

KÜSIMUS

Kas kasutada operatsioonile eelnevalt (ambulaatorsealt) hemoglobiini taseme tõstmist või mitte parema ravitulemuse saavutamiseks kõigil aneemilistel patsientidel, kes lähevad plaanilisele operatsioonile?	
SIHTRÜHM:	parema ravitulemuse saavutamiseks kõigil aneemilistel patsientidel, kes lähevad plaanilisele operatsioonile
SEKKUMINE:	operatsioonile eelnevalt (ambulaatorsealt) hemoglobiini taseme tõstmist
VÕRDLUS:	mitte
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Suremus (Hb ravi alustamine: 10 päeva enne sekkumist, järelkontroll: 30 päeva); Suremus (Hb ravi alustamine: 21 päeva enne sekkumist, järelkontroll: 28 päeva); Suremus; Suremus (Suremust hinnati operatsiooniga samal päeval, järelkontroll: 27 päeva); Suremus (Hb ravi alustamine: 28 päeva enne sekkumist, järelkontroll: 90 päeva); Tüsistuste (lokaalne lööve, palavik, kõhukinnisus, mööduv hüpertensioon) teke (Hb ravi alustamine: 10 päeva enne sekkumist, tüsistuste hindamine operatsiooniga samal päeval, järelkontroll: 30 päeva); Tüsistuste (süstekoha reaktsioon, flebiit, ebamugavus, palavik, pearinglus) teke (Hb ravi alustamine: 28 päeva enne sekkumist, järelkontroll: 90 päeva); Haiglas viibimise kestus (Hb ravi alustamine: 28 päeva enne sekkumist, järelkontroll: 60 päeva); Haiglas viibimise kestus (päevades); Haiglas viibimise kestus päevades (järelkontroll: 27 päeva); Haiglas viibimise kestus päevades; Kasutatud verekomponentide maht (erütrotsüütide suspensiooni transfusioonimäär) (Hb ravi alustamine: 21 päeva enne sekkumist, järelkontroll: 28 päeva); Kasutatud verekomponentide maht (ühikut patsiendi kohta); Kasutatud verekomponentide maht - transfusioonimäär (Hb ravi alustamine: 21 päeva enne sekkumist, järelkontroll: 30 päeva); Kasutatud verekomponentide maht - transfusioonimäär; Kasutatud verekomponentide maht - transfusioonimäär; Elukvaliteet - SF 36 (Elukvaliteeti hindati operatsiooniga samal päeval, järelkontroll 4 nädalat hiljem);
KONTEKST:	Kas kõigil aneemilistel patsientidel, kes lähevad plaanilisele operatsioonile, tuleks parema ravitulemuse saavutamiseks tõsta operatsioonile eelnevalt (ambulaatorsealt) hemoglobiini taset või mitte?
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	2005. aastal koostatud "Inimverest valmistatud ravimpreparaatide kasutamise Eesti juhendis" (1) on kirjas, et aneemia esinemine plaanilise operatsiooni eelselt tõstab oluliselt allogeense transfusiooni riski ning seetõttu tuleks enne operatsiooni varakult välja selgitada aneemia põhjused ning võimalusel korrigeerida aneemia vastava raviga. Rauavaegusaneemia ravi valikmeetodiks on suukaudne raua manustamine. Ööpäevane annus täiskasvanul on 100-200 mg Fe2+ , soovitatavalt ühe manustamiskorrana 1 h - 30 min enne sööki. Intravenoosne rauapreparaatide manustamine on näidustatud suukaudse rauaasendusravi talumatuse, püsiva imendumishäire, põletikulise soolehaiguse, alanenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse korral (NYHA II-IV) ning dialüüsil ja/või erütropoeesi stimuleerivate agensiga ravi saavatel neerupuudulikkusega patsientidel. Samuti on rauapreparaatide intravenoosne näidustamine põhjendatud suurte dooside vajadusel kiire raua kao juures ning pre- ja post-operatiivselt (<6 nädalat operatsiooni eelselt). (Eesti Hematoloogide Seltsi Rauavaegusaneemia käsitlet 2020)	
Soovitud mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

☐ Tühine ☐ Väike ☐ keskmine ☒ Suur ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Ravijuhendi koostamisel tugineti Austraalia ravijuhendile "<i>Patient Blood Management Guidelines</i>". ((2)) Tõendusmaterjali leidmiseks kasutati nende juhendi otsingustrateegiat, vaadeldavaks ajaperioodiks määrati 10.08.2016-10.08.2021. Eesti ravijuhendi teine kliiniline küsimus kõlab järgnevalt: "Kas kõigil aneemilistel patsientidel, kes lähevad plaanilisele operatsioonile tuleks parima ravitulemuse saavutamiseks tõsta operatsioonile eelnevalt (ambulaatoorselt) hemoglobiini taset või mitte?" Austraalia juhend on andnud vastava küsimuse põhjal kolm kliinilist soovitus: • „In surgical patients with, or at risk of, iron-deficiency anaemia, preoperative oral iron therapy is recommended (Grade B). (Recommendation 4) • In patients with preoperative anaemia, where an ESA is indicated, it must be combined with iron therapy (Grade A). (Recommendation 5) • In patients with postoperative anaemia, early oral iron therapy is not clinically effective; its routine use in this setting is not recommended (Grade B).“ Käesolevas tabelis käsitletud küsimuse eesmärgiks on välja selgitada, kas operatsioonile minevale patsiendile annab operatsioonieelne hemoglobiini tõstmise rakendamine parema tulemuse kui selle mitterakendamine. Hemoglobiini taseme korrigeerimiseks kasutati veenisisesese või suukaudse rauaasendusravi manustamist ja/või erütrotsüüte stimuleeriva ravimi (nt erütropoetiini) manustamist. Meta-analüüsi kaasati preoperatiivselt aneemilised täiskasvanud (WHO aneemia kriteeriumid hemoglobiini taseme järgi: meestel <13 g/dl ja naistel <12 g/dl (WHO 2008).(3), (4)Keskmine hemoglobiini tase preoperatiivse rauaasendusravi lõpus oli kontrollrühmas 11,0 g/dl ja sekkumisrühmas 0,63 g/dl võrra kõrgem. Keskmine hemoglobiini tase operatsiooni järgselt oli kontrollrühmas 10,2 g/dl ja sekkumisrühmas 0,17 g/dl võrra kõrgem. (4) Hemoglobiini tõstmise eelised tulid välja tööühma poolt valitud tulemusnäitaja, kasutatud verekomponentide mahu, osas 4 meta-analüüsis ning eelised ei tulnud välja 1 meta-analüüsis: • Selged eelised kasutatud verekomponentide mahu vähenemise osas tulid välja nelja allika puhul: RR 0,62 (95% CI 0,47-0,82) (Kei 2018), MD= -0,34 (95% CI -0,53 kuni -0,14) (Shin 2019), RR 0,79 (95% CI 0,68-0,92) (Gupta 2020), RR 0,61 (95% CI 0,50-0,73) (Scrimshire 2020) • Hb tõstmise eelised ei tulnud välja: RR 1,21 (95% CI 0,87-1,70) (Ng 2019) Hemoglobiini tõstmine tõi eelised välja 2 uuringus haiglas viibimise kestuse osas ning 1 uuringus ei tulnud hemoglobiini tõstmise eelised välja: • Selged eelised haiglas viibimise kestuse vähenemise osas tulid välja kahe allika puhul: MD=-1,60 (95% CI -2,52 kuni -0,68) (Shin 2019) ja MD=-4,24 päeva (95% CI -6,86 kuni -1,63). (Gupta 2020) • Hb tõstmise eelised ei tulnud välja ühe allika puhul: MD=-1,07 (95% CI -4,12 kuni 1,98). (Kaufner 2020) Hemoglobiini tõstmise eelised ei tulnud välja järgmiste tööühma poolt valitud tulemusnäitajate põhjal: • Suremuse osas uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei leitud: RR 1,19 (95% CI 0,39-3,63) (Kaufner 2020), RR 1,31 (95% CI 0,8-2,16) (Kei 2018), RR 0,56 (95% CI 0,17-1,79) (Shin 2019), RR 1,25 (95% CI 0,65-2,38) (Gupta 2020) ja RR 1,1 (95% CI 0,6-2,0) (Elhenawy 2021). • Tüsistuste osas uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei leitud: RR 0,93 (95% CI 0,68-1,28) (Kaufner 2020) ja RR 1,13 (95% CI 0,78-1,65) (Elhenawy 2021). Elukvaliteedi osas (mõõdikuks SF-36) uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei leitud: MD 6 (95% CI -6 kuni 16) (Ng 2019)	
Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED

☐ Suur ☐ keskmine ☒ Väike ☐ Tühine ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kasutatud uuringute põhjal saab öelda, et hemoglobiini tõstmine ei oma patsiendi ravile soovimatut mõju (uuringurühmade vahel ei esinenud statistiliselt olulisi tulemusi).	
Tõendatuse kindlus Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☒ madal ☐ keskmine ☐ väga ☐ kaasatud uuringud puuduvad	Töörühma esitatud kliinilise küsimuse kontekstis varieerus tõendatuse kvaliteet väga madalast mõõdukani. Kokkuvõtvalt hinnati tõendatuse aste väga madalaks.	
Väärtushinnangud Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ oluline ebakindlus või varieeruvus ☐ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ☒ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ☐ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Eraldi tõendusmaterjali otsingut patsientide väärtushinnangute ja eelistuste kohta kliinilisele küsimusele vastamisel ei otsitud.	
Mõjude tasakaal Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrje viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☒ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tõendusmaterjali põhjal saab öelda, et soovitud mõju kaalub üle soovimatu.	

Vajaminevad ressursid Kui suur on ressursivajadus (kulud)?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ suur kulu ☐ keskmine kulu ☐ mitteamvestatav kulu ja sääst ☐ keskmine sääst ☒ suur sääst ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tõenäoliselt tekiks hemoglobiini määramise ja hemoglobiini tõstmise teenuste lisandumisel otsene lisakulu, mis küll pikemas perspektiivis üldist kulu võiks vähendada, kuna teenuse lisamisel väheneb erakorraliste transfusioonide vajadus.	Rauavaegusaneemia ravi eri teenuste maksumus: - Rauavaegusaneemia ravi intravenoosselt manustatava pikatoimelise rauapreparaadiga, 500 mg, maksumus: 77,39 - Rauavaegusaneemia ravi intravenoosselt manustatava lühitoimelise rauapreparaadiga, 500 mg, maksumus: 29,43 Käsimüügi rauapreparaatide maksumuse näited (soodustingimusi nende preparaatide puhul ei ole): - Retafer Prolong 100 mg N30: 8,27€ - Tot'Hema suukaune lahus 5mg+0.07mg+0.133mg/ml 10ml N20: 4,84€ - Ferretab comp 152,1mg+0,5 mg N30: 7,19€
Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ madal ☐ keskmine ☐ väga ☒ kaasatud uuringud puuduvad	n/a	
Kulutõhusus Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

Ei Pigem ei Pigem jah jah Varieerub Ei oska öelda
--

Tõenäoliselt on sekkumine teostatav.

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDSED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha	Nõrk soovitus sekkumise vastu	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt	Nõrk soovitus sekkumise poolt	Tugev soovitus teha
☐	☐	☐	☐	☒

JÄRELDUSED

Soovitus

4. Aneemilisel patsiendil, kes läheb suure veritsusriskiga plaanilisele operatsioonile, tõstke enne operatsiooni (ambulatoorselt) hemoglobiini sisaldust veres vastavalt aneemia põhjusele.
Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste
5. Suure veritsusriskiga plaanilisele operatsioonile mineval rauavaeguse või rauavaegusaneemiaga patsiendil kasutage rauavaeguse raviks intravenoosse rauapreparaadi manustamist.
Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste

Põhjendus

Selts meta-analüüsi hindasid operatsioonieelse hemoglobiini tõstmise rakendamise eeliseid võrreldes selle mitterakendamisega operatsioonile mineval patsiendil. Hemoglobiini tõstmise eelised tulid välja kasutatud verekomponentide mahu osas 4 meta-analüüsis (Kei 2018, Shin 2019, Gupta 2020, Scrimshire 2020) ning eelised ei tulnud välja 1 meta-analüüsis (Ng 2019). Hemoglobiini tõstmine tõi eelised välja 2 meta-analüüsis (Shin 2019, Gupta 2020) haiglas viibimise kestuse osas ning 1 meta-analüüsis (Kaufner 2020) ei tulnud hemoglobiini tõstmise eelised välja. Hemoglobiini tõstmise eelised ei tulnud välja 5 meta-analüüsis (Kaufner 2020, Kei 2018, Shin 2019, Gupta 2020, Elhenawy 2021) suremuse osas. Tüsistuste osas ei leitud 2 meta-analüüsis (Kaufner 2020, Elhenawy 2021) statistiliselt olulist erinevust ei leitud. Elukvaliteedi osas (mõõdikuks SF-36) uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei leitud (Ng 2019). Meta-analüüside kvaliteet oli väga madal.

Töörühm andis tõendmaterjalile ja kliinilisele kogumusele tuginedes kaks tugevat soovitus, kuigi hinnang tõenduse kvaliteedile oli kokkuvõtvalt väga madal. Kuna ühegi kaasatud metaanalüüsi põhjal ei selgunud negatiivne mõju patsiendile ning suure tõenäosusega operatsiooni käigus kaotatava vere hulga tõttu süveneb aneemia veelgi, ei ole töörühma hinnangul nõrga soovituse andmine põhjendatud. Seega tuleks igal patsiendil, kes läheb suure veritsusriskiga plaanilisele operatsioonile, tõsta preoperatiivselt hemoglobiini sisaldus veres vastavalt selle põhjusele. Hemoglobiini sihtväärtus tuleb otsustada individuaalselt ja see sõltub patsiendist. Nendel patsientidel, kellel on aneemia tingitud rauapuudusest, kasutada intravenoosselt manustatavat rauapreparaati, kuna tabletraviga ei pruugi rauadepood enne operatsiooni piisavalt täituda või ei juhtu see soovitud ajavahemiku jooksul. Suurbritannia 2019. a rasedate rauavaeguse käsitlemise ravijuhise kohaselt tuleks kaaluda rasedatel, kel diagnoositakse rauavaegusaneemia peale 34. rasedusnädalat ja kelle Hb on < 100 g/l intravenoosse raua manustamist. Sünnitusjärgset intravenoosse raua manustamist tuleks kaaluda naistel, kel on varem olnud suukaudse raua ravi efektita või esinenud talumatust ja/või kui aneemia sümptomite raskus nõuab kiiret ravi (11). Töörühm mõtles soovitude sõnastamisel ka patsientide võimalikele eelistustele. Rauavaeguse ravi tabletraviga ja sellega hemoglobiini sisalduse suurenemine on pikaajaline ja põhjustab paljudele patsientidele kõrvaltoimeid, mis küll ei ole enamasti rasked (kõhukinnisus, ebameeldiv maitse suus jne), kuid mis mõjutavad elukvaliteeti, ning tabletraviga ei pruugita ikkagi normi väärtuseid saavutada, mistõttu võiksid ka patsiendid soosida üldiselt ühekordset rauapreparaadi veenisisesel manustamise protseduuri. Eesti Hematoloogide Seltsi rauavaegusaneemia käsitluses (2020) tuuakse välja, et intravenoosne rauapreparaatide manustamine on näidustatud suukaudse rauaasendusravi talumatuse, püsiva imendumishäire, põletikulise soolehaiguse, langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse korral (NYHA II-IV) ning dialüüsil ja/või erütropoeesi stimuleerivate ravimitega ravi saavatel neerupuudulikkusega patsientidel. Samuti on rauapreparaatide intravenoosne kasutamine põhjendatud, kui vajalik on raua suure koguse manustamine raua kiire või jätkuva kaotamise korral ning pre- ja postoperatiivselt (< 6 nädalat enne operatsiooni).

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Everaus H, Plahhova T Raadik A Kongo UK Rätsep I Ümarik T Punab M Tomberg K Lehepuu Ellam S Kullaste R. Inimverest valmistatud ravimpreparaatide kasutamise Eesti juhend. Eesti Arst; 2005.
2. Authority, National,Blood. Patient Blood Management Guidelines. The National Blood Authority; 2011.
3. Kaufner L, von Heymann C,Henkemann A et al.. Erythropoietin plus iron versus control treatment including placebo or iron for preoperative anaemic adults undergoing non-cardiac surgery (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2020.
4. Ng O, Keeler BD,Mishra A et al. Iron therapy for preoperative anaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2019.