

Autor(id): Elise Lätt


Küsimus: Intravenooset rauapreparaati võrreldes mitte kõigil rauapuudusega patsientidel, et saada parem ravitulemus

Kontekst: Kas kõigil rauapuudusega patsientidel kasutada aneemia korrigeerimiseks intravenooset rauapreparaati või mitte, et saada parem ravitulemus?


Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	intravenooset rauapreparaati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Hemoglobiini tase pärast ravi (rauaasendusravile soodsa ravivastuse saavutamine) (järelkontroll: vahemik 6 nädalat kuni 20 nädalat)

5 ^{1,a}	randomiseeritud uuringud	suur ^b	väike ^c	väike ^d	väike	puudub	<p>Võrgustik metaanalüüsi kaasati 5 randomiseeritud kontrollitud uuringut (RKU), kus oli 1143 põletikulise soolehaiguse ja rauavaegusaneemiaga patsienti. Rauaasendusravile soodsaks ravivastuseks loeti kas hemoglobiini taseme normaliseerumise või Hb taseme tõusu ≥ 2 g/dL võrreldes algväärtusega.</p> <ul style="list-style-type: none"> Intravenoosne (i/v) raudkarboksümaltoosiga soodsa ravivastuse saavutamine oli statistiliselt oluliselt parem võrreldes p/o rauapreparaadiga: OR 1,9 (95% usaldusintervall (UI) 1,1 kuni 3,2). I/v raudsukroosiga soodsa ravivastuse saavutamises ei esinenud statistilist olulist erinevust võrreldes p/o rauapreparaadiga: OR 1,3 (95% UI 0,79 kuni 2,2). I/v raudisomaltoosiga soodsa ravivastuse saavutamises ei esinenud statistilist olulist erinevust võrreldes p/o rauapreparaadiga: OR 1,3 (95% UI 0,80 kuni 2,1). Raudkarboksümaltoosi, raudsukroosi ja raudisomaltoosi omavahelises soodsa ravivastuse saavutamise võrdluses ei saavutatud statistilist olulisust. 	 <p>Keskmine</p>	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	--------------------	--------------------	-------	--------	---	---	------------

Hemoglobiini tase pärast ravi (järelkontroll: keskmine 6 nädalat)

6 ^{2,e}	randomiseeritud uuringud	suur ^f	suur ^g	väike	suur ^h	puudub	<p>Võrgustik metaanalüüsi kaasati 6 RKU-d 1292 patsiendiga.</p> <ul style="list-style-type: none"> Uuringuperioodi vältel oli intravenoosse raudkarboksümaltoosi keskmine hemoglobiini (Hb) erinevus (lõppväärtus-algväärtus) statistiliselt oluliselt suurem võrreldes i/v raudglükonaadiga: keskmine erinevus 0,6 (95 % UI 0,2 kuni 0,9). I/v raudkarboksümaltoosi keskmine Hb erinevus oli statistiliselt oluliselt suurem võrreldes platseeboga: keskmine erinevus 2,1 (95 % UI 1,2 kuni 3,0) I/v raudkarboksümaltoosi keskmine Hb erinevus oli statistiliselt oluliselt suurem võrreldes p/o rauaasendusraviga: keskmine erinevus 0,8 (95 % UI 0,6 kuni 0,9). Raudkarboksümaltoosi seerumi ferritini väärtus (mkg/l) oli oluliselt suurem võrreldes suukaudse rauapreparaadiga: keskmine erinevus 172,76; 95 % UI 66,7 kuni 234,4. 	 <p>Väga madal</p>	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------------------	--------	---	---	------------

Hemoglobiini tase pärast ravi (rauaasendusravile soodsa ravivastuse saavutamine) (järelkontroll: keskmine 6 nädalat)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	intravenooset rauapreparaati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
5 ^{3,4}	randomiseeritud uuringud	suur ^k	väike	väike	väike	puudub	368/554 (66.4%)	205/373 (55.0%)	suhteline risk (RR) 1.17 (1.05 kuni 1.31)	93 rohkem / 1,000 (27 rohkem kuni 170 rohkem)	⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE


Tüsistused (järelkontroll: vahemik 4 nädalat kuni 6 kuud)

15 ¹	jälgimisuuringud	suur ^o	väike ^m	väike	suur ^m	puudub	Süsteematisse ülevaatsele kaasati 1746 põetikulise soolehaiguse ja rauavaegusaneemiaga patsienti.				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> Raudkarboksümaltoosi kõrvaltoimete määr oli 12% (5 uuringut, n=543) Raudsukroosi 15,3% (8 uuringut, n=471) Rauddekstraani 12% (2 uuringut, n=83) Raudisomaltoosil 17% (1 uuring, n=223) Raudkarboksümaltoosi ja raudisolatoosi kasutamisel ilmes 1 raske ravimiga seotud kõrvaltoime (kopsarteri trombemboolia) ja raudsukroosi manustamisel 1 võimalik ravimiga seotud kõrvaltoime (trombotsütopeenia). 					


Kõrvaltoimed (TEAE, TRAE, SAE, RSAE, hüpotensioon/ülitundlikkusreaktsioonid) (järelkontroll: 5 nädalat)

4 ^o	jälgimisuuringud	suur ^p	väike	suur	suur ^q	puudub	Metaanalüüsi kaasati 4 RKU-d 2389 täiskasvanud patsiendiga. Tulemusnäitajatenäitena toodi välja 4 tüüpi kõrvaltoimeid: treatment emergent adverse events (TEAEs), treatment related adverse events (TRAEs), SAEs, related serious adverse events(RSAEs). lv ferumoksütool vs platseebo:				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> Ferumoksütoolil oli statistiliselt oluliselt rohkem TEAE võrreldes platseeboga RR 1,62 (95% UI 1,01-2,61)(3 uuringut 2348 osalejaga) TRAE osas ei esinenud rühmades statistiliselt olulist erinevust RR 1,44 (95% UI 0,94-2,20)(3 uuring, n= 2273) SAE osas ei esinenud rühmades statistiliselt olulist erinevust RR 1,29 (95% UI 0,73-2,29)(4 uuringut, n= 2389) RSAE osas ei esinenud rühmades statistiliselt olulist erinevust RR 1,67 (95% UI 0,22-12,47)(4 uuringut, n=2389) Hüpotensiooni või ülitundlikkusreaktsioonide osas ei esinenud rühmades statistiliselt olulist erinevust RR 3,09 (95% UI 0,9-10,61)(2 uuringut, n=2232) 					


Kõrvaltoimed (TEAE, TRAE, SAE, RSAE, hüpotensioon/ülitundlikkusreaktsioonid) (järelkontroll: 5 nädalat)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	intravenooset rauapreparaati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
2 ⁴	jälgimisuuritud	suur ^s	väike	suur	suur ^h	puudub	Metaanalüüsi kaasati 2 RKU-d 515 täiskasvanud patsiendiga. Tulemusnäitajana toodi välja 4 tüüpi kõrvaltoimeid: treatment emergent adverse events (TEAEs), treatment related adverse events (TRAEs), SAEs, related serious adverse events(RSAEs). I/v ferumoksütool vs p/o rauaasendusravi: <ul style="list-style-type: none"> • Ferumoksütoolil oli statistiliselt oluliselt vähem TEAE võrreldes p/o rauaasendusraviga RR 0,78 (95% UI 0,61-0,98)(2 uuringut, n=515) • Ferumoksütoolil oli statistiliselt oluliselt vähem TRAE võrreldes p/o rauaasendusraviga RR 0,44 (95% UI 0,25-0,77)(1 uuring, n=292) • SAE osas ei esinenud rühmades statistiliselt olulist erinevust RR 0,6 (95% UI 0,27-1,33)(2 uuringut, n=515) • RSAE osas ei esinenud rühmades statistiliselt olulist erinevust RR 3,06 (95% UI 0,13-74,83) (2 uuringut, n=515) • Ferumoksütoolil oli statistiliselt oluliselt rohkem hüpotensiooni või ülitundlikkusreaktsioone võrreldes p/o rauaasendusraviga RR 21,57 (95% UI 1,28-363,64)(2 uuringut, n=515) 		 Väga madal		KRIITILINE	


Gastrointestinaalsed kõrvaltoimed (järelkontroll: vahemik 4 nädalat kuni 26 nädalat)

23 ⁵¹	randomiseeritud uuringud	suur ^u	suur ^v	suur	väike	puudub	Metaanalüüsi kaasati 23 RKU-d 3663 patsiendiga. Suukaudne raudsulfaat tõstis statistiliselt oluliselt gastrointestinaalsete kõrvaltoimete riski võrreldes intravenoosse rauapreparaadiga: OR 3,05 (95% UI 2,07 kuni 4,48, p<0,0001).		 Väga madal		KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	------	-------	--------	--	--	---	--	------------

Kõrvaltoimete tõttu ravist loobumine (järelkontroll: keskmine 20 nädalat)

53 ^{1,w}	randomiseeritud uuringud	suur ^k	suur ^x	väike	väike	puudub	15/554 (2.7%)	31/373 (8.3%)	suhteline risk (RR) 0.39 (0.20 kuni 0.74)	51 vähem / 1,000 (66 vähem kuni 22 vähem)	 Madal	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--------	---------------	---------------	---	--	--	------------

Elukvaliteet (järelkontroll: vahemik 16 nädalat kuni 52 nädalat)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	intravenooset rauapreparaati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
4 ^{5v}	randomiseeritud uuringud	väike ^z	väike ^m	väga suur ^{aa}	väike	puudub	Võrgustik metaanalüüsi kaasati 4 RKU-d, kus oli 1058 langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega patsienti. Elukvaliteeti hinnati 6 minuti kõnnistestiga (6MWT) ja Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) küsimustikuga. Ravimeetodite tõhusust hinnati kumulatiivse järjestuskõvera aluse pindala analüüsi alusel (SUCRA, inglisk surface under the cumulative ranking curve analysis).				 Madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> Raudkarboksümaltoosi rühmas olevad patsiendid saavutasid parima 6 minuti kõnnistest tulemuse SUCRA analüüsi järgi: pindala 0,7 ja tõenäosus 55,3%. Suukaudse rauapreparaadi manustamisel on suurim tõenäosus olla SUCRA analüüsi järgi halvim ravi: pindala 0,3 ja tõenäosus 68,8%. Raudkarboksümaltoosi rühmas olevad patsiendid saavutasid parima KCCQ tulemuse SUCRA analüüsi järgi: tõenäosus 76,4% ja pindala 0,9. 					

CI: usaldusintervall; RR: riskimäär

Selgitused

a. Evastatiev 2011, Kulnigg 2008, Lindgren 2009, Reinisch 2013, Schroder 2005

b. Osalejaid ega ega personali ei pimendatud neljas uuringus (Evastiev, Kulnigg, Reinisch, Schroder). Kahes uuringus (Evastiev, Lindgren) esines tulemuste esitamises nihe (incomplete outcome data reporting). Võis esineda valikunihe, sest otsiti 4 andmebaasist. Populatsioonide hematoloogilised inklusioonikriteeriumid (ja ka Hb algväärtus) varieerusid

c. I2= 10%

d. 5 RCT põhjal tehti network meta-analüüs. 4 uuringut võrdlesid i/v preparaati p/o preparaadiga, 1 uuring võrdles kahte i/v preparaati.

e. Krayenbuehl 2011, Agarwal 2006, Kulnigg-Dabsch 2013, Seid 2008, Van Wyck 2007, Van Wyck 2009

f. Kolmes uuringus (Agarwal, van Wyck, Seid) ei pimendatud patsiente ega personali.

g. Arvulist väärtust kirjas ei olnud, kuid autorid tõid välja, et NMAse kaasati võimaliku kõrge heterogeensusega uuringud.

h. Sekkumise mõju hinnangu usaldusvahemik oli lai

i. Howaldt 2019, Kulnigg 2008, Lindgren 2009, Reinisch 2013, Schroder 2005

j. Meta-analüüsis oli välja toodud preparaatidepõhised efektiivsuse võrdluse tulemused: 1) I/v raudsukroos vs p/o raudsulfaat - statistilist olulisust ei esinenud: RR 1,22 (95% CI 0,95-1,57)(2 uuringut, n=137, 6 nädalat). Info pärineb "Summary of findings 1. IV iron sucrose compared to oral iron sulphate" 2) I/v raudkarboksümaltoos vs p/o raudmaltool - statistilist olulisust ei esinenud: RR 0,83 (95% CI 0,65-1,06)(1 uuring, n=252, 12 nädalat). Info pärineb "Summary of findings 6. Oral ferric maltol compared to IV ferric carboxymaltose". 3) I/v raudkarboksümaltoos vs p/o raudsulfaat - statistilist olulisust ei esinenud: RR 0,95 (95% CI 0,95-1,43)(1 uuring, n=200, 16 nädalat). Info pärineb "Summary of findings 7. IV ferric carboxymaltose compared to oral iron sulphate". 4) I/v raud isomaltoos vs p/o raudsulfaat - statistilist olulisust ei esinenud: RR 1,12 (95% CI 0,93-1,34)(1 uuring, n=338, 8 nädalat). Info "Summary of findings 8. IV iron isomaltooside compared to oral iron sulphate."

k. Viies uuringus (Howaldt, Kulnigg, Lindgren, Reinisch, Schroder) ei kasutatud osalejate ja uurijate pimendamist. Neljas uuringus (Kulnigg, Lindgren, Reinisch, Schroder) esines nihe tulemuste hindaja pimendamise osas. Kolmes uuringus (Kulnigg, Lindgren, Schroder) esines võimalik valikunihe.

l. Beigel 2011, Evastatiev 2011, Garcia-Lopez 2016, Gasche 1999, Gasche 1997, Gasche 2001, Gisbert 2009, Han 2015, Khalil 2011, Koutroubakis 2010, Kulnigg 2008, Lindgren 2009, Reinisch 2013, Schroder 2005, Sobrado 2015

m. Heterogeensust ei mõõdetud.

n. Patsientide arv oli väike (kokku 1746), et tuvastada tõsiseid, ent harva esinevaid kõrvaltoimeid.

o. Singh 2008, Spinowitz 2008, Landry 2005, Pai 2010,

p. Kahes uuringus (Landry, Pai) esines valikunihe ja tulemuste esitamise nihe. Ühes uuringus (Spinowitz) esines nihe tulemuste hindaja pimendamise osas.

q. 6 tulemusnäitaja puhul 10st esines lai sekkumise mõju hinnangu usaldusvahemik.

r. Spinowitz 2008, Provenzano 2009

s. M'ölemas uuringus (Spinowitz, Provenzano) esines nihe tulemuste hindaja pimendamise osas.

t. Agarwal 2006, Auerbach 2004, Bhandal 2006, Breymann 2008, Charytan 2005, Guerra Merino 2012, Henry 2007, Mudge 2012, Seid 2008, Strickland 1977, Tokars 2010, Van Wyck 2005, Van Wyck 2007, Van Wyck 2009, Kochhar 2013, Vazquez Pacheco 1980, Al-Momen 1996, Bayoumeu 2002, Bencaiova 2009, Kulnigg 2008, Lindgren 2009, Reinisch 2013, Schroder 2005

u. Üheski uuringus ei pimendatud osalejaid ega uuringu läbivijaid.

v. Mõõdukas heterogeensus, I²=41,6%

w. Meta-analüüs oli välja toodud preparaatidepõhine võrdlus kõrvaltoimete osas: 1) I/v raudsukroos vs p/o raudsulfaat - statistilist olulisust ei esinenud: RR 3,07 (95% CI 0,13-73,32)(1 uuring, n=91, 20 nädalat). Info pärineb "Summary of findings 1. IV iron sucrose compared to oral iron sulphate" 2) I/v raudkarboksümaltoos vs p/o raudmaltool - statistilist olulisust ei esinenud: RR 2,95 (0,98-8,91)(1 uuring, n=252, 12 nädalat). Info pärineb "Summary of findings 6. Oral ferric maltol compared to IV ferric carboxymaltose". 3) I/v raudkarboksümaltoos vs p/o raudsulfaat - statistilist olulisust ei esinenud: RR 9,91 (0,52-149,07)(1 uuring, n=200, 16 nädalat). Info pärineb "Summary of findings 7. IV ferric carboxymaltose compared to oral iron sulphate". 4) I/v raud isomaltoos vs p/o raudsulfaat - statistilist olulisust ei esinenud: RR 4,02 (95% CI 0,51-31,73)(1 uuring, n=338, 8 nädalat). Info pärineb "Summary of findings 8. IV iron isomaltoside compared to oral iron sulphate".

x. Mõõdukas heterogeensus, I²=47%

y. Anker 2009, Ponikowsky 2015, Dhoot 2020, Lewis 2017

z. Nihke hindamist ei toodud artiklis välja ning artiklit lugedes ei tekkinud olulist kahtlust nihkele.

aa. Kasutati teiseseid andmeid.

Viited

- 1.Aksan A, Işık H,Radeke HH jt.. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease.. Aliment Pharmacol Ther; 2017.
- 2.Rognoni C, Venturini S,Meregaglia M,jt. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. Clin Drug Investig; 2016.
- 3.Gordon M, Sinopoulou V,lheozor-Ejiofor Z,jt. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. Cochrane Database of Systematic Reviews ; 2021.
- 4.Abdulrehman J, Tang GH,Auerbach M,jt. The safety and efficacy of ferumoxytol in the treatment of iron deficiency: a systematic review and meta-analysis. Transfusion; 2019.
- 5.Tolkien Z, Stecher L,Mander AP,jt. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE; 2015.
- 6.Sciatti E, Nesti U,di Lenarda A. Indirect comparison between ferric carboxymaltose and oral iron replacement in heart failure with reduced ejection fraction: a network metaanalysis. Monaldi Arch Chest Dis; 2021.