

# KÜSIMUS

**Kas kasutada värskelt külmutatud plasmat või tööstuslikult inaktiveeritud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentraati või trombotsüütide kontsentraati või spetsiifilise hüübimisfaktori kontsentraati veritsusriski vähendamiseks kõigil hüübimishäiretega patsientidel, kes lähevad operatsioonile?**

<b>SIHTRÜHM:</b>	veritsusriski vähendamiseks kõigil hüübimishäiretega patsientidel, kes lähevad operatsioonile
<b>SEKKUMINE:</b>	värskelt külmutatud plasmat või tööstuslikult inaktiveeritud plasmat või krüopretsipitaati või fibrinogeeni kontsentraati või trombotsüütide kontsentraati
<b>VÕRDLUS:</b>	spetsiifilise hüübimisfaktori kontsentraati
<b>PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:</b>	von Willebrand tõvega patsientide perioperatiivne käsitlus plasmast toodetud VIII/VWF (von Willebrand faktor) kontsentraadiga (suhe 1:2.4): mõju väikeste operatsioonide puhul; von Willebrand tõvega patsientide perioperatiivne käsitlus plasmast toodetud VIII/VWF (von Willebrand faktor) kontsentraadiga (suhe 1:2.4): mõju suurte operatsioonide puhul; von Willebrand tõvega patsientide perioperatiivne käsitlus plasmast toodetud VIII/VWF (von Willebrand faktor) kontsentraadiga (suhe 1:2.4): kliinilised tulemused ja ravi kõrvaltoimete esinemine; von Willebrand tõvega patsientide perioperatiivne käsitlus rekombinantse von Willebrand faktor (rVWF) kontsentraadiga: dooside kogused, ravipäevade arv; von Willebrand tõvega patsientide perioperatiivne käsitlus rekombinantse von Willebrand faktor (rVWF) kontsentraadiga: kliiniline toime, kõrvaltoimete esinemine; B-hemofiiliaga patsientide perioperatiivne käsitlus pikatoimelise rekombinantse faktor IX' ga (FIX): pre- ja intraoperatiivse perioodi FIX doosi suurus (IU/kg) ja FIX aktiivsus (IU/dL); B-hemofiiliaga patsientide perioperatiivne käsitlus pikatoimelise rekombinantse faktor IX' ga (FIX): postoperatiivselt manustatud FIX kogus (IU/kg); postoperatiivne infusioonide arv (14 päeva jooksul); B-hemofiiliaga patsientide perioperatiivne käsitlus pikatoimelise rekombinantse faktor IX' ga (FIX): hinnang hemostaasile; B-hemofiiliaga patsientide perioperatiivne käsitlus pikatoimelise rekombinantse glüko-PEGüleeritud faktor IX-ga (FIX): hinnang hemostaasile; perioperatiivselt kasutatud doosid (n) ja kogus (IU/kg); B-hemofiiliaga patsientide perioperatiivne käsitlus pikatoimelise rekombinantse glüko-PEGüleeritud faktor IX-ga (FIX): postoperatiivne periood (kasutatud doosid (n) ja kogus (IU/kg)); B-hemofiiliaga patsientide perioperatiivne käsitlus pikatoimelise rekombinantse faktor IX (FIX) kontsentraadiga: faktor IX aktiivsuse tase (% normist) infusiooni eelselt ja järgselt; B-hemofiiliaga patsientide perioperatiivne käsitlus pikatoimelise rekombinantse faktor IX (FIX) kontsentraadiga: hinnang tõhususele, kõrvaltoimete esinemine; A-hemofiiliaga patsientide perioperatiivne käsitlus BAY 94-9027-ga (muundatud rFVIII): preoperatiivne infusiooni kogus ja arv päeva jooksul; A-hemofiiliaga patsientide perioperatiivne käsitlus BAY 94-9027-ga (muundatud rFVIII): hinnang hemostaasile, kõrvaltoimete esinemine; A-hemofiiliaga patsientide perioperatiivne käsitlus traneksamhappe manustamisega: operatsiooni aegne verekaotus; kasutatud verekomponentide maht; haiglas viibimise kestus; A-hemofiiliaga patsientide perioperatiivne käsitlus traneksamhappe manustamisega: kõrvaltoimete ja komplikatsioonide teke; patsientide rahulolu; Päriliku faktor X puudulikkusega patsientide perioperatiivne käsitlus plasmast toodetud faktor X kontsentraadiga (FX): preoperatiivne FX doos; infusioonide arv, plasma FX:C tase; Päriliku faktor X puudulikkusega patsientide perioperatiivne käsitlus plasmast toodetud faktor X kontsentraadiga (FX): kõrvaltoimete esinemine; Kaasasündinud faktor VII puudulikkusega patsientide perioperatiivne käsitlus rekombinantse aktiveeritud faktor VII kontsentraadiga (rFVIIa): rFVII doosid;
<b>KONTEKST:</b>	Kas kõigil hüübimishäiretega patsientidel, kes lähevad operatsioonile, tuleks veritsusriski vähendamiseks alustada enne operatsiooni ravi värskelt külmutatud plasma või tööstuslikult inaktiveeritud plasma või krüopretsipitaadi või fibrinogeeni kontsentraadi või trombotsüütide kontsentraadi või spetsiifilise hüübimisfaktori kontsentraadiga?
<b>VAATENURK:</b>	
<b>TAUST:</b>	
<b>HUVIDE KONFLIKT:</b>	

# HINNANG

<b>Probleem</b> Kas probleem on prioriteetne?		
<b>OTSUS</b>	<b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b>	<b>TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED</b>
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	<p>Vere hüübimine ehk vere koagulatsioon on protsess, kus veri muutub geeljaks ja moodustab verehüübe ehk trombi. Selle tagajärjel tekib hemostaas, veresoone vigastusest verevoolu peatumine ja järgneb vigastuse paranemine. Vere hüübimisel toimuvad trombotsüütide aktivatsioon, adhesioon ja agregatsioon ja ladestamine vigastuskohale ning fibrini võrgustiku moodustamine. Vere hüübimishäired on haigused, mida iseloomustavad sagedased verejooksud, verevalumid ja puudulik vere hüübimisvõime (trombi teke).</p> <p>Hemofiilia on kaasasündinud pärilik vere hüübimise puudulikkus, mille tagajärjel ei teki veresoone vigastuse korral vere hüüvet ehk trombi, mis peataks verejooksu. Hemofiilial on mitu alamjaotist ja vastavalt haiguse klassifikatsioonile on ka sümptomaatika erinev.</p> <p>Oluline on uurida, kuidas korraldada hüübimishäiretega patsientide perioperatiivne periood nii, et kirurgiline, elukvaliteeti parandav või elupäästev operatsioon, hüübimishäirega patsiendile eluohtlikuks ei muutuks.</p>	<p>Kas kõigil hüübimishäiretega patsientidel, kes lähevad operatsioonile, tuleks veritsusriski vähendamiseks alustada enne operatsiooni ravi värskelt külmutatud plasma või tööstuslikult inaktiveeritud plasma või krüopretsipitaadi või fibrinogeeni kontsentraadi või trombotsüütide kontsentraadi või spetsiifilise hüübimisfaktori kontsentraadiga?</p>
<b>Soovitud mõju</b> Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
<p> <input type="radio"/> Tühine  <input type="radio"/> Väike  <input checked="" type="radio"/> keskmine  <input type="radio"/> Suur  <input type="radio"/> Varieerub  <input type="radio"/> Ei oska öelda </p>	<p>Eesti koostatava ravijuhendi „Transfusioonravi juhend (I osa)*. Äge verejooks ja massiivne transfusioon; patsiendi operatsioonile eelnev ambulatoorne ja perioperatiivne käsitus.“ neljandale kliinilisele küsimusele "Kas kõigil hüübimishäiretega patsientidel, kes lähevad operatsioonile, tuleks veritsusriski vähendamiseks alustada enne operatsiooni ravi värskest külmutatud plasma või tööstuslikult inaktiveeritud plasma või krüopretsipitaadi või fibrinogeeni kontsentradi või trombotsüütide kontsentradi või spetsiifilise hüübimisfaktori kontsentradi?" vastuse saamiseks uuriti esmalt kahte ülemaailmselt tunnustatud ravijuhendit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) poolt koostatud "Blood transfusion" (2015)</i></li> <li>• <i>The National Blood Authority (NBA) poolt koostatud "Patient Blood Management (PBM) Guidelines" perioperatiivse ravi alamjaotis (2011)</i></li> </ul> <p>Kummaski ravijuhendis või uuritud alamjaotises ei ole antud soovitusid hüübimishäirega patsiendi perioperatiivse käsitluse kohta.</p> <p>Teadusliku tõendusmaterjali leidmiseks koostati otsinguprotokoll, otsinguperioodiks määrati 01.01.2016- 11.10.2021. Otsinguga saadi 91 tulemust. Filtreerides tulemusi, sirvides pealkirju ja abstrakte jäi sõelale 24 allikat. Pärast täisartiklitega tutvumist lisati GradePro tõendusmaterjali kokkuvõtte tabelisse 9 ravijuhendile vastavat teemakohast artiklit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 traneksaamhappe manustamist (7);</li> <li>• 1 faktor VIII manustamist (5);</li> <li>• 1 faktor VII manustamist (6);</li> <li>• 3 faktor IX manustamist (1) (2)(3);</li> <li>• 1 faktor X manustamist (4)</li> <li>• 1 faktor VII ja faktor VWF (von Willebrand faktor) manustamist (8)</li> <li>• 1 faktor VWF manustamist (9).</li> </ul> <p>Vaid Huang jt poolt koostatud artiklis oli teostatud sekkumiste võrdlus, teistesse uuringutesse oli kogutud kirurgilise protseduuri läbi teinud sarnase diagnoosiga patsientide info, mida analüüsiti.</p> <p>Huang jt 2019 töö põhjal saab väita, et hüübimishäiretega patsientidel vähendab veritsusriski traneksaamhappe kasutamine (statistiliselt olulised tulemused mitme tulemusnäitaja põhjal):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kaotatud vere kogus (mL) 1464±480/935±394 p = 0,001</li> <li>• operatsiooni käigus kaotatud vere kogus (mL) 397±183/264±69 p = 0,009</li> <li>• kasutatud FVIII kogus (IU) 42,125 ± 1965 /36,328 ± 4858 p &lt; 0,001</li> <li>• kasutatud ERS kogus (mL) 178 ± 166/ 38 ± 81 p = 0,004</li> <li>• kasutatud plasma kogus (mL) 56 ± 92 /13 ±50, p = 0,106</li> <li>• maksimaalne Hb erinevus (g/L) 32 ± 6 /22±7 P &lt; 0,001</li> <li>• haiglas viibimise päevade arv 20 ±6 / 14 ±4 P &lt; 0,001</li> </ul> <p>Ülejäänud artiklite põhjal saab kokkuvõtlikult öelda, et hüübimishäirega patsiendi puhul võib kaaluda puuduliku faktori kontsentradi manustamist perioperatiivselt. Kõikide allikate üheks tulemusnäitajaks oli hinnang hemostaasile. Vastav hinnang anti neljapunkti skaalal ning uuringutes oli valdavalt hinnanguteks "suurepärase" või "hea".</p> <p>Rugeri jt 2021 uurisid, milline on ravitulem, kui kasutada von Willebrand tõvega patsientide perioperatiivsel käsitusel plasmat toodetud VIII/VWF (von Willebrand faktor) kontsentradi. Raporteeriti, et nii suurte kui väikeste operatsioonide puhul on ravi efektiivne ja patsiendid taluvad seda hästi. Uuringus toodi välja, et väikse operatsiooni puhul teostati 1, suure operatsiooni puhul 4 infusiooni (mediaan); ühe doosi kogus oli sarnaselt 41 (18-147) IU/kg/ 43 (25-66) IU/kg ning kokku kasutati vastavalt 63 (18-594) IU/kg ja 155 (40-575) IU/kg kontsentradi. (8)</p> <p>Desprez jt 2021 on uurinud, millised on tulemused, kui kasutada von Willebrand tõvega patsientidel kirurgiliste protseduuride korral rekombinantset von Willebrand faktori (rVWF) kontsentradi. Ka nemad on kirjeldanud häid tulemusi (suured operatsioonid/väikesed operatsioonid; esitatud on mediaan):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preoperatiivne doosi kogus (IU/kg): 36 (12-62)/35 (19-56)</li> <li>• kokku manustatud (IU/kg): 108 (22-340)/37 (12-288). (9)</li> </ul> <p>Faktori IX manustamist perioperatiivselt on B-hemofiiliaga patsientidel on uurinud (1) (2)(3). Lisaks headele hinnangutele hemostaasi kohta on nt Wndyga jt kirjeldanud faktor IX aktiivsuse muutust võrreldes normiga (%).</p> <p><b>faktor IX aktiivsus operatsiooni päeval suure operatsiooni/väikse operatsiooni korral (mediaan):</b>  60 min preoperatiivselt: n=21; 3,40 (0,5 kuni 16,9)/n= 16; 4,10 (1,2 kuni 11,3)  15 min infusiooni järgselt: n= 21; 108,70 (65,1 kuni 142, 7)/n= 16; 65,20 (49,2 kuni 115,6)</p> <p><b>faktor IX aktiivsus 1. post-op päeval suure operatsiooni/väikse operatsiooni korral (mediaan):</b>  30 min infusioonile eelnevalt: n=21; 55,10 (24,8 kuni 89,5)/n= 17; 16,40 (8,1 kuni 44,5)  10-30 min infusioonile järgnevalt: n= 20; 118,65 (58,5 kuni 176,2)/n= 17; 62,0 (31,6 kuni 110,8)</p> <p><b>faktor IX aktiivsus 2. post-op päeval suure operatsiooni/väikse operatsiooni korral (mediaan):</b></p>	

30 min infusioonile eelnevalt: n=21; 55,80 (27,1 kuni 91,3)/ n=8; 24,45 (17,0 kuni 40,5)  
10-30 min infusioonile järgnevalt: n=20; 120,05 (65,5 kuni 172,0)/n=8; 62,25 (50,6 kuni 98,4)

**faktor IX aktiivsus 3. post-op päeval suure operatsiooni/väikse operatsiooni korral (mediaan):**

30 min infusioonile eelnevalt: n=21; 63,60 (28,5 kuni 88,2)/n=5; 24,80 (16,0 kuni 48,2)  
10-30 min infusioonile järgnevalt: n=20; 130 (57,5 kuni 164, 3)/n=5; 84,90 (57,6 kuni 95,1)

Muutust kolme postoperatiivse perioodi (1-6, 7-13, 14 kuni uuringu lõpuni) jooksul kirjeldab ka Escobar jt 2016 uuring, mille tulemuste põhjal saab öelda, et ortopeediliste operatsioonide korral väheneb järkjärguliselt vajaminavate dooside maht ja arv (2).

Lisaks eelnevale saab tuua Curtin jt tööst näite kõrvaltoimete esinemise kohta. Nimetatud tööd ei esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid nagu allergilised reaktsioonid, trombootilised kõrvalnähud ega surma. Siiski tunnetasid 15 patsienti 40st erinevaid kõrvaltoimeid (39), nt protseduuriaegne valu (n=15), trombotsütoos (n=4), operatsiooni järgne turse (n=4). (1) Sarnaseid kõrvaltoimeid on kirjeldanud ka eelnimetatud autorid.

Escobar on koos kolleegidega andnud samal aastal välja ka teise uuringu, faktor X puudulikkusega patsientide ravi kohta. Uuring on samuti väikse valimiga (n=6 operatsiooni) ja näitab sarnast tendentsi nagu eelnevad: suurte operatsioonide puhul on kasutatud infusioonide arv ja kogus suurem kui väikeste operatsioonide puhul:

Suured operatsioonid:

- FX infusioonide arv: mediaan 13 (2-15)
- doosi suurus: mediaan 16,1 IU/kg (10,1 kuni 22,3)
- kokku kasutatud: mediaan 180,7 IU/kg (44,6 kuni 210, 1)

Väikesed operatsioonid:

- FX infusioonide arv: mediaan 2,5 (1 kuni 4)
- doosi suurus: mediaan 41,5 IU/kg (32 kuni 51)
- kokku kasutatud: mediaan 89,2 IU/kg (51,4 kuni 127) (4)

A-hemofiiliaga patsientide perioperatiivses käsitluses on kasutatud rekombinantset FVIII, kontsentrati, täpselt toodet BAY 94-9027. Santagostino jt on võtnud kokku 20 patsiendi tulemused (n=26 operatsiooni) ja kirjeldavad, et:

- keskmiselt oli BAY 94-9027 doos preoperatiivselt 53,2 +/-5,8 IU/kg
- operatsiooni päeval kokku oli BAY 94-9027 doos 76,8 +/-25,4 IU/kg (esimesel päeval teostati 1-3 infusiooni) (5)

Szczepanik jt on analüüsinud, kuidas varieerub päevase ja ravi jooksul kokkuvõtvalt kasutatud faktor VII kogus patsientidel, kelle faktor VII aktiivsus on <1% normist (n=17) või patsientidel, kelle faktor VII aktiivsus on vahemikus 10-25% normist (n=9). Tulemuseks saadi, et nendel patsientidel kellel on faktor VII aktiivsus väiksem kasutati keskmiselt ka suuremas koguses faktori kontsentrati perioperatiivse perioodi jooksul:

- kasutatud päevane/lõplik doos ( $\mu\text{g}/\text{KG MC}$ ) keskmiselt 31,3 (20 kuni 56)/186 (136 kuni 303) patsientidel, kelle faktor VII aktiivsus on madalam ja keskmiselt 21,2 (15 kuni 31)/117 (46 kuni 271), kellel on faktor VII aktiivsus vahemikus 10-25% normist. (6)

## Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS

TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL

TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED

<input type="radio"/> Suur <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> Väike <input checked="" type="radio"/> Tühine <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	Kaasatud allikate põhjul ei selgu soovimatu mõju.	
--	---	--

### Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input checked="" type="radio"/> Väga madal <input type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad	Kliinilise küsimusele vastuse saamiseks leitud tõendusmaterjal on väga madala kvaliteediga. Paljuski on see tingitud teema tundlikkusest ja keerukusest.	

### Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus <input type="radio"/> võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus <input checked="" type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub <input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Patsientide väärtushinnangute väljaselgitamiseks ei otsitud täiendavat tõendusmaterjali.	

### Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrpe viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input checked="" type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	Kuigi tõendusmaterjal on väga madala kvaliteediga võib kaaluda teatud sekkumiste soovitamist.	

## Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> suur kulu</li><li><input type="radio"/> keskmine kulu</li><li><input checked="" type="radio"/> mitteamvestatav kulu ja sääst</li><li><input type="radio"/> keskmine sääst</li><li><input type="radio"/> suur sääst</li><li><input type="radio"/> Varieerub</li><li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li></ul>	Raviks kasutatavad ravimid ja preparaadid on Eestis kasutusel.	

## Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Väga madal</li><li><input type="radio"/> madal</li><li><input type="radio"/> keskmine</li><li><input type="radio"/> väga</li><li><input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad</li></ul>	n/a	

## Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> soosib võrdlust</li><li><input type="radio"/> pigem soosib võrdlust</li><li><input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust</li><li><input type="radio"/> pigem soosib sekkumist</li><li><input type="radio"/> soosib sekkumist</li><li><input type="radio"/> Varieerub</li><li><input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad</li></ul>	n/a	

## Võrdsed võimalused

Kui võrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

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

<input type="radio"/> vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust <input checked="" type="radio"/> tõenäoliselt suurendab võrdsust <input type="radio"/> suurendab võrdsust <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	Sekkumise soovitamise ei peaks jätma hüübimishäiretega patsiente, kes vajavad operatiivset ravi, ebavõrdsesse olukorda. Hüübimishäiretega patsiendid, kes lähevad plaanilisele operatsioonile on eelnevalt põhjalikult uuritud.	
--	---	--

### Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	Tõenäoliselt on sekkumine vastuvõetav kõigile osapooltele.	

### Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	Tõenäoliselt on sekkumine teostatav.	

## OTSUSTE KOKKUVÕTE

PROBLEEM	OTSUS						
	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	<b>Väga madal</b>	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	<b>oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub</b>	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	<b>pigem soosib sekkumist</b>	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	<b>mittearvestatav kulu ja sääst</b>	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			<b>kaasatud uuringud puuduvad</b>

KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	<b>kaasatud uuringud puuduvad</b>
VÕRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	<b>tõenäoliselt suurendab võrdsust</b>	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	<b>jah</b>		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	<b>jah</b>		Varieerub	Ei oska öelda

## SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise vastu <input type="radio"/>	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise poolt <input type="radio"/>	<b>Tugev soovitus teha</b> <input checked="" type="radio"/>
--	--	---	--	--

## JÄRELDUSED

### Soovitus

10. Hemostaasihäirega patsiendil kasutada preoperatiivselt veritsusriski vähendamiseks ja verejooksu korral traneksaamhapet.

*Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste*

11. Primaarse hemostaasi häirega (trombotsütopeeniaga, trombotsütopaatiaga) patsiendil kasutage preoperatiivselt veritsusriski vähendamiseks ja verejooksu korral trombotsüütide kontsentraati, desmopressiini ja von Willebrandi tõve korral spetsiifilise faktori kontsentraati.

*Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste*

12. Koagulatsioonihäirega patsiendil, kes vajab kirurgilist sekkumist ja kellel esineb hüübimisfaktori puudulikkus, kasutage veritsusriski vähendamiseks vastava faktori aktiivsuse korrigeerimist selle kontsentraadi manustamisega.

*Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste*

13. Koagulatsioonihäirega patsiendil, kellel on veritsus või erakorraline vajadus invasiivse protseduuri tegemiseks ja spetsiifilise faktori kontsentraat ei ole kättesaadav, alustage ravi värskest külmutatud plasma või tööstuslikult inaktiveeritud plasmaga või näidustuse olemasolul krüopretsipitaadiga.

*Praktiline soovitus*

17. Hüübimishäirega patsiendi puhul, kes vajab invasiivset sekkumist, konsulteerige spetsiifilise ravi osas hematoloogiga.

*Praktiline soovitus*

### Põhjendus

Tõendus pärines üheksast üksikuuringust, milles kõigis uuriti hemofiiliaga patsientide ravi veritsusriski vähendamiseks. Uuringutes käsitleti traneksaamhappe kasutamist (20), faktor VIII kasutamist (21), faktor VII kasutamist (22), faktor IX kasutamist (23 24 25), faktor X kasutamist (26), faktor VII ja faktor VWF (von Willebrand faktor) kasutamist (27) ja faktor VWF kasutamist (28) peamiselt ortopeediliste operatsioonide näitel. Vaid Huang jt poolt koostatud uuringus oli sekkumisi omavahel võrreldud (20), teistesse uuringutesse koondati kirurgilise protseduuri läbi teinud sarnase diagnoosiga patsientide andmed (27 28 23 24 25 21 22 26). Kaotatud vere mahu, kasutatud VIII faktori koguse, kasutatud erütrotsüütide suspensiooni koguse, kasutatud plasma koguse, operatsioonieelse ja -järgse hemoglobiinisisalduse võrdluse ja haiglas viibimise kestuse põhjal leiti, et traneksaamhappe preoperatiivne kasutamine vähendab hüübimishäiretega patsientidel veritsusriski (20).

Ülejäänud artiklitest selgus, et hüübimishäirega patsiendi puhul tuleb kasutada puuduliku faktori kontsentraadi manustamist perioperatiivselt nii väikse kui ka suure veritsusriskiga operatsioonide puhul, et vähendada operatsiooniaegset ja -järgset verekomponentide ja faktorite kontsentraadi kasutamist. Kõikide allikate üheks tulemusnäitajaks oli hinnang hemostaasile ning see oli faktorite kontsentraadi kasutamise järel valdavalt hea või suurepärase (27 28 23 24 25 21 22 26). Kuna artiklites ei võrreldud sekkumisi kontrollrühmaga, on kokkuvõtte tehtud uuringutes raporteeritud tulemuste ja autorite hinnangute põhjal.

Töörühm andis väga madala tõendusmaterjali põhjal kaks tugevat ja kaks praktilist soovitus. Soovitus te sõnastamisel tuginedi lisaks tõendusmaterjalile ka kliinilise kogemusele. Hüübimishäirega patsientidel (eriti kaasasündinud haiguse korral) valmistatakse operatiivseks sekkumiseks põhjalikult ning tellitakse vajalikud verekomponendid ja hüübimisfaktorid. Need patsiendid, kes vajavad erakorralist sekkumist ja kellel on koagulatsioonihäire ning spetsiifilise faktori kontsentraat ei ole kättesaadav, tuleb ravi alustada värskest külmutatud plasma või tööstuslikult inaktiveeritud plasmaga või krüopretsipitaadiga. Kuna operatsioonile minevate hüübimishäirega patsientide kohta plasma ja krüopretsipitaadi kasutamise osas ei leitud tõendusmaterjali, kuid nende kasutamist oli mainitud viidatud allikates ning need on esmaseks raviks igal pool kiiresti kättesaadavad verepreparaadid, andis töörühm praktilise soovitus. Samadel põhjustel anti praktiline soovitus ka primaarse hemostaasi häirega (trombotsütopeeniaga, trombotsütopaatiaga) patsientidel trombotsüütide kontsentraadi, desmopressiini ja von Willebrandi tõve korral spetsiifilise faktori kontsentraadi kasutamise kohta. Trombotsüütide kontsentraadi ja fibrinogeeni kontsentraadi profülaktilise kasutamise kohta andis töörühm soovitus 14, 15, 16 ning nende tõendusmaterjal pärineb teise kliinilise küsimuse allikatest.

Traneksaamhappe kasutamise kohta otsustas töörühm anda madala tõendusmaterjali põhjal tugeva soovitus, kuna see on oluline komponent patsiendi preoperatiivses käsitluses, lisaks on see haiglates kättesaadav ja teostatav. Kaasasündinud koagulatsioonihäirega patsientidel vastava hüübimisfaktori aktiivsuse korrigeerimise kohta andis töörühm samuti väga madala tõendusmaterjali põhjal tugeva soovitus. Tõendusmaterjali kvaliteet sõltus uuritavate arvust ning uuringu ülesehitusest, kuid kuna kaasasündinud koagulatsioonihäirega patsientide arv on üldpopulatsiooni mõistes väike ning operatiivse sekkumise korral uuringute korraldamine on eetiistel kaalutlustel piiratud, tõstis töörühm soovitus tugevust.

Töörühm pidas vajalikuks sõnastada praktiline soovitus hemostaasihäirega patsiendi ravikorralduse osas. Suure veritsusriskiga ja/või suure veritsusriskiga operatsioonile minevate püsiva hemostaasihäirega patsientide ravi osas tuleb multidistsiplinaarsesse meeskonda kaasata ka hematoloog. Vajadusel konsulteerida teises haiglas töötava spetsialistiga.



**Kaalutlused alamrühmade osas**

**Rakenduskaalutlused**

**Jälgimine ja hindamine**

**Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus**

## VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Curtin J, Santagostino E, Karim FA, Li Y, Seifert W, Négrier C. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rIX-FP. *Thromb Res*; 2020.
2. Escobar MA, Tehranchi R, Karim FA, Caliskan U, Chowdary P, Colberg T, Giangrande P, Giermasz A, Mancuso ME, Serban M, Tsay W, Mahlangu JN. Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. *Haemophilia*; 2017.
3. Windyga J, Timofeeva M, Stasyshyn O, Mamonov V, Lamas Castellanos JL, Lissitchkov T, Chojnowski K, Chapman M, Pavlova BG, Tangada S. Phase 3 Clinical Trial: Perioperative Use of Nonacog Gamma, a Recombinant Factor IX, in Previously Treated Patients With Moderate/Severe Hemophilia B. *Hemophilia B. Clin Appl Thromb Hemost.*; 2020.
4. Escobar MA, Auerswald G, Austin S, Huang JN, Norton M, Millar CM. Experience of a new high-purity factor X concentrate in subjects with hereditary factor X deficiency undergoing surgery. *Haemophilia*. 2016 Sep, 22(5):713-20. doi: 10.1111/hae.12954. Epub, 2016, May, 24. PMID: . Experience of a new high-purity factor X concentrate in subjects with hereditary factor X deficiency undergoing surgery. *Haemophilia*; 2016.
5. Santagostino E, Lalezari S, Reding MT, Ducore J, Ng HJ, Poulsen LH, Michaels LA, Linardi CCG. Safety and efficacy of BAY 94-9027, an extended-half-life factor VIII, during surgery in patients with severe hemophilia A: Results of the PROTECT VIII clinical trial. *Thromb Res*; 2019.
6. Szczepanik A, Wiszniewski A, Oses-Szczepanik A, Dąbrowski W, Pielaciński K, Misiak A. Surgery in patients with congenital factor VII deficiency - a single center study. *Pol Przegl Chir*; 2018.
7. Huang ZY, Huang Q, Zeng HJ, Ma J, Shen B, Zhou ZK, Pei FX. Tranexamic acid may benefit patients undergoing total hip/knee arthroplasty because of haemophilia. *BMC Musculoskelet Disord*; 2019.
8. Rugeri L, d'Oiron R, Harroche A, Proulle V, Mourey G, De Raucourt E, Desprez D, Baikian NI, Petesch BP, Borel-Derlon A, Combe S, Frotsher B, Hassoun A, Catovic H, Bracquart D, Trossaert M. Effectiveness and safety of hFVIII/VWF concentrate (Voncento®) in patients with inherited von Willebrand disease requiring surgical procedures: the OPALE multicentre observational study. *Blood Transfus*; 2021.
9. Desprez D, Drillaud N, Flaujac C, Volot F, Pan-Petes B, Beurrier P, Cussac V, Feugeas O, Paillet Y, Callegarin A, Trossaert M, de Raucourt E. Efficacy and safety of a recombinant Von Willebrand Factor treatment in patients with inherited Von Willebrand Disease requiring surgical procedures. *Haemophilia*; 2021.