

Autor(id): Elise Lätt
Küsimus: Operatsioonile eelnevalt hüübimist mõjutavate ravimite manustamise lõpetamist võrreldes mitte veritsusriski vähendamiseks ja optimaalse transfusiooni tagamiseks kõigil patsientidel, kes lähevad plaanilisele operatsioonile või muule invasiivsele protseduurile
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?
Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	operatsioonile eelnevalt hüübimist mõjutavate ravimite manustamise lõpetamist	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Veritsuse esinemine (oluline veritsus ja kogu veritsus) (järelkontroll: vahemik -0 nädalat kuni 4 nädalat)

43 ^{1,a}	jälgimisuuringud	väike	väike ^b	suur ^c	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^d	43 uuringus tarvitas otsest suukaudse toimega antikoagulant (OSAK) 8362 patsienti: 4076 dabigatraani, 2792 rivaroksabaani, 1416 apiksabaani ja 78 edoksabaani. Patsientidel teostati kopsuveeni isolatsioon kodade virvendusrütmia (KVA) raviks. Esines 88 olulist veritsust. Kolme rühma vahel ei esinenud statistilist olulist erinevust veritsuse osas: • kaalutud keskmine avaldumus rühmas, kus OSAKit jätkati (1,02%; 95% CI 0,66% kuni 1,46%) • kaalutud keskmine avaldumus rühmas, kus OSAK katkestati ≥12 h enne protseduuri (1,17%; 95% CI 0,86% kuni 1,53%), • kaalutud keskmine avaldumus rühmas, kus OSAK katkestati <12 h enne protseduuri (1,49%; 95% CI 0,57% kuni 2,83%).	⊕⊕⊕⊕ Väga madal	CRITICAL
-------------------	------------------	-------	--------------------	-------------------	-------	--	---	--------------------	----------

Tüsistuste teke (trombemboolia) (järelkontroll: vahemik -0 nädalat kuni 4 nädalat)

43 ^{1,a}	jälgimisuuringud	väike	väike	suur ^c	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^d	8362 patsiendi seas esines 24 trombemboolia juhtu. Kolme rühma vahel ei esinenud seost trombembooliliste tüsistuste ja eri OSAKi manustamise strateegiatega vahel: • kaalutud keskmine avaldumus rühmas, kus OSAKit jätkati (0,16%; 95% CI: 0,04% kuni 0,36%) • kaalutud keskmine avaldumus rühmas, kus OSAK katkestati ≥12 h enne protseduuri (0,49%; 95% CI: 0,29% kuni 0,73%) • kaalutud keskmine avaldumus rühmas, kus OSAK katkestati <12 h enne protseduuri (0,46%; 95% CI: 0,21% kuni 0,81%)	⊕⊕⊕⊕ Väga madal	CRITICAL
-------------------	------------------	-------	-------	-------------------	-------	--	--	--------------------	----------

Veritsuse esinemine (järelkontroll: mediaan 3,6 aastat)

31 ^{2,e}	jälgimisuuringud	suur ^f	väike	väga suur ^g	väike	puudub	• Selles kaudes (network) meta-analüüsis oli kokku 41 174 patsienti, kes said pikaajalist antitrombootilist ravi. Aspriin (OR 0,55; 95% CI 0,36 kuni 0,84), varfariin (OR 0,41; 95% CI 0,26 kuni 0,63), klopidoogreel (OR 0,36; 95% CI 0,19 kuni 0,70), OSAK (OR 0,18; 95% CI 0,06 kuni 0,56) ja hepariiniiga sildamine (OR 0,12; 95% CI 0,08 kuni 0,19) tõstsid märkimisväärselt perioperatiivset veritsusriski (tehisrütmuri 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.	⊕⊕⊕⊕ Väga madal	CRITICAL
-------------------	------------------	-------------------	-------	------------------------	-------	--------	--	--------------------	----------

Suremus (järelkontroll: vahemik -0 nädalat kuni 4 nädalat)

5 ^{3,h}	randomiseeritud uuringud	väike ⁱ	väike ^b	väike	suur ^j	puudub	4/310 (1.3%)	5/306 (1.6%)	suhteline risk (RR) 1.21 (0.34 kuni 4.27)	3 rohkem / 1,000 (11 vähem kuni 53 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ Keskmine	CRITICAL
------------------	--------------------------	--------------------	--------------------	-------	-------------------	--------	--------------	--------------	--	--	------------------	----------

Tüsistuste teke (isheemilised sündmused - MI, tromboos, insult) (järelkontroll: vahemik -0 nädalat kuni 4 nädalat)

4 ^{3,k}	randomiseeritud uuringud	väike ⁱ	väike	väike	suur ^j	puudub	16/310 (5.2%)	10/306 (3.3%)	suhteline risk (RR) 0.67 (0.25 kuni 1.77)	11 vähem / 1,000 (25 vähem kuni 25 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ Keskmine	CRITICAL
------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------------------	--------	---------------	---------------	--	--	------------------	----------

Veritsuse esinemine, mis nõuab transfusiooni

4 ^{3,l}	randomiseeritud uuringud	väike ⁱ	väike ^b	väike	suur ^j	puudub	21/185 (11.4%)	28/183 (15.3%)	suhteline risk (RR) 1.37 (0.83 kuni 2.26)	57 rohkem / 1,000 (26 vähem kuni 193 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ Keskmine	CRITICAL
------------------	--------------------------	--------------------	--------------------	-------	-------------------	--------	----------------	----------------	--	--	------------------	----------

Tüsistuste teke (MACE: mittefataalne müokardi infarkt, trombemboolia, stendi tromboos, insult; perioperatiivsed kardiovaskulaarsed tüsistused) (järelkontroll: vahemik -0 nädalat kuni 4 nädalat)

3 ^{7,z}	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Aspiriini jätkamise rühmas oli 178, ja katkestamise rühmas oli 192 patsienti. Aspiriini (annus 100 mg) jäeti enamikes uuringutes 7 päeva enne operatsiooni ära. Aspiriini jätkamine ei suurenda postoperatiivse transfusiooni avaldumust: keskmine erinevus (mean difference, MD) 0,14 (95% CI 0,0 kuni 0,27, p=0,05)	⊕⊕○○ Madal	CRITICAL
Keskmine haiglas viibimise kestus (järelkontroll: vahemik -0 päeva kuni 4 päeva)									
3 ^{7,z}	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	suur ^j	puudub	Aspiriini jätkamise rühmas oli 178, ja katkestamise rühmas oli 192 patsienti. Aspiriini (annus 100 mg) jäeti enamikes uuringutes 7 päeva enne operatsiooni ära. Haiglas viibimise kestus ei erinenud statistiliselt oluliselt aspiriini jätkamise ja katkestamise rühmades: OR 1,09 (95% CI 0,31 kuni 3,87, p=0,89)	⊕○○○ Väga madal	CRITICAL
Veritsuse esinemine (postoperatiivne verekaotus) (järelkontroll: vahemik 2 päeva kuni 14 päeva)									
4 ^{8,aa}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^j	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^d	324 patsienti kaasati analüüsi. COX-2 inhibiitorid ei tõstnud postoperatiivset verekaotuse mahtu (ml) oluliselt võrreldes platseeboga: kaalutud keskmine erinevus (weighted mean difference, WMD) -13.89 (95%CI -30,24 kuni 2,47, p = 0,10).	⊕⊕○○ Madal	CRITICAL
Veritsuse esinemine (major bleeding) (järelkontroll: keskmine 3,75 nädalat)									
4 ^{9,ab}	randomiseeritud uuringud	suur ^{ac}	väike	suur ^c	väike	puudub	Uuriti KVA tõttu kateeterablatsioonile minevate patsientide antikoagulatsiooni ohutust. OSAKi rühmas oli 586 patsienti, kellest 6 said olulise veritsuse, ning vitamiin K antagonistide (VKA) rühmas oli 587 patsienti, kellest 23 said olulise veritsuse. OSAKit saanud patsientidel oli oluliselt väiksem risk saada oluline veritsus võrreldes VKA rühma patsientidega: Peto OR 0,30 (95% CI 0,14 kuni 0,62, P = 0,001)	⊕⊕○○ Madal	CRITICAL
Tüsistuste teke (komposiitulem süsteemsest trombembooliast, transitoorsest isheemilisest atakist ja insuldist) (järelkontroll: keskmine 3,75 nädalat)									
4 ^{9,ab}	randomiseeritud uuringud	suur ^{ac}	väike ^b	suur ^c	suur ^j	puudub	Uuriti KVA tõttu kateeterablatsioonile minevate patsientide antikoagulatsiooni tõhusust. OSAKi rühmas oli 586 patsienti, kellest keegi ei saanud tüsistust. VKA rühmas oli 587 patsienti, kellest 3 said trombemboolilise tüsistuse. Trombemboolia esinemine ei erinenud statistiliselt oluliselt rühmade vahel: OR 0,14 (95% CI 0,01 kuni 1,3, P = 0,083)	⊕○○○ Väga madal	CRITICAL
Tüsistuste teke (insult, trombemboolia) (järelkontroll: vahemik -0 nädalat kuni 4 nädalat)									
4 ^{10,ad}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^c	suur ^j	puudub	- Antikoagulanti jätkati protseduuri ajal: OSAKit tarvitavate patsientide rühmas tekkis 29 tüsistust 4519 protseduuril ja varfariini tarvitavate patsientide rühmas tekkis 31 tüsistust 2971 protseduuril. Rühmade vahel ei olnud statistilist olulist erinevust: RR 0,7 (95% CI 0,41 kuni 1,18). - Antikoagulant katkestati protseduuriks: OSAKit tarvitavate patsientide rühmas tekkis 41 tüsistust 9260 protseduuril ja varfariini tarvitavate patsientide rühmas tekkis 31 tüsistust 7168 protseduuril. Rühmade vahel ei esinenud statistilist olulist erinevust tüsistuste tekkes: RR 0,95 (95% CI 0,59 kuni 1,55).	⊕⊕○○ Madal	CRITICAL
Verituse esinemine (järelkontroll: vahemik -0 nädalat kuni 4 nädalat)									
4 ^{10,ad}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^c	suur ^j	puudub	- Antikoagulanti jätkati protseduuri ajal: OSAKit tarvitavate patsientide rühmas esines 97 olulise veritsuse juhtumit 4540 protseduuril ja varfariini rühmas esines 98 olulist veritsust 2985 protseduuril. Olulise veritsuse esinemise risk oli 38% väiksem OSAKit tarvitavate patsientide rühmas võrreldes varfariini tarvitavate patsientide rühmaga: RR 0,62 (95% CI 0,47 kuni 0,82). - Antikoagulant katkestati protseduuriks: OSAKi ja varfariini tarvitavate patsientide rühmas ei esinenud statistilist olulist erinevust veritsuse esinemises: RR 1,05 (95% CI 0,85 kuni 1,3).	⊕⊕○○ Madal	CRITICAL
Suremus (järelkontroll: vahemik -0 nädalat kuni 4 nädalat)									
4 ^{10,ad}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^c	suur ^j	puudub	- Antikoagulanti jätkati protseduuri ajal: Suremuse osas ei esinenud OSAKit ja varfariini tarvitavate rühade vahel statistiliselt olulist erinevust: RR 0,77 (95% CI 0,53 kuni 1,12). - Antikoagulant katkestati protseduuriks: Suremuse osas ei esinenud statistiliselt olulist erinevust rühmade vahel: RR 1,24 (95% CI 0,76 kuni 2,04).	⊕⊕○○ Madal	CRITICAL
Veritsuse esinemine (järelkontroll: vahemik 1 nädalat kuni 12 kuud)									
19 ^{11,ae}	jälgimisuuringud	väike	väike	suur ^c	väike	puudub	Kaasati 7996 patsienti, esines 524 veritsust. - OSAKiga esines vähem veritsusi kui varfariini jätkamisega: RR = 0,78, 95% CI = 0,64 kuni 0,95, P = 0,01. - OSAKiga esines vähem veritsusi kui varfariini katkestamisega: RR=0,58, 95% CI = 0,44 kuni 0,77, P = 0,0002.	⊕○○○ Väga madal	CRITICAL

CI: usaldusintervall; OR: šansimäär; RR: riskimäär

Selgitused

a. Calkins 2017, Cappato 2015, DiBase 2015, Dillier 2014, Kaess 2015, Kuwahara 2016, Mendoza 2014, Nagao 2015, Nagao 2014, Nagao HRS 2015, Reynolds 2017, Tao 2016, Yamaji 2013, Yamaji 2016, Yoshimura 2017, Ichiki 2013, Kaseno 2012, Kawabata 2016, Lakkireddy 2012, Maddox 2012, Nakamura 2016, Okishige 2017, Snipelisky 2012, Snipelisky 2014, Toyama 2014, Yamaji 2016, Yoshimura 2017, Baltogiannis 2016, Bin Abduhiak 2015, Efremidis 2015, Garcia 2014, Gunawardene 2017, Hansen 2016, Kaiser 2013, Kim 2013, Kochhaeuser 2014, Koektuerk 2016, Lakkireddy 2014, Nin 2013, Okishige 2017, Providencia 2014, Rillig 2016, Sairaku 2013, Somani 2014, Stepanyan 2014, Wnkle 2014

b. I2=0%

c. Meta-analüüsi uuringurühmad olid kaudsed, st ei võrreldud omavahel periprotseduraalset ravimi jätkamist ja ravimi katkestamist.

d. Lehterjoonis viitas publikatsiooninihke olemasolule.

e. Goldstein 1998, Wegand 2004, Amara 2009, Tischenko 2009, Ahmed 2010, Amara 2011, Chow 2010, Ghanbari 2010, Kutinsky,2010, Thal 2010, Tompkins 2010, Amara2010, Cano 2011, Li 2011, Boule 2012, Cano 2012, Perrin 2012, Chen 2013, Jennings 2013, Özcan 2013, Schulman 2013, Said 2013, Yokoshiki 2013, Kosiuk 2014, Kosiuk 2014, Nammias 2014, Crosato 2015, Dai 2015, Ghanbari 2015, Melton 2015, Madan 2016

f. Võis esineda valikunihke, informatsiooninihke (ravimite katkestamise ajaintervall oli suur (12h-5 päeva), jälgimise suur ajaintervall (1-20 aastat)). 2 juhtkontrolluuringut ja 29 kohortuuringut.

g. Tegemist on kaudse meta-analüüsiga (network).

h. Antolovic 2012, Chu 2016, Mantz 2011, Nielsen 2000, Oscarsson 2010

i. Osades artiklites oli teadmata nihe: puudus teave randomiseerimise, pimendamise, informatsiooninihke osas.

j. Lai usaldusvahemik.

k. Antolovic 2012, Mantz 2011, Nielsen 2000, Oscarsson 2010

l. Antolovic 2012, Chu 2016, Nielsen 2000, Oscarsson 2010

m. Hawn 2013, Jacob 2011, Jacob 2012, Rossini 2015, Vu 2014, Wdinsky 2014

n. I2=55%

o. Jacob 2011, Jacob 2012, Rossini 2015, Wu 2014, Wdinsky 2014

p. Girotra 2014, Lilis 2011, Buhatem Madeiros 2017, Park 2012, Dezzi 2015, Olmos-Carrasco 2015, Sadeghi-Ghahrody 2016, yanamoto 2017, Bajkin 2014, Lu 2016, Doganay 2018, Napenas 2009, Dudek 2015, Babaji 2018, Lu 2018, Sanchez-Palomono 2015

q. Väga kõrge heterogeensus

r. Suhteline risk oli 2 uuringus üle 2 (large effect)

s. Berg 2013, ATACAS 2016, Mirhosseini 2013, Deja 2012, Ghaffarinejad 2007, Morawski 2005, Klein 1998, Kallis 1994, Ferraris 1988

t. Kahes allikas esines mõõdukas valikunihke risk, kõrge läbiviimise nihe (performance bias). Ühes allikas esines raporteerimise nihe.

u. ATACAS 2016, Mirhosseini 2013, Deja 2012, Morawski 2005

v. Deja 2012, Ghaffarinejad 2007, Morawski 2005, Klein 1998, Kallis 1994, Hockings 1993, Goldman 1991, Ferraris 1988, Fuller 1985

w. Paljudes allikates esines mõõdukas valikunihke risk, kõrge või mõõdukas uuringu läbiviimise risk, mõõdukas uuringust väljalangenute risk, mõõdukas uuringust väljalangenute risk, mõõdukas uuringust väljalangenute risk (reporting bias).

x. ATACAS 2016, Deja 2012, Berg 2013, Ghaffarinejad 2007, Morawski 2005, Kallis 1994, Hockings 1993, Goldman 1991, Ferraris 1988, Fuller 1985

y. Soleman 2016, Cuellar 2015, Park 2014, Park 2013

z. Soleman 2016, Cuellar 2015, Park 2014

aa. Martinez 2007, Meunier 2007, Gong 2013, Jirattananphonchai 2008

ab. Cappato 2015, Calkins 2017, Kuwahara 2016, Nin 2013

ac. Randomiseerimine polnud korrektne, osalejaid või katse läbiviijaid ei pimendatud kõikides uuringutes.

ad. Sherwood 2017, Garcia 2017, Douketis 2017, Healey 2012

ae. Kim 2013, Kaseno 2012, Lakkireddy 2012, Arshad 2014, Kochhäuser 2014, Providencia 2014, Armbruster 2014, Snipelisky 2012, Kaiser 2013, Imamura 2013, Maddox 2013, Nagao 2015, Di Biase 2015, Lakkireddy 2014, Somani 2014, Nin 2013, Stepanyan 2014, Bassiouny 2013, Yamaji 2013

Viited

- 1.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.
- 2.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.
- 3.Lewis SR, Pritchard MWSchofield-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.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.
- 5.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 .
- 6.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.
- 7.Zhang C, Weng G,Liu X et al. Safety of continuing aspirin therapy during spinal surgery A systematic review and meta-analysis. Medicine ; 2017.
- 8.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.
- 9.2. Ge Z, Faggioni M,Baber U et al.. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants during catheter ablation of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis.. Cardiovascular Therapeutics; 2018.
- 10.Nazha B, Pandya B,Cohen J et al. Periprocedural Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Circulation; 2018.
- 11.Zhao Y, Yang Y,Tang X et al. New oral anticoagulants compared to warfarin for perioperative anticoagulation in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation: a meta-analysis of continuous or interrupted new oral anticoagulants during ablation compared to interrupted or continuous warfarin. J Interv Card Electrophysiol; 2017.