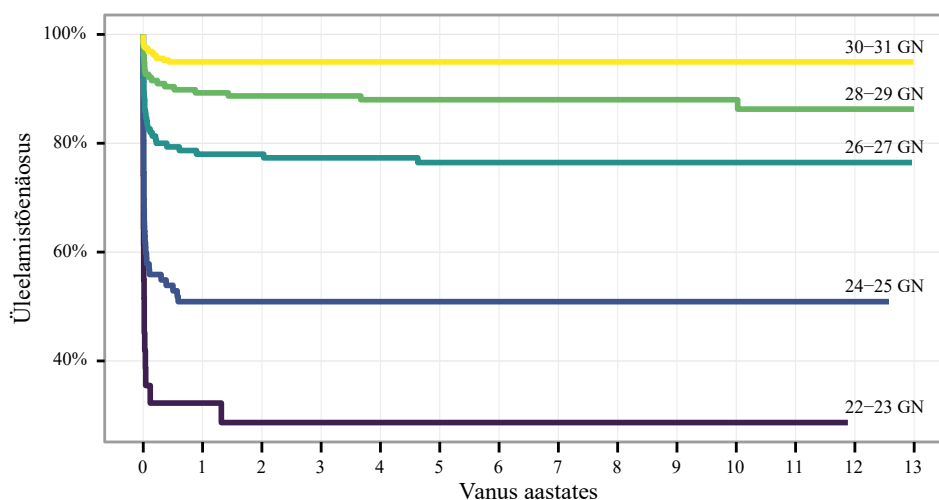
Elulemuse paranemine toimus kõigis gestatsioonivanuse rühmades, eeskätt elulemuse olulise suurenemise tõttu esmase haiglaravi perioodis (78 vs. 85 vs. 92%). Suurim oli elulemuse suurenemine 24.–25. GNil sündinute seas. Nende 1 aasta elulemus suurenes 34%-lt (aastatel 2002–2003) 80%-ni (aastatel 2011–2012).

Kahes esimeses kohordis olid mitmese regressioonanalüüsi järgi peamised riskitegurid surmaks esmasel haiglaravil väike gestatsioonivanus sünnil (OR 0,66; 95% CI 0,57–0,75), 1. eluminuti Apgari hinne ≤ 5 (OR 2,67; CI 1,49–4,79) ja III–IV astme intraventrikulaarse hemorraagia esinemine (OR 8,79; CI 4,71–16,42). Seejuures saa-

vutati väga enneaegsete laste elulemuse suurenemine aktiivsema perinataalraviga ja vähem agressiivse vastsündinute raviga [82]. Perinataalne käsitus oli proaktiivsem eeskätt küpsemate, 26.–31. GNil sündinud laste seas ja kaasvalt vähenes selles gestatsioonivanuste vahemikus sündinud laste osakaal, kelle Apgari hinne oli 1. eluminutil väiksem kui 5 [82].

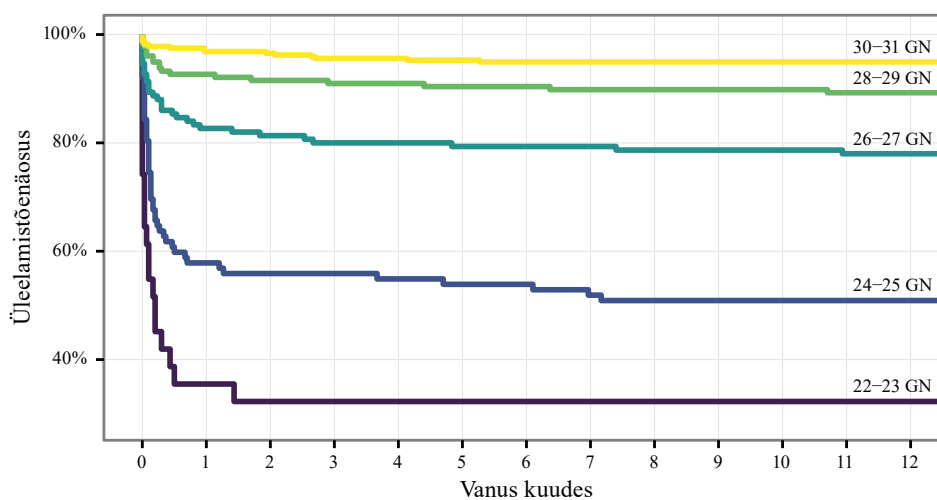
Proaktiivse ravi rakendamine suurenes veelgi viimases kohordis, kus rakendati sagedamini antenataalset glükokortikoidravi loote kopsude ettevalmistuseks (73 vs. 81 vs. 95%) ja suurenes keisrilõike teel sündinud laste osakaal (42 vs. 54 vs. 61%). Kolme perioodi võrdluses oli ajas vähenenud invasiivse hingamistoetuse alustamine (67 vs. 62 vs. 44%) ja suurenenud pideva positiivse rõhu (CPAP) rakendamine koos selektiivse surfaktandi manustamisega [79, 82, 85].

Elulemus paraneb gestatsioonivanuse kasvades, mida iseloomustavad joonistel 3A, 3B ja 3C kujutatud Kaplani-Meieri kõverad 30 päeva, 1 aasta ja kogu vaatlusperioodi kohta (kuni 13 aastat). Näiteks oli ühe aasta elulemus 22.–23. GNil sündinutel 32%, 26.–27. GNil sündinutel 78% ja 30.–31. GNil sündinutel 95%.



	sünd	Jälgimise all olevate laste arv					
		1 a	2 a	3 a	6 a	8 a	10 a
22–23 GN	31	9	8	8	7	1	1
24–25 GN	102	51	50	45	38	11	11
26–27 GN	150	116	116	105	86	33	33
28–29 GN	177	157	156	146	122	52	51
30–31 GN	317	299	294	272	215	88	87

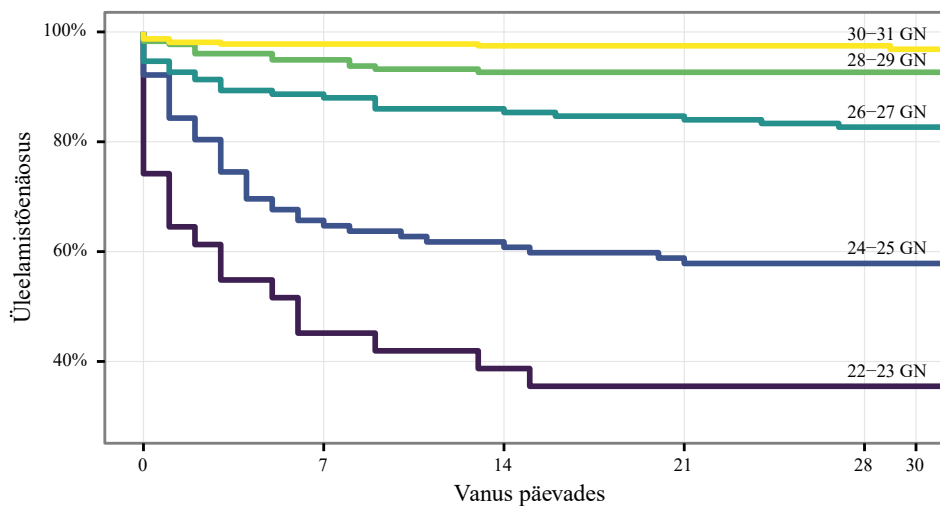
Joonis 3A. Kaplani-Meieri hinnang üleelamistõenäosusele gestatsioonivanuseti kogu jälgimisperioodil (s.o sünnist kuni 2014. aasta lõpuni). Jälgimisperiood oli vanimal kohordil 11–13 aastat, keskmisel 6–8 ja noorimal 2–3 aastat



Jälgimise all olevate laste arv

	sünd	1 k	2 k	3 k	6 k	9 k	1 a
22–23 GN	31	11	10	10	10	10	9
24–25 GN	102	59	57	57	54	51	51
26–27 GN	150	124	122	120	119	118	116
28–29 GN	177	164	162	161	160	159	157
30–31 GN	317	307	306	303	300	300	299

Joonis 3B. Hinnang üleelamistõenäosusele esimesel eluaastal



Jälgimise all olevate laste arv

	sünd	7 p	14 p	21 p	28 p
22–23 GN	31	14	12	11	11
24–25 GN	102	67	63	60	59
26–27 GN	150	133	129	127	124
28–29 GN	177	168	164	164	164
30–31 GN	317	310	309	309	309

Joonis 3C. Hinnang üleelamistõenäosusele esimesel elukuul

6.3. Laste tervis esmase sünnijärgse haiglaravi lõpul

Väga enneaegse sünniga on seotud kuus varast haigust, mille põdemine on oluliseks riskiteguriks lapse edasisele arengule: sepsis, NEK, raske IVH, tsüstiline PVL, ravi vajav ROP ja BPD, kui esineb hapniksõltuvus lapse PMVs 36 nädalat. Neonataalsete haiguste definitsioonid on antud artiklis [82].

Tabelis 8 on esitatud nimetatud haigusseisundite esinemissagedus kolmes kohordis. Haigestumise tõenäosus väheneb laste gestatsioonivanuse suurenedes. Pea kõik 22.–25. GNil sündinud lapsed põdesid ühte või enamat nimetatud haigust.

Üle poole väga enneaegsetest lastest ei haigestunud nimetatud haigustesse. Kuigi IVH ja BPD esinemissagedus oli aastatel 2011–2012 poole väiksem kui aastatel 2002–2003, ei vähenenud neonataalsete haiguste esinemine oluliselt (z -test, $p = 0,33$). Varem on leitud, et ühes naistekliinikus oli hilisemates kohortides oluliselt suurem šanss neonataalsete haigusteta elulemiseks [85], kuid see trend ei osutunud statistiliselt oluliseks kogu valimi kohta.

Tabel 8. Ravitulemused esmase haiglaravi lõpul (ainult elulejad*)

	Kohort		
	2002–2003	2007–2008	2011–2012
Lapsi	206	304	140
Haigused esmasel haiglaravil %			
Positiivse verekülviiga hiline sepsis (> 72 tunni)	23,3	21,4	26,4
Nekrotiseeriv enterokoliit (NEK, II–III staadium)	6,8	10,9	10,0
Intraventrikulaarne hemorraagia (IVH, III–IV aste)	8,7	4,6	2,9
Tsüstiline periventrikulaarne leukomalaatsia (PVL)	7,3	3,6	5,7
Bronhopulmonaalne düsplaasia (BPD, PMV 36 nädalat)	20,4	23,7	12,9
Ravitud enneaegsete retinopaatia (ROP, \geq III staadium)	10,7	11,5	15,7
Vähemalt üks kuuest haigusest %	46,1	45,4	40,0
22–23 GN	100,0	100,0	100,0
24–25 GN	100,0	86,2	91,7
26–27 GN	75,0	75,9	53,8
28–29 GN	45,8	41,3	39,3
30–31 GN	27,8	23,0	26,0

* elulejad – käesolevas raportis lapsed, kes sünnijärgse ravi tulemusel lahkusid haiglast koju

Elulejate keskmine esmane ravikestus ei ole vaatlusperioodil pikenenud ning oli kolmes kohordis vastavalt 65, 63 ja 60 päeva. Esmase haiglaepisoodi kestust mõjutavaid tegureid analüüsiti negatiivse binoomjaotusega üldistatud lineaarse mudeli abil (vt tabel 9). Mudelisse kaasati sugu, gestatsioonivanus (nädalates), üsisisene kasvupeetus, sünd keskuses, Apgari hinne, antenataalsed steroidid, kohort ja arengut mõjutavad haigused. Kuna viimasel kohordil polnud teada 1. minuti Apgari hinnet, kasutati 5. minuti hinnet. Mudelisse kaasati elulejad ja välja jäeti lapsed, kel oli Apgari hinne puudu (18 last) või kes olid väga pikalt haiglas (kauem kui 210 päeva, 5 last). Kokku olid mudelis 627 lapse andmed.

Tabel 9. Elulejate esmase sünnijärgse haiglaepisoodi kestuse mudel

Tunnus	Haiglapäevade arvu suhe	95% CI	
Meessugu	1,03	0,98	1,08
Gestatsioonivanus	0,88***	0,87	0,90
Sünnikaal < 10. protsentiil	1,33***	1,22	1,44
Sünd kõrgema etapi keskuses	1,05	0,96	1,15
Antenataalsed glükokortikoidid	0,96	0,89	1,03
Apgari hinne (5. min)	0,98*	0,96	0,99
Kohort	2002–2003	1,00	
	2007–2008	0,90***	0,86
	2011–2012	0,91**	0,85
Hiline sepsis	1,16***	1,09	1,24
NEK II–III staadium	1,09*	1,01	1,19
IVH III–IV aste / Tsüstiline PVL	1,13**	1,05	1,23
BPD PMV 36 nädalat	1,36***	1,27	1,45
Ravitud ROP	1,03	0,95	1,11

*** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$

Esmase sünnijärgse episoodi pikkus elulejatel oli negatiivses seoses gestatsioonivanusega: iga lisanduv nädal vähendas episoodi kestust keskmiselt 12%. Raviepisood oli pikem lastel, kes olid gestatsioonivanuse kohta väikese sünnikaaluga, madala Apgari hindega, samuti varaseimas kohordis sündinutel. Peale selle pikendasid haiglas viibimist pea kõik vaadeldud haigused, v.a ROP, mida raviti osal lastest

peale esimest haiglaravi episoodi. Soo ja sünnikoha (sünd kõrgema etapi keskuses) mõju polnud statistiliselt oluline.

6.4. Rehospitaliseerimine kahel esimesel eluaastal

Rehospitaliseerimiseks esimesel eluaastal loeti esimest haiglaravi episoodi pärast sünnijärgset haiglaravi, mille alguskuupäev oli enne lapse esimest sünnipäeva. Rehospitaliseerimiseks teisel eluaastal loeti haiglaravi episoodi, mille alguskuupäev oli pärast lapse esimest sünnipäeva (kaasa arvatud) ja enne teist sünnipäeva. Rehospitaliseerimise tõenäosust modelleeriti logistilise regressiooniga eraldi esimese ja teise eluaasta kohta.

Esimese eluaasta rehospitaliseerimise mudelisse (vt tabel 10) kaasati elulejad ja välja jäeti kaks last, kelle sünnijärgne haiglaravi episood kestis rohkem kui aasta; kaks last, kellel puudusid 1. eluaasta kohta Eesti Haigekassa arved, ning laps, kes ei elanud Eestis. Kokku oli mudelis 645 last.

Tabel 10. Esimesel eluaastal rehospitaliseerimise mudel

Tunnus	Šansside suhe	95% CI	
Meessugu	1,58**	1,13	2,22
Gestatsioonivanus	1,03	0,91	1,16
Kaal < 10. protsentiil	0,81	0,41	1,59
Sünd kõrgema etapi keskuses	0,79	0,44	1,40
Kohort	2002–2003	1,00	
	2007–2008	0,62*	0,42
	2011–2012	0,34***	0,21
Hiline sepsis	1,34	0,84	2,13
NEK II–III staadium	1,67	0,89	3,26
IVH III–IV aste / Tsüstiline PVL	2,74**	1,42	5,68
BPD PMV 36 nädalat	1,02	0,60	1,76
Ravitud ROP	3,17***	1,65	6,35
Esmase episoodi pikkus päevades	1,007	0,999	1,016

*** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$

Haiglasse sattumise tõenäosus esimesel eluaastal oli suurem varasemates kohortides sündinutel ja poistel (OR 1,6; 95% CI 1,1–2,2) ning arengut mõjutavatest haigustest

III–IV astme IVH ja/või tsüstilise PVLiga (OR 2,7; 95% CI 1,4–5,7) ja ravitud ROPiga lastel (OR 3,2; 95% CI 1,7–6,4).

Teise eluaasta hospitaliseerimise mudelisse (vt tabel 11) kaasati 631 last. Välja jäid lapsed, kes surid esimesel eluaastal pärast esmast sünnijärgset haiglaravi episoodi (13 last) või lahkusid Eestist (6 last).

Tabel 11. Teisel eluaastal rehospitaliseerimise mudel

Tunnus	Šansside suhe	95% CI	
Meessugu	1,74**	1,22	2,49
Gestatsioonivanus	1,12	0,99	1,27
Kaal < 10. protsentiil	1,41	0,73	2,71
Sünd kõrgema etapi keskuses	0,71	0,40	1,27
Kohort			
2002–2003	1,00		
2007–2008	1,25	0,83	1,91
2011–2012	0,94	0,56	1,57
Hiline sepsis	0,99	0,61	1,59
NEK II–III staadium	0,68	0,35	1,28
IVH III–IV aste / Tsüstiline PVL	3,26***	1,79	6,09
BPD PMV 36 nädalat	1,86	1,11	3,13
Ravitud ROP	1,10	0,58	2,06
Haiglapäevade arv esimesel eluaastal	1,013***	1,006	1,020

*** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$

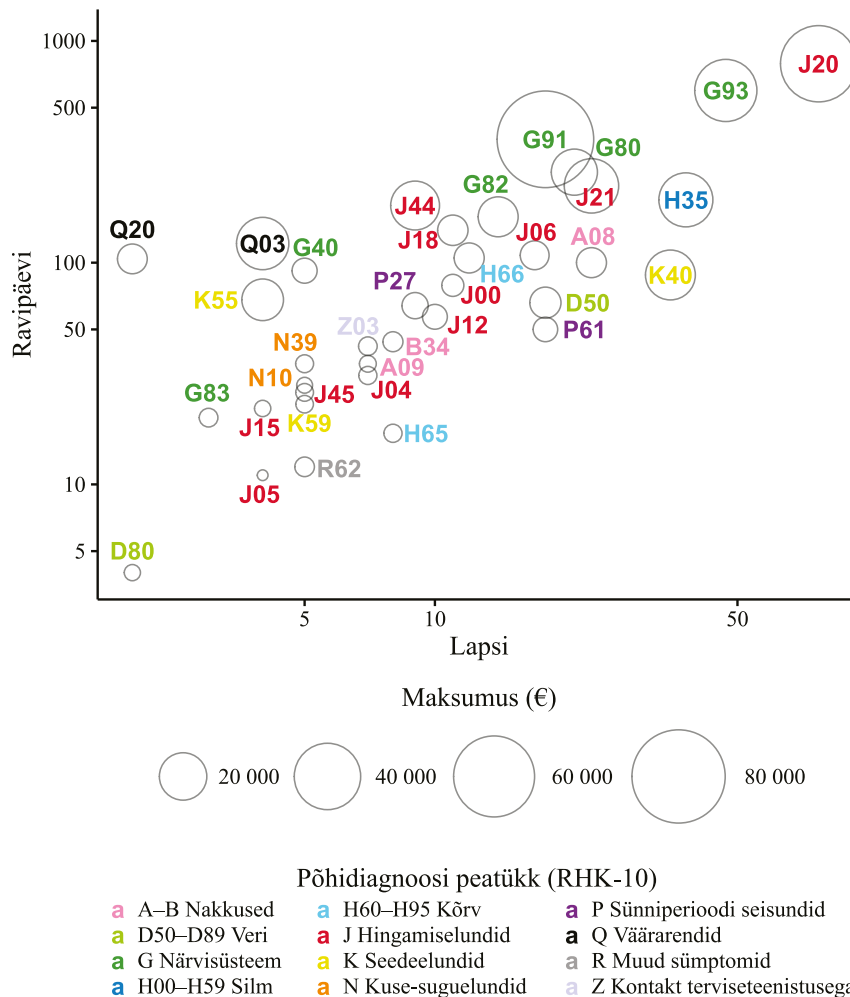
Teisel eluaastal haiglasse sattumise šansse suurendasid III–IV astme IVH ja/või tsüstiline PVL ja BPD, meessugu ning 1. eluaastal haiglas veedetud aeg.

Kummaski mudelis gestatsioonivanus ega süünd kõrgema etapi keskuses rehospitaliseerimise tõenäosust esimesel ega teisel eluaastal ei mõjutanud.

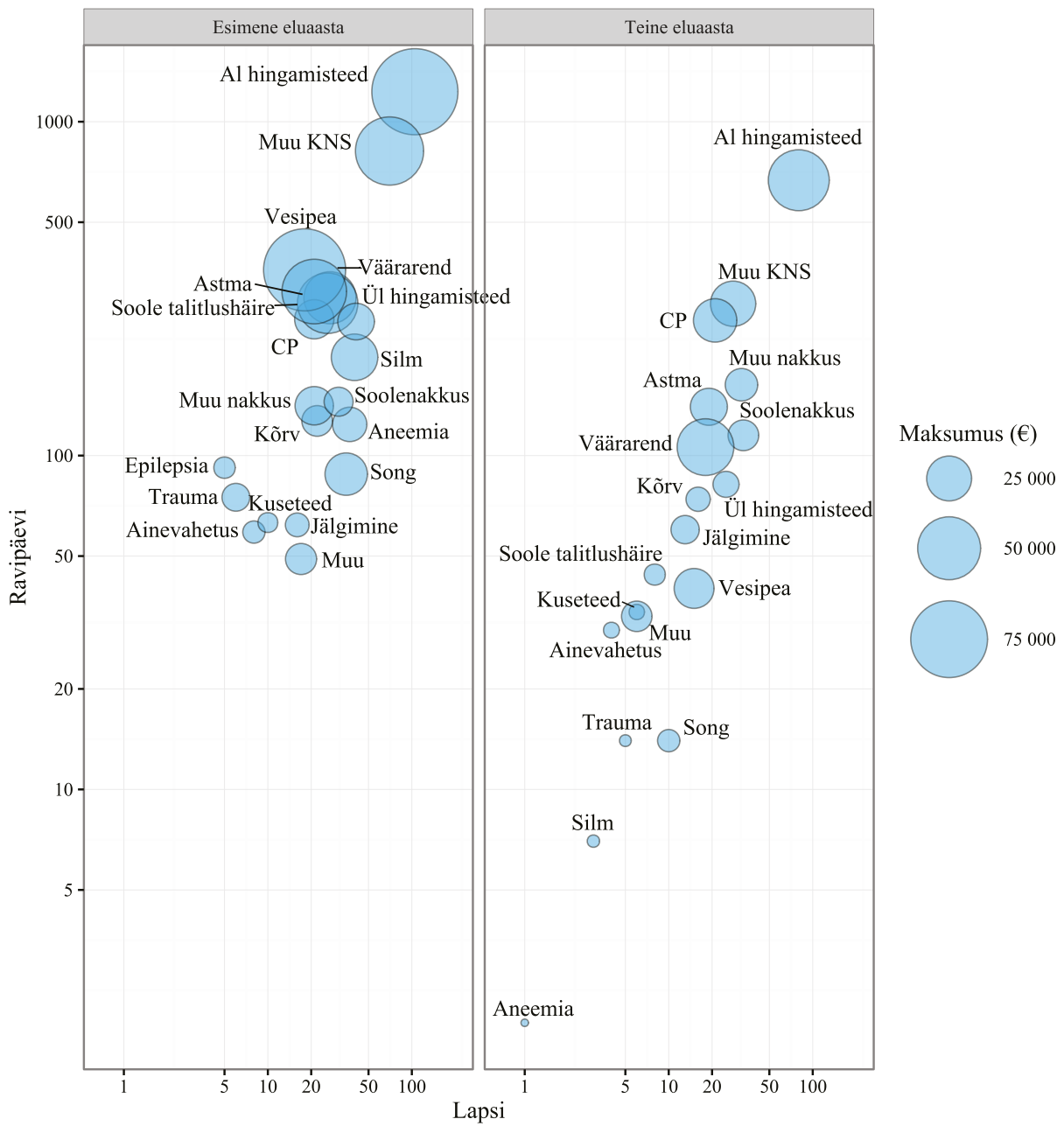
Kolme kohordi võrdluses vähenes rehospitaliseerimise tõenäosus statistiliselt oluliselt esimesel eluaastal (66 vs. 54 vs. 40%), kuid mitte teisel eluaastal (37 vs. 38 vs. 29%).

Joonistel 4 ja 5 on kujutatud haiglaravi põhidiagnooside alusel, seostades haiglaravi vajanud laste arvu haiglaravi kestuse ja ravi maksumusega. Nii esimesel kui teisel eluaastal domineerivad haiglaravi põhjustena hingamisteede ja kesknärvisüsteemi

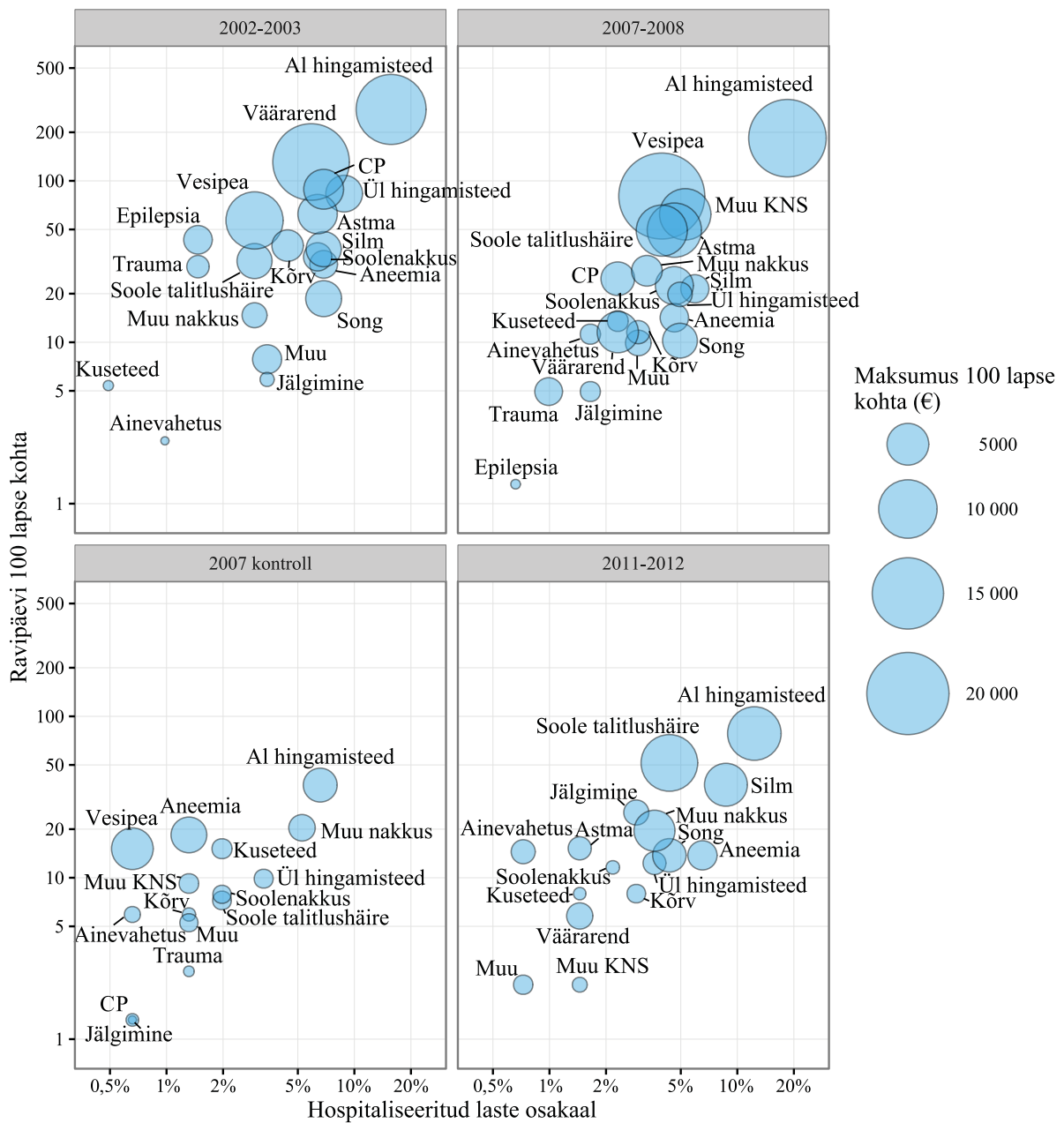
haigused, mida on põdenud kõige rohkem väga enneaegseid lapsi ja mille ravikulud on suurimad.



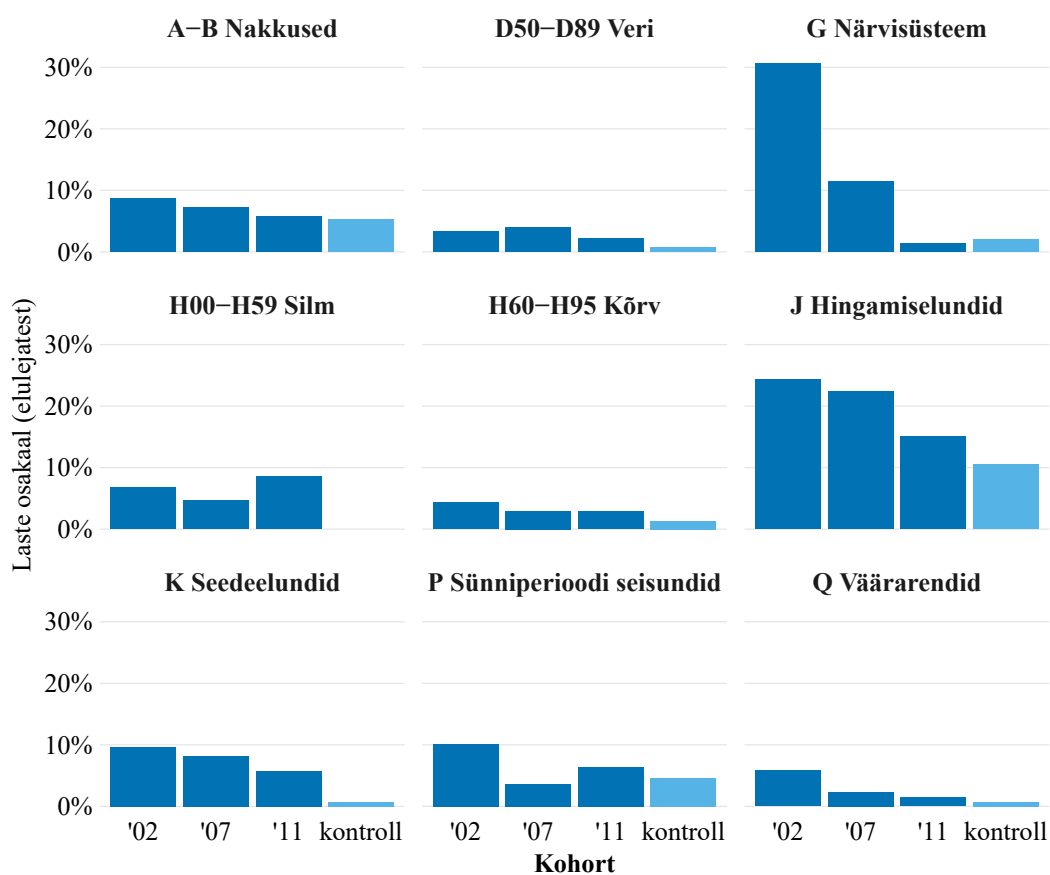
Joonis 4. Väga enneaegsete haiglaravi päevad ja ravi maksumus esimesel eluaastal (v.a sünnijärgne haiglaravi episood) vastavalt ravijuhu põhidiagnoosile RHK-10 (Rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versiooni) järgi. Vertikaal- ja horisontaaltelje skaalad on logaritmilised



Joonis 5. Väga enneaegsete haiglaravi päevad esimesel ja teisel eluaastal (v.a sünnijärgne haiglaravi episood). Vertikaal- ja horisontaaltelje skaalad on logaritmilised



Joonis 6. Haiglaravi vajanud laste osakaal ja haiglaravi päevad esimesel eluaastal. Kuna kohordid on erineva suurusega, on ravipäevad ja maksumus arvatatud 100 lapse kohta. Vertikaal- ja horisontaaltelje skaalad on logaritmilised



Joonis 7. Esimesel eluaastal haiglasse sattunute osakaal põhidiagnoosi RHK-10 peatüki nimetuse järgi. Graafikul on RHK peatükid, mis esinesid vähemalt 20 lapse arveta

Joonised 6 ja 7 kujutavad haiglaravi kasutamise sagedust esimesel eluaastal ja hospitaliseerimise põhjuseid kolmes väga enneaegsete vastsündinute kohordis võrrelduna kontrollrühma ajaliste lastega. Hospitaliseerimise põhjused on väga enneaegsetel ja ajalistel lastel üldjoontes sarnased, kuid ravi vajab poole vähem ajalisi lapsi ja nende haiglaravi kestis palju lühemat aega.

Kolme kohordi väga enneaegsete laste võrdluses ilmneb, et RHK peatükkide G (närvsüsteemi haigused) ja J (hingamiselundite haigused) alla liigitatavate haiguste esinemissageduses on märkimisväärne vähenemistrend.

Kokku rehospitaliseeriti väga enneaegsetest lastest esimesel eluaastal 55% ja teisel eluaastal 36%. Mõlemal aastal vajab haiglaravi 24% väga enneaegsetest lastest. Teistpidi tõlgendusel – 34% väga enneaegsetest lastest ei vajanud haiglaravi ei esimesel ega teisel eluaastal (v.a sünniepisood).

Kontrollrühma (2007. aastal ajalisel sündinud) lastest vajab haiglaravi esimesel eluaastal 23% ja teisel eluaastal 19%. Võrreldes seda väga enneaegsete haiglaravil olnud laste osakaaluga, võib öelda, et väga enneaegne sünd kahekordistas haiglaravi tõenäosust nii esimesel (55 vs. 23%) kui teisel eluaastal (36 vs. 19%).

Väga enneaegsete vastsündinute elulemuse paranemisega Eestis ei ole kaasnenud esmase haiglaravi pikenemist. Samuti on vähenenud haiglaravi vajadus esimesel eluaastal.

Haiglaravi põhjused on väga enneaegsetel ja ajalistel lastel üldjoontes sarnased. Nii esimesel kui teisel eluaastal domineerivad mõlemas rühmas haiglaravi põhjustena hingamisteede ja kesknärvisüsteemi haigused, mida on põdenud kõige rohkem väga enneaegseid lapsi ja mille ravikulud on suurimad.

6.5. Laste tervis kahe aasta vanuses

Väga enneaegsete laste kõik kolm kasvumõõtu (kehakaal, pikkus ja peaümbermõõt) olid 2007. aasta kohordis statistiliselt oluliselt väiksemad kui ajalisel sündinud lastel. Väike kaal (< 10. protsentiil) esines kolmandikul ning väike kasv ja väike peaümbermõõt ligikaudu viiendikul väga enneaegsetest lastest. Ka 2011.–2012. aasta kohordi väga enneaegsena sündinud lapsed olid järelvisiidil statistiliselt oluliselt väiksema kaalu ja peaümbermõõduga kui 2007. aastal sündinud ajaliste laste kontrollrühm.

Mõõdukas või raske arenguhäire esines 2007.–2008. aasta väga enneaegsete laste kohordis 12%-l ja 2011.–2012. aasta kohordis 14%-l (vt tabel 12). Sama suurel osakaalul lastest esines Bayley testi järgi arenguhäireid. Varasemas kohordis oli teisel eluaastal sagedamini rasket tserebraalparalüüsi (vastavalt 8% ja 4%) ja kuulmispuuet (1 ja 0%).

Tabel 12. Arenguhäirega laste osakaal tervisekontrollis kahe aasta vanuses

	Kohort		
	2007–2008	2011–2012	Kontrollrühm
Tserebraalparalüüs %	8,4	4,3	0
Kognitiivse arengu mõõdukas/raske häire (Bayley-III testi kognitiivse arengu koondskoor < 2 SD) %	5,2	4,7	0,7
Kõne arengu mõõdukas/raske häire (Bayley-III testi kõne arengu koondskoor < 2 SD) %	9,7	10,2	2,0

	Kohort		
	2007–2008	2011–2012	Kontrollrühm
Motoorse arengu häire (Bayley-III testi motoorse arengu koondskoor < 2 SD) %	8,4	8,7	1,3
Kuulmisabi vajadus %	1,3	0	0
Vähemalt üks arenguhäire viiest %	12,3	14,1	3,3
Kehakaal alla 10. protsentiili %	31	35	14

Bayley testi alusel hinnatud kognitiivse, kõne- ja motoorse arengu keskmine koondskoor oli 2007.–2008. aasta kohordi väga enneaegsetel lastel 0,5 SD (ehk 6–9 punkti) võrra madalam kui ajalisena sündinud lastel. 2011.–2012. aasta kohordi väga enneaegsetel lastel olid motoorse ja kognitiivse arengu keskmised skoorid 2007.–2008. aasta rühmast 3–4 punkti võrra kõrgemad, kuid jäid siiski ajaloolisest ajaliste kontrollrühmast madalamaks.

III etapi naistekliinikutes 2007. aastal sündinud väga enneaegsete laste kognitiivse ja motoorse arengu keskmised koondskoorid olid oluliselt kõrgemad kui maakonnaahaiglates sündinud väga enneaegsetel lastel.

Kokkuvõttes ilmnes kahe aasta vanuses toimunud järelkontrollil, et 2007.–2008. aasta kohordist 60% ja 2011.–2012. aasta kohordist 64% väga enneaegsetest lastest on arengus järele jõudnud ajalisena sündinud eakaaslastele ning neil arenguhäireid ei esinenud ($p = 0,6$).

6.6. Eesti perinataalmeditsiini arengu iseärasused ja probleemid

Eestis on viimase 25 aasta jooksul väga enneaegsete vastsündinute perinataalne suremus vähenenud enam kui neljakordselt ja varane neonataalne suremus ligi kümnekordselt. Ravitulemuste paranemisele on kaasa aidanud:

- väga enneaegsete sünnituste tsentraliseerimine III etapi sünnitusmajadesse;
- tehnoloogiline areng ning naiste-, intensiivravi- ja lastearstide kogemuste lisandumine;
- tõenduspõhise ravi rakendamine (sh raseduse säilitamine, antenataalne glükokortikoidravi ja neuroproteksioon, postnataalne surfaktantravi ja mitteinvasiivse hingamistoetuse rakendamine);

- proaktiivne perinataalabi ja vähem invasiivne neonataalravi;
- väga enneaegsete vastsündinute süstemaatilise jälgimise rakendumine lapse kahel esimesel eluaastal piirkondlike lastehaiglate juures vastavalt riiklikule juhendile [3].

Väga enneaegsena sündinud laste elulemuse paranemisega ei ole kaasnenud laste neonataalse haigestumise suurenemist ega esmase haiglaravi kestuse pikenemist. Samas on püsinud suhteliselt suur haigestumine lapse arengule negatiivse prognostilise väärtusega haigustesse (IVH, PVL, sepsis, NEK, BPD, ROP [82]) esmasel haiglaravil ja arenguhäirete esinemine väikelapseas [80, 83]. Positiivse tulemusena väärrib märkimist, et kahe aasta vanuses oli Eesti laste tervisetulem lapsevanemate hinnangul hea ja võrreldav Euroopa teiste piirkondadega [96].

Eesti väga enneaegsete sünnituste arvu ja vastsündinute ravitulemusi on võrreldud rahvusvahelistes uuringutes teiste riikidega. Uuringus EPICE („Effective Perinatal Intensive Care in Europe“, www.epiceproject.eu) osales 19 keskust 11 Euroopa riigist ja uuritavateks olid 2011.–2012. aastal väga enneaegsena (22⁺⁰–31⁺⁶ GN) sündinud lapsed.

EPICE projektis vajas transporti sünnitusmajast intensiivravi osakonda kahel esimesel elupäeval 2–23% (mediaan 9%) väga enneaegsetest lastest, mistõttu projekti lõppraportis [97] on öeldud, et „Vastsündinute transporti tuleb vältida, kuid Eestis on vastsündinute intensiivravi lastehaiglates, mis asuvad sünnitusosakondadest eraldi“. (*„Neonatal transport should be avoided. This relates in Estonia to the location of intensive care services in paediatric hospitals which are geographically separate from the specialised maternity units.“*)

Eesti puudusena asuvad riskirasedaid ja -sünnitusi koondavad III etapi sünnitusmajad ehituslikult eraldi piirkondlikest III astme lastehaiglatest, mistõttu kõrgema etapi intensiivravi, operatiivset ja/või pikemat haiglaravi vajavad vastsündinud tuleb transportida sünnitusmajadest lastehaiglate lasteintensiivravi- ja vastsündinute osakondadesse. See halvendab naiste-sünnitusabiarsti, lastearst-neonatoloogi, intensiivriaviarsti-anestesioloogi, lastekirurgi ja teiste pediaatria eriarstide (nt kardioloog, radioloog jt) koostööd. Asjaolu, et haigeid vastsündinuid tuleb esimestel elutundidel transportida, võib suurendada halva tervisetulemi riski.

Kui Eestis toimus 93% aastatel 2011–2012 aset leidnud väga enneaegsetest sünnitustest kõrgema etapi sünnitusmajas, siis väga enneaegsete sünnituste tsentraliseerimine kaotas osaliselt oma mõtte, sest 53% lastest vajas sünnijärgset transporti kahel esimesel elupäeval.

Selline olukord suurendab samuti perede stressi, kui vastsündinu eraldatakse vanematest ja ühe tervishoiu meeskonna asemel tegelevad perega mitu meeskonda. Eestis liiguvad laps ja pere haiglast haiglasse ja osakonnast osakonda. Perekeskse raviprintsiibi korral liigub perepalatisse vajalik aparatuur ning laps ja pere on sünnijärgse haiglaepisoodi jooksul ühes palatis ühe meeskonna liikmeteks. Rahvusvaheliselt on tunnustatud [98], et perinataalkeskus hõlmab nii naistekliiniku kui multiprofiilse lastekliiniku vajalikke struktuure ja vastsündinute intensiivravi palatid asuvad sünnitusosakonna vahetus läheduses. Perinataalkeskuse töömahuks on vajaliku kogemuse tagamiseks vähemalt 50 väga enneaegset sünnitust aastas ja jälgitakse printsiipi, mis välistab laste vahetu sünnijärgse transpordi ning väldib ema ja lapse lahutamist [99].

Seni puuduvad Eestis perepalatid ja seega puudub lapsevanematel võimalus osaleda ööpäevaringselt lapse hooldus- ja raviprotsessis. Tänapäevase standardina [100] peaks vastsündinute intensiivraviosakonnas olema tagatud perede eraldatus teistest patsientidest koos perekeskse ravi- ja hooldusideoloogia rakendamisega. USAs läbi viidud uuring [101] näitas, et perepalatitega vastsündinute intensiivraviosakonnas tehti lastele vähem meditsiinilisi protseduure kui mitme vastsündinuga intensiivravi palatites. Samuti saavutati perepalatites varem täielik enteraalne toitmine, esines vähem sepsist, laste kaalutõus oli kiirem ning nad kaalusid haiglast lahkumisel enam. Kaugtulemina täheldati tähelepanu paranemist, vähem psühholoogilist stressi, lihaspinget, letargiat ja valusündroomi. Lisaks vähenenud haigestumisele näitas Rootsi uuring [102], et neonataalse intensiivraviosakonna perekeskne disain ja personali töökultuur vähendavad tervishoiukulusid, kuna lühendavad esmase haiglaepisoodi kestust.

Eestis puudub riiklik statistika väga enneaegsete vastsündinute elulemuse ja ravi-kvaliteedi indikaatorite seoste kohta esmase haiglaravi lõpul ja kahe aasta vanuses. Eesti Meditsiiniline Sünniregister kajastab vastsündinute elulemust ja väheses ulatuses haigestumist lapse esimese elunädala lõpuni. Täiendavalt tuleks hinnata väga enneaegsete ja teiste riskivastsündinute ravitulemusi esmase haiglaravi lõpus ja väikelapseas, reeglina kahe aasta vanuses. Selles vanuses on laste kognitiivne areng hinnatav objektiivsete testidega, tserebraalparalüüsi esinemissagedus ja laste arengunäitajad võimaldavad hinnata perinataal- ja neonataalperioodis rakendatud ravi.

7. Väga enneaegsete vastsündinute ravikulud Eestis

Käesolevas peatükis võrreldakse omavahel Eesti kolme kohordi väga enneaegsete vastsündinute aastakäigu ravikulud omavahel (sealhulgas ravikulude sõltuvust sünniperioodis põetud haigustest) ja ajaliselt sündinud laste kontrollrühmaga. Haiglates prospektiivselt kogutud terviseandmed seoti (anonüümselt) Eesti Haigekassa raviarvete ja retseptiravimite andmebaasi andmetega, et hinnata haiglaravi jm arstiabi kasutamist isikupõhiselt ja seostada ravikulud gestatsioonivanuse ja kaasuvate haigustega.

Kulude arvestus on esitatud vastsündinu kohta, st ravikuludesse ei ole arvestatud sünnituse kulusid. Väga enneaegse lapse sünnitus ei erine kulude aspektist oluliselt ajalise lapse sünnitusest, kuid erinevused tekivad sünnitusjärgsest ravitegevusest. Samuti ei ole arvestatud, et suur osa väga enneaegse sünnitusega lõppenud rasedustest kuuluvad riskirühma, keda jälgitakse enne sünnitust ja vahel ka hospitaliseeritakse sünnitegevuse edasilükkamiseks ja jälgimiseks.

NB! Ravikulud on korrigeeritud inflatsioonile ja esitatud 2014. aasta detsembri hindades.

Tabelites on esitatud keskmised väärtused ühe lapse kohta. Eristatud on haigusteta ja haigustega lapsed, kus haigustega lasteks on loetud need, kel esmase haiglaravi episoodi jooksul esines vähemalt üks diagnoos kuuest: positiivse verekülviiga hiline (> 72. elutunni) sepsis, II–III staadiumi NEK, III–IV astme IVH, tsüstiline PVL, ravige \geq III staadiumi ROP ja BPD lapse PMVs 36 nädalat.

7.1. Sünnijärgse haiglaravi kulud

Kolme kohordi võrdluses (vt tabel 13) ei ilmne suuri muutusi esmase sünnijärgse haiglaravi kestuses ega sünnijärgse haiglaravi maksumuses. See kehtib nii haigustega kui haigusteta laste seas, kuigi trend on haiglaravi lühenemisele ja haigusteta laste osakaalu suurenemisele.

Kulu ühe väga enneaegse vastsündinu elu päästmiseks ei ole kümne aastaga kasvanud.

Tabel 13. Esmase sünnijärgse haiglaravi keskmine kestus ja maksumus haigustega ja haigusteta elulejatel ning haiglas surnud väga enneaegsetel lastel

	Kohort		
	2002–2003	2007–2008	2011–2012
Haiglast elusalt lahkunud lapsed			
Laste arv	204	303	138
... haigusteta (%)	110 (54%)	166 (55%)	84 (61%)
... haigustega (%)	94 (46%)	137 (45%)	54 (39%)
Esmase sünnijärgse haiglaravi kestus päevades	64,6	63,0	59,7
... haigusteta	46,0	42,5	42,6
... haigustega	86,3	87,7	85,3
Esmase sünnijärgse haiglaravi maksumus €	17 605	21 434	16 583
... haigusteta	8671	12 016	10 182
... haigustega	27 899	32 763	26 184
Elulejate haiglaravi kogumaksumus €**	3 485 838	6 516 002	2 321 601
Haiglas surnud lapsed			
Laste arv	57	55	13
Haiglaravi kestus päevades			
keskmine	9,5	15,1	94,9*
mediaan	2	3	3
Haiglaravi maksumus €			
keskmine	6808	15 745	44 856*
mediaan	1715	10 094	4804
Surnud laste haiglaravi kogumaksumus €	388 031	865 993	583 122*

* 2011–2012 kohordi 13 haiglasurmast 3 toimusid pärast 200. haiglapäeva ja olid seetõttu väga kulukad

** Haiglaravi maksumus võib olla alahinnatud, sest mõnel lastel oli sünnijärgne episood osaliselt või täielikult arvetega katmata. 2002.–2003. a kohordis oli katmata 4,6% haiglapäevadest, üheksal lapsel puudusid arved täielikult. Hilisemates kohortides oli katmata alla 0,5% haiglapäevadest

Suurim muutus vaadeldud ajaperioodil seisneb haiglas surnud laste osakaalu vähenemises, mis oli esimeses kohordis 22%, keskmises 16% ja viimases kohordis 8%. Haiglas surnud enneaegsete vastsündinute ravikulud moodustavad 10–20% kõigi elusalt sündinud väga enneaegsete esmase haiglaravi kuludest.

Haigustega väga enneaegsete laste ravikestus on 2 korda suurem ja ravikulud 3 korda suuremad kui haigusteta väga enneaegsetel.

7.2. Ravikulud kahel esimesel eluaastal

2002.–2003. aasta kohordis oli esimese eluaasta jooksul ühe väga enneaegse lapse kohta haiglaravi päevi kokku 77,6 ja 2011–2012. aasta kohordis 62,9, s.o 19% (14,6 päeva) võrra vähem. Haiglaravi vajaduse vähenemine toimus eeskätt sünnijärgsele haiglaravile järgneva rehospitaliseerimise arvelt, mis vähenes 13,0 haiglapäevalt 3,2-le ehk 10 päeva võrra (vt tabel 14).

Haiglaravi päevade vähenemine toimus nii haiglaravi vajanud laste osakaalu vähenemise kui ka haiglaravil olnud laste ravi kestuse lühenemise tõttu. Perioodil 2011–2012 vajasisid haigusteta väga enneaegsed lapsed pärast sünniepisoodi haiglaravi sarnase tõenäosuse ja kestusega kui 2007. aastal ajaliselt sündinud lapsed.

Pärast sünniepisoodi vajab haiglaravi suurem arv haigustega kui haigusteta väga enneaegseid lapsi ja nad olid haiglas kauem. Seetõttu olid haigustega väga enneaegsete laste haiglaravi kulud kolm korda suuremad kui haigusteta enneaegsetel.

Haiguste esinemine ei suurendanud oluliselt eriarstide külastamist ega taastusravi kasutamise sagedust. Haigusteta lapsed külastasid mõnevõrra enam perearsti, haigustega lastel kasutati rohkem retseptiravimeid. Haigustega laste ambulatoorse ravi kogukulud olid hilisemates kohortides kolm korda suuremad kui haigusteta lastel.

Kümne aasta jooksul on Eestis vähenenud väga enneaegsete laste esimese eluaasta haiglaravi kulud, kuid oluliselt enam on suurenenud ambulatoorse ravi kulud, seda eeskätt taastusravi, retseptiravimite kulude ja respiratoor-süntsütsiaalviiruse (RS-viiruse) profülaktika arvel.

Teisel eluaastal (vt tabel 15) on jälgitavad samad trendid – haigustega enneaegsed vajavad haiglaravi ja ambulatoorset ravi rohkem ning kümne aastaga väheneb haiglaravi vajadus ja sageneb ambulatoorse ravi kasutamine, mistõttu suurenevad ravikulud just ambulatoorse ravi arvel.

Teisel eluaastal kõigi raviliikide kasutamine väiksem kui esimesel, mistõttu on kogukulud keskmise väga enneaegse lapse ravile teisel eluaastal kolmandiku kuni poole võrra väiksemad.

Tabel 14. Tervishoiuteenuste kasutamine esimesel eluaastal pärast esmast sünnijärgset haiglaravi keskmiselt ühe lapse kohta

	Kohort			Kontrollrühm
	2002–2003	2007–2008	2011–2012	
Laste arv	204	303	138	152
... haigusteta	110	166	84	
... haigustega	94	137	54	
Arstiabi vajadus esimesel eluaastal				
Haiglapäevi pärast sünniepisoodi	13,0	6,4	3,2	1,6
... haigusteta	8,1	3,8	2,2	
... haigustega	18,8	9,5	4,7	
Uuesti haiglas esimesel eluaastal	66%	54%	40%	23%
... haigusteta	56%	42%	29%	
... haigustega	77%	70%	57%	
Haiglapäevi haiglas olnutel	19,8	11,8	7,9	7,1
... haigusteta	14,3	8,9	7,6	
... haigustega	24,6	14,0	8,2	
Eriarsti visiitide arv	10,0	12,5	13,3	6,4
... haigusteta	10,1	11,5	13,2	
... haigustega	9,8	13,7	13,5	
Perearsti visiitide arv	9,7	9,4	8,8	11,0
... haigusteta	10,0	10,0	9,7	
... haigustega	9,3	8,6	7,1	
Taastusravi visiitide arv	18,4	19,3	21,0	9,6
... haigusteta	18,7	17,7	19,5	
... haigustega	18,1	21,3	24,3	
Retseptide arv	3,9	7,1	6,7	2,5
... haigusteta	3,1	6,3	6,6	
... haigustega	4,8	8,0	6,8	
Ravikulud esimesel eluaastal €				
Haiglaravi kulu pärast sünniepisoodi	975	967	446	215
... haigusteta	503	506	287	
... haigustega	1527	1525	694	
Ambulatoorse ravi maksumus	237	1118	1143	217
... haigusteta	239	550	663	
... haigustega	235	1806	1889	

	Kohort			Kontrollrühm
	2002–2003	2007–2008	2011–2012	
Retseptiravimite maksumus	80	199	283	56
... haigusteta	34	185	292	
... haigustega	135	216	268	
Ravi ja ravimid kokku	1292	2284	1872	488
... haigusteta	775	1242	1243	
... haigustega	1897	3546	2851	
Kohordi ravikulud	263 594	691 919	258 301	74 150
... haigusteta	85 290	206 122	104 373	
... haigustega	178 304	485 797	153 928	

Tabel 15. Tervishoiuteenuste kasutamine teisel eluaastal keskmiselt ühe lapse kohta haigustega ja haigusteta elulejate võrdluses

	Kohort			Kontrollrühm
	2002–2003	2007–2008	2011–2012	
Laste arv	195	299	137	151
... haigusteta	106	163	83	
... haigustega	89	136	54	
Arstiabi vajadus teisel eluaastal				
Haiglapäevi	5,0	2,8	2,6	0,7
... haigusteta	3,0	1,5	1,9	
... haigustega	7,3	4,3	3,7	
Haiglaravi saanud laste osakaal	37%	38%	29%	19%
... haigusteta	28%	28%	24%	
... haigustega	48%	50%	37%	
Haiglapäevi haiglas olnutel	13,3	7,4	9,0	3,5
... haigusteta	10,6	5,5	8,0	
... haigustega	15,2	8,6	10,0	
Eriarsti visiitide arv	5,2	6,2	7,3	3,1
... haigusteta	4,6	4,7	6,3	
... haigustega	5,8	8,0	8,8	
Perearsti visiitide arv	8,0	7,0	6,1	7,1
... haigusteta	7,1	6,9	6,4	
... haigustega	9,1	7,2	5,6	

	Kohort			Kontrollrühm
	2002–2003	2007–2008	2011–2012	
Taastusravi visiitide arv	10,5	10,6	11,4	1,3
... haigusteta	9,1	4,5	9,4	
... haigustega	12,2	18,0	14,4	
Retseptide arv	2,9	4,7	4,8	3,1
... haigusteta	2,3	4,0	4,4	
... haigustega	3,6	5,6	5,3	
Ravikulud teisel eluaastal €				
Haiglaravi kulud	375	440	342	79
... haigusteta	213	180	299	
... haigustega	568	752	408	
Ambulatoorse ravi maksumus	150	821	843	107
... haigusteta	137	183	287	
... haigustega	165	1586	1699	
Retseptiravimite maksumus	61	101	153	38
... haigusteta	30	74	167	
... haigustega	99	133	131	
Ravi ja ravimid kokku	586	1362	1338	224
... haigusteta	381	436	753	
... haigustega	831	2472	2238	
Kohordi ravi kulud kokku	114 350	407 202	183 340	33 842
... haigusteta	40 357	71 045	62 484	
... haigustega	73 991	336 158	120 856	

Tabel 16. Keskmised ravikulud eurodes ühe lapse kohta kahel esimesel eluaastal

	Kohort			Kontrollrühm
	2002–2003	2007–2008	2011–2012	
Laste arv*	194	298	138	151
... haigusteta	104	162	84	
... haigustega	90	136	54	
Ravikulud kokku	19 568	25 053	19 499	711
... haigusteta	9751	13 794	12 169	
... haigustega	30 912	38 465	30 903	

	Kohort			Kontrollrühm
	2002–2003	2007–2008	2011–2012	
sh ravikulud teisel eluaastal	549	1359	1329	224
... haigusteta	362	425	744	
... haigustega	765	2471	2238	
sh ravikulud esimesel eluaastal	19 019	23 693	18 171	487
... haigusteta	9390	13 369	11 425	
... haigustega	30 146	35 990	28 665	
sh sünnijärgse haiglaravi kulud**	17 715	21 423	16 300	0
... haigusteta	8591	12 140	10 182	
... haigustega	28 259	32 482	25 817	
Sünnijärgse haiglaravi osakaal esimese eluaasta ravikuludest	93%	90%	90%	0
... haigusteta	91%	91%	89%	
... haigustega	94%	90%	90%	

* Analüüsi on kaasatud elulejad ja kontrollrühma lapsed, kelle puhul on võimalik leida kahe aasta kogukulud. Eemaldatud on lapsed, kel puudusid Eesti Haigekassa andmed (1 laps), arved sünniepisoodi kohta (8 last) või kes lahkusid Eestist enne 2-aastaseks saamist (13 last)

** Sünnijärgsest haiglaravist on arvestatud ainult esimesse eluaastasse jääv osa (kahel lapsel oli episood pikem kui aasta)

Väga enneaegsete laste kahe esimese eluaasta ravikuludest 90% moodustab sünnijärgne intensiivravi ja seda nii haigusteta kui haigustega lastel (vt tabel 16). Kui sünnijärgne haiglaravi kõrvale jätta, on haigustega laste ravikulud järgneval kahel aastal keskmiselt kaks-kolm korda suuremad kui haigusteta väga enneaegsetel lastel.

7.3. Ravikulud kuuel esimesel eluaastal

Võrdluse ajaliste lastega (kontrollrühm) esitame 2007.–2008. aasta kohordi kohta, mille jälgimisperiod oli kuus aastat. Väga enneaegsed lapsed vajasisid kaks korda enam haiglaravi kui ajalised lapsed, kuigi haiglaravi vajadus vähenes kuue aasta jooksul püsivalt mõlemas rühmas (vt tabel 17). Ambulatoorse ravi ja retseptiravimite kasutamine väga enneaegsetel lastel ühtlustub ajaliste laste tasemega neljandaks-viiendaks eluaastaks.

Tabel 17. Keskmise arstiabi vajadus lapse kohta kuuel esimesel eluaastal

	Kohort		Olulisustõenäosus**
	2007–2008	Kontrollrühm	
Haiglaravi vajanud laste osakaal			
Esimesel eluaastal*	54%	23%	< 0,001
Teisel eluaastal	38%	19%	< 0,001
Kolmandal eluaastal	28%	16%	< 0,001
Neljandal eluaastal	20%	11%	< 0,001
Viiendal eluaastal	21%	9%	< 0,001
Kuuendal eluaastal	16%	7%	< 0,001
Haiglaravi päevades			
Esimesel eluaastal*	6,4	1,6	< 0,001
Teisel eluaastal	2,8	0,7	< 0,001
Kolmandal eluaastal	2,0	0,6	< 0,001
Neljandal eluaastal	1,2	0,4	0,005
Viiendal eluaastal	1,3	0,3	< 0,001
Kuuendal eluaastal	1,2	0,1	< 0,001
Ambulatoorsete arstikülastuste arv			
Esimesel eluaastal	19,2	16,9	< 0,001
Teisel eluaastal	12,3	8,5	< 0,001
Kolmandal eluaastal	12,7	9,1	< 0,001
Neljandal eluaastal	9,1	8,5	0,339
Viiendal eluaastal	8,0	7,7	0,568
Kuuendal eluaastal	8,9	7,8	0,066
Retseptide arv			
Esimesel eluaastal	7,1	2,5	< 0,001
Teisel eluaastal	4,7	3,1	< 0,001
Kolmandal eluaastal	4,1	3,1	0,105
Neljandal eluaastal	3,9	3,3	0,078
Viiendal eluaastal	3,1	2,8	0,336
Kuuendal eluaastal	2,7	2,2	0,077

* Välja on jäetud väga enneaegsete laste sünnijärgne haiglaravi

** Olulisustõenäosused kohortide erinevusele on leitud z-testiga (haiglaravi vajanud laste osakaal) või negatiivse binoomjaotusega üldistatud lineaarse mudeliga (teised tunnused)

Arstiabi kasutamise sagedus ja dünaamika kajastuvad mõistagi ka ravikuludes (vt tabel 18). Kui jätta kõrvale väga enneaegsete laste sünnijärgne haiglaravi, siis kuuendaks sünnipäevaks on väga enneaegse lapse ravikulud kokku 3–4 korda suuremad kui ajalisel lapsel ning kulude erinevus ajas väheneb püsivalt. Kuuendal eluaastal on väga enneaegsete ravikulud (509 eurot) kaks korda suuremad kui ajalistel lastel (252 eurot).

Tabel 18. Keskmised ravikulud eurodes lapse kohta kuuel esimesel eluaastal

	Kohort		Olulisus- tõenäosus**
	2007–2008	Kontroll- rühm	
Laste arv kuuendal sünnipäeval	284	148	
Vaatlusaastate arv kokku	1759,3	899,7	
Haiglaravi kulud			
Esimesel eluaastal*	970	216	< 0,001
Teisel eluaastal	443	79	0,004
Kolmandal eluaastal	233	82	0,004
Neljandal eluaastal	164	67	0,071
Viiendal eluaastal	173	59	0,045
Kuuendal eluaastal	160	28	0,009
Ambulatoorse arstiabi kulud			
Esimesel eluaastal	1122	218	< 0,001
Teisel eluaastal	826	107	< 0,001
Kolmandal eluaastal	406	146	0,007
Neljandal eluaastal	253	152	0,037
Viiendal eluaastal	269	150	0,027
Kuuendal eluaastal	317	198	0,016
Retseptiravimite kulu			
Esimesel eluaastal	201	56	< 0,001
Teisel eluaastal	101	38	< 0,001
Kolmandal eluaastal	64	39	0,021
Neljandal eluaastal	55	37	0,049
Viiendal eluaastal	39	31	0,253
Kuuendal eluaastal	32	26	0,283

	Kohort		Olulisustõenäosus**
	2007–2008	Kontrollrühm	
Ravikulud kokku kuuendal eluaastal	509	252	< 0,001
Kulud kuue eluaasta jooksul*			
Haiglaravi*	2143	531	< 0,001
Ambulatoorne arstiabi	3193	971	< 0,001
Retseptiravimite maksumus	492	227	< 0,001
Kokku*	5828	1729	< 0,001

* Välja on jäetud väga enneaegsete laste sünnijärgne haiglaravi

** Olulisustõenäosused kohortide erinevusele on leitud *bootstrap*-meetodil (10 000 replikatsiooni)

7.4. Ravikulud Eestis võrreldes teiste riikidega

Väga enneaegsete vastsündinute ravikulused Eestis on sisuliselt võimatu võrrelda teaduskirjanduses avaldatud tulemustega (vt ptk 5.1), sest ainult Eesti andmed hõlmavad kogu populatsiooni nii kaasatud laste kui kulude osas. Eesti kohordid on rahvastikupõhised ja kajastavad kõiki väga enneaegseid sündi kogu riigis, seevastu avaldatud uuringud Euroopa andmetel kaasavad suuremaid või väiksemaid piirkondi ja USA uuringud on seotud eri kindlustuskeemidega, mistõttu on alati tegemist valikuga rahvastikust. Ka ravikulude kohta ei ole võrreldavaid uuringuid. Kuigi haiglaravi kulude kohta on uuringuid avaldatud, ei ole ambulatoorse ravi kulude kohta teistes riikides kõikset ülevaadet, sest ambulatoorset ravi rahastatakse mujal palju mitmekesisemalt kui Eestis, kus kõiki liiki tervishoiuteenuseid rahastab Eesti Haigekassa. Samuti pole muude piirkondade uuringutes haiglaravile järgnevad kulud isikupõhised, vaid agregeeritud või ekstrapoleeritud mingi valimi andmetest.

Vaatamata ülalnimetatud piirangutele saab Eesti kuludele hinnangu andmiseks neid siiski teiste piirkondade põhjal olemasoleva teadmisega võrrelda. Väga enneaegsete ravi kogukuludes domineerib Eestis sünnijärgne haiglaravi ja see kulu on proportsionaalne intensiivravi kestusega. Seepärast on rahanumbritest olulisem võrrelda haiglaravi kestust ja hospitaliseerimise sagedust.

Väga enneaegsed elulejad olid Eestis haiglaravil keskmiselt 60–65 päeva, mis on võrreldav tulemustega USA, Rootsi ja Inglismaa uuringutes [56, 63, 65, 66, 88], kus kestus oli vahemikus 41–85 päeva. Soome PERFECT-projektis [93], kuhu olid

kaasatud kõik väga enneaegsed sünid aastatel 2000–2003 kogu riigis, olid haiglate keskmised ravikestused vahemikus 51–71 päeva.

Esimesel eluaastal rehospitalseeriti USA uuringu [86] andmetel 42% väga enneaegsetest vastsündinutest (Soomes 44% [93]) ja teisel eluaastal 30% ning ajalistest lastest vastavalt 12% ja 15%. Need arvud on samuti Eesti tulemustega sarnased.

Inglismaa Oxfordshire piirkonna registripõhises uuringus [89] oli väga enneaegsete laste esimese viie aasta haiglaravi päevade koguarv keskmiselt 85 (ajalistel 5 päeva) ja haiglaravi kogukulud 22 798 USA dollari võrra suuremad kui ajalistel lastel.

Soome PERFECT-projektis [93] oli aastatel 2000–2003 väga enneaegsete laste esmase sünnijärgse haiglaravi keskmine maksumus 60 400 eurot ja esimese eluaasta koguravikulude keskmine 64 275 eurot ehk 3,5 korda suurem kui Eestis.

Esimesel eluaastal käisid eriarsti vastuvõtul haiglas väga enneaegsed lapsed Soome PERFECT-projekti [93] andmetel keskmiselt 7 korda. See ei sisalda visiite haiglas mittetöötavate eraarstide juurde, kelle osakaal Soomes on suhteliselt suur. Eestis käidi väga enneaegsete vastsündinutega eriarstil 10–13 korda aastas.

Perearsti külastuste kohta Soomes riiklikku statistikat ei koguta. Retseptiravimite kulud esimesel eluaastal olid Soomes 2003. aastal keskmiselt 69 eurot lapse kohta [93], mis on samas suurusjärgus Eesti näitajaga (80 eurot) samal aastal.

Teadaolevalt on isikupõhiselt hinnatud haiglaajärgset ravi pikemas perspektiivis ainult kolmes uuringus [66, 67, 91]. Rootsi uuringus [66] jälgiti 19 väga enneaegset last ja 39 ajalist last nende nelja-aastaseks saamiseni. Pärast esimest eluaastat ei olnud neil ajaliste lastega erinevust kontaktide arvus tervishoiusüsteemiga, kuigi esimesel eluaastal vajasisid väga enneaegsed 6 korda enam haiglaravi ja 5 korda enam ambulatoorset arstiabi.

Uus-Meremaa uuringus [67] jälgiti 100 väga enneaegset last ja 104 ajalist last nende kaheaastaseks saamiseni. Selgus, et väga enneaegsetel oli sama palju visiite perearstile kui ajalistel lastel, kuid kaks korda enam eriarsti külastusi. Haiglaravi vajas 55% väga enneaegsetest ja 26% ajalistest lastest, peamiselt hingamisteede haiguste tõttu.

Soomes jälgiti PERFECT-projekti [93] jätkuna 588 väga enneaegset ja 158 ajalist last nende viieaastaseks saamiseni [92]. Viieaastal oli ajaliste laste ravikulu 749 eurot, haigusteta väga enneaegsete laste ravikulu 1023 eurot ja haigustega väga

enneaegsetel lastel 3265 eurot ühe lapse kohta. Seega olid haigustega enneaegsete laste ravikulud 4,4 korda suuremad kui ajalistel lastel.

Eestis olid ajaliste laste ravikulud viiendal aastal kolm korda väiksemad kui Soomes, kuid väga enneaegsete laste ravikulud ainult kaks korda suuremad kui ajalistel.

Kokkuvõttes saab kinnitada, et haiglaravi päevade ja haiglaravi tõenäosuse osas on väga enneaegsete laste tervishoiuteenuste kasutamine esimestel eluaastatel Eestis samal tasemel teiste arenenud meditsiiniabiga riikidega, kuid ravikulud on Eestis oluliselt väiksemad.

8. Kulud kvaliteetse eluaasta kohta

Kulutõhususe hindamisel on tavapäraseks meetodiks arvutada täiendkulu tõhususe määr ehk erinevus kahe (alternatiivse) sekkumise kulude vahel tervisetulemi ühiku (nt QALY) kohta. Väga enneaegsete laste osas ei ole selline lähenemine asjakohane ega eetiline, sest alternatiiviks on mitteravimine ja see tähendaks kõigi väga enneaegsete vastsündinute puhul kiiret ja kindlat surma. Seepärast oleme leidnud väga enneaegsete laste ravikulud kvaliteetse eluaasta kohta kahel esimesel eluaastal.

Teaduskirjandust väga enneaegsete vastsündinute ravi kulutõhususe kohta on avaldatud väga napilt. Ainsana maailmas on hinnatud väga enneaegsete ravi kulutõhusust soomlaste PERFECT-projektis [29, 91, 93]. Selles projektis hinnati kulutõhusust pikemas perioodis (viie aasta perspektiivis) ja tegeliku elu andmete alusel, muuhulgas hinnati laste elukvaliteeti viiendal eluaastal. Et Eesti tulemused oleks Soome tulemustega võrreldavad, oleme siinses raportis kasutanud sama meetodikat.

Elukvaliteedi hinnangud

Väga enneaegsete laste elukvaliteediks sünnihetkel arvestati Soome uuringus [29, 91] 0,13, mis on skaala 17D (17 küsimust elukvaliteedi kohta) kõigi dimensioonide halvimate väärtuste summa. Kui laps suri haiglaravi käigus, langes tema elukvaliteet surmapäevaks nulli.

Kui laps lahkus haiglast elusana, hinnati tema haiglast lahkumise päeva elukvaliteeti samaväärseks “kodus elamise elukvaliteediga” ehk elukvaliteediga viiendal eluaastal, mida Soome uuringus hindasid lapsevanemad oma lastel 17D skaala abil. Arvestati, et elukvaliteet püsib samal tasemel sünniepisoodi lõpust kuni 5. eluaastani.

Ajaliste laste elukvaliteet viiendal eluaastal oli Soome uuringus 0,97 ja väga enneaegsetel keskmiselt 0,93, kusjuures elukvaliteedi väärtus sõltus gestatsioonivanusest ning kaasuvatest haigustest. Haigusteta lastel oli elukvaliteet 0,95 ja haigustega lastel vahemikus 0,89–0,93 ehk keskmiselt 0,91.

Käesolevas analüüsis rakendasime Soome uuringu elukvaliteedi väärtusi järgnevalt:

- kõigi ajaliste laste elukvaliteet oli kahe esimese eluaasta jooksul püsivalt tasemel 0,97;
- kõigi väga enneaegsete laste elukvaliteet oli sünnihetkel arvestuslikult 0,13, mis haiglas surnud lastel langes surmapäevaks nulli;

- haiglaravi lõppedes koju siirdunud laste elukvaliteet tõusis lineaarselt kuni haiglast lahkumiseni. Haigusteta lastel oli see haiglast lahkumise päeval 0,95 ja haigusega lastel 0,91. Mõlemal püsis elukvaliteet sellel tasemel teise sünnipäevani;
- pärast esmast haiglaravi, kuid enne kaheaastaseks saamist surnud lastel langes elukvaliteet alates kojuminekest kuni surmakuupäevani lineaarselt nullini.

Ülaltoodud elukvaliteedi väärtuste ja Eesti tegelike ravikulude (vt ptk 7) alusel arvutasime kulud ühe kvaliteetse eluaasta saavutamiseks (vt tabel 19).

Tabel 19. Kulu QALY kohta kahe esimese eluaasta perspektiivis

	Kohort			Kontrollrühm
	2002–2003	2007–2008	2011–2012	
Elulejad				
Laste arv*	198	304	140	152
... haigusteta	106	166	84	
... haigustega	92	138	56	
Vaatlusaastate arv**	376,6	599,0	275,5	302,1
... haigusteta	202,8	325,8	166,4	
... haigustega	173,8	273,2	109,1	
Kvaliteetsete eluaastate arv (QALY)	335,8	536,9	248,2	293,0
... haigusteta	187,0	301,4	153,9	
... haigustega	148,8	235,4	94,2	
Kahe aasta kogukulud €	3 849 029	7 615 392	2 763 372	107 992
... haigusteta	1 039 923	2 271 883	1 022 164	
... haigustega	2 809 107	5 343 509	1 741 209	
Kulu kvaliteetse eluaasta kohta €	11 464	14 185	11 135	369
... haigusteta	5562	7537	6640	
... haigustega	18 883	22 695	18 481	
Elulejad ja haiglas surnud				
Kulu kvaliteetse eluaasta kohta €	12 616	15 793	13 473	369

* Analüüsist on eemaldatud lapsed, kelle kohta puuduvad Eesti Haigekassa andmed või sünniepisoodi arved (v.a sünnitustoas surnud lapsed)

** Vaatlusaastate arv mõõdab inimaega, s.o võtab arvesse nii laste arvu kui aja, mil neil sai ravikulusid tekkida

Kahe esimese eluaasta perspektiivis on kulu väga enneaegselt sündinud lapse ühe kvaliteetse eluaasta saavutamiseks Eestis suurusjärgus 11 000 – 14 000 eurot. Seejuures on haigustega laste puhul kulu kolm korda suurem (18 000 – 23 000 eurot QALY kohta) kui haigusteta väga enneaegsetel lastel (5600–7500 eurot QALY kohta). Kulu kvaliteetse eluaasta kohta kõigi elusalt sündinud väga enneaegsete vastsündinute arvestuses, mis kaasab haiglas surnuid, on 10–20% võrra suurem kui ainult elulejate (sünnijärgselt haiglaravilt koju siirdunute) puhul.

Teadaolevalt on avaldatud ainult kaks uuringut [91, 94] väga enneaegselt sündinud laste ravi kulutõhususe kohta, kus kulu QALY kohta on arvutatud tegeliku elu kulude ja reaalselt hinnatud elukvaliteedi alusel. Soome uuringus [91] kujunes nelja eluaasta perspektiivis ja ainult tervishoiukulused arvestades ühe QALY maksumuseks ajalistel lastel 1181 eurot ja väga enneaegsetel lastel 19 245 eurot. Maksumus kasvas gestatsioonivanuse vähenedes. USA andmetel tehtud uuringus [94] kujunes 50 eluaasta perspektiivis ühe QALY maksumuseks 6101 USA dollarit, kui vastsündinu sünnikaal oli alla 1000 g ja 1290 dollarit, kui sünnikaal oli 1000–1500 g.

Asjakohane on siinkohal tähelepanu juhtida kahele metodoloogilisele aspektile, mis mõjutavad käesoleva analüüsi tulemuste tõlgendamist oluliselt.

Esimene neist on ajaperspektiiv, mis on siinses analüüsis kaks aastat, sest selle ajavahemiku kohta oli meil kasutada tegeliku elu tulemusi ravi efektiivsuse ja kulude kohta Eestis kõigi kolme kohordi võrdluseks. Kui ajaperspektiiv viia näiteks täiskasvanueani ehk 18 aastale, oleks teise eluaasta ravikulud ja elukvaliteeti ekstrapoleerides ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks 900–1400 eurot. Kui ajaperspektiivi suurendada eeldatava elueani, väheneks kvaliteetse eluaasta maksumus enamgi. Näiteks Inglismaa andmetel [90] modelleeriti väga enneaegsete ravikuludid nende 18-aastaseks saamiseni. Ravikulud olid sellisel juhul 35 471 USA dollarit, mis teeb ühe eluaasta maksumuseks 1970 dollarit, st on poole võrra suurem Eesti vastavast hinnangust.

Teine aspekt puudutab samuti ajaperspektiivi. Nimelt rakendatakse tervishoiu kulutõhususe uuringuid väga palju krooniliste haiguste (onkoloogia, südame-veresoonkonna haigused jne) ravimeetodite tõhususe hindamisel, kus väärtustatakse aega, mille võrra suudetakse eluiga pikendada. Seejuures pikeneb eluiga tavaliselt kuudes ja harva aastates. Seevastu väga enneaegsete vastsündinute ravikulud esmase sünniepisoodi jooksul annavad elu aastakümneteks ning elukvaliteet ei ole pikas perspektiivis teadaolevalt oluliselt halvem kui ajalistel vastsündinutel [31, 33–34].

9. Tulemused, järeldused ja soovitus

Teemakohase teaduskirjanduse süstemaatiline läbitöötamine ning viimasel aastakümnel Eestis väga enneaegselt sündinud laste ravi tulemuslikkuse ja kulutõhususe analüüs võimaldab teha üldistavad järeldused praeguse olukorra kohta ning sõnastada ettepanekud, et saavutatud taset edasi arendada.

9.1. Ravitulemused arenenud maades ja neid mõjutavad tegurid

1. Valdav osa vastsündinute suremusest on seotud enneaegse sünnitusega. Enneaegselt sündinud laste suremuses domineerib omakorda väga enneaegsete vastsündinute (gestatsioonivanus alla 32 nädala) suremus.
2. Väga enneaegsete vastsündinute elulemus on arenenud maades viimastel aastakümnetel drastiliselt suurenenud tänu kaasaegse neonatoloogia (vastsündinute intensiivravi) arengule, sh sünnieelsele glükokortikosteroidide ja sünnijärgsele surfaktandi kasutamisele.
3. Väga enneaegsete vastsündinute elulemust ja prognoosi mõjutavad olulisel määral tervishoiukorralduslikud lahendused, mis tagavad enneaegse sünnituse toimumise kõrgeima etapi haiglas, kus on olemas kõik tehnoloogilised võimalused ja personali kogemus kaasaegse neonatoloogia koheseks ja asjatundlikuks rakendamiseks.
4. Eesti väga enneaegsete vastsündinute elulemus, suremus ja haigestumine on gestatsioonivanuseti sarnane arenenud maade tulemustele.

9.2. Ravitulemuste dünaamika Eestis

1. Aastatel 2002–2003 sündis Eestis elusalt 264 väga enneaegset last, aastatel 2007–2008 360 last ja aastatel 2011–2012 153 last, mis moodustas 1,0–1,1% vastavate aastate kõikidest elussündidest.
2. Uuringuperioodil vähenes poole võrra nende väga enneaegsete laste osakaal, kes sündisid väljaspool III etapi naistekliinikut (Ida-Tallinna Keskhaigla, Lääne-Tallinna Keskhaigla, TÜ Kliinikum). Aastatel 2002–2003 oli selliste sündide

osakaal 12,9% ja aastatel 2011–2012 7,2%. Uuritavatel ajaperioodidel suurenes väga enneaegsete vastsündinute intensiivravile suunamine (94 vs. 98 vs. 100%).

3. Kõigi väga enneaegsete elussündide hulgas suurenes oluliselt elulejate osakaal (75 vs. 84 vs. 92%), eeskätt haiglas surnud laste osakaalu vähenemise arvel (22 vs. 16 vs. 8%).
4. Elulemuse paranemisega neonataalsete haiguste esinemine statistiliselt oluliselt ei vähenenud, kuigi intraventrikulaarset hemorraagiat ja bronhopulmonaalset düsplasiat oli aastatel 2011–2012 sündinud laste seas oluliselt vähem kui aastatel 2002–2003.
5. Elulejate keskmine esmane ravikestus pole vaatlusperioodil pikenenud (65 vs. 63 vs. 60 päeva). Esmase sünnijärgse episoodi pikkus oli elulejatel negatiivses seoses gestatsioonivanusega: iga lisanduv rasedusnädal vähendas episoodi kestust keskmiselt 12%. Episood oli pikem gestatsioonivanuse kohta väikese sünnikaaluga, madala Apgari hindega ja varaseimas kohordis sündinutel.
6. Haiglaravi tõenäosus esimesel eluaastal oli suurem varasemates kohortides sündinutel, poistel ja arengut mõjutavate haigustega (IVH/PVL, ROP) lastel. Oluliseks ei osutunud gestatsioonivanus. Teisel eluaastal suurendavad haiglaravi vajaduse šansse IVH/PVL ja BPD, esimesel eluaastal haiglas ravil oldud aeg ning meessugu.
7. Võrreldes ajaliselt sündinud lastega kahekordistab väga enneaegne sünd haiglaravi tõenäosust nii esimesel (55 vs. 23%) kui teisel eluaastal (36 vs. 19%).
8. Kahe aasta vanuses esines väga enneaegsetel lastel mõõdukas või raske arenguhäire neli korda sagedamini kui ajalistel lastel (3,3%). 2007.–2008. aasta kohordis oli arenguhäirete osakaal 12% ja 2011.–2012. aasta kohordis 14%.
9. Esimese eluaasta jooksul oli 2002.–2003. aasta kohordis ühe väga enneaegse lapse kohta haiglaravi päevi kokku 77,6 ja 2011.–2012. aasta kohordis 62,9 päeva ehk 19% vähem. Haiglaravi vajaduse vähenemine oli toimunud eeskätt sünniepisoodile järgneva haiglaravi arvelt, mis vähenes 13 haiglapäevalt 3-le, s.o 10 päeva võrra. Haiglaravi päevade vähenemine esimesel eluaastal pärast sünniepisoodi toimus nii haiglaravi vajanud laste osakaalu vähenemise kui haiglaravil olnud laste ravi kestuse lühenemise tõttu.
10. Haiguste esinemine ei suurendanud oluliselt eriarstide ja perearstide külastamist, taastusravi ega retseptiravimite kasutamise sagedust, kuid haigustega laste ambulatoorse ravi kulud olid kaks korda suuremad kui haigusteta lastel.

11. Võrreldes esimese eluaastaga on teisel eluaastal kõigi raviliikide kasutamine vähenenud, mistõttu kogukulud keskmise väga enneaegse lapse ravile teisel eluaastal on kolmandiku kuni poole võrra väiksemad.
12. Pärast sünniepisoodi haiglaravi vähenevad väga enneaegsete laste ravikulud püsivalt ja on kuuendal eluaastal kaks korda suuremad (509 eurot) kui ajalistel lastel (252 eurot).
13. Kahe esimese eluaasta perspektiivis on kulu väga enneaegselt sündinud lapse ühe kvaliteetse eluaasta saavutamiseks suurusjärgus 11 000 – 14 000 eurot, kusjuures haigustega laste puhul on kulu kolm korda suurem (18 000 – 23 000 eurot QALY kohta) kui haigusteta väga enneaegsetel lastel (5600–7500 eurot QALY kohta).

9.3. Järeldused

1. Uuringuperioodil suurenes oluliselt väga enneaegsete laste elulemus, sest suurem sünnijärgse haiglaravi käigus vähenes ligikaudu kolm korda. Elulemuse suurenemisega ei ole kaasnenud hilisemaid puudeid tekitavate haiguste sagenemine. Kahe aasta vanuses oli valdav osa (60–64%) väga enneaegsetest lastest ajalisesena sündinud eakaaslastele arengus järele jõudnud ja neil ei esinenud arenguhäireid.
2. Kuigi Eestis on enneaegsete sünnituste antenataalne käsitus muutunud aktiivsemaks ja väga enneaegsete vastsündinute neonataalravi on vähem invasiivne, ei ole see kaasa toonud esmase haiglaravi pikenemist. Vastupidi – esimesel eluaastal on haiglaravi vajadus vähenenud. Vähenenud on ka teise eluaasta haiglaravi kulud, kuid oluliselt on suurenenud ambulatoorse ravi kulud, seda eeskätt taastusravi, retseptiravimite ja RS-viiruse profülaktika arvel.
3. Kolme kohordi võrdluses ei ole toimunud suuri muutusi esmase sünnijärgse haiglaravi maksumuses ei haigustega ega haigusteta laste seas, kuigi trend on haiglaravi lühenemisele ja haigusteta laste osakaalu suurenemisele.
4. Kulu ühe väga enneaegse vastsündinu elu päästmiseks ei ole kümne aastaga kasvanud.
5. Haigustega väga enneaegsete laste haiglaravi kulud olid kolm korda suuremad kui haigusteta enneaegsetel, sest suurem osa haigustega väga enneaegsetest lastest vajab haiglaravi korduvalt ja nad olid haiglas kauem.

6. Kuue esimese eluaasta jooksul lähenevad väga enneaegsete laste keskmised aastased ravikulud pidevalt ajaliste laste ravikuludele ja on kuuendal eluaastal ainult kaks korda suuremad.
7. Kahe esimese eluaasta perspektiivis on kulu väga enneaegselt sündinud lapse ühe kvaliteetse eluaasta saavutamiseks suurusjärgus 11 000 – 14 000 eurot. Kui suurendada ajaperspektiivi eeldatava elueani, väheneks kvaliteetse eluaasta maksumus suurusjärgu võrra, mis on kordi vähem kui krooniliste haiguste ravis kulutõhusaks peetavatel ravimeetoditel.
8. Täiendava kvaliteetse eluaasta maksumus väga enneaegsete vastsündinute ravis on kümne aasta jooksul püsinud samal tasemel.

9.4. Edu taganud tegurid ja soovitus

Eesti perinataalabi senise edu on taganud riskirühma sünnituste regionaliseerimine, tõenduspõhiste ravimeetodite rakendamine, tehnoloogiline areng ning naistearstide, lastearstide ja anestezioloogide kogemuse lisandumine ja koostöö paranemine. Lastetervisetulemi paranemise ja korduva haiglaravi vajaduse vähenemise on taganud väga enneaegsete vastsündinute süstemaatiline jälgimine piirkondlike lastehaiglate juures kooskõlas riikliku juhendiga [3].

Haiglaravi vajaduse vähenemine on toimunud hingamisteede ägedate infektsioonide vähenemise arvelt. See on tõenäoliselt seotud erakordselt enneaegsete ja kroonilise kopsuhaigusega enneaegsete laste immuniseerimisega 2007. aastast RS-viiruse kui kõige sagedasema imikute ja väikelaste hospitaliseerimist põhjustava alumiste hingamisteede infektsiooni tekitaja suhtes [103].

Neonataalmeditsiini eesmärgiks Eestis on jätkuvalt väga enneaegsete vastsündinute haigestumise vähendamine laste arengut ja tervist ohustavatesse haigustesse esmase sünnijärgse intensiivravi käigus, mille saavutamiseks on vajalik:

1. Tõenduspõhiste ravimeetodite jätkuv juurutamine ja ühtlustamine ravikeskustes, sest Eestis püsivad jätkuvalt erinevused perinataal- ja neonataalperioodi raviprintsiipide rakendamises nii III etapi haiglate kui kesk- ja üldhaiglate vahel. Loodetavasti aitab sellele kaasa 2016. aastal valmiv Eesti ravijuhend enneaegse sünnituse ja enneaegse vastsündinu käsitleks, mille soovitus hõlmavad kogu perinataalperioodi (raseduskestusest 22 rasedusnädalat kuni lapse esimese elunädala lõpuni).

2. Perinataalmehitsiini ja vastsündinute ravikorralduse edasiarendamiseks pikaajalise riikliku plaani koostamine, sealhulgas regionaalsete perinataalkeskuste rajamiseks Tallinnasse ja Tartusse, kuhu koondada väga enneaegsed ja teised riskisünnitused, nii et samas ehitises oleks nii sünnieelne kui ka sünnijärgne ravi.
3. Vastsündinute intensiivravi osakondade ehituslik lahendus (perepalatid) peab tulevikus võimaldama vanemate maksimaalset kaasamist lapse hooldus- ja raviprotsessi.
4. Väga enneaegsena sündinud laste ravi jätkusuutlik riiklik seire, sealhulgas ravikvaliteedi indikaatorite kogumine nii esmase haiglaravi lõpul kui ka teisel eluaastal.
5. Perinataalmehitsiinis töötava personali, sh neonatoloogide kui vastsündinuperioodi lastearst-eriarstide väljaõppe korraldamine vastavalt rahvusvahelistele standarditele.
6. Uute tõendus põhiste ravimeetodite rakendamine ja jätkusuutliku rahastamise tagamine.

Kasutatud kirjandus

1. World Health Organization. Preterm birth: WHO factsheet no 363. (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/).
2. United Nations Children's Fund, World Health Organization. Low birthweight: country, regional and global estimates. New York: UNICEF; 2004.
3. Toome L, Varendi H, Ilgina O, et al. Riskivastsündinute jälgimise juhend lapse esimesel ja teisel eluaastal. *Eesti Arst* 2008;87:389–403.
4. Toome L. Väga väikese gestatsioonivanusega enneaegsed lapsed Eestis: ravitulem ja prognostilised tegurid [doktoritöö]. Tartu: Tartu Ülikool; 2014.
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75–84.
6. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:120–5.
7. Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, et al. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Semin Perinatol* 2010;34:408–15.
8. Varendi ML. Enneaegsuse sotsiaal-demograafiline taust Eestis aastatel 1992–2010 [magistri-töö]. Tartu: Tartu Ülikool; 2012.
9. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010;88:31–8.
10. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162–72.
11. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG* 2013;120:1356–65.
12. Zeitlin J, Mohangoo A, Delnord M, eds. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010: European perinatal health report. Paris: INSERM; 2013. (http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR2010_w_disclaimer.pdf).
13. Dong Y, Yu JL. An overview of morbidity, mortality and long-term outcome of late preterm birth. *World J Pediatr* 2011;7:199–204.
14. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization; 2012. (http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf).
15. Allvee K, Karro H. Eesti meditsiiniline sünniregister 1992–2013. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2014.
16. Matthews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2010 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2013;62:1–26.
17. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261–9.

18. Berrington JE, Hearn RI, Bythell M, et al. Deaths in preterm infants: changing pathology over 2 decades. *J Pediatr* 2012;160:49–53.
19. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, et al. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995–2002. *J Pediatr* 2007;151:450–6.
20. Corchia C, Ferrante P, Da Fre M, et al. Cause-specific mortality of very preterm infants and antenatal events. *J Pediatr* 2013;162:1125–32.
21. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, et al. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004;114:372–6.
22. Ruegger C, Hegglin M, Adams M, et al. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatr* 2012;12:17.
23. Gibson AT. Outcome following preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:869–82.
24. Allen MC, Cristofalo EA, Kim C. Outcomes of preterm infants: morbidity replaces mortality. *Clin Perinatol* 2011;38:441–54.
25. Zeitlin J, Draper ES, Kollee L, et al. (2008) Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics* 121:936–44.
26. Saigal S, Stoskopf B, Boyle M, et al. Comparison of current health, functional limitations, and health care use of young adults who were born with extremely low birth weight and normal birth weight. *Pediatrics* 2007;119:e562.
27. Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, et al. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics* 2004;114:932–40.
28. de Waal CG, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, et al. Mortality, neonatal morbidity and two year follow-up of extremely preterm infants born in The Netherlands in 2007. *PLoS One* 2012;7:e41302.
29. Rautava L, Hakkinen U, Korvenranta E, et al. Health-related quality of life in 5-year-old very low birth weight infants. *J Pediatr* 2009;155:338–43.
30. Vederhus BJ, Markestad T, Eide GE, et al. Health related quality of life after extremely preterm birth: a matched controlled cohort study. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:53.
31. Baumgardt M, Bucher HU, Mieth RA, et al. Health-related quality of life of former very preterm infants in adulthood. *Acta Paediatr* 2012;101:59–63.
32. Doyle LW, Anderson PJ. Adult outcome of extremely preterm infants. *Pediatrics* 2010;126:342–51.
33. Zwicker JG, Harris SR. Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood: a systematic review. *Pediatrics* 2008;121:366–76.
34. Gray R, Petrou S, Hockley C, et al. Self-reported health status and health-related quality of life of teenagers who were born before 29 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2007; 120:86–93.

35. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants 2013 update. *Neonatology* 2013;103:353–68.
36. Walsh BK, Daigle B, DiBlasi RM, et al. AARC Clinical Practice Guideline. Surfactant replacement therapy: 2013. *Respir Care* 2013;58:367–75.
37. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. United Kingdom: NHS; 2010.
38. Wilkinson AR, Haines L, Head K, et al. UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum Dev* 2008;84:71–4.
39. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:506–23.
40. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, et al. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med* 2011;9:92.
41. Parker R. Probiotic guideline for necrotizing enterocolitis prevention in very low-birth-weight neonates. *Adv Neonatal Care* 2014;14:88–95.
42. Center CCsHM. Evidence-based care guideline for necrotizing enterocolitis (NEC) among very low birth weight infants. Cincinnati: Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2010.
43. Deshpande G, Rao S, Patole S, et al. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010;125:921–30.
44. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD005496.
45. Wang Q, Dong J, Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Pediatr Surg* 2012;47:241–8.
46. Rashidian A, Omidvari AH, Vali Y, et al. The effectiveness of regionalization of perinatal care services – a systematic review. *Public Health* 2014;128:872–85.
47. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, et al. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:992–1000.
48. Rautava L, Lehtonen L, Peltola M, et al. The effect of birth in secondary- or tertiary-level hospitals in Finland on mortality in very preterm infants: a birth-register study. *Pediatrics* 2007;119:257–63.
49. Rautava L, Eskelinen J, Hakkinen U, et al. 5-year morbidity among very preterm infants in relation to level of hospital care. *JAMA Pediatr* 2013;167:40–6.
50. Marlow N, Bennett C, Draper ES, et al. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:181–8.

51. Grytten J, Monkerud L, Skau I, et al. Regionalization and local hospital closure in Norwegian maternity care – the effect on neonatal and infant mortality. *Health Serv Res* 2014;49:1184–204.
52. Lorch SA, Baiocchi M, Ahlberg CE, et al. The differential impact of delivery hospital on the outcomes of premature infants. *Pediatrics* 2012;130:270–8.
53. Palmer KG, Kronsberg SS, Barton BA, et al. Effect of inborn versus outborn delivery on clinical outcomes in ventilated preterm neonates: secondary results from the NEOPAIN trial. *J Perinatol* 2005;25:270–5.
54. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, et al. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatr* 2015;169:e143676.
55. Arad I, Baras M, Bar-Oz B, et al. Neonatal transport of very low birth weight infants in Jerusalem, revisited. *Isr Med Assoc J* 2006;8:477–82.
56. Soilly AL, Lejeune C, Quantin C, et al. Economic analysis of the costs associated with prematurity from a literature review. *Public Health* 2014;128:43–62.
57. Berard A, Le Tiec M, De Vera MA. Study of the costs and morbidities of late-preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:329–34.
58. Johnston KM, Gooch K, Korol E, et al. The economic burden of prematurity in Canada. *BMC Pediatr* 2014;14:93.
59. Mistry H, Dowie R, Franklin RC, et al. Costs of neonatal care for low-birthweight babies in English hospitals. *Acta Paediatr* 2009;98:1123–9.
60. Desgualdo CM, Riera R, Zucchi P. Cost estimate of hospital stays for premature newborns in a public tertiary hospital in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:1773–7.
61. Profit J, Lee D, Zupancic JA, et al. Clinical benefits, costs, and cost-effectiveness of neonatal intensive care in Mexico. *PLoS Med* 2010;7:e1000379.
62. Cheah IG, Soosai AP, Wong SL, et al. Cost-effectiveness analysis of Malaysian neonatal intensive care units. *J Perinatol* 2005;25:47–53.
63. Ringborg A, Berg J, Norman M, et al. Preterm birth in Sweden: what are the average lengths of hospital stay and the associated inpatient costs? *Acta Paediatr* 2006;95:1550–55.
64. Johnson TJ, Patel AL, Jegier BJ, et al. Cost of morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2013;162:243–49.
65. Phibbs CS, Schmitt SK. Estimates of the cost and length of stay changes that can be attributed to one-week increases in gestational age for premature infants. *Early Hum Dev* 2006;82:85–95.
66. Leijon I, Finnström O, Sydsjö G, et al. Use of healthcare resources, family function, and socioeconomic support during the first four years after preterm birth *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:415–20.
67. Gray D, Woodward L J, Spencer C, et al. Health service utilisation of a regional cohort of very preterm infants over the first 2 years of life. *J Paediatr Child Health* 2006;42:377–83.

68. Cahill AG, Odibo AO, Stout MJ, et al. Magnesium sulfate therapy for the prevention of cerebral palsy in preterm infants: a decision-analytic and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:542.
69. Bickford CD, Magee LA, Mitton C, et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection: a cost-effectiveness analysis. *BMC Health Serv Res* 2013;13:527.
70. Bastek JA, Langmuir H, Kondapalli LA, et al. Antenatal corticosteroids for late-preterm infants: a decision-analytic and economic analysis. *ISRN Obstet Gynecol* 2012;2012:491595.
71. Salinas-Escudero G, Reyes-Lopez A, Garduno-Espinosa J, et al. Economic evaluation of the use of exogenous pulmonary surfactants in preterm newborns in a Mexican population. *Salud Publica Mex* 2012;54(suppl 1):73–81.
72. Dani C, Ravasio R, Fioravanti L, et al. Analysis of the cost-effectiveness of surfactant treatment (Curosurf(R)) in respiratory distress syndrome therapy in preterm infants: early treatment compared to late treatment. *Ital J Pediatr* 2014;40:40.
73. Zupancic JA, Richardson DK, O'Brien BJ, et al. Retrospective economic evaluation of a controlled trial of indomethacin prophylaxis for patent ductus arteriosus in premature infants. *Early Hum Dev* 2006;82:97–103.
74. Dunbar JA, Hsu V, Christensen M, et al. Cost-utility analysis of screening and laser treatment of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2009;13:186–90.
75. Jackson KM, Scott KE, Graff Zivin J, et al. Cost-utility analysis of telemedicine and ophthalmoscopy for retinopathy of prematurity management. *Arch Ophthalmol* 2008;126:493–9.
76. Kamholz KL, Cole CH, Gray JE, et al. Cost-effectiveness of early treatment for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2009;123:262–9.
77. Patel AL, Johnson TJ, Engstrom JL, et al. Impact of early human milk on sepsis and health-care costs in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2013;33:514–9.
78. Ganapathy V, Hay JW, Kim JH. Costs of necrotizing enterocolitis and cost-effectiveness of exclusively human milk-based products in feeding extremely premature infants. *Breastfeed Med* 2012;7:29–37.
79. Toome L, Varendi H, Andresson P, et al. Väga enneaegsete vastsündinute ravitulem Eestis. *Eesti Arst* 2009;88:12–20.
80. Ormisson A, Toome L, Mägi ML, et al. Eesti väga väikese sünnikaaluga enneaegsete laste tervisestulem 3 aasta vanuselt. *Eesti Arst* 2009;88:6–11.
81. Varendi H, Toome L, Andresson P, et al. Vastsündinute haigestumus ja suremus Eestis 2007–2008. *Eesti Arst* 2010; 89:790–99.
82. Toome L, Ringmets I, Andresson P, et al. Changes in care and short-term outcome for very preterm infants in Estonia. *Acta Paediatr* 2012;101:390–6.
83. Toome L, Varendi H, Männamaa M, et al. Follow-up study of 2-year-old born at very low gestational age in Estonia. *Acta Paediatr* 2013;102:300–7.
84. Toome L, Plado S, Ringmets I, et al. Respiratory infections in very low gestational age infants: a population-based cohort study in Estonia. *J Pediatr Neonat Individual Med* 2014;3:e030115.

85. Andresson P, Tiit A, Tammaru M, et al. Väga enneaegsete vastsündinute varajaste hingamishäirete ravitaktika kolme perioodi võrdluses Ida-Tallinna Keskhaiglas. *Eesti Arst* 2015;94:50–57.
86. Russell R B, Green N S, Steiner C A, et al. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics* 2007;120:e1–9.
87. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol* 2003;102:488–92.
88. Numerato D, Fattore G, Tediosi F, et al. Mortality and length of stay of very low birth weight and very preterm infants: a EuroHOPE Study. *PLoS ONE* 2015;10:e0131685.
89. Petrou S, Mehta Z, Hockley C, et al. The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics* 2003;112(6 pt 1):1290–97.
90. Mangham LJ, Petrou S, Doyle LW, et al. The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. *Pediatrics* 2009;123:312–27.
91. Korvenranta E, Linna M, Rautava L, et al. Hospital costs and quality of life during 4 years after very preterm birth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:657–63.
92. Korvenranta E, Lehtonen L, Rautava L, et al. Impact of very preterm birth on health care costs at five years of age. *Pediatrics* 2010;125:1109–14.
93. Lehtonen L, Rautava L, Korvenranta E, et al. PERFECT preterm infant study. *Ann Med* 2011;43(suppl 1):47–53.
94. Cutler DM, Meara E. The technology of birth: is it worth it? NBER working paper 7390. Cambridge: National Bureau of Economic Research; 1999. (<http://www.nber.org/papers/w7390.pdf>).
95. Toome L, Aija A, Andresson P, et al. Eesti väga enneaegsete sündide tulem EPICE-kohordis. Eesti Lastearstide Seltsi XXI kongress; 2.–4. juuni 2016; Tallinn. Tartu: Eesti Lastearstide Selts; 2016. Lk 40.
96. Varendi H, Määrsepp S, Rüga H, et al. Eesti väga enneaegsena sündinud laste areng ja tervis 2-aastaselt võrrelduna teiste Euroopa piirkondadega. Eesti Lastearstide Seltsi XXI kongress; 2.–4. juuni 2016; Tallinn. Tartu: Eesti Lastearstide Selts; 2016. Lk 12.
97. The EPICE Research Group. Effective Perinatal Intensive Care in Europe: translating knowledge into evidence based practice: EPICE project final report. Paris: INSERM; 2016. (<http://ravijuhend.ee/downloader.php?file=guide-876-doctypetext61>).
98. Paediatric Section of the Union of European Medical Specialists, European Society for Neonatology. European curriculum and syllabus training in neonatology. 2nd ed. Geneva: EAP; 2007. (<http://eapaediatrics.eu/wp-content/uploads/2015/12/Paediatric-Neonatal-syllabus.pdf>).
99. Rennie JM, ed. Rennie and Robertson's textbook of neonatology. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2012.
100. Recommended standards for newborn ICU design: report of the Eighth Consensus Conference on Newborn. 8th Consensus Conference on Newborn; 26 Jan 2012; Clearwater Beach; Florida. (<https://www3.nd.edu/~nicudes/RecommendedNICUStandardsFinal8Aug15.pdf>)

101. Lester BM, Hawes K, Abar B, et al. Single-family room care and neurobehavioral and medical outcomes in preterm infants. *Pediatrics* 2014;134:754–60.
102. Örténstrand A, Westrup B, Broström EB, et al. The Stockholm Neonatal Family Centered Care Study: effects on length of stay and infant morbidity. *Pediatrics* 2010;125:e278–85.
103. Puks K, Varendi H, Toome L. Palivizumab-profülaktika näidustused ja tulemused Eestis 2007–2014. Eesti Lastearstide Seltsi XXI kongress; 2.–4. juuni 2016; Tallinn. Tartu: Eesti Lastearstide Selts; 2016. Lk 65.

Lisa 1. Raporti lähteülesanne

Väga enneaegsete vastsündinute ravitulemused ja ravikulud Eestis

Eesmärk

Kirjeldada väga enneaegsete vastsündinute ravi efektiivsust, kulusid ja kulutõhusust ning seda mõjutavaid tegureid Eestis.

Taust

Enneaegseteks loetakse lapsed, kes on sündinud varem kui 37. rasedusnädalal ja väga enneaegseteks enne 32. rasedusnädalat sündinuid. Eestis on kõigist sünnitustest ligikaudu 6% enneaegsed ja ligi 1% väga enneaegsed. Enneaegsete ja väga enneaegsete laste elulemus on pidevalt suurenenud tänu aktiivsele ravile, mis omakorda suurendab tervishoiukulusid. Väga enneaegsete lastega seotud tervishoiukulud on pöördvõrdelises seoses laste gestatsioonivanusega ja sõltuvad neonataalses perioodis põetud haigustest.

Sihtrühm ja metoodika

Tallinna Lastehaigla ja TÜ Kliinikumi koostöös loodi andmebaasid aastatel 2002–2003 ja 2007–2008 kõikide Eestis sündinud väga enneaegsete (< 32 nädalat) laste perinataalse perioodi ja esmase haiglaravi kohta. Lisaks koguti rahvusvahelise EPICE uuringu raames 01.05.2011–30.04.2012 sündinud analoogse kohordi andmeid. Kolmes väga enneaegsete laste kohordis toimus vastavalt 264, 360 ja 153 elussündi.

Võrreldakse väga enneaegsete varaseid ravitulemusi ja ravikulusid tervisetulemiga 2 aasta (kolm kohorti) ja 5 aasta (2 kohorti) jooksul ning hinnatakse muutusi ajas.

2007.–2008.a. enneaegsete grupele on olemas ajaline kontrollgrupp (153 last), kelle tervisetulem ja ravikulud 5 a jooksul on võrdlusrühmaks.

Kolme kohordi võrdluses hinnatakse muutusi ajas ja võrreldakse väga enneaegsete (< 32 nädalat) ravitulemusi ajaliste kontrollidega. Eestis tegelevad väga enneaegsete raviga kaks haiglat, kelle ravitulemusi saab võrrelda omavahel ja Soome ülikoolihaiglatega.

Uurimisküsimused ja lahenduskäik

1. Millised on väga enneaegsete laste peamised terviseriskid ja sagedasemad puuded ning milline on nende elukvaliteet esimestel eluaastatel?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade tervisekahjustustest, arenguhäiretest ja puuetest, võimalusel väljendatuna QALY-des.

2. Milline on väga enneaegsete laste ravi efektiivsus?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade tervisetulemitest võidetud eluaastates ja QALY-des.

3. Milline on väga enneaegsete laste ravi kulutõhusus?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade kulutõhususe uuringutest.

4. Millised organisatoorsed mudelid enneaegsete ravi käsitluses annavad parema efektiivsuse ja kulu-efektiivsuse?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade tõenduspõhistest uuringutest.

5. Väga enneaegsete vastsündinute ravi efektiivsus Eestis ja muutused ajas.

Lahendus: Vastsündinute ühe ja viie aasta suremus sõltuvalt gestatsioonivanusest. Haigekassa raviarvete analüüs raviteenuste kasutamise põhjuste kohta – põhidiagnoosid raviarvetel ja haiglaravil oldud aeg ühe ja viie (vanemal kohordil 10) esimese eluaasta jooksul.

6. Ressursikulu enneaegsete laste ravile Eestis ja selle dünaamika.

Lahendus: Haigekassa tasutud raviteenuste kasutamine (arstiabi liigid ja kasutatud teenuste koguhulgad) ühe ja viie (vanemal kohordil 10) esimese eluaasta jooksul.

Oodatavad tulemused

Raporti tulemusena saavutatakse ülevaade enneaegsete vastsündinute ravi efektiivsusest ja kuludest Eestis ning võrreldakse neid tulemusi teiste Euroopa riikidega.

Võrreldakse ravitulemuste muutusi ajas ja kahe ravikeskuse vahel ning seostatakse tervisetulem ja ressursivajadus neonataalperioodis ilmnenu tervisehäirete ja nende raviga.

Pakutakse välja kulu-efektiivsuse aspektist optimaalseim üleriigiline mudel väga enneaegsete vastsündinute käsitluseks Eestis, mis arvestaks riskirühma kuuluvate rasedate jälgimisega.

Lisa 2. Enneaegsete laste ravimeetodite efektiivsuse uuringud

Enneaegse sünnituse edasilükkamine

Sünnitust edasilükkavate (tokolüütiliste) ravimite abil on võimalik rasedust säilitada, et anda aega teiste sekkumiste mõjumisele (nt antenataalsed kortikosteroidid) või raseda üleviimiseks kõrgema etapi haiglasse. Tokolüütilistest ravimitest pikendavad suurima tõenäosusega rasedust prostaglandiini inhibiitorid ja kaltsiumikanali blokaatorid, parandades seejuures neonataalseid ja emast tulenevaid terviseriske [L01].

Antenataalselt manustatud magneesiumsulfaat vähendab lastel tserebraalparalüüsi (RR 0,68; 95% CI 0,54–0,8) ja mootorsete häirete riski (RR 0,61; 95% CI 0,44–0,85) [L02]. Progesterooni manustamine vähendab spontaansete enneaegsete sünnituste (< 34 GN) riski naistel, kellel on anamneesis eelnev enneaegne sünnitus ja kellel on lühike emakakael [L03].

Antibiootikumid

Süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs antibiootikumide efektiivsuse kohta raseduse pikendamisel ja neonataalse haigestumise vähendamisel [L04] näitas, et antibiootikumide kasutamine enneaegse lootevee puhkemise riski korral vähendab oluliselt sündide määrat nii 48 tunni (OR 0,65; 95% CI 0,57–0,74) kui ka 7 päeva jooksul (OR 0,67; 95% CI 0,59–0,76). Enneaegse sünnituse (membraanid terved) edasilükkamisel sarnast efekti ei olnud. Antibiootikumide manustamine vähendas enneaegse lootevee puhkemise riski korral intraventrikulaarse hemorraagia esinemist (OR 0,78; 95% CI 0,61–1,00). Antibiootikume saanute seas oli vähem neonataalseid infektsioone ($p < 0,05$).

Teine süstemaatiline ülevaade [L05] hindas antibiootikumide efektiivsust enneaegse sünnituse puhul (< 37 GN). Ülevaatesse hõlmati 22 uuringut ($n = 6800$ ema ja last). Antibiootikumide manustamise korral vähenes sündide määrat nii 48 tunni (RR 0,71; 95% CI 0,58–0,87) kui ka 7 päeva jooksul (RR 0,79; 95% CI 0,71–0,89). Oluliselt vähenesid koorionamnioniidi esinemine, neonataalsed infektsioonid ning vajadus kasutada surfaktanti ja hapnikravi.

Antenataalsed glükokortikosteroidid

21 uuringut hõlmav süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs (3885 naist ja 4269 last) näitas, et enneaegse sünnituse ohu korral vähendab ühekordne doos antenataalselt manustatud kortikosteroide (beetametasoon, deksametasoon, või hüdrokortisoon) üldist neonataalset suremust (RR 0,69; 95% CI 0,58–0,81), RDSi (RR 0,66; 95% CI 0,59–0,73), tserebroventrikulaarset hemorraagiat (RR 0,54; 95% CI 0,43–0,69), NEKi (RR 0,46; 95% CI 0,29–0,74), vajadust mehhaaniliseks ventilatsiooniks (RR 0,80; 95% CI 0,65–0,99) ning süsteemse infektsiooni teket esimese 48 elutunni jooksul (RR 0,56; 95% CI 0,38–0,85) [L06]. Antenataalsete kortikosteroidide manustamine enneaegse sünnituse korral (34–36 GN) ei anna lisaefekti RDSi tekke, neonataalse haigestumise või haiglaravi kestuse osas [L07].

Süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs [L08] näitas, et korduv kortikosteroidide kuur vähendas RDSi riski (RR 0,83; 95% CI 0,75–0,91), kuid paralleelselt vähenes ka keskmine sünnikaal. Peltoniemi *et al.* (2011) süstemaatiline ülevaade ei leidnud perinataalse suremuse ja neonataalse haigestumuse osas korduva doosi saanute ja platseeborühma vahel erinevusi, kuid leidis, et korduv kortikosteroidi doos vähendas oluliselt RDS riski (RR 0,85; 95% CI 0,77–0,93). Korduv (kuid mitte ühekordne) beetametasooni manustamine vähendas statistiliselt oluliselt sünnikaalu, peaümbermõõtu ja pikkust, kuid kahe aasta vanuses ei olnud laste kasvus enam erinevust [L09].

Surfaktantravi

Süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs, mis võrdles surfaktantravi varast ja hilist manustamist vastsündinutel, näitas statistiliselt olulist vähenemist suremuses (RR 0,4; 95% CI 0,74–0,95), kroonilise kopsuhaiguse tekkes (RR 0,69; 95% CI 0,55–0,86) ja kroonilises kopsuhaiguses või suremuses 36. nädalal (RR 0,83; 95% CI 0,75–0,91), kui surfaktanti manustati intubeeritud RDSiga imikutele [L10].

Teine süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs hindas profülaktilist valguvaba surfaktandi manustamist enneaegsetele vastsündinutele, kellel oli risk RDSi tekkeks. Meta-analüüsi tulemused näitasid pneumotooraksi (RR 0,67; 95% CI 0,50–0,90) ja pulmonaarse interstiaalse emfüseemi (RR 0,68; 95% CI 0,50–0,93) tekke riski vähenemist ja neonataalse suremuse vähenemist (RR 0,70; 95% CI 0,58–0,85) [L11].

Meta-analüüs, kus võrreldi naturaalselt ja sünteetilist surfaktantpreparaati [L12], näitas, et naturaalne surfaktantpreparaat vähendab pneumotooraksi riski (RR 0,63; 95% CI 0,53–0,75) ja suremusriski (RR 0,87; 95% CI 0,76–0,98). Naturaalselt sur-

faktanti seostatakse intraventrikulaarse hemorraagia riski vähese suurenemisega (RR 1,09; 95% CI 1,00–1,19), kuid mitte III–IV astme intraventrikulaarse hemorraagia tekkimise riskiga (RR 1,08; 95% CI 0,92–1,28).

CPAP ja mehhaaniline ventilatsioon

Mehhaanilise ventilatsiooni kestvus peaks olema minimaalne, et vältida kahjustusi kopsudele [L13] ja eelistatud on mitteinvasiivne respiratoorne tugi, kus kasutatakse kas pidevat positiivset rõhku (sh CPAP, ingl *continuous positive airway pressure*); või muutuvat rõhku (sh NIPPV, ingl *nasal intermittent positive pressure ventilation*) [L14]. RDSi optimaalne ravi on CPAP koos varase surfaktandi manustamisega.

Prospektiivne kliiniline uuring [L15] hindas enneaegsete imikute (25–28 GNi; n = 610) tervisetulemeid 28 päeva ja 36 nädala vanuselt. Laste respiratoorse toena oli kasutatud kas CPAPi või mehhaanilist ventilatsiooni. 28 päeva vanuselt oli CPAPi rühmas väiksem suremus ja hapnikravi vajadus, kuid 36 nädala vanuselt puudus rühmade vahel oluline erinevus nii suremuses kui BPDs.

Avatud arterioosjuha käsitlemine

Arterioosjuha kirurgilist lingeerimist ja tsüklooksügenaasi inhibiitorite (indometatsiin, ibuprofeen) kasutamist võrreldi uuringus 154 enneaegsel lapsel [L16]. Kirurgilise lingeerimise rühmas oli pneumotooraksi tekkeks (RR 2,68; 95% CI 1,45–4,93) ning III ja IV astme ROPi arenguks (RR 3,80; 95% CI 1,12–12,93) suurem risk kui indometatsiini rühmas. Siinkohal ei ole teada, kas komplikatsioonide tekke risk on seotud kirurgilise protseduuri endaga või tüsistustega, mis tekivad operatsiooni oodates.

Süsteemaatiline ülevaade ja meta-analüüs [L17] võrdles ibuprofeeni efektiivsust avatud arterioosjuha käsitlemises võrreldes platseebo või indometatsiiniga. Võrreldes platseeboga vähendas ibuprofeen ebaõnnestumisi avatud arterioosjuha sulgemisel (RR 0,26; 95% CI 0,11–0,62). Ibuprofeen ja indometatsiin (suukaudne ja intravenoosne) olid avatud arterioosjuha sulgemisel sama efektiivsed. Ibuprofeeni rühmas oli väiksem risk NEKi arenemiseks (RR 0,68; 95% CI 0,47–0,99) kui indometatsiini rühmas. Meta-analüüs [L18] osutas, et suukaudne ibuprofeen on sama efektiivne kui intravenoosselt manustatud indometatsiin.

Enneaegsete retinopaatia (ROP) esinemine ja ravi

Süsteemiline ülevaade [L19] kaasas uuringud, kus enneaegselt sündinud lapsel oli kujunenud välja mingil raskusastmel enneaegsete retinopaatia ($n = 184\ 700$). Nendest 20 000 last kaotasid nägemise või said tugeva nägemispuude ja 12 300 arenes vähene või mõõdukas nägemislangus. Ainult 6,2% enneaegsuse retinopaatia tagajärjel nägemiskahjustuse saanud imikutest sündisid vanemana kui 32 GNi.

Randomiseeritud kliiniline uuring [L20] võrdles varast ravi tavapärase lähenemisega suure retinopaatia riskiga 317 enneaegsel vastsündinul. Ravimeetodina kasutati avaskulaarse võrkkesta ablatsiooni ning retinopaatia riski hinnanguks kasutati eelnevalt välja töötatud mudelit. Nägemist hinnati vanuses 6 ja 9 kuud (korrigeeritud vanus). Varase raviga vähenes ebasoodsate nägemisteravust iseloomustavate tulemite arv 19,5%-lt 14,5%-le ($p = 0,01$) ning silma struktuuriga seotud tulemite arv 15,6%-lt 9,1%-le ($p < 0,001$).

Toitmine rinnapiima või toitesegudega

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes pole võrreldud emapiima ja toitesegu efekti enneaegsete või väikse sünnikaaluga imikute kasvule ja arengule [L21]. Süsteemiline ülevaade [L22] avaldatud uuringutest näitas, et toitesegu oli võrreldes doonorriinapiimaga lühiajaliselt, kuid mitte pikas perspektiivis, efektiivsem lapse kasvu soodustamisel. Toiteseguga toidetute seas esines rohkem NEKi kui doonorriinapiimaga toidetute rühmas (RR 2,5; 95% CI 1,2–5,1).

Kahe kliinilise uuringu andmete meta-analüüsis [L23] leiti, et imikutel, kes olid ainult rinnapiimatoidul ($n = 314$), esines vähem enneaegsuse retinopaatia kui toiteseguga toidetud imikutel ($n = 184$) (RR 0,14; 95% CI 0,12–0,62). Täiendavalt on näidatud [L24], et rikastatud rinnapiimaga toidetud lastel oli ühe aasta vanuses statistiliselt oluliselt suurem kaal (keskmine vahe 1187 g; 95% CI 259–2115 g), pikkus (keskmine vahe 3,8 cm; 95% CI 1,2–6,4 cm) ja peaümberrõõm (keskmine vahe 1,0 cm; 95% CI 0,1–1,9 cm) kui rikastamata rinnapiimaga toidetud lastel.

Probiotikumid

Süsteemiline ülevaade ja meta-analüüs [43] 11 randomiseeritud kliinilise uuringu põhjal ($n = 2176$) käsitles probiotikumide mõju NEKi kujunemisele. 9 uuringu andmete ühendamisel ilmnis, et probiotikumide rühmas on risk surra väiksem kui kontrollrühmas (RR 0,42; 95% CI 0,29–0,62). Katsete järjestikune analüüs (ingl *trial*

sequential analysis) näitas 30%-st NEKi avaldumise vähenemist probiootikumide rühmas ($\alpha = 0,05$ ja $0,01$; võimsus 80%).

Süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs [44] ($n = 2842$) näitas, et suukaudne probiootikumi kasutamine vähendas oluliselt raskekujulise (vähemalt staadium II) NEKi tekke riski (RR 0,35; 95% CI 0,24–0,52) ja riski surra (RR 0,40; 95% CI 0,27–0,60). Haiglatekkese sepsise riski probiootikumid ei vähendanud (RR 0,90; 95% CI 0,76–1,07).

Süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs [45] ($n = 3816$) uuris probiootikumide efektiivsust enneaegsete ja väga väikse sünnikaaluga imikute ravis. Probiootikumide kasutamisel vähenes NEKi esinemine (RR 0,33; 95% CI 0,24–0,46) ja suremuse risk (RR 0,56; 95% CI 0,43–0,73). Sepsise riski probiootikumid ei langetanud (RR 0,90; 95% CI 0,71–1,15).

Lisas 2 viidatud süstemaatilised ülevaated ja kliinilised uuringud

- L01 Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6226.
- L02 Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD004661.
- L03 Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C, et al. Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1180–9.
- L04 Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:620.
- L05 Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001058.
- L06 Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004454.
- L07 Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, et al. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011;342:d1696.
- L08 Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD003935.
- L09 Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:719–27.
- L10 Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD001456.
- L11 Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD001079
- L12 Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1970–9.
- L13 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants 2013. *Neonatology* 2013;103:353–68.
- L14 Mahmoud RA, Roehr CC, Schmalisch G. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:196–205.
- L15 Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358:700–8.
- L16 Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD003951.
- L17 Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD003481.

- L18 Neumann R, Schulzke SM, Buhner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2012;102:9–15.
- L19 Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, et al. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res* 2013;74(suppl 1):35–49.
- L20 Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative G. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684–94.
- L21 Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD002972.
- L22 Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, et al. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD002971.
- L23 Manzoni P, Stolfi I, Pedicino R, et al. Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity (ROP) in preterm VLBW neonates. *Early Hum Dev* 2013;89(suppl 1):64–8.
- L24 McCormick FM, Henderson G, Fahey T, et al. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD004866.

Effectiveness and costs of very preterm birth in Estonia

Summary

Objectives: To evaluate the health outcomes and treatment costs of very preterm infants (VPI; born at 22–31 weeks) over time in Estonia and in comparison with published scientific literature. The secondary objective of this study was to identify the determinants of the use of health care services by VPIs during the first two years of life.

Methods: The study population consisted of all VPIs who were born alive in 2002–2003 ($n = 206$), 2007–2008 ($n = 304$) and 2011–2012 ($n = 140$) and survived until discharge. A control group of 153 full term-born healthy infants in 2007–2008 was matched to the 2007 cohort of VPIs. The infants' characteristics and health status were derived from the registers of previous population-based studies and linked with data regarding health service use from the Estonian Health Insurance Fund.

The length of the first hospital stay was modelled using negative binomial regression and the probability of rehospitalisation with logistic regression. Covariates included cohort, sex, gestational age, Apgar score at five minutes, place of birth, antenatal steroids, birth weight <10th percentile, length of previous hospitalisations and major morbidities during the first hospital stay: intraventricular haemorrhage, cystic periventricular leukomalacia, necrotising enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity and late-onset sepsis.

Results: In Estonia, the survival of VPIs from live births increased from 78% to 92% on hospital discharge between 2002 and 2012. The average length of the first hospital stay for survivors did not increase in Estonia (64.6, 63.2 and 59.7 days, respectively). The probability of rehospitalisation during the first year of life decreased significantly between cohorts (66%, 54% and 40%) whereas rehospitalisation remained unchanged during the second year of life. The risk factors for rehospitalisation during the first two years of life were male sex and morbidities during the first hospital stay. At the age of two years 64% of VPIs were healthy, i.e. did not present any health impairments or disabilities.

The first hospital stay of VPIs accounted for 90% of the total health care costs of VPIs during the first two years of life. The total health care costs of VPIs remained at the same level over the study period. In the first two years of life of VPIs, the cost per quality-adjusted life-year was in the range of 11,000–14,000 euros, while the cost was three times higher among VPIs with morbidities than among VPIs without morbidities.

Conclusions: The survival of VPIs in Estonia improved considerably over the study period (2002–2012), as did their health status. The total health care costs of VPIs did not increase over time. The major morbidities during the first hospital stay are the main determinants of the health care costs of VPIs. There are opportunities for a further reduction in the incidence of major morbidities through the careful planning of perinatal services in Estonia.

Citation: Toome L, Varendi H, Joost U, Visk H, Kiivet RA. Väga enneaegsete vastsündinute ravi-tulemused ja ravikulud Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.

