

KÜSIMUS

Kas kasutada operatsioonile eelnevalt hüübimist mõjutavate ravimite manustamise lõpetamist või mitte veritsusriski vähendamiseks ja optimaalse transfusiooni tagamiseks kõigil patsientidel, kes lähevad plaanilisele operatsioonile või muule invasiivsele protseduurile?	
SIHTRÜHM:	veritsusriski vähendamiseks ja optimaalse transfusiooni tagamiseks kõigil patsientidel, kes lähevad plaanilisele operatsioonile või muule invasiivsele protseduurile
SEKKUMINE:	operatsioonile eelnevalt hüübimist mõjutavate ravimite manustamise lõpetamist
VÕRDLUS:	mitte
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Veritsuse esinemine (oluline veritsus ja kogu veritsus); Tüsistuste teke (trombemboolia); Veritsuse esinemine; Suremus; Tüsistuste teke (isheemilised sündmused - MI, tromboos, insult); Veritsuse esinemine, mis nõuab transfusiooni; Tüsistuste teke (MACE: mittefataalne müokardi infarkt, trombemboolia, stendi tromboos, insult; perioperatiivsed kardiovaskulaarsed tüsistused); Veritsuse esinemine; Verituse esinemine; Tüsistuste teke (müokardi infarkt; Suremus; Kasutatud verekomponentide maht; Veritsuse esinemine (reoperatsioon); Veritsuse esinemine perioperatiivselt; Tüsistuste teke (kardiovaskulaarsed tüsistused) perioperatiivselt; Kasutatud verekomponentide maht postoperatiivselt; Keskmine haiglas viibimise kestus; Veritsuse esinemine (postoperatiivne verekaotus); Veritsuse esinemine (major bleeding); Tüsistuste teke (komposiitulem süsteemsest trombnbembooliast, transitoorsest isheemilisest atakist ja insuldist); Tüsistuste teke (insult, trombemboolia); Verituse esinemine; Suremus; Veritsuse esinemine;
KONTEKST:	Kas kõigil patsientidel, kes lähevad plaanilisele operatsioonile või muule invasiivsele protseduurile, tuleks veritsusriski vähendamiseks ja optimaalse transfusiooni tagamiseks lõpetada operatsioonile eelnevalt hüübimist mõjutavate ravimite manustamine 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: "Kõigile antikoagulantidele ja antiagregantidele omaseks kõrvaltoimeks on verejooksuohu suurenemine ja seega ka suurenenud verekaotus intraoperatiivselt." Juhend soovib plaaniliste kirurgiliste operatsioonide eelselt trombotsüütide funktsiooni pärssivate ravimite tarvitamine võimalusel varakult lõpetada. "Kui teiste ravimite korral piisab 3 kuni 4 poolestusajast trombotsüütide funktsiooni normaliseerumiseks, siis antiagregandid põhjustavad trombotsüütides pöördumatuid muutusi ja funktsioon taastub vaid uute trombotsüütide tekke teel ning võtab normaalse vereloome korral aega umbes 7 päeva."	Kliinilise küsimuse sõnastus käsituselast: " Kas kõigil patsientidel, kes lähevad plaanilisele operatsioonile või muule invasiivsele protseduurile,tuleks veritsusriski vähendamiseks ja optimaalse transfusiooni tagamiseks lõpetada operatsioonile eelnevalt hüübimist mõjutavate ravimite manustamine või mitte?"
Soovitud mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Tühine ☐ Väike ☒ keskmine ☐ Suur ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Kliinilisele küsimusele vastuse saamiseks otsiti infot Austraalia ravijuhendist "<i>Patient Blood Management Guidelines</i>". (8) ja NICE juhendist "<i>Blood transfusions</i>". Austraalia juhend andis soovitusel ravimite tarvitamise või nende lõpetamise kohta plaanilisele operatsioonile eelnevalt ja seepärast kasutati nende otsingustrateegiat Eesti juhendile sobiva tõendusmaterjali leidmiseks. Vaadeldavaks ajaperioodiks määrati 06.09.2016-06.09.2021. Austraalia juhendist ei võetud tõendusmaterjali otse üle kuna sealsed allikad on vanemad kui 10 aastat. Eesti ravijuhendi kolmas kliiniline küsimus kõlab järgnevalt: "Kas kõigil patsientidel, kes lähevad plaanilisele operatsioonile või muule invasiivsele protseduurile tuleks veritsusriski vähendamiseks ja optimaalse transfusiooni tagamiseks lõpetada operatsioonile eelnevalt hüübimist mõjutavate ravimite manustamine või mitte?" Austraalia juhend on andnud vastava küsimuse põhjal kolm kliinilist soovitusel: <i>In patients undergoing CABG either with or without CPB (OPCAB), clopidogrel therapy should be stopped, where possible,</i>	

at least 5 days before surgery (Grade C). (Recommendation 7)

- *In patients undergoing noncardiac surgery, it is reasonable to continue low dose aspirin therapy. This may require specific evaluation in neurosurgery and intraocular surgery (Grade C). (Recommendation 8)*
- *In patients undergoing elective orthopaedic surgery, NSAID therapy should be ceased preoperatively to reduce blood loss and transfusion (Grade C). The timing of the cessation should reflect the agent's pharmacology. (Recommendation 9)*
- *In patients undergoing minor dental procedures, arthrocentesis, cataract surgery, upper gastrointestinal endoscopy without biopsy or colonoscopy without biopsy, warfarin may be continued (Grade B). (Recommendation 10)*

Käesolevas tabelis käsitletud küsimuse eesmärgiks on välja selgitada, kas hüübimist mõjutavate ravimite manustamise lõpetamine vähendab veritsusriski ning tagab optimaalse transfusiooni operatsioonile või invasiivsele protseduurile minevale patsiendile.

Uuringupopulatsioonide lühikirjeldus:

- Meta-analüüsi kaasati 43 uuringut 8362 patsiendiga. Patsiendid said OSAKit (otsesest suukaudset antikoagulanti) ja läksid KVA (kordade virvendusarütmia) tõttu kateeterablatsioonile, mis on MTÜ Tromboosiühingu "Otsesest suukaudsete antikoagulantide periprotseduraalne käsitus" dokumendi järgi kõrge veritsusriskiga protseduur. OSAK katkestati kas <12 või >12 h enne protseduuri või ei katkestatud. (6)
- Meta-analüüsi kaasati 31 vaatlusuuringut 41174 patsiendiga. Patsiendid said kas aspiriini, varfariini, klopidooreeli, OSAKit või hepariiniga sildamist ning läksid tehisrüturi paigaldamisele, mis on madala veritsusriskiga protseduur (MTÜ tromboosiühing). Antitrombootiline ravi katkestati 12 tunnist 5 päevani enne protseduuri. (9)
- Meta-analüüsi kaasati 5 RCT 666 patsiendiga. Patsiendid said antiagregantravi (ühe või kahe antiagregandiga) ning läksid mittekardiokirurgilisele üld-, spinaal- või regionaalnesteetias tehtavale operatsioonile. Antiagregantravi lõpetati katkestamise rühmas 5 päeva enne operatsiooni. (3)
- Meta-analüüsi kaasati 6 vaatlusuuringut 50313 patsiendiga. Patsiendid said aspiriini ja läksid kas koronaarhaiguse tõttu aortokoronaarsele šunteerimisele (AKŠle) (3 uuringus), perkutaansele koronaarinterventsioonile (PKle) (1 uuringus) või mittekardiokirurgilisele (2 uuringus) operatsioonile. AKŠ on kõrge ja PKI on madala veritsusriskiga protseduur (MTÜ Tromboosiühing). Aspiriini katkestati kas varaselt (>3-5 päeva) või hiliselt/ei katkestatud (<3-5 päeva enne operatsiooni). (7)
- Meta-analüüsi kaasati 16 jälgimisuuringut 6939 patsiendiga. Patsiendid said kaksikantiagregantravi, antiagregantravi ühe antiagregandiga või ei saanud antiagregantravi ning läksid pisisuukirurgilisele operatsioonile, mille veritsusrisk on minimaalne (MTÜ tromboosiühing). (10)
- Meta-analüüsi kaasati 14 RCT 4499 patsiendiga. Patsiendid said aspiriini (100 mg) ning läksid AKŠle. Aspiriini taaslustati 6 uuringus 24 h pärast AKŠd, 3 uuringus 6 h jooksul peale operatsiooni. Metaanalüüsis ei täpsustatud, mitu tundi või päeva enne operatsiooni katkestati aspiriini. (2)
- Meta-analüüsi kaasati 4 jälgimisuuringut 434 patsiendiga. Patsiendid said aspiriini (100 mg) ning läksid spinaalkirurgilisele operatsioonile, mis on MTÜ tromboosiühingu järgi kõrge veritsusriskiga operatsioon. Aspiriini katkestati enamikes uuringutes 7 päeva enne operatsiooni. (4)
- Meta-analüüsi kaasati 4 RCT 324 patsiendiga. Patsiendid said MSPVA-d ning läksid kas ortopeedilisele (3 uuringut) või spinaalkirurgilisele (1 uuring) operatsioonile. (5)

Operatsioonile või invasiivsele protseduuri eelselt hüübimist mõjutavate ravimite katkestamise eelised tulid välja töörühma poolt valitud tulemusnäitajate osas:

- **Veritsuse esinemine:** OR 0,82 (95% CI 0,6 kuni 0,99, p=0,04) (7). Aspriin (OR 0,55; 95% CI 0,36 kuni 0,84), varfariin (OR 0,41; 95% CI 0,26 kuni 0,63), klopidooreel (OR 0,36; 95% CI 0,19 kuni 0,70), OSAK (OR 0,18; 95% CI 0,06 kuni 0,56) ja hepariiniga sildamine (OR 0,12; 95% CI 0,08 kuni 0,19) tõstsid märkimisväärselt perioperatiivset veritsusrisi tehisrüturi paigaldamisel võrreldes kontrollidega. Varfariini (OR 0,5; 95% CI 0,2 kuni 1,27) ja OSAKi (OR 1,21; 95% CI 1,13 kuni 11,5) katkestamise rühmade veritsusrisk oli kontrollidega sarnane. (9)
- **Kasutatud verekomponentide maht:** MD 142,199 ml (95% CI 55,734 kuni 228,664)(2)

Ravimite katkestamise eelised ei tulnud välja järgnevate tulemusnäitajate osas:

- **Suremus:** RR 1,21 (95% CI 0,34 kuni 4,27)(3), RR 1,38 (95% CI 0,73 kuni 2,64)(2)
- **Tüsistuste teke:** RR 0,67 (95% CI 0,25 kuni 1,77)(3), kaalutud keskmine avaldumus rühmas, kus OSAKit jätkati (1.02%; 95% CI 0.66% kuni 1.46%), OSAK katkestati ≥ 12 h enne protseduuri (1.17%; 95% CI 0.86% kuni 1.53%), OSAK katkestati <12 h enne protseduuri (1.49%; 95% CI 0.57% kuni 2.83%)(6), OR 1,17 (95% CI 0,76 kuni 1,81, p=0,05)(7), RR 0,83 (95% CI 0,69 kuni 1,01)(2), OR 1,56 (0,1 kuni 25,74)(4)
- **Veritsuse esinemine:** RR 1,37 (95% CI 0,83 kuni 2,26)(3); kaalutud keskmine veritsuse avaldumus rühmas, kus OSAKit jätkati (1.02%; 95% CI 0.66% kuni 1.46%), OSAK katkestati ≥ 12 h enne (1.17%; 95% CI 0.86% kuni 1.53%), OSAK katkestati <12 h enne (1.49%; 95% CI 0.57% kuni 2.83%)(6), RR 6.50 (95% CI 0,94 kuni 44,77)(10), RR 1,32 (95% CI 0,91 kuni 1,91)(2), MD -56,16 (95% CI -111,72 kuni -0,59) (4), WMD -13.89 (95%CI -30.24 kuni 2.47)(5).
- **Kasutatud verekomponentide maht:** MD 0,14 (95% CI 0,0 kuni 0,27)(4)
- **Haiglas viibimise kestus:** OR 1,09 (95% CI 0,31 kuni 3,87)(4)

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Suur ☐ keskmine ☒ Väike ☐ Tühine ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Soovimatut mõju ei esinenud.	

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☒ Väga madal ☐ madal ☐ keskmine ☐ väga ☐ kaasatud uuringud puuduvad	Töörühma esitatud kliinilise küsimuse kontekstis varieerus tõendatuse kvaliteet väga madalast keskmiseni. 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	TÄIENDAVID 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 ning ka meta-analüüsides ei olnud neid kirjas.	

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrje viitab sekkumise või võrdluse (tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☒ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tõendusmaterjali põhjal ei saa öelda, kas soovitud mõju kaalub üle soovimatu.	
---	---	--

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ suur kulu ☐ keskmine kulu ☒ mitteamvestatav kulu ja sääst ☐ keskmine sääst ☐ suur sääst ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Hüübimist mõjutavate ravimite katkestamine enne plaanilisele operatsioonile või invasiivsele protseduurile minemist ei tekita tõenäoliselt suurt lisakulu.	

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ madal ☐ keskmine ☐ väga ☒ kaasatud uuringud puuduvad	n/a	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------

☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☒ kaasatud uuringud puuduvad	Kulutõhususe kohta meta-analüüsidest infot ei leidunud.	
--	---	--

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt vähendab võrdsust ☒ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ☐ tõenäoliselt suurendab võrdsust ☐ suurendab võrdsust ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Hüübimist mõjutavate ravimite katkestamine ei ole tihti võimalik (sest ka hüübimist pärssivatel ravimitel on elulised näidustused), mistõttu patsiendid, kellel ei saa katkestada, on ebasoodsamas olukorras. Kõikide patsientide puhul arvestatakse nende haiguslooga ja seatakse ravi nii, et see ei paneks ühtegi patsienti eluohtlikku olukorda.	

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tõenäoliselt on sekkumine vastuvõetav kõikidele osapooltele.	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD 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

6. Plaanilisele operatsioonile mineval patsiendil hinnake hüübimist mõjutavate ravimite katkestamise või jätkamise vajadust enne operatsiooni, võttes arvesse nende ravimite kasutamise näidustust ning farmakoloogiat, operatsiooni veritsusriski ja patsiendi kaasuvaid haiguseid.
Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

Põhjendus

Ravimite katkestamise eelised ei tulnud välja suremuse osas 2 meta-analüüsis (Lewis SR, 2018, Sa MPBO, 2017), tüsistuste tekke osas 5 meta-analüüsis (Lewis SR, 2018, Gorla R, 2018, Luni FK, 2017, Sa MPBO, 2017, Zhang C, 2017), veritsuste esinemise osas 6 meta-analüüsis (Lewis SR, 2018, Gorla R, 2018, Ockerman A 2019, Sa MPBO, 2017, Zhang C, 2017, Teerawattananon C, 2016), kasutatud verekomponentide mahu osas 1 meta-analüüsis (Zhang C, 2017) ning haiglas viibimise kestuse osas 1 meta-analüüsis (Zhang C, 2017)
Metaanalüüside kvaliteet oli väga madal.

Töörühm tugines soovituse andmisel tõendusmaterjalile ja kliinilisele kogemusele. Kuna ravimitega jätkamine või lõpetamine perioperatiivses olukorras on niivõrd individuaalne, siis tuleb iga patsiendi puhul otsuse langetamisel võtta arvesse nende ravimite kasutamise näidustust ning kasutatavate ravimite farmakoloogiat, operatsiooni veritsusriski ning patsiendi kaasuvaid haiguseid.

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. Sa MPBO, Soares AF, Miranda RGA et al.. Stopping versus continuing acetylsalicylic acid before coronary artery bypass surgery: A systematic review and meta-analysis of 14 randomized controlled trials with 4499 patients. Eur J Cardiothorac Surg ; 2017.
3. Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ et al. Continuation versus discontinuation of antiplatelet therapy for bleeding and ischaemic events in adults undergoing non-cardiac surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews ; 2018.
4. Zhang C, Wang G, Liu X et al. Safety of continuing aspirin therapy during spinal surgery A systematic review and meta-analysis. Medicine ; 2017.
5. Teerawattananon C, Tantayakom P, Suwanawiboon B et al. Risk of perioperative bleeding related to highly selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Seminars in Arthritis and Rheumatism; 2016.
6. Gorla R, Dentali F, Crippa M et al. Perioperative Safety and Efficacy of Different Anticoagulation Strategies With Direct Oral Anticoagulants in Pulmonary Vein Isolation: A Meta-Analysis. JACC: Clinical Electrophysiology; 2018.
7. Luni FK, Riaz H, Khan AR et al. Clinical outcomes associated with per-operative discontinuation of aspirin in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv; 2017.
8. Authority, National, Blood. Patient Blood Management Guidelines. The National Blood Authority; 2011.
9. He H, Ke BB, Li Y et al. Perioperative management of antithrombotic therapy in patients receiving cardiovascular implantable electronic devices: a network meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol ; 2017.
10. Ockerman A, Bornstein MM, Leung YY et al. Incidence of bleeding after minor oral surgery in patients on dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. 2019; Int J Oral Maxillofac Surg .