

Autor(id): Laura Johanna Mettis


Küsimus: Värskest külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati võrreldes mitte kõigil koagulopaatia kriitiliselt haigetel patsientidel, et saada parem ravitulemus

Kontekst: Kas kõigil koagulopaatia kriitiliselt haigetel patsientidel kasutada värskest külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati või mitte, et saada parem ravitulemus?


Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	värskest külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		


Tüsistuste teke, VKP

1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^a	puudub	<p>Müller et al. 2015 (1): multitsentriline prospektiivne RCT, pt (patsiendid) n=81, 2 rühma: patsient sai VKP (värskest külmutatud plasma) doos 12 mL/kg kohta, n=40 pt; patsient ei saanud VKP (edaspidi noVKP), n=41 pt. Patsient - kriitilises seisundis koagulopaatia (INR 1,5-3,0), vajab invasiivset protseduuri. Enamik sepsisega, vähem DIK (dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon) ja maksahaigusega. Invasiivne protseduur - TVK (tsentraalveenikateeter) paigaldus (kõige rohkem), torakotsentees, perkutaanne trahheostoomi paigaldus, abstsessi dreneerimine, vedeliku evakuatsioon. Uuringust jäeti välja: aktiivse veritsusega patsiendid (Hb langus >1,6 g/dL või kes vajasis vereülekannet või muutusid HD (hemodünaamiliselt) ebastabiilseks protseduuri ajal); trombotsütopeeniaga PLT<30 E9/L patsiendid; 3) patsiendid, kes said VKA (vitamiin K antagonist), APC (aktiveeritud proteiin C), abtsiksimab, tirofiban, tiklopidiin, või PCC (protrombiini kompleksi kontsentrati) ravi; 4) anamneesis kaasasündinud või omandatud hüübimisfaktori defitsiit. Patsiendid, kes said LMWH (madalmolekulaarne hepariin) või hepariini raviannuses ning kellel ravimi manustamine katkestati protseduuri eelselt vastavalt ravijuhistele, kaasaati uuringusse. Tüsistuste teke:</p> <ul style="list-style-type: none"> kopsukahjustus (24h järel) hinnatuna: radioloogiliselt, PaO₂/FIO₂, PEEP, hingamisteede venitatus. VKP saanutel (n=38) kopsukahjustuse skoor 2 (0,8-2,5), noVKP (VKP mittedaanutel) (n=38) kopsukahjustuse skoor 1,25 (0,4-2,4). Statistiliselt oluline erinevus gruppide vahel puudus, p=0,28. Mehhaaniline ventilatsioon (päevad) - VKP grupis 11 (6-16), noVKP grupis 3 päeva (2-12), p=0,01. Mehhaanilise ventilatsiooni kestus seotud sepsise või maksahaigusega. Ventilaatorpneumoonia VAP - VKP grupis 8 (n=3), noVKP grupis 5 (n=1), p<0,001, VKP ülekanne seotud VAP tekkega, kuid meh.ventilatsiooni kestus seotud statistiliselt olulisel määral sepsise või maksahaigusega. 	 <p>Madal</p>	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	------------

Intensiivraviosakonnas viibitud päevade arv, VKP

1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^{a,b}	puudub	<p>Müller et al. 2015 (1): intensiivravi kestuse mediaan (sulgudes kvartiilide vahe, edaspidi IQR) - VKP saanutel 12 päeva (6-19), VKP mittedaanutel 7 päeva (3-17); p=0,13. Gruppide vahel puudus statistiliselt oluline erinevus.</p>	 <p>Madal</p>	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	---------------------	--------	--	--	------------

Verejooksu teke, VKP

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	värskelt külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
2 ^{1,2}	randomiseeritud uuringud	suur ^{a,b}	väike	väike	suur ^{a,b}	puudub	<p>Müller et al. 2015 (1):</p> <ul style="list-style-type: none"> Protseduuriga seotud veritsus (24 tunni jooksul protseduuri järgselt): suuremahuline veritsus (ingl k. <i>major bleeding</i>) - verejooks, millega kaasneb vähemalt 1 järgnevatel: Hb langus >2 g/dL kui muid põhjuseid ei ole, 2 või enama ERS doosi ülekande järgselt Hb ei tõuse; SLS (südame löögisagedus) tõus vähemalt 20 lööki/min võrra; haavaga seotud veritsus, mis vajab sekkumist. Kokku: VKP saanutel 0, noVKP 1. Väiksemahuline veritsus (ingl k. <i>minor bleeding</i>) - protseduurijärgselt püsima jäänud veritsus interventsioonikohast või subkutaanse hematoomi mõõtmete suurenemine. Kokku: VKP saanutel 8, noVKP 5. Selgitus: üks suur verejooks UH kontrolli all pleuradreeni asetamise järgselt VKP mittaäänud patsiendil (hemotooraks), patsient sai ASA (atsetüülsaltsiülhape) 100 mg x1 päevas ja UFH (fraktsioneerimata hepariin) 500 IU, mis jäeti ära 3h enne protseduuri, analüüsides PT 18,9s, INR 1,71, APTT 47s, PLT 34 E9/L, fibrinogeen 2,3 g/L Kokku verejooksu esinemise osas gruppide vahel puudus statistiliselt oluline erinevus (p=0,77). Protseduurielne VKP (12 mL/kg kohta) mittemanustamine ei olnud seotud suurenenud verejooksu riskiga (RR 1,17, 95% CI 0,62 - 2,19, p=0,78). Protseduurielset kasutatud antikoagulatsioon (antud uuringus defineeritud kui antiagregant, terapeutiline hepariin või LMWH) ei olnud seotud suurema veritsusriskiga (RR 1,47, 95% CI 0,55 - 3,92, p=0,44). INR muutus VKP ülekande järgselt: VKP saanute (mediaan 3 doosi VKP) seas INR mediaan muutus 1,8 -> 1,4 (p<0.001), samas 54% saavutas väärtuse INR <1,5. <p>Müller et al. 2015 (2): post hoc RCT, n=38 patsienti (edaspidi pt), IRO kriitilises seisundis (APACHE IV ja SOFA skoorid) pt, enamik sepsisega, üle 1/3 DIK; kaks gruppi - VKP (12 mL/kg) ja noVKP; pt jälgiti kuni 24h pärast protseduuri verituse osas, analüüsides võeti baseliine ja pärast VKP ülekannet.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hüübimisanalüüsid esialgu: INR mediaanväärtus 1,8, kõige enam langenud FII tase (34%, IQR 26-46%), FV tase (48%, IQR 28-76%) ja FVII tase (25%, IQR 16-38%); endogeensete antikoagulantide sisaldus vähenenud: antitrombiin (47%, IQR 35-78%), proteiin C aktiivsus (33%, IQR 21-50%), proteiin S (kogu) (51%, IQR 36-70%), vaba proteiin S (53%, IQR 32-75%). Koagulatsioonisüsteemi aktivaatorite tase tõusnud: TATc (10 mcg/L, IQR 5-22), F1+2 (370 pmol/L, IQR 113-608); fibrinolüüsi markerid üle ref.väärtuse piiri PAP (842 mcg/L, IQR 322-1267). ROTEM (n=16 pt) - pikenenud INTEM CFT: 133 s (51-162 s), EXTEM CFT ülemisel ref.piiril: 156 s (60-218 s); INTEM MCF alumisel ref.piiril 52 mm (43-70 mm); EXTEM MCF alumisel ref.piiril 51 mm (43-65mm). VKP efekti hüübimisuuringutele (n=38): INR 1,8->1,4 (1,3-1,6), p<0,001; APTT 43->39 s (32-46 s), p<0,001; FII aktiivsus suurenes 34->44% (IQR 38-52%), FV 48->58% (IQR 44-90%), FVII 25->37% (IQR 28-55%), p<0,001; samas faktorite sisaldus jäi madalamale referentspiirile. Statistiliselt oluliselt suurenes ka proteiin C, S ja antitrombiini (AT) sisaldus, p<0,001. VKP ei muutnud koagulatsiooni aktivatsiooni markereid (F1+2 langes, TATc ei muutunud). D-Di tase vähenes, aga fibrinolüüsi ei mõjutanud. Hüübimisanalüüside korrelatsioon verituskomplicatsioonide esinemisega - erinevust ei tulnud esile FII, FV, FVII, AT, proteiin C ja S väärtuste suhtes. Trombiini moodustumise ja VKP seos - mediaan ETP tase oli normipiires enne VKP transfusiooni, ei muutunud (72% enne vs. 71% pärast, p=0,27). VKP mõjutas ainult tippväärtust (ingl k. <i>peak value</i>) teised trombiini moodustumise markerid olid mõjutamata VKP transfusioonist. VKP transfusioon mõju ROTEM analüüsidele: vähenes mediaan EXTEM CT väärtus 70->58 s (46-82 s), p=0,039, tõusis mediaan EXTEM MCF 	 <p>Madal</p>	KRIITILINE			

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	värskelt külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		


Suremus, VKP

1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^a	puudub	Müller et al. 2015 (1): suremus VKP saanute grupis 51% (n=19), VKP mittesaanute grupis 71% (n=27); p=0,08. Edasisel analüüsil tuli välja, et maksahaigus mõjutas patsientide suremust p=0,056, mistõttu seos VKP ja suremuse vahel puudus.	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	---------------	------------

Kasutatud verekomponentide maht, VKP


1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^a	puudub	Müller et al. 2015 (1): VKP saanute seas 24 tunni jooksul verekomponentide ülekandeid - mediaan dooside arv (sulgudes kvartiilide vahe, IQR): ERS 1 (0-2), VKP 0 (0-1), TRK 1 doos (0-2). VKP mittesaanute seas ERS 1 (0-3), VKP 2 (0-2), TRK 0 doosi (0-1). Gruppide vahel puudus statistiliselt oluline erinevus: ERS p=0,91, VKP p=0,06, TRK p=0,43.	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	---------------	------------

Tüsistuste teke, VKP

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	värskelt külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
73,45,6,7,8,9	jälgimisuuringud	suur ^{c,d,e,f,g,h}	suur ^{c,d,e,f,g,i}	suur ^c	suur ^{c,d,e}	puudub	<ul style="list-style-type: none"> • Bochicchio et al. 2008(a): prospektiivne jälgiv kohortuuring, n=766 traumapatsienti (tõmp trauma 78%, ülejäänutel läbistav trauma), kes hospitaliseeriti IROsse ja vajasis kopsude kunstliku ventilatsiooni (KKV) ≥ 48h ja kellel ei olnud algselt pneumooniat. Tulemusnäitaja: ≥ 72h KKV alustamisest diagnoositud ventilaatorpneumoonia (VAP). VAP tekkis n=22 patsiendil, kes said enne diagnoosi verekomponendi (ERS, TRK, VKP) ülekande. VAP diagnoosi saanud patsient oli suurema tõenäosusega saanud VKP (p=0,019) või TRK (p=0,003) ülekande. 73,1% VAP patsientidest said VKP ülekande; 49,6% noVAP (VAP ei tekkinud) patsientidest said VKP ülekande. VAP VKP: OR 3,34; 95% CI 1,18-9,43; p = 0,023. • Bochicchio et al. 2008(b): n=1172 traumapatsienti, kellest 56 said ainult VKP ülekande, teistel ülekanded kombineeritud teiste verekomponentidega; VKP ülekannet oli seotud infektsiooni tekkega, OR 1,02 (95% CI 1,01-1,04, p<0,001). • Watson et al. 2009: prospektiivne jälgiv kohortuuring, tõmbi traumaga patsientidel n=1175, kes olid hemorraagilises šokis ja vajasis verekomponendi ülekannet (sh enamik ei vajanud massiivset transfusiooni), välja jäeti isoleeritud peatraumapatsiendid ja need, kes surid 48h jooksul. Tulemused: VKP ülekande ja ARDS tekke vahel iseseisev seos HR 1,025 (95% CI 1,001-1,049, p=0,038), VKP ülekande ja hulgiorganpuudulikkuse vahel samuti statistiliselt oluline seos (HR 1,021, 95% CI 1,002-1,04, p=0,029), seos puudus nosokomiaalse infektsiooni ja VKP ülekande vahel. • Inaba et al. 2010: n=1685 traumapatsienti, kes vajasis mittemassiivset verekomponentide ülekannet (<10d ERS ülekannet 12h jooksul al. hospitaliseerimisest), sh n=516 said VKP esimese 12h jooksul. VKP ja üldise tüsistuste riski seos statistiliselt oluline: 76/284 (26,8%) interventsioonigrupis vs. 52/284 (18,3%) võrdlusgrupis, OR 1,7 (95% CI 1,1-2,4, p=0,016). Statistiliselt oluline seos leiti VKP ülekande ja ARDS vahel, ARDS tekkis 9,9% interventsioonigrupis vs. 3,5% võrdlusgrupis, OR 3,0 (95% CI 1,4-6,2, p=0,004). Järeldati, et VKP ülekannet on seotud üldise tüsistuste tekkimise ja ARDS tekkega. • Khan et al. 2007: retrospektiivne 1-keskeline jälgimisuuring, kriitilises seisundis eakad, kes hospitaliseeriti IROsse n=841, kellest n=298 (35%) said verekomponendi ülekande, sh n=122 said VKP ülekande. Tulemus: ALI/ARDS tekkis suurema tõenäosusega neil, kes said verekomponendi ülekande (25% vs. 18%; p=0,025). Võrreldi neid, kes said VKP ülekande vs. noVKP: VKP ülekannet on statistiliselt oluliselt seotud ARDS/ALI tekkega, OR 2,48 (95% CI 1,29-4,74), p väärtust ei ole antud. • Dara et al. 2005: retrospektiivne kohortuuring eakatel n=115 koagulopaatia (INR ≥ 1,5) ilma aktiivse verejooksuta; n=44 (38,3%) sai VKP ülekande. Uus kopsukahjustus (ingl k. <i>new onset of acute lung injury</i>) transfusioonigrupis 18% vs. 4% VKP mittesaanutel, p=0,021. • Sarani et al. 2008: retrospektiivne jälgiv kohortuuring, mitte-trauma patsiendid n=2438, kes hospitaliseeriti IROsse, sh n=380 said VKP vs. n=2058 ei saanud VKP. Tulemus: VKP ülekannet oli seotud infektsioosete tüsistuste (VAP ja septitseemia) tekkimisega (OR 1,039, 95% CI 1,013-1,067, p<0,01), s.o doosist sõltuv seos VKP ja infektsioosete tüsistuste vahel. VKP doosid: infektsiooset tüsistust ei tekkinud - mediaan 0,92 doosi VKP, infektsioosne tüsistus tekkis mediaan 6,5 doosi VKP. Mitmemõõtmeline analüüs oli kohandatud vaid kolme muutuja suhtes: ERS ülekannet, APACHE skoor, vanus. 		 <p>Väga madal</p>	KRIITILINE		


Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	värskelt külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Suremus, VKP


8 ^{4,5,6,10,11,12,13}	jälgimisuuringud	suur ^{c,d,e,h,j,k}	suur ^{c,d,e,j}	suur ^{c,e,l}	suur ^{c,d,e}	puudub	<ul style="list-style-type: none"> • Bochicchio et al. 2008(b): prospektiivne jälgimisuuring, n=1172 traumapatsientidel, grupid VKP vs noVKP, kellest ainult VKP said 56 patsienti; uuringu alusel on VKP suremuse riskitegur: suremus 19% vs. 8,3%; OR 1,03 (95% CI 1,02-1,05; p<0,001), kusjuures suurem suremus, mida rohkem VKP ülekandeid. • Spinella et al. 2008: retrospektiivne kohortuuring traumapatsientidel (vägivallaohvrid), n=567, kes said vähemalt ühe verekomponendi ülekande ja ei saanud massiivset transfusiooni; uuringust tuli välja, et VKP ülekannet on seotud paremate elulemusnäitajatega: OR 1,22 (95% CI 1,0-1,48, p=0,05), VKP ülekannete mõju suremuse vähenemisele doosist sõltuv. • Inaba et al. 2010: retrospektiivne jälgiv kohortuuring traumapatsientidel n=1685, kes vajasisid ERS ülekannet (s.o mittemassiivset <10U transfusiooni), kellest 516 pt said VKP ülekande 12h jooksul. Uuringust ei tule välja kindlat seost VKP ülekande ja suremuse vahel, kuigi tuleb välja trend VKP ja suurema suremuse riski vahel: 49/284 (17,3%) intervensioonigrupis vs. 40/284 (14,1%) võrdlusgrupis, OR 1,3 (0,8-2,0), p=0,30. • Watson et al. 2009: prospektiivne jälgiv kohortuuring, tõmbi traumaga patsientidel n=1175, kes olid hemorraagilises šokis ja vajasisid verekomponendi ülekannet (sh enamik ei vajanud massiivset transfusiooni), välja jäeti isoleeritud peatraumap-d ja need, kes surid 48h jooksul; 65% said VKP, 28% (479 pt) said krüopretsipitaati (hinnati ka TRK). Tulemused: uuringust ei tule välja kindlat seost VKP ülekande ja suremuse vahel: HR 0,996 (95% CI: 0,96-1,03), p=0,821; ei tule välja kindlat seost krüopretsipitaadi ülekande ja suremuse vahel: HR 1,006 (95% CI 0,96-1,06), p=0,828. • Doussau et al. 2014: prospektiivne kohortuuring n=967 pt, (mediaanvanus 67a) op.ravi patsiendid (ingl. k <i>on-pump cardiac surgery</i>), kellel oli perioperatiivne suur veritusus (kuni 48h postop. perioodis); kellest n=562 said VKP (mediaandoos 11,3 mL/kg kohta) ja n=405 ei saanud VKP; Preventatiivset VKP saanud patsiendid jäeti välja. VKP ülekannet seotud kõrgema 30p suremusega HR 3,2 (95% CI 1,7-6,1), prognostilistele faktoritele korrigeerides ei tulnud enam seos välja HR 1,5, 95% CI 0,8-3,0, p=0,20). s.t antud uuringus (ingl. k. <i>on-pump cardiac surgery</i>) südameoperatsioonil suure veritusega patsientidel ei oma VKP ülekannet suuremusele efekti. • Walsh et al. 2010: prospektiivne multitsentriline jälgimisuuring mitteop.ravi patsientidel, s.o kõik pt, kes IROsse sattusid 8 nädala jooksul, n=1923. 30% tekkis INR pikenemine (INR>1,5). INR>1,5 patsientidest 33% said VKP ülekande IROs viibimise jooksul. 51% VKP saanud pt-st olid verituseta ja 40% verituseta pt-d, kelle INR oli normaalne või mõeldukalt tõusnud, INR ≤ 2.5. VKP ülekandeks kasutatud dooside suur varieeruvus, mediaan 10,8 ml/kg kohta. PT-INR pikenemine IROsse sattunud patsientidel oli seotud suurema suremusega (p<0,0001), eriti siis kui INR väärtus tõusis IROs viibitud aja jooksul. IRO suremus (30p) INR>1,5 vs. INR<1,5 pt-d RR 2,95 (2,96-3,54). • Dara et al. 2005: retrospektiivne kohortuuring, kriitilises seisundis eakad n=115 koagulatsioonihäirega INR ≥ 1,5 ja ilma aktiivse verituseta, sh n=44 said VKP ülekande. Suremus VKP transfusioonigrupis 25,6%, 28,2% VKP mittesaanutel, seos ei olnud statistiliselt oluline. VKP ülekannet ei olnud seotud suremusnäitajatega: OR 0,94, 95% CI 0,36-2,39, p väärtust ei olnud raporteeritud. 	 <p>Väga madal</p>	KRIITILINE
--------------------------------	------------------	-----------------------------	-------------------------	-----------------------	-----------------------	--------	---	---	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	värskelt külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		


Kasutatud verekomponentide maht, VKP

1 ¹⁴	jälgimisuuringud	suur ^m	suur ^m	suur ^m	suur ^m	puudub	<p>Premkumar et al. 2021: uuringusse kaasati dekompenpeerunud maksatsirroosiga n=72 patsienti ja kroonilise maksapuudulikkusega lisandunud ägeda maksakahjustusega (ingl k. <i>acute-on-chronic liver failure</i>, edaspidi ACLF) patsiendid n=70, kellel oli kliiniliselt tekkinud veritsus. Võrreldi prospektiivselt patsientide tromboelastomeetrilisi analüüse ROTEM analüsaatoril standardiseeritud hüübimisanalüüsides, et hinnata veritsuse taastekke riski ja verekomponentide ülekande vajadust. Kokku esines veritsust 45% ACLF ja 28% maksatsirroosiga patsientidel, p=0,036, peamine GI veritsus (31% ja 16%). Hinnati transfusiooni läviväärtuseid hüübimissüsteemi probleemide korrigeerimiseks. Kasutati tromboelastomeetrilisi analüüse, standardiseeritud hüübimisanalüüsivate ravistrateegiat kasutati 76 juhul. Uuringu tulemusena vähenes maksatsirroosiga patsientidel VKP ja TRK ülekannete vajadus vastavalt 25% (p=0,035) ja 20,8% (p=0,045). Uuringust tuleb välja, et tromboelastomeetriliste analüüsides põhjal raviotsuste tegemine ei olnud osadel juhtudel uuringuprotokolliga kooskõlas. Uuringu põhjal järeldati, et tromboelastomeetrilisi uuringuid saab kasutada hüübimishäire tuvastamiseks ja verekomponentide ülekande vajaduse otsustamiseks ACLF ja maksatsirroosiga patsientidel, samas kui konventsionaalsete testide kasutamine on verejooksuga patsientidel verekomponentide ülekande vajaduse üle otsustamiseks vähem sobilik. Järeldatakse, et tromboelastomeetrilisi uuringuid saab kasutada, et vähendada profülaktilisi ja ebavajalikke verekomponentide ülekandeid maksakahjustusega patsientidel. Leiti järgnev statistiliselt oluline seos; veritsusrisk on suurem, kui hospitaliseeritud patsiendil oli sepsis: maksatsirroosiga patsiendil HR 1,2 (95% CI 1,1-4,9, p=0,052) ja ACLF HR 1,8 (95% CI 1,5-9,1, p=0,040).</p>	 <p>Väga madal</p>	KRIITILINE
-----------------	------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--------	--	---	------------

Haiglas viibimise kestus, VKP

1 ^{6,11}	jälgimisuuringud	suur ^{e,i}	väike	väga suur ^{e,i}	väga suur ^c	puudub	<ul style="list-style-type: none"> Bochicchio et al 2008(b): prospektiivne jälgimisuuring n=1172 traumapatsientidel, VKP kasutamine oli seotud pikema haiglaravi kestusega: OR 1,3 (1,3-1,41), p<0,001. Dara et al. 2005: retrospektiivne kohortuuring eakatel n=115 patsientidel koagulopaatiaga (INR ≥ 1,5) ilma aktiivse verejooksuta n=44 (38,3%) sai VKP ülekande. Ei tulnud välja statistiliselt olulist erinevust VKP saanute ja mittesaanute haiglas viibimise kestuse osas. 	 <p>Väga madal</p>	KRIITILINE
-------------------	------------------	---------------------	-------	--------------------------	------------------------	--------	---	--	------------

Intensiivraviosakonnas viibitud päevade arv, VKP

2 ^{6,9}	jälgimisuuringud	suur ^{c,e,h,i}	väike	väga suur ^{e,i}	väga suur ^c	puudub	<ul style="list-style-type: none"> Bochicchio et al 2008(b): prospektiivne jälgimisuuring n=1172 traumapatsientidel, VKP vs. noVKP intensiivravi kestus OR 1,25 (1,2-1,31), p<0,001, s.t VKP oli seotud pikema intensiivravi kestusega. Stanworth et al. 2011: uuringus võrreldi intensiivravi vajavate patsientide IROs viibitud aja ja INR väärtuse seoseid (INR>1,5 vs. INR <1,5) Kui IROsse sattumisel INR>1,5: keskm 3,0 (1,1-8,1) päeva; kui INR<1,5 hospitaliseerimisel: 1,8 (0,8-4,3) päeva. 	 <p>Väga madal</p>	KRIITILINE
------------------	------------------	-------------------------	-------	--------------------------	------------------------	--------	---	---	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	värskelt külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Tüsistuste teke, VKP, spetsiifilised pt grupid


1 ¹⁵	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^a	väga suur ^a	suur ^a	puudub	Matsumoto et al 2007: RCT n=43 patsienti, kes olid kõrge riskiga hepaatilise venooklusiivse haiguse (edaspidi VOD) tekkeks pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist (edaspidi alloH SCT): intensiivne konditsioneeriv kemoterapia, maksafunktsiooni häire, said konditsioneeriva ravi vahetult enne HSCT protseduuri. Võrreldi profülaktilist VKP saanud patsiente n=23 vs. VKP mittesaanud (noVKP) n=20. VOD tekkis 3 patsiendil, kes ei saanud VKP. Valim väike, mistõttu ei tulnud välja statistiliselt olulist erinevust VOD tekkes antud gruppide võrdluses, p=0,092.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	------------------------	------------------------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

Verejooksu teke, VKP, spetsiifilised pt grupid


2 ^{16,17}	randomiseeritud uuringud	väga suur ^a	suur ^a	suur ^a	väike	puudub	<p>Trimble et al. 1964: RCT, n=51 patsienti, kellele teostati avatud südameoperatsioon, täiskasvanu defineeritud kui vanus ≥ 15 aastat. Kasutatud kehavälisest vereringest, patsiendid hepariniseeritud. Võrreldi profülaktiline VKP vs. noVKP. Tulemusnäitajaks postoperatiivne verejooks (rindkere dreeni vajadus esimese 24 tunni jooksul). Rindkere dreenaaz esimese 24h jooksul: VKP grupis (n=15): 400 (90-900) ml, noVKP grupis (n=25): 500 (75-3700) ml. Gruppide vahel puudus statistiliselt oluline erinevus verejooksu vähenemise osas.</p> <p>Noddeland et al. 2002: prospektiivne RCT n=84, täiskasvanud patsiendid, kellele tehti avatud kardiokirurgiline operatsioon. Välja jäeti: ebastabiilse stenokardiaga, verekomponentidele hüpersensitiivsusega patsiendid, viirushepatiidiga kokkupuude eelneva 6 kuu jooksul, kahtlustatud ravimi kuritarvitamine, osalemine kliinilistes ravimuuringutes, rasedus. Randomiseeritud: G1 (n=25) Uniplas, (veregrupp A,B,AB), G2 (n=11) Uniplas (grupp O), G3 (n=19) Octaplas, G4 ei saanud plasmat, kontrollgrupp. Eesmärk võrrelda Uniplas vs. Octaplas plasmatooteid. Patsiendid täielikult hepariniseeritud, kasutati ekstrakorporaalset vereringet. VKP manustamine terapeutiline. Tulemused: gruppide G1-G4 vahel puudus statistiliselt oluline erinevus ACT ja APTT väärtuste osas.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ACT (baasväärtus +/- SD): G1 136,30 +/- 14,90 s; G2 135,67 +/- 9,77; G3 135,13 +/- 11,64; G4 132,27 +/- 16,83. ● ACT (pärast operatsiooni +/- SD): G1 121,70 +/- 12,03; G2 113,50 +/- 10,97; G3 111,40 +/- 11,03; G4 115,65 +/- 11,27; p=NS. (hepariini neutraliseerimise järgselt) ● APTT (baasväärtus +/- SD): G1 31,68 +/- 5,52; G2 32,11 +/- 4,51; G3 28,38 +/- 8,15; G4 37,19 +/- 30,20. ● APTT (pärast operatsiooni +/- SD): G1 46,50 +/- 21,03; G2 41,11 +/- 9,48; G3 36,88 +/- 5,28; G4 37,69 +/- 5,06; p=NS; (APTT ajad mõeldukalt kõigis gruppides pikenenud). ● Patsientide arv, kes vajasis ERS ülekannet: G1 - n=22; G2 - n=6; G3 - n=13; G4 - n=14. ● ERS ülekantud dooside arv (mediaan, vahemik): G1 - 4 (1-14), G2 - 5 (1-15); G3 - 4 (2-7); G4 2 (1-5). ● Postop. veritus rindkere dreenist, ml (keskmine +/- SD): G1 - 854 +/- 554; G2 - 946 +/- 943; G3 - 993 +/- 693; G4 625 +/- 181. 	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	------------------------	-------------------	-------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	värskelt külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Verejooksu teke, VKP


1 ^{9,11}	jälgimisuuringud	suur ^{h,j}	väike	väike	väike	puudub	<p>Stanworth et al. 2011: prospektiivne multitsentriline jälgimisuuring: kõik patsiendid, kes IROsse sattusid 8 nädala jooksul, n=1923. 12,7% sai VKP ülekande, põhjused: veritsus (48%), protseduurieelne profülaktika (15%), veritsuse profülaktika ilma planeeritud protseduuri (36%). Mediaan VKP doos 10,8 ml/kg kohta, dooside suur variatsioon. VKP saanutest 31% said seda ilma PT pikenenemiseta, 41% ilma verejooksuta ja INR<2,5.</p> <ul style="list-style-type: none"> INR väärtuse korrigeerimine VKP transfusiooni järgselt oli väike, v.a juhtudel kui INR>2,5, verejooksu ajal teostatud VKP ülekannet (mediaandoos veritsuse korral 11,1 ml/kg) oli seotud INR väärtuse suurema korrigeerimisega. Mediaan INR muutus (pre- vs. posttransfusioon): INR 1,0-1,5: -0,1; INR 1,6-2,5: -0,4; INR 2,6-3,5: -1,0; INR >3,5: -2,5. <p>Dara et al. 2005: retrospektiivne kohortuuring eakatel n=115, koagulopaatia (INR ≥ 1,5) ilma aktiivse verejooksuta; n=44 (38,3%) sai VKP ülekande, INR korrigeerus ülekandjärgselt 36% patsientidest. Mediaandoos 17 mL/kg (patsiendid, kellel INR<1,5 pärast ülekannet) vs. 10 mL/kg (patsiendid, kellel INR ei korrigeerunud ülekandjärgselt <1,5).</p> <ul style="list-style-type: none"> Transfusioonigrupis oli invasiivsete protseduuride ja gastrointestinaalse (GI) veritsuse sagedus suurem, vastavalt 68,2% vs. 40,8%, p=0,004 (invas. protseduur) ja 41% vs. 7%, p=0,001 (GI veritsus). Puudus erinevus uue verituseepisoodi tekkimise sageduses VKP saanut ja mittesaanute vahel, vastavalt 6,8% ja 2,8%, p=0,369. 	 <p>Väga madal</p>	KRIITILINE
-------------------	------------------	---------------------	-------	-------	-------	--------	--	---	------------

Kasutatud verekomponentide maht, krüopretsipitaat

1 ¹⁸	jälgimisuuringud	väga suur ^{h,q}	väike	suur ^r	suur ^q	puudub	<p>Holcomb et al. 2013: prospektiivne jälgiv kohortuuring n=1245 patsienti, võrdlusgrupid: patsiendid, kes said krüopretsipitaati vs. patsiendid, kes ei saanud krüopretsipitaati. Krüopretsipitaadi manustamise algoritm varieerus keskuste vahel: veritsus + fibrinogeen<100mg/dL (2 keskust), krüopretsipitaadi manustamine, kui 6-15doosi ERS on juba manustatud (5 keskust), puudus algoritm (3 keskust). Fibrinogeeni eesmärkväärtus >100 mg/dL (1 keskus). Patsiendid, kes said krüopretsipitaati, neil oli kõrgem ISS, pea, kõhu ja AIS skoorid, neil oli suurema tõenäosusega vaagnaõõne verejooks; lisaks kõrgem HR; aluste defitsiit, INR, laktaadi väärtus, GKS madalam, madalam PLT, tromboelastomeetria väärtused, Hb ja Hct; nad vajasis suurema tõenäosusega operatiivset ravi. Tulemusnäitaja - ülekantud ERS dooside mediaanarv (IQR) 24 tunni jooksul:</p> <ul style="list-style-type: none"> Krüopretsipitaati mittesaanud (n=879) - mediaan 4 (IQR 2-7) doosi; Krüopretsipitaati saanud (n=359) - mediaan 7 (IQR 4-17) doosi. <p>p<0,001</p>	 <p>Väga madal</p>	KRIITILINE
-----------------	------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------------------	--------	---	---	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	värskelt külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Verejooksu teke, krüopretsipitaat

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	värskelt külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
2 ^{19,20}	jälgimisuuringud	suur ^{h,s}	väike	suur ^t	väike	puudub	<p>Stanworth et al. 2011: krüopretsipitaati sai 3% IRO patsientidest, 67% said krüopretsipitaati kliiniliselt olulise veritsuse tõttu. Transfusioonieelne fibrinogeeni sisaldus: 1,62 g/L (SD +/- 1,06); transfusioonijärne sisaldus keskmiselt 2,89 g/L (keskmise suurenemine 1,27 g/L võrra, SD +/- 1,80).</p> <p>Lee et al. 2014: prospektiivne uuring, kardiokirurgilised patsiendid (ingl k. <i>on-pump aortic surgery</i>) n=13, krüopretsipitaati manustati verejooksuga patsientidele, fibrini defitsiit tuvastati ROTEM FIBTEM testi abil. Keskmise fibrinogeeni ülekantud maht 29,4 +/- 5,4 mg/kg kehakaalu kohta. Tulemused:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krüopretsipitaat tõstis märgatavalt EXTEM A10 taset 29,4 +/- 5,8 -> 34,8 +/- 5,9 mm (p=0,01), FIBTEM A10 taset 3,5 +/- 0,9 -> 5,8 +/- 1,87 mm (p=0,04) ja plasma fibrinogeeni kontsentratsiooni 154,2 +/- 25,6 -> 193,4 +/- 30,5 mg/dL (p=0,01). EXTEM hüübe elastsus 10 min järgselt (CE10) tõusis 42,5 +/- 12,0 -> 54,7 +/- 14,9 mm pärast krüopretsipitaadi manustamist (30% tõus). FIBTEM CE10 tõusis 3,7 +/- 0,9 -> 6,2 +/- 2,0 mm (53% tõus). • Fibrinogeeni doos 13,2 +/- 5,2 mg/kg kohta tõstis FIBTEM A10 väärtust 1 mm võrra; in vivo fibrinogeeni korrigeerimine pärast ülekannet 61,6 +/- 31,2%. s.t krüopretsipitaat tõstis plasma fibrinogeeni taset ja fibriniil baseeruvat hüübimisega Ao-op.ravi patsientidel. • <i>In vivo</i> fibrinogeeni taseme korrigeerimine oli märkimisväärselt alla 100%, kusjuures fibrinogeeni sisaldus doosides varieerus ülekantud toodete vahel. <p>Budnick et al 2021: n=237 maksatsirroosiga patsienti, kes hospitaliseeriti IROsse, Keskmise MELD skoor 27,2 (95% CI 26,0-28,3); hospitaliseerimise põhjuseks GI verejooks, sepsis, vaimse seisundi muutus, primaarne hingamispuudulikkus ja ureemia. Kokku n=125 said krüopretsipitaati, n=112 ei saanud krüopretsipitaati. INR oli tõusnud neil, kellel oli algselt madalam fibrinogeeni tase (3,22 vs. 2,15, p<0,01).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Madala fibrinogeeniga pt said tõenäolisemalt krüopretsipitaadi ülekande (79,8% madala fibrinogeeni vs. 35,0% kõrgema fibrinogeeni sisaldusega). Puudus korrelatsioon madala fibrinogeeni sisalduse ja veritsuskomplikatsioonide vahel IRO viibimise ajal (45,7% madala fibrinogeeni vs. 41,3% kõrgema fibrinogeeni sisaldusega, p=0,50). • Subgruppide analüüs verejooksuga patsientidel: madalama fibrinogeenisisaldusega (n=28 patsienti, fibrinogeen 76 mg/dL) vs. kõrgema fibrinogeenisisaldusega (n=71 patsienti, fibrinogeen 124 mg/dL). Peamiselt verejooks: GI vaariksid (51%), mittevaarikoosne veritsus ülemisest seedetraktist (28%), hemoperitoneum või kõhu eesseina hematoom paratsenteesi järgselt (10%). Ei esinenud statistiliselt olulist erinevust verejooksu põhjuse ja subgruppide vahel (p=0,44). • Väiksemahulise verejooksuga (ingl k. <i>non-major bleeding</i>) komplikatsioonide pärast esialgset hemostaasi oli madalama fibrinogeenisisaldusega patsientide grupis 89% vs. 59% kõrgema fibrinogeenisisaldusega grupis, p<0,01, ei esinenud erinevust gruppide vahel suure verejooksu taastekkimisel (p=0,40). • Patsientidel, kes said krüopretsipitaadi ülekande, oli rohkem verejooksuepisoodide kokku (p<0,01) ning rohkem suurt verejookse (p<0,01). • Kui haiguse raskusele tulemused kohandati, siis fibrinogeenisisaldus hospitaliseerimisel ei olnud iseseisev 30 päeva elulemuse ennustaja (HR 0,99, 95% CI 0,99-1,01, p=0,68). • Krüopretsipitaadi ülekannet tõstis fibrinogeeni sisaldust, aga ei mõjutanud patsientide suremust või veritsuskomplikatsioonide teket (HR 1,10, 95% CI 0,72-1,70, p=0,65). 			 <p>Väga madal</p>	KRIITILINE	

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	värskelt külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Suremus, fibrinogeeni kontsentrati

1 ¹⁸	randomiseeritud uuringud	suur ^u	suur ^u	suur ^v	suur ^u	puudub	Wikkello et al. 2013: metaanalüüs, n=6 RCT, kokku 248 patsienti verejooksuga, võrdlusgrupid: patsiendid, kellele manustati fibrinogeeni kontsentrati, vs. patsiendid, kes ei saanud fibrinogeeni kontsentrati. Tulemusnäitajaks suremus. Ainult 2 RCT-s olid andmed suremuse kohta, millest üks oli <i>zero event study</i> . Metaanalüüsist tuli välja, et puudub statistiliselt oluline efekt suremusele (2,6% vs 9,5%, RR 0,28, 95% CI 0,03-2,33). Kaasatud olid väga erinevad uuringuprotokollid.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

Kasutatud verekomponentide maht, fibrinogeeni kontsentrati

1 ²¹	randomiseeritud uuringud	suur ^u	suur ^u	suur ^v	suur	puudub	Wikkello et al. 2013: vereülekande ja fibrinogeeni seotuse analüüs näitas, et fibrinogeeni kontsentrati kasutamisel on positiivne efekt vereülekannete arvu vähenemisele (RR 0,47, 95% CI 0,31-0,72), aga sellel ei ole efekti eelnevalt defineeritud tulemusnäitajatele, sh tüsistustele (trombootiliste episoodide arv). Fibrinogeeni kontsentrati doos: 45 mg/kg (2), 60 mg/kg (1), arvatud ROTEM/FIBTEM tulemuse põhjal - mediaandoos 8g (1 uuringuprotokoll). Kahes uuringus pediatriline populatsioon, op.ravi patsiendid, väga erinevad uuringuprotokollid: terapeutilisest profülaktiliseni.	⊕○○○ Väga madal	
-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	------	--------	---	--------------------	--

Suremus, krüopretsipitaat

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	värskelt külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
2 ^{18,20}	jälgimisuuringud	suur ^{h,s}	väike	väga suur ^r	väike	puudub	<p>Holcomb et al. 2013: prospektiivne jälgiv multitsentriline kohortuuring (PROMTTT), traumapatsiendid n=1245, kellest n=359 said krüopretsipitaati ja n=879 patsienti ei saanud krüopretsipitaati. Patsient oli raske traumaga, kellele tehti vähemalt 1d ERS ülekanne 6h jooksul alates hospitaliseerimisest. Patsiendid, kes said krüopretsipitaati, neil oli kõrgem ISS, pea, kõhu ja AIS skoorid, neil oli suurema tõenäosusega vaagnaõone verejooks; lisaks kõrgem HR; aluste defitsiit, INR, laktaadisaldus, GKS madalam, madalam PLT, tromboelastomeetria väärtused, Hb, Hct; nad vajasis suurema tõenäosusega operatiivset ravi. Krüopretsipitaadi mediaan ülekantud ühikute arv 24 tunni jooksul = 10 U (1 doos = 10 U), mediaanaeg hospitaliseerimisest krüopretsipitaadi ülekandeni 2,8h.</p> <ul style="list-style-type: none"> 30 päeva suremus krüopretsipitaat vs. krüopretsipitaati mittesaanud RR 1,43 (1,14-1,87), absoluutne efekt 80 rohkem 1000 kohta (26-144 rohkem). <p>Budnick et al. 2021: retrospektiivne paralleelne kohortuuring täiskasvanud maksatsirroosiga patsientidel n=237, kes hospitaliseeriti IROsse ja kelle fibrinogeeni väärtus <150 mg/dL. Keskmine MELD skoor 27,2 (95% CI 26,0-28,3). 99 pt (41,8%) hospitaliseeriti verejooksuga, ülejäänud mitteveritsevad.</p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrinogeeni tase hospitaliseerimisel korreleerus haiguse raskusastmega. Kui haiguse raskusastmele kohandada, siis fibrinogeeni väärtus hospitaliseerimisel ei olnud iseseisev 30 päeva elulemuse ennustaja (HR 0,99, 95% CI 0,99-1,01, p=0,68). Krüopretsipitaadi ülekanne tõstis fibrinogeenisisaldust, aga ei mõjutanud patsientide suremust või veritsuskomplatsioonide teket (HR 1,10, 95% CI 0,72-1,70, p=0,65). 			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE	

Verejooks, fibrinogeeni kontsentrati

1 ²¹	randomiseeritud uuringud	suur ^u	suur ^u	suur ^u	suur ^u	puudub	<p>Wikkelso et al. 2013: metaanalüüs; kaasatud uuringute põhjal ei leitud statistiliselt olulist erinevust fibrinogeeni kontsentrati manustamise ja verejooksu episoodide tekke vahel: verekaotus muuhulgas drenidest pikima jälgimisperioodi vältel ning 24h jälgimisperioodi vältel, mis oli seotud uue operatsiooni vajadusega. Fibrinogeeni kontsentrati doos: 45 mg/kg (2), 60 mg/kg (1), arvatud ROTEM/FIBTEM tulemuse põhjal - mediaandoos 8g (1 uuringuprotokoll). Kahes uuringus pediaatiline populatsioon, op.ravi patsiendid, väga erinevad uuringuprotokollid: terapeutilisest profülaktiliseni.</p>			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--------	---	--	--	--------------------	------------

Intensiivraviosakonnas viibitus päevade arv, haiglaravi viibimise kestus, fibrinogeeni kontsentrati

1 ²¹	randomiseeritud uuringud	suur ^u	suur ^u	suur ^u	suur ^u	puudub	<p>Wikkelso et al. 2013: metaanalüüs; kaasatud uuringute põhjal ei leitud statistiliselt olulist erinevust fibrinogeeni kontsentrati manustamise ja intensiivraviosakonnas viibimise ega hospitaliseerimise kestuse vahel. Fibrinogeeni kontsentrati doos: 45 mg/kg (2), 60 mg/kg (1), arvatud ROTEM/FIBTEM tulemuse põhjal - mediaandoos 8g (1 uuringuprotokoll). Kahes uuringus pediaatiline populatsioon, op.ravi patsiendid, väga erinevad uuringuprotokollid: terapeutilisest profülaktiliseni.</p>			⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--------	---	--	--	--------------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	värskelt külmutatud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentrati	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Tüsistuste teke, krüopretsipitaat

1 ⁴	jälgimisuuringud	suur ^h	suur ^w	suur ^w	väike	puudub	Watson et al. 2009: Krüopretsipitaadi ülekanne traumapatsientidel oli statistiliselt oluliselt seotud multiorganpuudulikkuse riski vähenemisega 4,4% võrra: HR 0,956 (95% CI 0,923 - 0,989, p<0,05); krüopretsipitaadi transfusioonil doosist sõltuv mõju MOF riski vähenemisele. Krüopretsipitaadi ülekanne ei ole seotud ARDS või nosokomiaalse infektsiooniga.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

CI: usaldusintervall

Selgitused

- a. Müller et al. 2015 (1): väike valim, aeglane uuringusse pt randomiseerimine (ajaaken kitsas, protseduuride tegemise vajadus haiguse ravis kriitilise tähtsusega), lisaks palju uuringust keeldumist (nii pt kui arstide poolt). Maksahaigusega patsientide suurem proportsioon mõjutas tulemit.
- b. Müller et al 2015 (2): väike grupp n=38 pt; selleks, et saaks mõõta hüübimisanalüüside väärtuseid ja ennustajad verejooksu tekkimiseks, peab olema suurem valim; ROTEM analüsaatorite vaheline erinevus tulemuste osas; ei testitud trombiini genereerimise teste trombomoduliini või otseste proteiin C aktivaatoritega (nt on näidatud, et maksatransplantatsiooni pt on trombiini teke säilinud pärast trombomoduliini lisamist). VKP doos valiti selline, mis tagaks INR väärtuse languse <1,5.
- c. Bochicchio 2008 (a,b): Hinnatud on tüsistuste teket nii ERS, TRK kui VKP ülekanne järgselt, samas on verekomponendi ülekanne ja tulemusnäitaja statistiliseks analüüsiks kohandatud; (b) uuringus on kasutatud verekomponentide ülekannete kombineerimist, mistõttu on raske infot analüüsiks "puhastada".
- d. Bochicchio 2008(a): VAP pt arv väike (n=26 kokku, 22 said verekomponendi ülekande enne VAP tekkimist). Keeruline põhjuslik seost välja tuua VKP ülekanne ja VAP tekkimise vahel. Ei ole vereanalüüside tulemusi arvestatud (koagulopaatia raskus, jne).
- e. Bochicchio(b) et al., Inaba et al., Watson et al., Spinella et al. uuringutes on kasutatud analüüsiks järgmist meetodit: multivariate logistic regression analysis, et kontrollida, millised muutujad võisid saadud tulemusi veel mõjutada ja tekitada nihet lõpptulemustesse.
- f. Sarani et al. 2008: retrospektiivne uuring, ei ole randomiseeritud, 1-keskuseline, piiratud valimiga uuring, puudus dokumenteeritud alus VKP kasutamiseks (hüübimisanalüüsid).
- g. Khan et al. 2007: retrospektiivne jälgimisuuring, kõik riskifaktorid ALI/ARDS tekkeks ei ole tõenäoliselt käsitletud (süsteemne põletikureaktsioon, immuunstaatust), seos verekomponendi ülekande ja ARDS/ALI tekkega ei pruugi olla selge põhjus tagajärg seos, vaid tingitud patsientide hospitaliseerimist vajanud patoloogias.
- h. Jälgimisuuring - selektsiooniga seotud vea tõenäosus suur.
- i. Bochicchio 2008(b): ülekantud verekomponentide maht oli suur: ERS 5,5+/- 9,6 doosi, VKP 5,4 +/- 11,4 doosi, TRK 3,7+/-11,1 doosi (raskes seisundis traumapatsiendid).
- j. Dara et al 2005: 1 uuringukeskus, väike valim, uuring ei olnud pimendatud, VKP ülekandel kasutati erinevat annustamist, sh 17 ml/kg, 10 ml/kg kohta, ei ole põhjendatud; retrospektiivne uuringu protokoll; uue veritsusepisoodi definitsiooni puudus - veritsus, mis vajab vähemalt 1 doosi ERS ülekannet, s.t ei registreeritud veritust, mis ei vajanud vereülekannet, raporteerimise vea tõenäosus retrospektiivselt suur.
- k. Doussau et al. 2014: jälgimisuuring - valimi selektsiooniga seotud vea tõenäosus suur; patsiendid said terapeutilise VKP ülekande, s.t kui neil oli juba tekkinud verejooks. VKP saanute grupis raskemad haiged. Verejooksu raskusastet mõõdeti surrogaatmarkeritega - ERS; TRK ja plasmaproductide ülekannete vajadusega - ehk potentsiaalne VKP efekt võis olla alahinnatud. VKP kasutatud kogudoos madal (samas ei näidanud statistiline analüüs ka suuremate annuste kasutamise kasu). Need patsiendid, kes said suuri doose VKP, surid vedeliku ülekoormuse tagajärjel tekkinud südamepuudulikkusesse.
- l. Müller et al. 2015: VKP annustamine väikestes mahtudes (keskmiselt 3 doosi, s.o 12 ml/kg kohta; uuringusse kaasati patsiente autorite hinnangul liiga aeglaselt, valim liialt väike, osalenud keskuste IRO patsientidest vaid 20% osales uuringus (põhjuseks patsiendi ja/või raviarsti otsus, kiiret sekkumist vajanud invasiivne protseduur, mis ei saanud viibida).
- m. Prekumar et al. 2021: võrreldi omavahel tromboelastomeetrite uuringute ja standardsete hüübimisanalüüside kasutamist. Tromboelastomeetrite uuringute kasutamise ajastus autorite hinnangul varieerus.
- n. Matsumoto et al. 2007: uuriti venooklusiivse haiguse teket HSCT järgselt VKP vs. VKP mittesaanud patsientidel; väike valim, kitsas patsientide rühm.
- o. Noddeland et al. 2002: uuringus võrreldi Uniplas Vs. Octaplas kasutamist, VKP mittesaanud patsiendid olid kontrollgrupp; uuringus puuduvad p väärtused.
- p. Trimble et al. 1964: kaasati verejooksuga patsiendid.

q. Holcomb et al. 2013: suur variaablus uuringukeskuste raviprotokollide vahel, sh verekomponentide kasutamise juhised.

r. Holcomb et al. 2013: traumapatsiendid, kes vajasis ERS ülekannet.

s. Budnick et al. 2021: retrospektiivne uuring, ei olnud võimalik kõiki parameetreid retrospektiivselt hinnata ja analüüsi mõjutasid võimalikud segavad tuvastamata faktorid.

t. Lee et al. 2014: aordiklapi op. ravi patsiendid, kellel tekkis veritusus, ei ole kasutatud fibrinogeeni profülaktilisel, vaid ravieesmärgil. Mõõdetud tulemusnäitajaks fibrinogeeni taseme tõus ja ROTEM analüsaatori väärtused hüübe moodustumise kohta.

u. Wikkello et al. 2013: metaanalüüs, kaasati n=6 RCT, samas autorid toovad välja, et kaasatud uuringud olid madala kvaliteediga ja suure nihke tõenäosusega, madala võimsusega, et teha järeldusi suremuse kohta (kasu vs. kahju). RCT suur heterogeensus, ei ole tõendatud ägeda verejooksuga kirurgilise patsiendi käsitluseks. Madal tõendus soovib kasutada fibrinogeeni kontsentrati veritsevatel patsientidel.

v. Veritsusega patsiendid, s.t krüopretsipitaadi ülekanne ei olnud profülaktiline, vaid ravi eesmärgil.

w. Watson et al. 2009: hemorraagilises šokis patsiendid, terapeutiline interventsioon.

Viited

1.Müller MC, Arbous MS,et al.. Transfusion of fresh-frozen plasma in critically ill patients with a coagulopathy before invasive procedures: a randomized clinical trial. Transfusion; 2015.

2.Müller MCA, Straat M,Meijers JCM et al. Fresh frozen plasma transfusion fails to influence the hemostatic balance in critically ill patients with a coagulopathy. 2015.

3.Bochicchio GV, Napolitano L,Joshi M,Bochicchio K,Shih D,Meyer W,et al.. Blood product transfusion and ventilator-associated pneumonia in trauma patients.. 2008.

4.Watson GA, Sperry JL,Rosengart MR, Minei JP,Harbrecht BG,Moore EE,et al.. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome.. 2009.

5.Inaba K, Branco BC,Rhee P,Blackbourne LH,Holcomb JB,Teixeira PGR,et al.. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion.. 2010.

6.Bochicchio GV, Napolitano L,Joshi M,Bochicchio K,Meyer W,Scalea TM.. Outcome analysis of blood product transfusion in trauma patients: a prospective, risk-adjusted study.. 2008.

7.Sarani B, Dunkman WJ,Dean L,Sonnad S,Rohrbach JI and Gracias VH. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. 2008.

8.Khan H, Belsher J,Yilmaz M,Afessa B,Winters JL,Moore SB,et al.. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients.. 2007.

9.Stanworth SJ, Walsh TS,Prescott RJ, Lee RJ,Watson DM,Wyncoll D. A national study of plasma use in critical care: Clinical indications, dose and effect on prothrombin time. 2011.

10.Spinella PC, Perkins JG,Grathwohl KW,Beekley AC,Niles SE,McLaughlin DF,et al.. Effect of plasma and red blood cell transfusions on survival in patients with combat related traumatic injuries.. 2008.

11.Dara SI, Rana R,Afessa B,Moore SB and Gajic O. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. 2005.

12.Doussau A, Perez P,Puntous M,Calderon J,Jeanne M,Germain C et al.. Fresh-frozen plasma transfusion did not reduce 30-day mortality in patients undergoing cardiopulmonary bypass cardiac surgery with excessive bleeding: the PLASMACARD multicenter cohort study. 2014.

13.Walsh TS, Stanworth SJ,Prescott RJ, Lee RJ,Watson DM,Wyncoll D et al. Prevalence, management, and outcomes of critically ill patients with prothrombin time prolongation in United Kingdom intensive care units.. 2010.

14.Premkumar M, Mehtani R,Divyaveer S,Kajal K,Kulkarni AV,Ahmed S,Kaur H,Kaur H,Dhiman R,Duseja A,De A. Clinical Validation of Global Coagulation Tests to Guide Blood Component Transfusions in Cirrhosis and ACLF. Journal of Clinical and Translational Hepatology; 2021.

15.Matsumoto M, Kawa K,Uemura M,Kato S,Ishizashi H,Isonishi A et al. Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13- mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. 2007.

16.Trimble AS, Osborn JJ,Kerth WJ,Gerbode F. The prophylactic use of fresh frozen plasma after extracorporeal circulation. 1964.

17.Noddeland H, Tollofsrud S,Svennevig J,Bentsen G,Brosstad F,Solheim B. Universal solvent/detergent-treated fresh frozen plasma (Uniplas--rationale and clinical properties. 2002.

18.Holcomb JB, Fox EE Zhang X White N Wade CE Cotton BA et al. Cryoprecipitate use in the PROMMTT study. 2013.

19.Lee SH, Lee SM, Kim CS, Cho HS, Lee J-H, Lee CH et al. Fibrinogen recovery and changes in fibrin-based clot firmness after cryoprecipitate administration in patients undergoing aortic surgery involving deep hypothermic circulatory arrest. 2014.

20.Budnick IM, Davis JPE,Sundararaghavan A,Konkol SB,Lau CE,Alsobrooks JP,Stotts MJ,Intagliata NM,Lisman T,Northup PG. Transfusion with Cryoprecipitate for Very Low Fibrinogen Levels Does Not Affect Bleeding or Survival in Critically Ill Cirrhosis Patients. 2021.

21.Wikkelsø A, Lunde J,Johansen M,Stensballe J,Wetterslev J,Møller AM et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. 2013.