

Autor(id): Anett Roosipuu

Küsimus: Erütropoeesi stimuleerivat ravimit (EPO-t) võrreldes mitte kõigil kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel, et saada parem ravitulemus

Kontekst: Kas kõigil kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel kasutada erütropoeesi stimuleerivat ravimit (EPO-t) 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	erütropoeesi stimuleerivat ravimit (EPO-t)	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Suremus (järelkontroll: 6-29 kuud)

8 ¹	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^{a,b}	väike	puudub	<p>8 uuringu (n= 3209) metaanalüüsil leiti, et erütropoeesi stimuleerivat ravimit (ESA) saavatel dialüüsravil olevatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel puudus madala ja kõrge hemoglobiini (Hb) eesmärkväärtuse grupis suremuse osas statistiliselt oluline erinevus (suhteline risk (RR) 1,09, 95% usaldusintervall (UI) 0,93 kuni 1,27; p= 0,30).</p> <ul style="list-style-type: none"> Uuringupopulatsioon: dialüüsravil olevad täiskasvanud kroonilise neeruhaigusega patsiendid Interventsioon: ESA versus platseebo, Epoetiin versus Epoetiin, ESA versus ESA Hb eesmärkväärtused madala Hb grupis: 90 kuni 120 g/l; saavutatud väärtused: 90 kuni 120 g/l Hb eesmärkväärtused kõrgema Hb grupis: 100 kuni 160 g/l; saavutatud väärtused: 105 kuni 160 g/l Juhtude arv madalama Hb grupis: 229/1555; kõrgema Hb grupis 254/1654 	<p>Keskmine</p>	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	---------------------	-------	--------	--	-----------------	------------

Suremus (järelkontroll: 14-36 kuud)

5 ²	randomiseeritud uuringud	väike ^c	väike	väike	väike	puudub	<p>5 uuringu (n=7902) metaanalüüsil leiti, et ESA ravi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel (predialüüs+ dialüüs) puudus madala ja kõrge Hb eesmärkväärtuse grupis suremuse osas statistiliselt oluline erinevus (RR 1,148; 95% UI 0,977 kuni 1,350; p = 0,093).</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventsioon: ESA versus ESA, ESA versus platseebo Hb eesmärkväärtused madala Hb grupis: 95 kuni 115 g/l; saavutatud Hb väärtused: 100 kuni 108 g/l; Hb eesmärkväärtused kõrge Hb grupis: 130 kuni 150 g/l; saavutatud Hb väärtused: 125 kuni 140 g/l; Juhtude arv kõrgema Hb eesmärkväärtuse grupis: 691/3942 Juhtude arv madalama Hb eesmärkväärtuse grupis: 622/3960 	<p>Kõrge</p>	KRIITILINE
----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	---	--------------	------------

Suremus

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	erütropoeesi stimuleerivat ravimit (EPO-t)	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
21 ³	randomiseeritud uuringud	suur ^d	väike	väike	väike	puudub	Antud metaregressiooni uuringusse oli haaratud 31 randomiseeritud kontrollitud uuringut (n= 12 956). Eesmärgiks oli hinnata esimese 3 kuu keskmise ning kogu uuringuperioodi keskmise ESA doosi seost huvipakkuvate tulemusnäitajatega (primaarseteks tulemusnäitajateks suuremus ja kardiovaskulaarne suuremus).				⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> 11 uuringu (n= 4565) metaregressiooni analüüsil leiti, et kõrgem esimese 3 kuu keskmine ESA doos on seotud suurenenud suuremusega (esmashaigestumuskindraka määr (ingl <i>incidence rate ratio</i>, IRR) 1,42; 95% UI 1,10 kuni 1,83). Seos püsis ka pärast kohandamist 3 kuu saavutatud keskmisele Hb väärtusele (IRR 1,48; 95% UI 1,02 kuni 2,14). 21 uuringu (n= 11 285) metaregressiooni analüüsil leiti, et kõrgem kogu uuringuperioodi keskmine ESA doos on seotud suurenenud suuremusega (IRR 1,09; 95% UI 1,02 kuni 1,18). Seos püsis ka pärast kohandamist Hb eesmärkväärtustele (IRR 1,41; 95% UI 1,08 kuni 1,82). 					

Suremus

10 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^e	väike	väike	suur ^f	puudub	10 uuringu (n= 5209) metaanalüüsil leiti, et epoetiin alfa, epoetiin beetal ja darbepoetiin alfa puudus võrreldes platseeboga suuremuse osas statistiliselt oluline erinevus:				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> epoetiin alfa (2 uuringut, n= 235): šansside suhe (OR) 0,99, 95% UI 0,14 kuni 6,86; I² = 0% epoetiin beeta (3 uuringut, n= 311): OR 0,61, 95% UI 0,17 kuni 2,15; I² = 0% darbepoetiin alfa (1 uuring, n= 4038): OR 1,06, 95% UI 0,91 kuni 1,24 <p>Samuti puudus epoetiin alfa ja epoetiin beetal võrreldes standardraviga suuremuse osas statistiliselt oluline erinevus.</p> <ul style="list-style-type: none"> epoetiin alfa (1 uuring, n= 157): OR 1,06, 95% UI 0,39 kuni 2,87 epoetiin beeta (3 uuringut, n= 468): OR 0,69, 95% UI 0,36 kuni 1,33; I² = 0% <p>Erinevate ESA preparaatide vahel puudus statistiliselt oluline erinevus.</p>					


Suremus

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	erütropoeesi stimuleerivat ravimit (EPO-t)	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
21 ⁵	randomiseeritud uuringud	suur ⁹	väike	suur ^h	väike	puudub	Antud metaanalüüsi oli hõlmatud 21 randomiseeritud kontrollitud uuringut (n=8328). Eesmärgiks hinnata darbepoetiini alfa efektiivsust ning kõrvaltoimeid võrreldes platseebo, epoetiini alfa ja beeta ning metoksüpolüetüleenglükool- epoetiini beetaga. Samuti oli hinnatud darbepoetiini efektiivsust erinevaid manustamisviise (intravenoosne ja subkutaanne) ja doseerimiskeeme kasutades.				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> 1 uuringu alusel (n=4038) puudus darbepoetiini võrreldes platseeboga III ja IV staadiumi kroonilise neeruhaigusega patsientidel mõju üldisele suremusele (RR 1,05, 95% UI 0,93 kuni 1,19) ning kardiovaskulaarse suremusele (RR 1,04, 95% UI 0,89 kuni 1,23) 6 uuringu (n=1657) metaanalüüsil leiti, et darbepoetiini puudus võrreldes epoetiiniga suremuse osas statistiliselt oluline erinevus (RR 1,35, 95% UI 0,84 kuni 2,15; P = 0%). Samuti puudus statistiliselt oluline erinevus kardiovaskulaarse suremuse osas (2 uuringut, n= 487): RR 0,47, 95% UI 0,07 kuni 3,17; P = 0%. 3 uuringu (n=1122) metaanalüüsil leiti, et darbepoetiini puudus võrreldes metoksüpolüetüleenglükool- epoetiini beetaga suremuse osas statistiliselt oluline erinevus (RR 0,89, 95% UI 0,53 kuni 1,51; P = 3%). Samuti puudus erinevus kardiovaskulaarse suremuse osas (1 uuring, n= 309): RR 0,56, 95% UI 0,17 kuni 1,88). Intravenoosset ja subkutaanset manustamist võrreldes leiti, et eri manustamisviiside vahel puudus nii üldise kui ka kardiovaskulaarse suremuse osas statistiliselt oluline erinevus, vastavalt 2 uuringut, n=183: RR 1,28, 95% UI 0,32 kuni 5,06; P = 0% ja 1 uuring, n= 105: RR 1,31, 95% UI 0,23 kuni 7,54. 					


Tüsistuste esinemine: kardiovaskulaarsed tüsistused (järelkontroll: 12-29 kuud)

3 ¹	randomiseeritud uuringud	väike	suur ⁱ	suur ^a	suur ⁱ	puudub	3 uuringu (n=953) metaanalüüsil leiti, et ESA ravi saavatel dialüüsravil olevatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel puudus madala ja kõrge Hb eesmärkväärtuse grupis statistiliselt oluline erinevus kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemise osas (RR 0,77, 95% UI 0,31 kuni 1,92; p= 0,58)				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> Uuringupopulatsioon: dialüüsravil olevad täiskasvanud kroonilise neeruhaigusega patsiendid Interventsioon: Epoetiin versus Epoetiin, ESA versus ESA Hb eesmärkväärtused madalama Hb grupis: <100 kuni 115 g/l; saavutatud: 95 kuni 115 g/l Hb eesmärkväärtused kõrgema Hb grupis: 100 kuni 145 g/l; saavutatud: 103 kuni 145 g/l Juhtude arv madalama Hb grupis: 34/440; kõrge Hb grupis 25/513 					


Tüsistuste esinemine: müokardi infarkt, insult, hüpertensioon

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	erütropoeesi stimuleerivat ravimit (EPO-t)	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
15 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^e	väike	väike	suur ^f	puudub	<ul style="list-style-type: none"> 3 uuringu (n=4209) metaanalüüsil selgus, et epoetiin alfa ((1 uuring, n=14): OR 3,46, 95% UI 0,12 kuni 100,51) ning darbepoetiin alfa ((1 uuring, n= 4038): OR 0,97, 95% UI 0,75 kuni 1,25) puudus võrreldes platseeboga müokardi infarkti tekke osas statistiliselt oluline erinevus. 4 uuringu (n=4334) metaanalüüsil leiti, et epoetiin alfa puudus võrreldes platseeboga insuldi tekkes osas statistiliselt oluline erinevus ((1 uuring, n= 106): OR 0,33, 95% UI 0,01 kuni 8,21); darbepoetiin alfa suurendas võrreldes platseeboga insulditekke riski ((1 uuring, n=4038): OR 1,97, 95% UI 1,40 kuni 2,76) 8 uuringu (n=5058) metaanalüüsil selgus, et epoetiin alfa ((2 uuringut; n=251): OR 4,10, 95% UI 2,16 kuni 7,76), epoetiin beeta ((2 uuringut, n=230): OR 2,95, 95% UI 1,19 kuni 7,26) ning darbepoetiin alfa ((1 uuring, n=4038): OR 1,14, 95% UI 0,99 kuni 1,32) tõstavad võrreldes platseeboga hüpertensiooni riski. 			 Madal	KRIITILINE	

Tüsistuste esinemine: insult, hüpertensioon, tromboos, vaskulaarse hemodialüüsisee tromboos

28 ³	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Metaregressiooni analüüsil selgus, et kõrgem kogu uuringuperioodi keskmine ESA doos on seotud kõrgeim insuldiriskiga (IRR 1,60; 95% UI 1,25 kuni 2,04), <i>de novo</i> või progresseeruva hüpertensiooniga (IRR 1,13; 95% UI 1,03 kuni 1,24), tromboosiriskiga (IRR 1,25; 95% UI 1,08 kuni 1,44) ning vaskulaarse hemodialüüsisee tromboosiga (IRR 1,17; 95% UI 1,07 kuni 1,29).			 Kõrg	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	---	------------

Tüsistuste esinemine: fistli tromboosi teke (järelkontroll: 6- 29 kuud)

5 ¹	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^{a,b}	väike	puudub	<p>5 uuringu (n= 2363) metaanalüüsil leiti, et ESA ravi saavatel dialüüsiravil olevatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel oli kõrgema Hb eesmärkväärtuse grupis 34% võrra suurem fistli tromboosi risk (RR 1,34, 95% UI 1,15 kuni 1,55; p< 0,05).</p> <ul style="list-style-type: none"> Uuringupopulatsioon: dialüüsiravil olevad täiskasvanud kroonilise neeruhaigusega patsiendid Interventsioon: ESA versus platseebo, Epoetiin versus Epoetiin, ESA versus ESA Hb eesmärkväärtused madalama Hb grupis: 90 kuni 120 g/l; saavutatud 90 kuni 120 g/l Hb eesmärkväärtused kõrgema Hb grupis: 130 kuni 160 g/l; saavutatud 130 kuni 160 g/l Juhtude arv madalama Hb grupis: 216/1170; kõrgema Hb grupis 291/1193 			 Keskmine	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	---------------------	-------	--------	--	--	--	---	------------

Tüsistuste esinemine: vaskulaarse hemodialüüsisee tromboosi teke

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	erütropoeesi stimuleerivat ravimit (EPO-t)	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
4 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^e	väike	väike	suur ^f	puudub	4 uuringu (n=4617) metaanalüüsil leiti, et epoetiin alfa, epoetiin beetaal ning darbepoetiin alfa puudus vaskulaarse hemodialüüsise tromboosi tekke osas võrreldes platseeboga statistiliselt oluline erinevus:				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> epoetiin alfa (1 uuring, n= 118): OR 6,40, 95% UI 0,80 kuni 51,50 epoetiin beeta (1 uuring, n= 99): OR 1,09, 95% UI 0,28 kuni 4,34 darbepoetiin alfa (1 uuring, n=4038): OR 1,34, 95% UI 0,30 kuni 6,01 					

Tüsistuste esinemine: vaskulaarse hemodialüüsise tromboosi teke (järelkontroll: 14-18,5 kuud)

2 ²	randomiseeritud uuringud	suur ^k	väike	väike	väike	puudub	2 uuringu (n= 1829) metaanalüüsil leiti, et kõrgema Hb eesmärkväärtuse grupis olnud patsientidel esines kõrgem risk vaskulaarse hemodialüüsise tromboosi tekkeks (RR 1,343; 95% UI 1,162 kuni 1,554; p = 0,0005).				⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> Uuringupopulatsioon: hemodialüüsiravil olevad kroonilise neeruhaigusega patsiendid Interventsioon: ESA versus ESA Hb eesmärkväärtused madalama Hb grupis: 95 kuni 115 g/l; saavutatud: 100 kuni 108 g/l Hb eesmärkväärtused kõrgema Hb grupis: 135 kuni 145 g/l; saavutatud: 131 kuni 140 g/l Juhtude arv kõrgema Hb eesmärkväärtuse grupis: 296/914 Juhtude arv madalama Hb eesmärkväärtuse grupis: 221/915 					

Tüsistuste esinemine: insuldi teke (järelkontroll: 14-36 kuud)

4 ²	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	4 uuringu (n= 7306) metaanalüüsil leiti, et ESA ravi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel (predialüüs+ dialüüs) esines kõrgema Hb eesmärkväärtuse grupis kõrgenenud risk insuldi tekkeks (RR 1,735; 95% UI 1,323 kuni 2,275; p = 0,0005).				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> Interventsioon: ESA versus ESA (3 uuringut), ESA versus platseebo (1 uuring) Hb eesmärkväärtused madalama Hb grupis: 100 kuni 115 g/l; saavutatud: 100 kuni 108 g/l Hb eesmärkväärtused kõrgema Hb grupis: 130 kuni 150 g/l; saavutatud 125 kuni 140 g/l Juhtude arv madalama Hb eesmärkväärtusega grupis: 81/3660 Juhtude arv kõrgema Hb eesmärkväärtusega grupis: 140/3645 					

Tüsistuste esinemine (vaskulaarse hemodialüüsise tromboos, hüpertensiooni risk, krambid, major cardiovascular events)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	erütropoeesi stimuleerivat ravimit (EPO-t)	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
21 ⁵	randomiseeritud uuringud	suur ⁹	väike	suur ^h	väike	puudub	Antud metaanalüüsi oli hõlmatud 21 randomiseeritud kontrollitud uuringut (n=8328). Eesmärgiks hinnata darbepoetiin alfa efektiivsust ning kõrvaltoimeid võrreldes platseebo, epoetiin alfa ja beeta ning metokspolüetüleenglükool-epoetiin beetaga. Samuti oli hinnatud darbepoetiini efektiivsust erinevaid manustamisviise (intravenoosne ja subkutaanne) ja doseerimiskeeme kasutades.				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> 1 uuringu alusel (n=4038) võib darbepoetiin võrreldes platseebogo suurendada III ja IV staadiumi kroonilise neeruhaigusega patsientidel hüpertensiooni riski (RR 1,11, 95% UI 0,99 kuni 1,24) Võrreldes epoetiiniga puudus darbepoetiinil järgnevate väljatoodud tüsistuste esinemise osas oluline erinevus: rasked kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed ((2 uuringut, n=840): RR 0,88, 95% UI 0,06 kuni 12,69; I² = 63%); hüpertensiooni risk ((4 uuringut, n= 1412): RR 1,17, 95% UI 0,93 kuni 1,49; I² = 0%); krambid ((1 uuring, n=519): RR 1,17, 95% UI 0,31 kuni 4,46); vaskulaarse hemodialüüsise tromboos ((2 uuringut, n=925): RR 1,06, 95% UI 0,63 kuni 1,79; I² = 0%); Võrreldes metokspolüetüleenglükool-epoetiin beetaga puudus darbepoetiinil järgnevate väljatoodud tüsistuste osas statistiliselt oluline erinevus: vaskulaarse hemodialüüsise tromboos ((1 uuring, n=309): RR 0,91, 95% UI 0,43 kuni 1,92); hüpertensioon ((3 uuringut, n=869): RR 0,77, 95% UI 0,52- 1,13; I² = 0%) 					

Tüsistuste esinemine: antihüpertensiivse ravi alustamine/eskaleerimine

4 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^f	väike	suur ^{m,n}	suur ^f	puudub	Antud süstemaatilise ülevaate eesmärgiks oli hinnata ESA ravi mõju renaalse aneemiaga predialüüsi patsientidel. Uuringusse olid haaratud randomiseeritud uuringud, kus võrreldi ESA ravi platseebo/mitteravimisega.				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> 4 uuringu (n=232) metaanalüüsil leiti, et ei esinenud statistiliselt olulist erinevust antihüpertensiivse ravi alustamise/eskaleerimise osas ESA ravi saavate patientide ning kontrollgrupi vahel (RR 1,26, 95% UI 0,76 kuni 2,11; I² = 50%) 					

Kasutatud verekomponentide maht (transfusiooni vajadus)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	erütropoeesi stimuleerivat ravimit (EPO-t)	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
19 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^a	suur ^a	väike	väike	puudub	Võrgustik metaanalüüsis, mis hõlmas 19 uuringut ning 9047 kroonilise neeruhaigusega patsienti, leiti, et epoetiin alfa, epoetiin beeta, darbepoetiin alfa ja metoksüpolüetüleenglükool-epoetiin beeta on vereülekannete ärahoidmisel platseebost efektiivsemad: <ul style="list-style-type: none"> epoetiin alfa OR 0,18, 95% UI 0,05 kuni 0,59; epoetiin beeta OR 0,09, 95% UI 0,02 kuni 0,38; darbepoetiin alfa OR 0,17, 95% UI 0,05 kuni 0,57; metoksüpolüetüleenglükool-epoetiin beeta OR 0,15, 95% UI 0,03 kuni 0,70; Erinevate ESA preparaate efektiivsuse osas puudus statistiliselt oluline erinevus.			⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE	

Kasutatud verekomponentide maht (transfusiooni vajadus)

12 ³	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	12 uuringu (n= 7941) metaregressiooni analüüsil selgus, et kõrgem esimese kolme kuu keskmine ESA doos ning kõrgem kogu uuringuperioodi keskmine ESA doos on seotud madalama transfusiooni vajadusega (RR 0,73; 95% UI 0,68 kuni 0,79).			⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	---------------	------------

Kasutatud verekomponentide maht (järelkontroll: 6- 29 kuud)

4 ¹	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^a	suur ^{a,b}	suur ^a	puudub	4 uuringu (n= 1947) metaanalüüsil leiti, et ESA ravi saavatel dialüüsravil olevatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel puudus madala ja kõrge Hb eesmärkväärtuse grupis statistiliselt oluline erinevus transfusiooni mahu osas (RR 0,92, 95% UI 0,42 kuni 1,99; p=0,82). <ul style="list-style-type: none"> Uuringupopulatsioon: dialüüsravil olevad täiskasvanud kroonilise neeruhaigusega patsiendid Interventsioon: ESA versus platseebo, Epoetiin versus Epoetiin, ESA versus ESA+nandroloon Hb eesmärkväärtused madala Hb grupis: 95 kuni 115 g/l; saavutatud: 95 kuni 115 g/l Hb eesmärkväärtused kõrge Hb grupis: 135 kuni 145 g/l; saavutatud: 135 kuni 145 g/l Juhtude arv madala Hb grupis: 258/971; kõrge Hb grupis 185/976 			⊕○○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------------------	---------------------	-------------------	--------	--	--	--	---------------------	------------

Kasutatud verekomponentide maht

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	erütropoeesi stimuleerivat ravimit (EPO-t)	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
21 ⁵	randomiseeritud uuringud	suur ⁹	väike	suur ^h	väike	puudub	Antud metaanalüüs oli hõlmatud 21 randomiseeritud kontrollitud uuringut (n=8328). Eesmärgiks hinnata darbepoetiin alfa efektiivsust ning kõrvaltoimeid võrreldes platseebo, epoetiin alfa ja beeta ning metoksüpolüetüleenglükool-epoetiin beetaga. Samuti oli hinnatud darbepoetiini efektiivsust erinevaid manustamisviise (intravenoosne ja subkutaanne) ja doseerimiskeeme kasutades.				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> 1 uuringu alusel (n=4038) darbepoetiin vähendas võrreldes platseeboga vereülekannete vajadust (RR 0,60, 95% UI 0,53 kuni 0,69) 2 uuringu metaanalüüsil leiti (n=483), et darbepoetiini ja epoetiini vahel puudus vereülekannete vajaduse osas selge erinevus (RR 0,80, 95% UI 0,35 kuni 1,83; I² = 0%) 2 uuringu metaanalüüsil leiti (n=799), et darbepoetiini ja metoksüpolüetüleenglükool- epoetiin beeta vahel puudus transfusiooni vajaduse osas selge erinevus (RR 0,82, 95% UI 0,58- 1,17; I² = 0%) 					

Kasutatud verekomponentide maht

3 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^d	väike	suur ^a	väike	puudub	Antud süstemaatilise ülevaate eesmärgiks oli hinnata ESA ravi mõju renaalse aneemiaga predialüüsi patsientidel. Uuringusse olid haaratud randomiseeritud uuringud, kus võrreldi ESA ravi platseebo/mitteravimisega.				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> 3 uuringu (n=111) analüüsil selgus, et ESA ravi saavatel predialüüsi patsientidel esines võrreldes kontrollgrupiga (platseebo/mitteravimine) oluliselt madalam transfusiooni vajadus (RR 0,32, 95% UI 0,12 kuni 0,83; I² = 0%). 					

Elukvaliteet (järelkontroll: 8-36 kuud)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	erütropoeesi stimuleerivat ravimit (EPO-t)	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
17 ⁷	randomiseeritud uuringud	suur ^r	väike	väike	suur ^s	puudub	17 uuringu (n= 10 049) metaanalüüsil leiti, et ESA ravi saavatel kroonilise neerupuudulikkusega haigetel (predialüüs+ dialüüs) puudus madalama ja kõrgema Hb eesmärkväärtuse grupis tervisega seotud elukvaliteedi osas (SF-36 ja KDQ küsimustike alusel) statistiliselt ning kliiniliselt oluline erinevus.				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> Interventsioon: epoetiin alfa versus platseebo, darbepoetiin versus platseebo, ESA versus ESA, epoetiin alfa versus darbepoetiin 14 uuringus kasutatud SF-36 (Short Form-36 Health Survey), neljas KDQ (Kidney Disease Questionnaire) Saavutatud Hb väärtused platseebo/madalama Hb eesmärkväärtuse grupis: 74 kuni 120 g/l Saavutatud Hb väärtused kõrgema Hb eesmärkväärtuse grupis: 102 kuni 136 g/l Kõrgema ja madalama Hb grupis ei esinenud ühegi SF-36 alaühiku osas statistiliselt olulist erinevust (kõikide alaühikute osas 95% UI läbis nulli) Kõrgema ja madalama Hb grupis ei esinenud ühegi KDQ alaühiku osas statistiliselt olulist erinevust 					

Elukvaliteet (järelkontroll: 12-144 nädalat)

11 ⁹	randomiseeritud uuringud	suur ^r	väike	väike	väike	puudub	Antud metaanalüüsi eesmärgiks oli hinnata, mil määral mõjutavad ESA ravi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel saavutatud Hb väärtused tervisega seotud elukvaliteeti.				⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> Hb eesmärkväärtused kõrgema Hb grupis: 110 kuni 130 g/l ja 135 kuni 160 g/l; keskmine saavutatud Hb 117 kuni 140 g/l Hb eesmärkväärtused kontrollgrupis: 90 kuni 129 g/l; keskmine saavutatud Hb 102 kuni 117 g/l Füüsilise funktsioneerimise ning füüsilise tervise probleemidest tingitud igapäevaelu piirangute osas (lähtuvalt SF-36 küsimustikust) puudus ESA ravi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel madalama ja kõrgema Hb grupis statistiliselt oluline erinevus. Standardiseeritud keskmiste erinevus (SMD) vastavalt 0,08 [95% UI: - 0,03 kuni 0,19] ja 0,09 [95% UI: - 0,0025 kuni 0,18]. Mõõdukas heterogeensus uuringute vahel. 6 uuringu metaanalüüs. 11 uuringu metaanalüüsil leiti, et kõrgem saavutatud Hb tase on seotud väikese, kuid potentsiaalselt kliiniliselt olulise jõuetuse vähenemisega. Antud uuringutes kasutati SF-36 ja KDQ küsimustikke. Saavutatud Hb väärtused kontrollgrupis 105 kuni 115 g/l, kõrgema Hb grupis 117 kuni 135 g/l. Gruppidevaheline SMD= 0,16 [95% UI: 0,09 kuni 0,24], I² = 38%. Efekti suurus oli kõrgem uuringutes, kus keskmine saavutatud Hb oli kõrgem või võrdne 130 g/l. Pikaajalise komplitseeritud diabeediga patsientide proportsioon, keskmine vanus ning jälgimisperioodi pikkus olid seotud madalama efekti suurusega. 					

Elukvaliteet

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	erütropoeesi stimuleerivat ravimit (EPO-t)	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ^s	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ⁿ	väike	puudub	1 uuringu alusel (n=4038) suurendas darbepoetiini võrreldes platseebogo III ja IV staadiumi kroonilise neeruhaigusega patsientidel FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) väsimuse skoori (keskmiste erinevus (ingl <i>mean difference</i> , MD) 1,40, 95% UI 0,71 kuni 2,09), kuid ei omanud selget mõju SF-36 energia skoorile (MD 0,50, 95% UI -0,15 kuni 1,15) ega füüsilise funktsioneerimise skoorile (MD 0,20, 95% UI -0,39 kuni 0,79)				⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE

Elukvaliteet

11 ^s	randomiseeritud uuringud	suur ^a	suur ^a	suur ^a	väike	puudub	<p>Antud süstemaatilise ülevaate eesmärgiks oli hinnata kroonilise neeruhaigusega seotud aneemia mõju ravikuludele ja tervisega seotud elukvaliteedile (<i>health related quality of life</i>, HRQoL) dialüüsiravi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel. Kolmes uuringus hinnati tervisega seotud elukvaliteeti ESA ravi saavatel ning mittesaavatel patsientidel.</p> <ul style="list-style-type: none"> Kahes sama uuringupopulatsiooni, kuid eri uuringuinstrumente kasutanud randomiseeritud kontrollitud uuringus (Keown et al ja Muirhead et al) leiti, et ESA ravi saavatel patsientidel esines võrreldes kontrollgrupiga oluline elukvaliteedi paranemine. Uuringupopulatsiooni suurus: 118 patsienti. Jälgimisperiood: 6 kuud. Hb eesmärkväärtused kontrollgrupis (platseebo) 95 kuni 110 g/l, uuringugrupis (epoetiin alfa) 115 kuni 130 g/l. Eriksson et al poolt läbi viidud läbilõikelises uuringus (n=2898) leiti, et ESA ning rauaravi saavatel patsientidel puudus võrreldes ESA ning rauaravi mittesaavate patsientidega elukvaliteedi osas statistiliselt oluline erinevus. <p>8 uuringus hinnati erinevate Hb eesmärkväärtuste ning saavutatud Hb tasemete mõju patsientide tervisega seotud elukvaliteedile.</p> <ul style="list-style-type: none"> Kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus (Foley et al ja Furuland et al) leiti, et kõrgem Hb eesmärkväärtus on seotud mõningase tervisega seotud elukvaliteedi paranemisega (eelkõige väimuse/vitaalsuse osas). Foley et al kõrgem Hb eesmärkväärtus: 135 kuni 145 g/l; madalam: 95 kuni 115 g/l; Furuland et al kõrgem Hb eesmärkväärtus 135 kuni 165 g/l; madalam: 90 kuni 120 g/l. Moreno et al poolt läbi viidud prospektiivses kohortuuringus leiti, et epoetiini saavatel patsientidel esines elukvaliteedi osas statistiliselt ja kliiniliselt oluline paranemine (vastavalt SIP küsimustikule). Kubota et al poolt läbi viidud prospektiivses kohortuuringus ei esinenud darbepoetiini saavatel patsientidel elukvaliteedi osas statistiliselt olulist paranemist (vastavalt SF-36 ja FACIT-Fatigue küsimustikule). Kahes ESA-de kasumlikkust hinnanud uuringus leiti, et ESA-dest saadav kasu vastavalt QALY-le (quality-adjusted life years) väheneb oluliselt pärast Hb väärtust üle 120 g/l. 			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------	--------	---	--	--	--------------------	------------

Elukvaliteet

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	erütropoeesi stimuleerivat ravimit (EPO-t)	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
4 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^d	väike	suur ^m	suur ^a	puudub	Antud süstemaatilise ülevaate eesmärgiks oli hinnata ESA ravi mõju renaalse aneemiaga predialüüsi patsientidel. Uuringusse olid haaratud randomiseeritud uuringud, kus võrreldi ESA ravi platseebo/mitteravimisega.				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
							<ul style="list-style-type: none"> • Ühes randomiseeritud uuringus (Kleinman <i>et al</i>) leiti, et ESA ravi saavatel patsientidel oli 12- nädalase jälgimisperioodi järgselt parem elukvaliteet kui neil, kes ESA ravi ei saanud (MD 35,00, 95% UI 12,47 kuni 57,53) • Roth <i>et al</i> uuringus leiti, et 48- nädalase jälgimisperioodi järgselt oli ESA ravi saavatel patsientidel võrreldes kontrollgrupiga rohkem energiat (p= 0,045) ning parem füüsiline funktsioon (p= 0,015). • Lim <i>et al</i> leidsid, et kõik uuringus osalenud 11 patsienti tundsid, et pärast ESA ravi alustamist oli neil rohkem energiat ning nad said oma tööga paremini hakkama • Ganguli <i>et al</i> raporteerisid, et ESA saanud patsientidel paranes elukvaliteet ning võimekus teha tööd 					

CI: usaldusintervall

Selgitused

a. Metaanalüüsi kaasatud vaid dialüüsravil olevate patsientidega uuringud

b. Mitmete uuringute puhul kasutatud Hct väärtuseid

c. Hõlmatud uuringute Jadad skoorid: 2,3,3,3,5

d. Tõenäoline treatment-by-indication bias- mida rohkem kaasuvaid haiguseid, kõrgem vanus ja madalam GFR, seda tõenäolisem, et ESA efektiivsus madalam (ESA hypo- responsiveness) ning on vajalik ordneerida suurem doos. Antud uuringus ei ole eeltoodud teguritega arvestatud.

e. Ükski uuring ei olnud madala riskiga selles suhtes, kuidas uuritavaid uuringugruppidesse jaotati (ingl k allocation concealment), tulemi hindajate pimendamise osas ja uuringust väljalangenute osas (attrition from follow-up).

f. 95% usaldusvahemikud väga laiad

g. Enamikes uuringutes nihke tõenäosus ebaselge või kõrge (v.a. TREAT uuring)

h. Vaid Darbepoetinile suunatud uuring

i. Esineb heterogeensus uuringute tulemuste osas.

j. 95% usaldusvahemik 0,31- 1,92

k. Hõlmatud uuringute Jadad skoorid: 2 ja 3

l. Antud uuringud on valdavalt ebaselge/kõrge nihke tõenäosusega

m. Uuringutesse kaasatud vaid predialüüsi patsiendid

n. Oluliste kaasuvate haigustega patsiendid on uuringutest välja jäetud

o. Mõõdukas heterogeensus eri uuringute vahel (tau= 0,89)

p. 95% usaldusvahemik 0,42- 1,99

q. Süstemaatilises ülevaates käsitletud vaid predialüüsi patsiente

r. 17-st 4 uuringu puhul nihke tõenäosus väike.

s. Statistiliselt ja kliiniliselt oluline heterogeensus uuringupopulatsioonide ja ESA strateegiate osas (erinevused ferritiini ja Hb eesmärkväärtustes, saavutatud Hb väärtustes, jälgimisperioodi kestvuses...)

t. 11-st 6 uuringu puhul nihke tõenäosus kõrge

u. Uuringukavandite ning -tulemuste heterogeensuse tõttu ei saa kindlalt väita, et nihke tõenäosus on madal. Samuti ei olnud seda eeltoodud põhjusel ka autorite poolt hinnatud.

v. Uuringukavandid ning tulemused väga heterogeensed

w. Käsitletud vaid dialüüsravi saavaid patsiente

x. Mitmetes uuringutes ei ole kasutatud valideeritud küsimustikke elukvaliteedi hindamiseks, mille tõttu ei ole saadud läbi viia ka meta-analüüsi

Viited

- 1.Yuqiu Ye, Hongyong Liu,Yanbing Chen,Yunqiang Zhang,Shaomin Li,Wentao Hu,Rongqian Yang,Zhesi Zhang,Linsheng Lv,Xun Liu. Hemoglobin targets for the anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Renal Failure*; 2018.
- 2.Vinhas J, Barreto C,Assunção J,Parreira L,Vaz A. Treatment of Anaemia with Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Chronic Kidney Disease Does Not Lower Mortality and May Increase Cardiovascular Risk: A Meta-Analysis. *Nephron Clin Pract*; 2012.
- 3.Koulouridis I, Alfayez M,Trikalinos TA,Balk EM,Jaber BL.. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. . *Am J Kidney Dis*; 2013.
- 4.Palmer SC, Saglimbene V,Mavridis D,Salanti G,Craig JC,Tonelli M,Wiebe N,Strippoli GFM. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2014.
- 5.Palmer SC, Saglimbene V,Craig JC,Navaneethan SD,Strippoli GFM. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease (Review). 2014.
- 6.Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 2016.
- 7.David Collister, Paul Komenda,Brett Hiebert,Ravindi Gunasekara,Yang Xu,Fredrick Eng,Blake Lerner,Kerry Macdonald,Claudio Rigatto,Navdeep Tangri. The Effect of Erythropoietin-Stimulating Agents on Health-Related Quality of Life in Anemia of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*; 2016.
- 8.Guedes M, Guetter CR,Erbano LHO,et al.. Physical health-related quality of life at higher achieved hemoglobin levels among chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis.. *BMC Nephrol*; 2020.
- 9.Bruce Spinowitz, Roberto Pecoits-Filho,Wolfgang C. Winkelmayr,Pablo E. Pergola,Samuel Rochette,Philippe Thompson-Leduc,Patrick Lefebvre,Gigi Shafai,Ana Bozas,Myrlene Sanon & Holly B. Krasa. Economic and quality of life burden of anemia on patients with CKD on dialysis: a systematic review. *Journal of Medical Economics*; 2019.