

*Teaduspreemia arstiteaduse alal tööde tsükli
„Vastsündinute sepsise interdistsiplinaarne
käsitlus“ eest*

Irja Lutsar ja Tuuli Metsvaht



Tuuli Metsvaht (vasakul) ja Irja Lutsar. Foto: Birgit Püve

VASTSÜNDINU SEPSIS – GLOBAALNE JA INTERDISTSIPLINAARNE PROBLEEM

Vastsündinu sepsis on tõsine tervisehäire, mida põhjustavad kas ema seede- või suguteedest või ümbritsevast, sh haigla keskkonnast pärinevad mikroobid. Tekkeajast lähtuvalt jagatakse vastsündinu sepsis vastavalt varaseks ja hiliseks sepsiseks. Kuigi viimastel kümnenditel on vastsündinute ravi – sh antibakteriaalne ravi – oluliselt paranenud, on sepsis endiselt tõsise prognoosiga. Suremus kõigub 10–30% vahel, sõltudes nii sünnikaalust kui ka geograafilisest piirkonnast. Arenenud maades või õigeaegsena sündinud lastel on suremus madalam kui arengumaades või väga madala sünnikaaluga ebaküpsetel lastel (Fleischmann-Struzek jt, 2023). Lisaks on ellujääjatel kaks korda (väga enneaegsetel isegi 3,2 korda) suurem risk pikaajaliste terviseprobleemide tekkeks (Alshaikh jt, 2013; Cai jt, 2019). Meie osalusel läbi viidud vastsündinute sepsise uuringus NeoMero osalenud laste arengu hindamisel kahe aasta vanuses leiti arenguprobleeme enamal kui kolmandikul lastest. Kognitiivse ja motoorse arengu rasket mahajäämust hinnatuna Bayley III laste arengu skaala alusel esines vastavalt 11% ja 9% uuritud lastest (Metsvaht jt, 2019). Eriti madal oli kognitiivne skoor meningiiti põdenud lastel (Metsvaht jt, 2020).

Ülaltoodut arvestades on äärmiselt oluline nii sepsise vältimine vahetult pärast sünnitust kui ka haiguse kiire äratundmine ja efektiivne ravi. Selleks on vaja teada haigustekitajaid, nende levikuteid, vastsündinu organismi eripärasid, aga ka ravimite tõhusust erinevates olukordades.

Vastsündinu sepsise tekitajad ja nende päritolu

Vastsündinu sepsise tekitajad arenenud riikides erinevad arengumaade omadest. Eestis läbi viidud uuring näitas, et varasest sepsisest 41% on põhjustatud B-grupi streptokoki (GBS) ja 13% *Escherichia coli*⁴⁴ poolt (publitseerimata andmed, joonis 1). Haiglasises sepsise korral prevaleerivad koagulaas-negatiivsed stafülokokid (KoNS), millele järgnevad enterobakterid (Mitt jt, 2014; Lutsar jt, 2020). Sealjuures on arengumaades esikohal *Acinetobacter baumannii*, keskkonnas laialt levinud ja antibiootikumidele sageli resistentne bakter. Erinev haigustekitajate profiil on ennekõike põhjustatud tekitajate päritolust. Kui arenenud maades pärinevad varase sepsise tekitajad valdavalt emalt, siis arengumaades on otsustav

⁴⁴ Kolibakter, ka soolekepik ehk soolebakter, mikroob, mis normaalselt elab inimese soolestikus ning mille enamik tüvesid on ohutud, kuid mille esinemine nt veekogudes viitab fekaalsele reostusele – toim.

osa haigla keskkonnal. Hügieenireeglitest range kinnipidamine pole vaestes arenguriikides vahendite puudumise ja piiratud hulga personali tõttu sageli võimalik. Siinjuures on oluline märkida, et praeguste meetoditega õnnestub haigustekitaja kindlaks määrata vaid pooltel sepsise juhtudel (Lutsar jt, 2014).

Täiskasvanutel tehakse sepsise korral peaaegu alati kindlaks kolle, kust haigustekitajad lähtuvad (nt kopsupõletik, abstsess, neeruvaagnapõletik vms). Vastsündinutel on enamasti tegemist vereringe infektsiooniga ning haiguskolle tuvastatakse harva. Vastsündinute haigustekitajad pärinevad kas ema seede- või sugutraktist, vastsündinute seedetraktist või harvem nahalt (Melin, 2011). Meie uuringud näitasid, et sepsist põhjustavad enterobakterid, aga ka KoNS-id koloniseerivad esmalt vastsündinu seedetrakti, kust nad edasi vereringesse tungivad (Soeorg jt, 2013; Folgori jt, 2018). Neis uuringutes tuvastasime mikroobid esmalt vastsündinu verest ja seedetraktist ning seejärel, kasutades pulssvälja geelelektroforeesi või mitme lookuse sekventsides tüpiseerimist (MLST), näitasime sepsise tekitajate ja koloniseerivate mikroobide sarnasust. Andmete analüüs näitas, et eelnev kolonisatsioon on riskifaktoriks sepsise kujunemisele. Kui enterobakterite korral olid seda näidanud ka eelnevad uuringud, siis KoNS-i korral olid meie uuringud esimesed (Parm jt, 2011; Soeorg jt, 2017). Neid teadmisi kasutades isoleerisime koloniseerunud vastsündinud ja seega katkestasime vastsündinute osakondades *Serratia* spp endeemilise leviku, tänu millele likvideerisime ka haiguspuhangu (Adamson jt, 2013).

Põhjuseid, miks mikroobid vastsündinutel naha või seedetrakti barjääril läbi tungivad ning sepsist tekitavad, on mitmeid. Esiteks on vastsündinute seedetrakti limaskest ebaküps ning sageli kahjustatud kriitilisest seisundist tingitud vereringehäiretest. Teiseks, vastupidiselt täiskasvanutele ei suuda vastsündinute immuunsüsteem verre sattunud oportunistlike mikroobe hävitada. Lõpuks sõltub bakteri võime läbida barjääre, jääda ellu vereringes ning kahjustada kudesid tema virulentsusfaktoritest. Viimaseid on vastsündinu sepsise kontekstis siiani vähe uuritud.

Esialgused uuringud, mis kasutasid NeoMero uuringus kogutud materjale ja andmeid (Lutsar jt, 2020), viitavad asjaolule, et mida rohkem on virulentsusfaktoreid kodeerivaid geene, seda tõsisem on vastsündinu sepsise ehk teisisõnu suremuse prognoos (Folgori jt, 2021). Uuringud Eestis aga näitasid, et haiglas ringlevate KoNS-tüvede mitmekesisus oli oluliselt väiksem ja neil oli tunduvalt rohkem virulentsusfaktoreid kui neil mikroobidel, mis ringlesid väljaspool haiglat. Seega on haiglatüvedel suurem võimalus põhjustada tõsisemat haigust kui ühiskonnas ringlevatel tüvedel (Soeorg jt, 2017). Seega võib vastsündinu sepsise vältimise võti peituda haiglatüvedega koloniseerimise vältimises ehk nende asendamises oma emalt (kommuunist⁴⁵) pärinevate tüvedega.

⁴⁵ Kommuuni all mõeldakse kõigi vastava rühma bakterite populatsiooni, milles haiglas kanda kinnitanud rühma omadused, sh virulentsus ehk võime haigust tekitada, võivad olla märksa suuremad kui juhuslikult valitud bakteril – toim.

Sellest lähtuvalt hindasime oma järgnevas uuringus perekeskse intensiivravi mõju vastsündinute kolonisatsioonile ja infektsiooni tekkele. Leidsime, et vanemate suurema kaasamise, varase oma ema rinnapiimaga toitmise ja nahk-naha kontakti rakendamisega vastsündinu esimestest elutundidest on võimalik vähendada haiglas levivate Gram-negatiivsete enterobakterite ülekandumist vastsündinutele kuni 30% (Parm jt, 2023). Samuti soodustab oma ema rinnapiimaga toitmine vastsündinu seedetrakti kolonisatsiooni emalt pärinevate väheviruslike KoNS-idega, viimased täidavad niši ja väldivad haiglatüvede sissetungi (Soeorg jt, 2018).

Vastsündinu sepsise ravi

Vastsündinu sepsise ravi võtmeküsimuseks on õige antibakteriaalne ravi. Samas ei sõltu tulemuslik ravi pelgalt antibiootikumi valikust, vaid arvestada tuleb ka haigust tekitava mikroobi omadustega ning haige organismi võimekusega haigusele vastu seista. Pikka aega polnud laste ravimiuuringud prioriteediks.

Uuringute puudumisel on ravis tavapärane, et ravimeid kasutatakse ekspert-arvamuse alusel. Selline lähenemine on väga heterogeenne ning reguleerimata. Eesti vastsündinute osakondades läbi viidud uuring näitas, et vaid 20% vastsündinutest said ravimeid, mille mõju väikelastele oli uuritud ning mille kohta oli teada õige annus ning ohutus (Lass jt, 2011). Olukorras, kus õige annustamise skeem pole teada, tehakse seda parema äranägemise järgi. Suures rahvusvahelises European Study of Neonatal Excipient Exposure (ESNEE) uuringus näitasime, et lastearstidel on välja kujunenud käitumismuster. Kui ravim on hästi talutav (nt bensüülpenitsilliin), siis manustatakse seda kõrgemas annuses, kui seda näevad ette ravijuhised. Kõrvalnähtudega ravimeid (nt vankomütsiin, gentamütsiin) manustatakse väiksemates annustes (Metsvaht jt, 2015). Esimesel juhul on oht, et ületatakse ravimitaluvuse piirid ja teisel ei saavutata oodatavat efekti.

Siiski ei piisa edukaks raviks pelgalt õigest antibiootikumiannusest. Parimaks raviks on vajalikud andmed ravi tegeliku efektiivsuse ja esinevate kõrvaltoimete kohta kliinilistest uuringutest. Vastasel korral on arstid segaduses. Nägime seda viies Euroopa riigis läbi viidud uuringus, mis hõlmas 113 vastsündinu sepsise haiget. Nende raviks kasutati 43 erinevat antibiootikumide režiimi vaatamata sellele, et neonataalse sepsise tekitajaid pole palju (Lutsar jt, 2014). Isegi kui vastsündinu sepsise uuringud on tehtud, on enamik neist läbi viidud üle 20 aasta tagasi, mil väga sügavalt enneaegsed vastsündinud veel ellu ei jäänud. Lisaks olid uuritavad nii sünnikaalu kui ka küpsuse mõttes heterogeensed. Uuringud olid tavapäraselt tehtud vaid ühes haiglas ning sageli kasutati ravimeid, mida tänapäeval enam ei turustata (Oeser jt, 2013). Seega on nende uuringute põhjal võimatu pakkuda haigetele parimat nüüdisaegset ravirežiimi.

Arengufarmakoloogia

Vastsündinu ei ole väike täiskasvanu. Tema puhul ei piisa sobiva ravimiannuse leidmisel võrrelda vaid suuruse ja/või kaalu erinevust täiskasvanust. Arengufarmakoloogia edusammud paaril viimasel aastakümnel on parandanud meie arusaamist olulistest muutustest füsioloogias ja organifunktsioonides, mis leiavad aset inimese arengu käigus vastsündinuest kuni vanaduseni (Kearns jt, 2003). Vastsündinu- ja lapsea puhul on tegemist mitte ainult kasvamise, vaid ka arenguga, st organite funktsiooni küpsemisega. Mõlemad protsessid mõjutavad oluliselt nii organismi võimet ravimitega toime tulla (farmakokineetika ehk mida organism teeb ravimiga) kui ka ravimi toimeid kehas (farmakodünaamika ehk mida ravim teeb organismiga) (Kalamees jt, 2020). Sealjuures ei ole areng lineaarne, vaid toimub eri eluetappidel erineva kiirusega. Näiteks on tekkivad muutused hilises loote- ja varases vastsündinuas väga kiired võrreldes vanusega 2–10 aastat. Kui esimesel kahel eluaastal on väga olulised just muutused organite funktsiooni küpsemises, siis alates kahe aasta vanusest domineerivad mõnda aega kasvamisega seotud muutused (Ince jt, 2013; Rhodin jt, 2009). Siiski pole meie teadmised arengufarmakoloogiast veel sealmaal, et saaksime ravimite õiget annustamist tuletada vastavaid uuringuid tegemata.

Antibiootikumide farmakokineetika ja õige ravimiannuse leidmine vastsündinu sepsise korral

Sepsise puhul on sageli tegemist suurenenud veresoonte läbilaskvuse ja rakuvälise vee hulga suurenemisega, mis suurendab jaotusruumala. Samas võib vereringe häirimise tõttu oluliselt langeda neerude ja maksa funktsioon ning sellest tingituna ravimi metabolism ja eliminatsioon. Uuringutes on näidatud, et sepsisega vastsündinutel on antibiootikumi amoksitsilliini kontsentratsioonid madalamad (jaotusruumala suurem) ja poolestusaeg pikenenud (D'Agate jt, 2020).

Sageli kasutatavate antibiootikumide farmakokineetika

Meie poolt läbi viidud farmakokineetilised uuringud on näidanud, et vastsündinutel on antibiootikumide kineetika (imendumine, jaotumine, metaboliseerumine ja eritamine) oluliselt erinev täiskasvanute, aga ka suuremate laste omast. Kuna neerufunktsioon on vastsündinuas oluliselt kehvem, piisab esimesel elunädalal mitmete neerude kaudu eemaldatavate ravimite, nagu penitsilliini, ampitsilliini ja meropenemi puhul manustamisest kaks korda ööpäevas (Metsvaht jt, 2007; Padari jt, 2012, 2018; Germovsek jt, 2018). Täiskasvanutel aga on nende antibiootikumide poolväärtusajad lühikesed, mistõttu neid tuleb manustada 4–6 tunni tagant.

Antibiootikumide puhul on sageli ka üsna hästi teada, milline vere kontsentratsiooni profiil on kõige paremini seotud efektiivsusega. Selle alusel eristatakse

näiteks nn aegsõltuvaid antibiootikume, kus efekt on seotud ajaga, mille vältel ravimi kontsentratsioon veres püsib üle teatud väärtuse, või kontsentratsioon-sõltuvaid antibiootikume, kus efekti määrab eeskätt ravimi manustamisel saavutatav maksimaalne vere kontsentratsioon (Lutsar jt, 2010). Selliste teadmiste alusel saab farmakokineetilistes uuringutes anda hinnangu ka võimaliku kliinilise efekti kohta ning selle alusel leida sobivaim annustamis skeem. Lisaks võimaldab farmakokineetiline modelleerimine hinnata ravimi jõudmist erinevatesse kudedesse, näiteks kopsuepiteeli või kesknärvisüsteemi, ning arvestada ka sealse kontsentratsiooniga efektiivse doosi soovitamisel (Padari jt, 2021). Samuti on võimalik modelleerida ravimite toksilisust, kui kahjustuse mehhanism on hästi teada. Näiteks gentamütsiini puhul on selleks ravimi ladestumine neerutorukeste rakkudes, mis võib viia nende hävinemiseni. Kasutasime seda teadmist gentamütsiini erinevate fraktsioonide võimaliku neerusid kahjustava toime hindamiseks. Jõudsime järeldusele, et vastündinutel, kelle neerutorukeste funktsioon on madal, ei ole – tulenevalt minimaalsetest erinevustest ravimi fraktsioonide neerusid kahjustavas potentsiaalis – vajadust erinevate fraktsioonide eristamiseks (Soeorg jt, 2022).

Meie uuringute tulemusena soovitame vastündinu sepsise korral järgmisi antibiootikumide annuseid (tabel 1).

Tabel 1. Vastündinu sepsise korral soovitatavad ravimite annused.

Antibiootikum	Enneaegsete vastündinute annus	Ajaliste vastündinute annus	Märkused	Referents
bensüülpenitsilliin	25 000 IU/kg q12h	25 000 IU/kg q12h	Varase sepsise raviks	Padari jt, 2018 Metsvaht jt, 2007 Metsvaht 2010
ampitsilliin	25 mg/kg q12h	50 mg/kg q12h	Varase sepsise raviks esimesel elunädalal	Padari jt, 2021 Metsvaht jt, 2011
meropeneem	20 mg/kg q12h või q8h 40 mg/kg q8h meningiidi korral	20 mg/kg q8h 40 mg/kg q8h meningiidi korral		Padari jt, 2012 Germovsek jt, 2018 Lutsar jt, 2020
vankomütsiin	15 mg/kg q24h PMA 15 mg/kg q12 PMA 15 mg/kg q8h PMA			Jacqz-Aigrain jt, 2019 Hill jt, 2022

Südame ja vereringe tööd mõjutavad ravimid sepsise ravis

Raskematel juhtudel tekivad sepsise korral kõrvalekalded mitmete organ-süsteemide töös tingituna nii bakterite ja nende toksiinide otsesest kahjustusest kui ka vereringe häirumisest. Seetõttu pole südame ja vereringe tööd toetavad ravimid sepsise ravis vähem tähtsad kui antibiootikumid. Siiski on need ka täna üks kõige vähem vastsündinutel ja lastel uuritud ravimrühm. Samas erinevad lapse- ja vastsündinueas esinevate vereringeprobleemide põhjused ja füsioloogia sageli täiskasvanuil ette tulevaist.

Sagedane probleem enneaegsetel vastsündinutel on arterioosjuha avatuks jäämine. Tegemist on kopsuarterit ja aorti ühendava veresoonega, mis on vajalik looteas, kuid mis sulgub pärast sündi enamasti esimese elunädala jooksul. Kui arterioosjuha jääb avatuks, põhjustab see vere äravoolu ehk nn varguse suurest vereringest ja liigveresuse kopsuvereringes. Tulemuseks võib olla hingamise ja/või südame-vereringe funktsiooni oluline halvenemine. Sageli on arterioosjuha avatuks jäämine või uuesti avanemine seotud infektsiooniga. Arterioosjuha sulgemiseks on võimalik kasutada ravimeid, nagu ibuprofeen, mis aga kuni kolmandikul juhtudest ei pruugi olla efektiivsed või on vastunäidustatud. Sellisel juhul jääb üle kirurgiline sulgemine, mis aga samuti pole ohutu. Üks olulise-maid probleeme arterioosjuha kirurgilise sulgemise järel on madala südame minutimahu sündroom, st väike südame löögimaht arterioosjuha järsu sulgemise tagajärjel tekkinud järelkoormuse tõusust ja eelkoormuse vähenemisest. Selle tulemusena tekkivat tõsist hingamise ja/või südame-vereringe puudulikkust on õnnestunud osal juhtudest ära hoida ravim milrinooni kasutamisega (Jain jt, 2012). Milrinoon suurendab südamelihase jõudlust ja laiendab veresooni, vähendades nii südame järelkoormust. Siiski ei töötanud välja pakutud lähenemine kõikidel juhtudel (Ting jt, 2016). Farmakokineetilise modelleerimise tulemusena leidsime, et põhjuseks võis olla ravimi annustamisskeem, kus toimiv kontsentratsioon saavutati alles tunde pärast manustamise algust (Hallik jt, 2017). Töötasime välja annustamisskeemi, millega saavutataks kiiremini toimiv ravimikontsentratsioon ja valideerisime seda ka kliinilises uuringus (Hallik jt, 2019).

Mitte alati ei ole aga ravimi kontsentratsioon ja toime ulatus üksüheses seoses. Erinevad inimesed võivad sarnase toime saamiseks vajada erinevat ravimihulka. Kahjuks on ravimihulga ja efekti vahelisi seoseid kirjeldavaid uuringuid vastsündinutel senini väga vähe tehtud. Meie kirjeldasime teise vastsündinutel sageli vereringe toetuseks kasutatava ravimi dobutamiini hulga seost erinevate organismi funktsioonide, nagu südame löögisageduse tõusu, vererõhu ja südame minutimahu muutustega enneaegsetel vastsündinutel (Hallik jt, 2020). Igapäeva praktikas on olulise väärtusega teadmine, et dobutamiini kliiniline efektiivsus paraneb ravimi annuse suurenemisega paralleelselt, samas kui kõrvalnähud sõltuvad sellest protsessist vähemal määral. Näitasime, et dobutamiini kõrvaltoimetena käsitatavad mõjud südame löögisagedusele ja vererõhule tekivad

juba madalate ravimi kontsentratsioonide korral, kuid edasine kontsentratsiooni suurenemine neid enam oluliselt ei mõjuta. Samas, südame minutimaht (ravimi positiivne efekt) võib suureneda kogu uuritud annuste vahemiku jooksul. Mõnevõrra üllatuslikult leidsime ka, et dobutamiin võib mõnel haigel oodatud südame minutimahu suurenemise asemel viia hoopis selle vähenemisele. Selline paradoksaalne efekt on vähemalt osaliselt seletatav geneetiliste omapäradega ning erisused selle ravimi vastust mõjutavates geenides võivad täiskasvanutega võrreldes omada vastupidist efekti (Hallik jt, 2022).

Antibiootikumide efektiivsuse uuringud vastsündinute sepsise korral

Vastsündinu varase sepsise ravis on oluline kasutada kitsa toimega antibiootikume, mis ühelt poolt hävitaks bakteri (peamiselt B-grupi streptokokid, GBS), teisalt aga jätaks organismi normaalse mikrobioota puutumata ega selekteeriks välja antibiootikumidele resistentseid baktereid. Meie uuring võrdles kitsa ja väga kitsa toimega antibiootikumide ampitsilliini ja bensüülpenitsilliini (mõlemad koos gentamütsiiniga) tõhusust vastsündinutel, kes kuulusid vastsündinu varase sepsise riskigrupi. Näitasime, et mõlemad ravirežiimid olid võrdselt tõhusad. Sealjuures oli ampitsilliini saanud vastsündinute soolestik kauem koloniseeritud *Klebsiella pneumonia*, antibiootikumiresistentse *Serratia* spp ja *Candida* spp poolt (Parm jt, 2010; Metsvaht jt, 2010). Eeltoodud arvestades soovitasime ravis eelistada penitsilliini ja gentamütsiini kombinatsiooni ampitsilliini ja gentamütsiini kombinatsioonile. Siiski viitas detailne analüüs, et väga sügavalt enneaegsetel vastsündinutel (sünnikaal <1000 g) tuleks eelistada ampitsilliini penitsilliinile (Metsvaht jt, 2011).

Järgmine rahvusvaheline uuring keskendus hilise neonataalse sepsisega vastsündinutele. Testisime, kas laia antibakteriaalse toimespektriga meropeneem on parem kui kasutusel olev standardne ravi. Kasutasime mitmest komponendist koosnevat esmast lõpptulemit. Uuringusse suutsime haarata vaid pooled planeeritustest. Hinnates kõiki uuringus osalejaid, oli mõlema ravirežiimi tõhusus samaväärne. Küll aga oli meropeneem efektiivsem positiivse verekülviga haigetel. Lisaks polnud meropeneem seotud karbapeneemile resistentsete enterobakterite väljaselekteerimisega (Lutsar jt, 2020). Praktikas soovitame endiselt eelistada kitsa toimespektriga antibiootikume ning reserveerida meropeneem olukordadeks, kus vastsündinute osakondades ringlevad resistentsed bakterid, ja/või haigetele, kelle üldseisund on kriitiline.

Kliiniliste uuringute olulisust vastsündinute sepsise ravis peegeldavad hästi ka meie rühma osalusel läbi viidud vankomütsiini annustamise ja efektiivsuse uuringud. Ravim on neonataalse sepsise korral laialt kasutusel, kuid selle annustamise, efektiivsuse ja taluvuse suhtes on palju vasturääkivusi. Enne kliinilise uuringu alustamist viisime läbi populatsiooni kineetikal põhineva mudeldamise, mis haaras enam kui 3000 vastsündinu andmed 15 keskusest. Uuring näitas,

et praegu kasutatav vankomütsiini annustamine ei taga maksimaalset efekti, kuna sellega ei saavutata vajalikku ravimi ekspositsiooni. Mudeli abil töötasime välja optimaalse annuse. Peamiseks erinevuseks enim kasutatavast režiimist oli sissejuhatav vankomütsiini küllastusdoos (*loading dose*), saavutamaks kiirelt mikroobe hävitavat ravimi kontsentratsiooni (Jacqz-Aigrain jt, 2019).

Pärast optimaalse doosi leidmist testisime seda juhuvalimiga kliinilises uuringus. Selgus, et uue optimeeritud annustamisskeemi efektiivsus oli halvem kui praegu kasutusel oleval. Veel olulisem oli, et optimeeritud doos polnud ohutu – selle järel ei läbinud oluliselt rohkem lapsi kuulmistesti (neil esines suure tõenäosusega kuulmislangus) võrreldes standarddoosiga (30% vs 15%; $p = 0,03$) (Hill jt, 2022). NeoVanci uuring näitas, et vastsündinu ravimi annuste leidmisel ei saa pelgalt *in silico*⁴⁶ mudelitele toetuda. Randomiseeritud kliinilised uuringud on endiselt vajalikud. Igapäevapraktika jaoks aga juhtisime arstide tähelepanu, et sissejuhatava doosi kasutamine ei pruugi ohutu olla. Kui seda otsustatakse kasutada, siis tuleb hoolikalt kaaluda kasu ja kahju suhet. Lisaks on kõik meie läbi viidud uuringud näidanud, et antibiootikumide farmakokineetika kriitilises seisundis vastsündinutel on väga kõikumine, mistõttu nende manustamine nõuab individuaalset lähenemist ehk see on olukord, kus üks suurus ei sobi kõigile.

Resistentsus antibiootikumidele

Viimaste kümnendite kõige muret tekitavamaks probleemiks antibakteriaalse ravi kontekstis on saanud antimikroobse resistentsuse tõus, mida ühelt poolt põhjustab ebaratsionaalne antibiootikumide kasutamine ja teisalt kehva haiglate hügieen ning infektsiooni kontrolli süsteem (Lancet, toimetaja veerg, 2022). Probleem on eriti terav arengumaades, kus antibiootikume kasutatakse laialdaselt ja kontrollimatult, mis omakorda selekteerib välja antibiootikumi-resistentseid mikroobe (Versporten jt, 2016). Millised tegurid aga seda protsessi mõjutavad, pole väga selge. On uuringuid, mis näitavad, et laia toimespektriga antibiootikumide kasutamine selekteerib resistentsid mikroorganisme, kuid on leitud ka vastupidist. Suures rahvusvahelises uuringus NeoMero näitasime, et meropeneemi kui väga laia toimespektriga antibiootikumi kasutamine 7–10 päeva jooksul vastsündinute sepsise raviks ei põhjustanud karbapeneemile resistentsete enterobakterite esile kerkimist (Lutsar jt, 2020). Kui aga need juba enne ravi algust olemas olid, ei suutnud meropeneem ka nende hulka vähendada.

Eesti koos teiste Põhja-Euroopa riikidega on siiani säilitanud antibiootikumide resistentsuse suhteliselt madalana, tingituna ennekõike heast kontrollist eelnimetatud faktorite üle (Sepp jt, 2020). Siiski on viimase aasta trend, et ka Eestis suureneb laia toimespektriga antibiootikumide kasutus kitsa toimespektriga ravi-

⁴⁶ Ladina keeles 'ränis', arvutiekperiment, ka arvutisimulatsioonide alusel saadud tulemus – toim.

mite arvelt, mis omakorda võib viia antibiootikumiresistentsuse suurenemisele (Lass jt, 2020). Probleemiga peab tegelema pidevalt, kuna uusi antibiootikume tuleb turule minimaalselt. Isegi kui need muutuvad kättesaadavaks täiskasvanutele, siis lastel ja eriti vastsündinutel tehtavad uuringud viibivad vähemalt kümme aastat. Ilma vastavate katseteta aga ravimit lastel kasutada ei saa.

Eeltoodut arvestades on selge, et ravimitele müügiloo andmisel on üldjuhul vajalikud randomiseeritud kontrollitud uuringud. Vaid need võimaldavad parimal moel hinnata antibiootikumide efektiivsust ja taluvust. Laste uuringud hilenevad aga sageli ning algavad alles siis, kui ravim on täiskasvanutel efektiivseks ja talutavaks osutunud. Seega saadaksegi andmed laste ravimite kohta aastaid pärast seda, kui ravim on müügiloo saanud. Nagu eelnevast näha, ei pruugi täisvõimsusega uuringud vastsündinute sepsise korral teostatavad olla (Lutsar jt, 2020; Hill jt, 2022). Oleme koos rahvusvaheliste partneritega välja pakkunud optimaalsemat lähenemist, nagu farmakokineetilisi ja/või dünaamilisi uuringuid koos efektiivsuse tuletamisega täiskasvanutelt, uuringute kombineerimist igapäevapraktikaga, tehisintellekti või igapäevapraktikas kogutud andmete kasutamist randomiseeritud kliiniliste uuringute asemel (Folgori jt, 2019; Tang jt, 2021). Nii näiteks leiti tseftaroliinfosamiili õige annus vastsündinutele, kasutades modelleerimist ja simuleerimist ning ohutuse andmete tuletamist täiskasvanutelt (Chan jt, 2021). Uus ravim sai vastsündinu sepsise korral oluliselt varem kättesaadavaks kui oodates randomiseeritud uuringute tulemusi. Edaspidis- teks märksõnadeks saavadki olema modelleerimine ja simuleerimine, harv ravimikontsentratsiooni määramine ja kliiniliste uuringute integreerimine igapäevasesse meditsiinipraktikasse.

Individaalne doseerimine

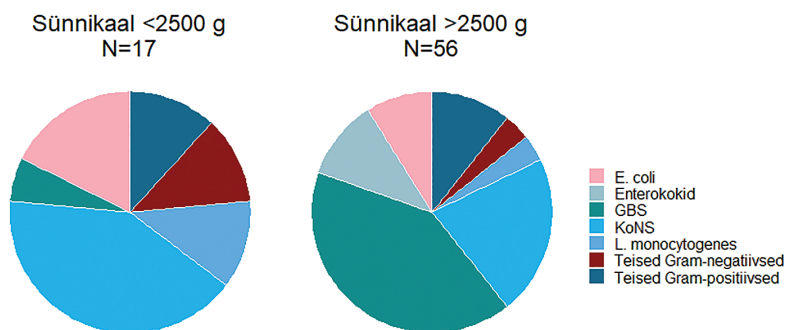
Eelkirjeldatust nähtub, et vastsündinu sepsise haiged on väga mitmekesised nii oma küpsuse, kliinilise seisundi kui ka organite funktsiooni seisukohalt. Seetõttu on oodatav, et lähenemine, kus kõik haiged saavad ühte ja sama, mõnikord ka täiskasvanutelt tuletatud ravirežiimi, ei tööta. Haigetel, kellel on ravimite eritamises osalevate organite (peamiselt maks ja neerud) puudulikkus, on oht, et ravimid kuhjuvad organismis, põhjustades ebasoovitavaid kõrvalnähte. Samas teistel, kellel nimetatud organite funktsioon on tõhus, eritatakse ravimid kiirelt ning mikroobi hävitamiseks vajalikkude antibiootikumi kontsentratsiooni ei saavutatagi. Sageli on ühe haigete rühma sees konkreetse haige käitumist ainult kliiniliste näitajate alusel raske või võimatu täpselt ennustada. Eriti oluliseks muutub see probleem, kui tegemist on kitsa terapeutilise aknaga ravimitega, mille toimiva ja toksilise kontsentratsiooni erinevus on väike, näiteks vankomütsiini puhul. Seetõttu on paljude antibiootikumide manustamisel kasutusel ravimite kontsentratsiooni jälgimine ja selle alusel ravimite annuse korrigeerimine. Kuni väga viimase ajani toimus see arsti parima kogemuse alusel.

Viimasel ajal on aga tänu teadmiste ja arvutite võimekuse paranemisele kasutusele võetud doseerimise kalkulaatorid. Oleme katsetanud Bayesi statistikal põhinevat kalkulaatorit, kus vankomütsiini annustamist kohandatakse vastavalt konkreetse vastsündinu kehakaalule, küpsusele ja neerufunktsiooni näitajatele (Tasa jt, 2017). Võrdlesime soovitud ravimikontsentratsiooni/ekspositsiooni saavutamist kalkulaatori poolt pakutud annustamise skeemi rakendamisel 48 vastsündinul ajaloolise kontrollrühmaga, kuhu kuulus 76 vastsündinut. Juba esimese annuse kohandamisel tarkvara abiga, kus ei olnud veel määratud ühtegi ravimi kontsentratsiooni konkreetset haigel, paranes soovitud kontsentratsioonivahemiku (10–15 mg/L) tabamine 26%-lt kontrollrühmas 50%-ni uuringurühmas. Kõigist ravikuuri käigus määratud kontsentratsioonidest tabasime tarkvara soovitud annusega sobivat kontsentratsioonivahemikku 8–17 mg/L 80% juhtudest vs. 48% kontrollrühmas (joonis 2; Kalamees jt, 2023). Nagu jooniselt näha, vähenes oluliselt nii liiga madalate kui ka ohtlikult kõrgete kontsentratsioonide hulk.

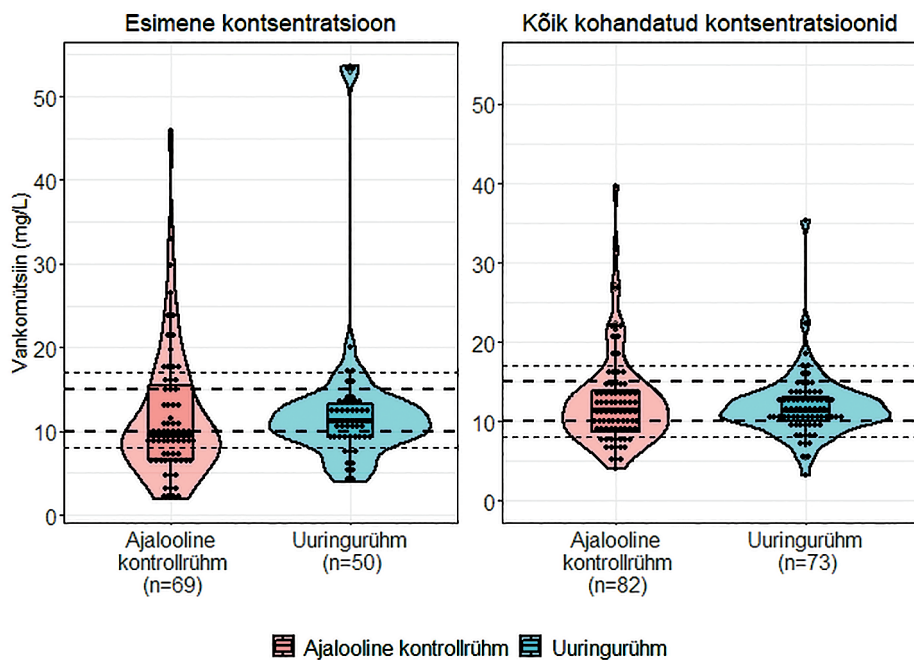
Siiski ei asenda tarkvara täna arsti. Oma uuringus nägime kahel juhul olukorda, kus tarkvara soovitud annused osutusid ebarealistlikeks. Ühel juhul oli raviarsti hinnangul tegemist ohtlikult kõrge ja teisel juhul, vastupidi, liiga madala annusega. Mõlemal juhul oli põhjuseks äärmuslik kreatiniini väärtus, mida tarkvara ühe komponendina ravimi annuse ennustamisel kasutas. Meie tulemused peegeldavad ka teiste uurimisrühmade poolt välja toodud võimalikke probleeme tarkvarapõhiste lahenduste kaasamisel kliinilises töös.

Kokkuvõtteks

Vastsündinu sepsis oli, on ja jääb tõeliseks väljakutseks lastearstile. Selle haavatava ja harukordse populatsiooni tulevikuravi saab suure tõenäosusega olema individuaalne – perekeskne haiglaravi, individuaalne ravimite doseerimine ning ilmselt ka personaalse lähenemisega rehabilitatsioon. Edasiste uuringute võtmesõna on koostöö baasteadlaste ja klinitsistide vahel, uute tehnoloogiate – sh tehisintellekti – arukas kaasamine, kogutud andmete ratsionaalne kasutamine ning ülemaailmne teadmiste siire.



Joonis 1. Vastsündinu sepsist tekitavate mikroobide struktuur sünnikaalust sõltuvalt. GBS – B-grupi streptokokk. KoNS – koagulaas-negatiivsed stafülokokid.



Joonis 2. Vankomütsiini sihtmärk-kontsentratsiooni saavutamise doosikalkulaatorit kasutades uuringurühmas ja ajaloolises kontrollrühmas. Punktiirjoontega on tähistatud sihtmärk-kontsentratsiooni vahemikud 10–15 mg/L ja 8–17 mg/L. Viiuliblottide sees olevad kastid tähistavad alumist ja ülemist kvartiili.

VIITED

Adamson, V., Mitt, P., Pisarev, H., Metsvaht, T., Telling, K., Naaber, P., Maimets, M. 2012. Prolonged outbreak of *Serratia marcescens* in Tartu University Hospital: a case-control study. *BMC Infectious Diseases*, 31, 281, <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-281>

Alshaikh, B., Yusuf, K., Sauve, R. 2013. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology*, 33, 558–564, <https://doi.org/10.1038/jp.2012.167>

Cai, S., Thompson, D. K., Anderson, P. J., Yang, J. Y. 2019. Short- and long-term neurodevelopmental outcomes of very preterm infants with neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Children (Basel)*, 6(12), 131, <https://doi.org/10.3390/children6120131>

Chan, P. L. S., McFadyen, L., Quaye, A., Leister-Tebbe, H., Hendrick, V. M., Hammond, J., Raber, S. 2021. The use of extrapolation based on modeling and simulation to support high-dose regimens of ceftaroline fosamil in pediatric

patients with complicated skin and soft-tissue infections. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 10(6), 551–563, <https://doi.org/10.1002/psp4.12608>

D'Agate, S., Musuamba, F. T., Della Pasqua, O. 2020. Dose rationale for amoxicillin in neonatal sepsis when referral is not possible. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 521933, <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.521933>

Fleischmann-Struzek, C., Goldfarb, D. M., Schlattmann, P., Schlapbach, L. J., Reinhart, K., Kissoon, N. 2018. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: A systematic review. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(3), 223–230, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8)

Folgori, L., Tersigni, C., Hsia, Y., Kortsalioudaki, C., Heath, P., Sharland, M., Bielicki, J. 2018. The relationship between Gram-negative colonization and bloodstream infections in neonates: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(3), 251–257, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.008>

Folgori, L., Lutsar, I., Standing, J. F., Walker, A. S., Roilides, E., Zaoutis, T. E., Jafri, H., Giaquinto, C., Turner, M. A., Sharland, M. 2019. Standardising neonatal and paediatric antibiotic clinical trial design and conduct: the PENTA-ID network view. *BMJ Open*, 9(12), e032592, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032592>

Folgori, L., Di Carlo, D., Comandatore, F., Piazza, A., Witney, A. A., Bresesti, I., Hsia, Y., Laing, K., Monahan, I., Bielicki, J., Alvaro, A., Zuccotti, G. V., Planche, T., Heath, P. T., Sharland, M. 2021. Antibiotic susceptibility, virulome, and clinical outcomes in European infants with bloodstream infections caused by enterobacteriales. *Antibiotics (Basel)*, 10(6), 706, <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060706>

Germovsek, E., Lutsar, I., Kipper, K., Karlsson, M. O., Planche, T., Chazallon, C., Meyer, L., Trafojer, U. M. T., Metsvaht, T., Fournier, I., Sharland, M., Heath, P., Standing, J. F. 2018. NeoMero Consortium. Plasma and CSF pharmacokinetics of meropenem in neonates and young infants: Results from the NeoMero studies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(7), 1908–1916, <https://doi.org/10.1093/jac/dky128>

Hallik, M., Ilmoja, M-L., Tasa, T., Standing, J. F., Takkis, K., Veigure, R., Kipper, K., Jalas, T., Raidmäe, M., Uibo, K., Starkopf, J., Metsvaht, T. 2019. Population pharmacokinetics and dosing of milrinone after patent ductus arteriosus ligation in preterm infants. *Pediatric Critical Care Medicine*, 20(7), 621–629, <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001879>

Hallik, M., Ilmoja, M-L., Standing, J. F., Soeorg, H., Jalas, T., Raidmäe, M., Uibo, K., Köbas, K., Sõnajalg, M., Täkkis, K., Veigure, T., Kipper, K., Starkopf, J., Metsvaht, T. 2020. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic of dobutamine in neonates on the first days of life. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(2), 318–328, <https://doi.org/10.1111/bcp.14146>

Hallik, M., Soeorg, H., Kahre, T., Murumets, Ü., Ilmoja, M-L., Kipper, K., Metsvaht, T. 2022. Pharmacogenetics may explain part of the interindividual variability of dobutamine pharmacodynamics in neonates. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(9), 4155–4162, <https://doi.org/10.1111/bcp.15357>

Hill, L. F., Clements, M. N., Turner, M. A., Donà, D., Lutsar, I., Jacqz-Aigrain, E., Heath, P. T., Roilides, E., Rawcliffe, L., Alonso-Diaz, C., Baraldi, E., Dotta, A., Ilmoja, M-L., Mahaveer, A., Metsvaht, T., Mitsiakos, G., Papaevangelou, V., Sarafidis, K., Walker, A. S., Sharland, M., NeoVanc Consortium. 2022. Optimised versus standard dosing of vancomycin in infants with Gram-positive sepsis (NeoVanc): A multicentre, randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 6(1), 49–59, [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00305-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00305-9)

Horváth-Puhó, E., van Kassel, M. N., Gonçalves, B. P., de Gier, B., Procter, S. R., Paul, P., van der Ende, A., Søgaard, K. K., Hahné, S. J. M., Chandna, J., Schrag, S. J., van de Beek, D., Jit, M., Sørensen, H. T., Bijlsma, M. W., Lawn, J. E. 2021. Mortality, neurodevelopmental impairments, and economic outcomes after invasive group B streptococcal disease in early infancy in Denmark and the Netherlands: A national matched cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 5(6), 398–407, [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00022-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00022-5)

Huncikova, Z., Vatne, A., Stensvold, H. J., Lang, A. M., Støen, R., Brigtsen, A. K., Salvesen, B., Øymar, K. A. A., Rønnestad, A., Klingenberg, C., Norwegian Neonatal Network 2023. Late-onset sepsis in very preterm infants in Norway in 2009–2018: A population-based study. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, veebiväljaanne, <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-324977>

Ince, I., Knibbe, C. A. J., Danhof, M., de Wildt, S. N. 2013. Developmental changes in the expression and function of cytochrome P450 3A isoforms: evidence from in vitro and in vivo investigations. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(5), 333–345, <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0041-1>

Jacqz-Aigrain, E., Leroux, S., Thomson, A. H., Allegaert, K., Capparelli, E. V., Biran, V., Simon, N., Meibohm, B., Lo, Y. L., Marques, R., Peris, J. E., Lutsar, I., Saito, J., Nakamura, H., van den Anker, J. N., Sharland, M., Zhao, W. 2019. Population pharmacokinetic meta-analysis of individual data to design the first randomized efficacy trial of vancomycin in neonates and young infants. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(8), 2128–2138, <https://doi.org/10.1093/jac/dkz158>

Jain, A., Sahni, M., El-Khuffash, A. F., Khadawardi, E., Sehgal, A., McNamara, P. J. 2012. Use of targeted neonatal echocardiography to prevent postoperative cardiorespiratory instability after patent ductus arteriosus ligation. *The Journal of Pediatrics*, 160(4), 584–589, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.027>

Kalamees, R., Soeorg, H., Metsvaht, T., Lutsar, I. 2023. Prospective validation of model-informed precision dosing of vancomycin in neonates and infants. Abstract No 1572, 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Lisbon, Portugal 8–12 May 2023.

Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S., Kauffman, R. E. 2003. Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *The New England Journal of Medicine*, 349(12), 1157–1167, <https://doi.org/10.1056/NEJMra035092>

Lass, J., Käär, R., Jõgi, K., Varendi, H., Metsvaht, T., Lutsar, I. 2011. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67, 1263–1271, <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1072-x>

Lass, J., Mitt, P., Telling, K., Linask, E., Laius, O., Sepp, E., Naaber, P., Lutsar, I. 2020. Ambulatoorne antibiootikumide kasutus Eestis. *Eesti Arst*, 99(10), 604–613, <https://ojs.utlib.ee/index.php/EA/article/view/16870>

Lutsar, I., Chazallon, C., Carducci, F. I., Trafojer, U., Abdelkader, B., de Cabre, V. M., Esposito, S., Giaquinto, C., Heath, P. T., Ilmoja, M-L., Katragkou, A., Lascoux, C., Metsvaht, T., Mitsiakos, G., Netzer, E., Pugni, L., Roilides, E., Saidi, Y., Sarafidis, K., Sharland, M., Usonis, V., Aboulker, J. P., NeoMero Consortium 2014. Current management of late onset neonatal bacterial sepsis in five European countries. *European Journal of Pediatrics*, 173(8), 997–1004, <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2279-5>

Lutsar, I., Chazallon, C., Trafojer, U., de Cabre, V. M., Auriti, C., Bertaina, C., Calo Carducci, F. I., Canpolat, F. E., Esposito, S., Fournier, I., Hallik, M., Heath, P. T., Ilmoja, M-L., Iosifidis, E., Kuznetsova, J., Meyer, L., Metsvaht, T., Mitsiakos, G., Pana, Z. D., Mosca, F., Pugni, L., Roilides, E., Rossi, P., Sarafidis, K., Sanchez, L., Sharland, M., Usonis, V., Warris, A., Aboulker, J. P., Giaquinto, C., NeoMero Consortium. 2020. Meropenem vs standard of care for treatment of neonatal late onset sepsis (NeoMerol): A randomised controlled trial. *PLoS One*, 15(3), e0229380, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229380>

Lutsar, I., Metsvaht, T. 2010. Understanding pharmacokinetics/pharmacodynamics in managing neonatal sepsis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 23(3), 201–207, <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328337bb42>

Melin, P. 2011. Neonatal group B streptococcal disease: From pathogenesis to preventive strategies. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(9), 1294–1303, <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03576.x>

Metsvaht, T., Oselin, K., Ilmoja, M-L., Anier, K., Lutsar, I. 2007. Pharmacokinetics of penicillin g in very-low-birth-weight neonates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(6), 1995–2000, <https://doi.org/10.1128/AAC.01506-06>

Metsvaht, T., Ilmoja, M-L., Parm, Ü., Maipuu, L., Merila, M., Lutsar, I. 2010. Comparison of ampicillin plus gentamicin vs. penicillin plus gentamicin in empiric treatment of neonates at risk of early onset sepsis. *Acta Paediatrica*, 99(5), 665–672, <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01687.x>

Metsvaht, T., Ilmoja, M-L., Parm, Ü., Merila, M., Maipuu, L., Mürsepp, P., Julge, K., Sepp, E., Lutsar, I. 2011. Ampicillin versus penicillin in the empiric therapy of extremely low-birthweight neonates at risk of early onset sepsis. *Pediatrics International*, 53(6), 873–880, <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2011.03468.x>

Metsvaht, T., Nellis, G., Varendi, H., Nunn, A. J., Graham, S., Rieutord, A., Storme, T., McElnay, J., Mulla, H., Turner, M. A., Lutsar, I. 2015. High variability in the dosing of commonly used antibiotics revealed by a Europe-wide point prevalence study: Implications for research and dissemination. *BMC Pediatrics*, 15, 41, <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0359-y>

Metsvaht, T., Soeorg, H., O’Sullivan, C., Heath, P. T., Lutsar, I. on behalf of NeoMero Consortium 2019. Long-term outcome of late onset neonatal sepsis (LOS) in NeoMero studies. – World Society of Pediatric Infectious Disease Congress; Manila, the Philippines, 5–8 November 2019.

Metsvaht, T., Soeorg, H., O’Sullivan, C., Heath, P. T., Challazon, C. C., Giaquinto, C., Lutsar, I. on behalf of the NeoMero Consortium. 2020. Long-term outcome of neonates with late onset neonatal sepsis (LOS) with and without meningitis in NeoMero studies. – 38th Annual Meeting of European Society of Paediatric Infectious Disease Congress ESPID 2020 (online), October 26–30, 2020, espidmeeting.org.

Mitt, P., Metsvaht, T., Adamson, V., Telling, K., Naaber, P., Lutsar, I., Maimets, M. 2014. Five-year prospective surveillance of nosocomial bloodstream infections in an Estonian paediatric intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, 86(2), 95–99, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.11.002>

Oeser, C., Lutsar, I., Metsvaht, T., Turner, M. A., Heath, P. T., Sharland, M. 2013. Clinical trials in neonatal sepsis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(12), 2733–2745, <https://doi.org/10.1093/jac/dkt297>

Padari, H., Metsvaht, T., Kõrgvee, L. T., Germovsek, E., Ilmoja, M. L., Kipper, K., Herodes, K., Standing, J. F., Oselin, K., Lutsar, I. 2012. Short versus long infusion of meropenem in very-low-birth-weight neonates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(9), 4760–4764, <https://doi.org/10.1128/aac.00655-12>

Padari, H., Metsvaht, T., Germovsek, E., Barker, C. I., Kipper, K., Herodes, K., Standing, J. F., Oselin, K., Tasa, T., Soeorg, H., Lutsar, I. 2018. Pharmacokinetics of penicillin G in preterm and term neonates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(5), e02238-17, <https://doi.org/10.1128/AAC.02238-17>

Padari, H., Soeorg, H., Tasa, T., Metsvaht, T., Kipper, K., Herodes, K., Oselin, K.,

Hallik, M., Ilmoja, M-L., Lutsar, I. 2021. Ampicillin pharmacokinetics during first week of life in preterm and term neonates. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 40(5), 464–472, <https://doi.org/10.1097/inf.00000000000003061>

Paradisis, M., Jiang, X., McLachlan, A. J., Evans, N., Kluckow, M., Osborn, D. 2007. Population pharmacokinetics and dosing regimen design of milrinone in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 92(3), F204–F209, <https://doi.org/10.1136/adc.2005.092817>

Parm, Ü., Metsvaht, T., Sepp, E., Ilmoja, M-L., Pisarev, H., Pauskar, M., Lutsar, I. 2011. Mucosal surveillance cultures in predicting Gram-negative late-onset sepsis in neonatal intensive care units. *Journal of Hospital Infection*, 78(4), 327–332, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.03.025>

Parm, Ü., Metsvaht, T., Sepp, E., Ilmoja, M-L., Pisarev, H., Pauskar, M., Lutsar, I. 2020. Impact of empiric antibiotic regimen on bowel colonization in neonates with suspected early onset sepsis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 29, 807–816, <https://doi.org/10.1007/s10096-010-0931-1>

Parm, Ü., Tiit-Vesingi, A., Soeorg, H., Štšepetova, J., Truusalu, K., Vorobjov, S., Lutsar, I., Metsvaht, T. 2023. Effect of early directed implementation of family-integrated care measures on colonisation with Enterobacteriaceae in preterm neonates in NICU. *BMJ Paediatrics Open*, ilmumas (bmjpo-2022-001712.R2).

Rhodin, M. M., Anderson, B. J., Peters, A. M., Coulthard, M. G., Wilkins, B., Cole, M., Chatelut, E., Grubb, A., Veal, G. J., Keir, M. J., Holford, N. H. G. 2009. Human renal function maturation: A quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatric Nephrology*, 24, 67–76, <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0997-5>

Sepp, E., Lutsar, I., Toompere, K., Mitt, P., Telling, K., Lass, J., Naaber, P. 2020. Haiglaväliste infektsioonitekitajate antibiootikumiresistentsus. *Eesti Arst*, 99(10), 614–621, <https://ojs.utlib.ee/index.php/EA/article/view/16871>

Soeorg, H., Huik, K., Parm, Ü., Ilmoja, M-L., Metelskaja, N., Metsvaht, T., Lutsar, I. 2013. Genetic relatedness of coagulase-negative Staphylococci from gastrointestinal tract and blood of preterm neonates with late-onset sepsis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 32(4), 389–393, <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e3182791abd>

Soeorg, H., Huik, K., Parm, Ü., Ilmoja, M-L., Metsvaht, T., Lutsar, I. 2017. Molecular epidemiology of Staphylococcus epidermidis in neonatal intensive care units. *APMIS (Journal of Pathology, Microbiology and Immunology)*, 125(1), 63–73, <https://doi.org/10.1111/apm.12637>

Soeorg, H., Treumuth, S., Metsvaht, H. K., Eelmäe, I., Merila, M., Ilmoja, M-L., Lutsar, I., Metsvaht, T. 2018. Higher intake of coagulase-negative staphylococci from maternal milk promotes gut colonization with *mecA*-negative

Staphylococcus epidermidis in preterm neonates. *Journal of Perinatology*, 38, 1344–1352, <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0183-y>

Soeorg, H., Padari, H., Kipper, K., Ilmoja, M-L., Lutsar, I., Metsvaht, T. 2022. Pharmacokinetics of gentamicin components C1, C1a, and C2/C2a/C2b and subsequent decline in glomerular filtration rate in neonates. *The AAPS Journal*, 24, 77, <https://doi.org/10.1208/s12248-022-00727-9>

Tang, B. H., Guan, Z., Allegaert, K., Wu, Y. E., Manolis, E., Leroux, S., Yao, B. F., Shi, H. Y., Li, X., Huang, X., Wang, W. Q., Shen, A. D., Wang, X. L., Wang, T. Y., Kou, C., Xu, H. Y., Zhou, Y., Zheng, Y., Hao, G. X., Xu, B. P., Thomson, A. H., Capparelli, E. V., Biran, V., Simon, N., Meibohm, B., Lo, Y. L., Marques, R., Peris, J. E., Lutsar, I., Saito, J., Burggraaf, J., Jacqz-Aigrain, E., van den Anker, J., Zhao, W. 2021. Drug clearance in neonates: A combination of population pharmacokinetic modelling and machine learning approaches to improve individual prediction. *Clinical Pharmacokinetics*, 60, 1435–1448, <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01033-x>

Tasa, T., Metsvaht, T., Kalamees, R., Vilo, J., Lutsar, I. 2017. DosOpt: A tool for personalized Bayesian dose adjustment of vancomycin in neonates. *Therapeutic Drug Monitoring*, 39(6), 604–613, <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000456>

The Lancet (Editorial) 2022. Antimicrobial resistance: Time to repurpose the Global Fund. *The Lancet*, 399(10322), 335, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00091-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00091-5)

Ting, J. Y., Resende, M., More, K., Nicholls, D., Weisz, D. E., El-Khuffash, A., Jain, A., McNamara, P. J. 2016. Predictors of respiratory instability in neonates undergoing patient ductus arteriosus ligation after the introduction of targeted milrinone treatment. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 152(2), 498–504, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.03.085>

Versporten, A., Bielicki, J., Drapier, N., Sharland, M., Goossens, H., ARPEC Project Group 2016. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: Developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(4), 1106–1117, <https://doi.org/10.1093/jac/dkv418>

Irja Lutsar

Sündinud 20. juulil 1954 Rāpinas

- | | |
|-----------|---|
| 1972 | Rāpina keskkool |
| 1978 | Tartu riikliku ülikooli arstiteaduskond, pediaatria osakond (MD, <i>cum laude</i>) |
| 1995 | Tartu ülikool, arstiteadus (PhD, juhendaja prof Tiina Talvik) |
| 1995–1998 | Southwestern Medical School (USA, järeldoktorantuur) |

Internatuur pediaatrias Tallinna 1. lastehaiglas (1978–1979).

Võru rajooni keskhaigla lasteosakonna juhataja (1979–1982), Tartu linna kliinilise lastehaigla peaarsti asetäitja ravi alal (1982–1992), Tartu ülikooli kliinikumi laste nakkusosakonna juhataja (1992–1995), Pfizer Ltd (Ühendkuningriik) kliinilise arenduse direktor (1999–2005), Tartu ülikooli mikrobioloogia instituudi (hiljem osakond) juhataja ja professor alates 2005.

Teadustöö põhisuunad on antibiootikumide farmakokineetika ja dünaamika uurimine eksperimendist kuni kliiniliste uuringuteni, lisaks antimikroobsete ravimite ravimresistentsus ning HIV-infektsiooni inimese- ja mikroobivahelised suhted. Kliinilised uuringud on peamiselt olnud seotud vastsündinutega. COVID-19 pandeemia ajal oli fookus suunatud SARS-CoV-2-ga seotud uuringutele.

Irja Lutsar on olnud Euroopa laste infektsioonhaiguste seltsi (ESPID) juhatuses, Eesti infektsioonhaiguste ja lastearstide seltsi juhatustes ning aastaid nende seltside aktiivne liige.

Tuuli Metsvaht

Sündinud 11. mail 1967 Võrus

- | | |
|------|--|
| 1984 | Tartu II keskkool (nüüdne Miina Härma gümnaasium) |
| 1990 | Tartu ülikool, arstiteaduskond (MD, <i>cum laude</i>) |
| 2010 | Tartu ülikool, arstiteadus (PhD, juhendaja prof I. Lutsar) |

Anestesioloogia ja intensiivravi erialale spetsialiseerumise (1990–1991) järel asus tööle SA TÜK (tollal Tartu kliinilise lastehaigla) lasteintensiivravi osakonnas, mida juhtis aastatel 2000–2021. Teadustööd alustas 1994 prof Raul Talviku juhendamisel. Esimesed teadustööd olid seotud oksüdatiivse stressi ja hulgiorganpuudulikkusega vastsündinutel. Aastaist 2005–2006 on keskendunud laste ja vastsündinute ravimikasutusega seotud kliinilistele uuringutele ja intensiivravi vajavate vastsündinute varast kolonisatsiooni mõjutavatele teguritele. Ulatuslik rahvusvaheline koostöö hõlmab farmakokineetika ja -dünaamika, farmakoepidemioloogia (sh ravimites kasutatavate abiainete) ja kliinilise efektiivsuse uuringuid antibakteriaalsest ravist sedatsiooni ja südame-vereringe toetuseni laste ja vastsündinute intensiivravis.

Tuuli Metsvaht on Eesti laste uuringute võrgustiku (ELAV) asutajaliige, Eesti anestesioloogide seltsi ja Eesti perinatoloogia seltsi liige (president 2019–2021).