KÜSIMUS

Kas kasutada kaltsiumit või rekombinantset VIIa faktorit, protrombiini kompleksi faktorite kontsentraati, desmopressiini või nende kombinatsiooni parema ravitulemuse saamiseks kõigil ägeda verejooksuga patsientidel?	
SIHTRÜHM:	parema ravitulemuse saamiseks kõigil ägeda verejooksuga patsientidel
SEKKUMINE:	kaltsiumit
VÕRDLUS:	rekombinantset VIIa faktorit, protrombiini kompleksi faktorite kontsentraati, desmopressiini või nende kombinatsiooni
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Suremuskordaja (rekombinantne VIIa faktor vs platseebo); Intensiivravi osakonnas viibimise kestus päevades (rekombinantne faktor VIIa vs platseebo); Verekaotus ml (rekombinantne faktor VIIa vs platseebo); Värskelt külmutatud plasma ülekande vajadus, ühikutes (faktor VIIa vs standardne ravi); RBC ülekande vajadus ühikutes (rekombinantne faktor VIIa vs standardravi); Trombembooliliste tüsistuste esinemine (rekombinantne faktor VIIa vs platseebo); Suremuskordaja (rekombinantne faktor VIIa vs platseebo); RBC ülekande vajadus ml (rekombinantne faktor VIIa vs platseebo); Trombembooliliste tüsistuste esinemine (rekombinantne faktor VIIa vs platseebo); Suremus (desmopressiin vs platseebo), perioperatiivne verejooks; RBC ülekande maht (desmopressiin vs platseebo), perioperatiivne verejooks; Perioperatiivne verekaotus ml (desmopressiin vs platseebo); Kõik trombootilised tüsistused (desmopressiin vs platseebo); Suremus (PCC vs mitte PCC); Verekaotus kardiokirurgilisel lõikusel ml (PCC vs mitte PCC); Trombembooliliste tüsistuste esinemine (PCC vs mitte PCC); Suremus, risk (PCC vs FFP), varfariini toime ümberpööramine; RBC ülekande maht ml (PCC vs FFP), varfariini toime ümberpööramine; Tüsistuste esinemine (MI, hingamispuudulikkus, intrakraniaalne verejooks jne)-- PCC vs FFP, varfariini toime ümberpööramine; Haiglarabil viibimise kestus (PCC vs FFP), varfariini toime ümberpööramine; Intensiivravil viibimise kestus (PCC vs FFP), varfariini toime ümberpööramine; Suremus (Kaltsiumi manustamine esimese 3 tunni jooksul hospitaliseerimisest); Suremus, protsent (MTP+ kaltsium vs kaltsium ilma MTP-ta); Suremus, protsent (kaltsium vs mitte kaltsium); Haiglaravil viibimise kestus päevades (kaltsiumi saanud vs kaltsiumi mitte saanud); Uus tulemusnäitaja;
KONTEKST:	Kas kõigil ägeda verejooksuga patsientidel tuleks parema ravitulemuse saamiseks kasutada kaltsiumit, rekombinantset VIIa faktorit, protrombiini kompleksi faktorite kontsentraati, desmopressiini või nende kombinatsiooni?
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Kliiniline küsimus esitati töörühma poolt, et saada teada, milline ravivalik on ägeda verejooksu puhul parim.	6. Kas kõigil ägeda verejooksuga patsientidel tuleks parema ravitulemuse saamiseks kasutada kaltsiumit, rekombinantset VIIa faktorit,protrombiini kompleksi faktorite kontsentraati, desmopressiini või nende kombinatsiooni? Ühtset soovitust kõigi patsientide kohta anda ei saa--- olenevalt kliinilisest olukorrast

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Tühine ○ Väike ○ keskmine ● Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Eesti koostatava ravijuhendi „Transfusioonravi juhend (I osa*). Äge verejooks ja massiivne transfusioon; patsiendi operatsioonile eelnev ambulatoorne ja perioperatiivne käsitlus.“ 6. kliinilisele küsimusele : Kas kõigil ägeda verejooksuga patsientidel tuleks parema ravitulemuse saamiseks kasutada kaltsiumit, rekombinantset VIIa faktorit,protrombiini kompleksi faktorite kontsentraati, desmopressiini või nende kombinatsiooni? " vastuse saamiseks uuriti kahte ülemaailmselt tunnustatud ravijuhendit:· National Institute for Health and Care Excellence (NICE) poolt koostatud "Blood transfusion" (2015)· The National Blood Authority (NBA) poolt koostatud "Patient Blood Management (PBM) Guidelines" (2011) NICE'i ravijuhendis on küsimuses esitatud sekkumistest käsitletud protrombiini kompleksi kontsentraati ning desmopressiini. **PCC kohta on antud järgnev soovitus:**	kaltsiumglükonaat: https://www.ravimiregister.ee/Data/Ravimiinfo/Ravimiinfo_21537.pdf kaltsiumkloriid: https://www.ravimiregister.ee/Data/Ravimiinfo/Ravimiinfo_29745.pdf Protrombiini kompleksi kontsentraat on viiruslikult inaktiveeritud

Offer immediate prothrombin complex concentrate transfusions for the emergency reversal of warfarin anticoagulation in patients with either:
•severe bleeding or
•head injury with suspected intracerebral haemorrhage.
Desmopressiini kohta ei ole eraldi soovitust antud, kasutatud tõendusmaterjalina on viidatud Cochrane'i ülevaadet (Desborough et al).
VIIa faktorit ei ole käsitletud.
Kaltsiumi ei ole käsitletud.

Austraalia ravijuhendis (2011) on küsimuses esitatud sekkumistest käsitletud rekombinantset faktor VIIa.

Rekombinantse VIIa faktori kohta on antud soovitused ainult massiivse transfusiooni kontekstis:
Recommendation R2:The routine use of rFVIIa in trauma patients with critical bleeding requiring massive transfusion is not recommended because of its lack of effect on mortality (Grade B) and variable effect on morbidity (Grade C).
PP8: An MTP should include advice on the administration of rFVIIa when conventional measures – including surgical haemostasis and component therapy – have failed to control critical bleeding.
PP9: When rFVIIa is administered to patients with critical bleeding requiring massive transfusion, an initial dose of 90 µg/kg is reasonable.
Protrombiini kompleksi kohta ei ole soovitust antud (moodul 1 ja 4)
Kaltsiumi ei ole käsitletud.
Desmopressiini ei ole käsitletud.

Kaltsiumi kohta kirjutatakse "The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition" artiklis järgnevalt:

- We recommend that ionised calcium levels be monitored and maintained within the normal range during massive transfusion. (Grade 1C)
- We suggest the administration of calcium chloride to correct hypocalcaemia. (Grade 2C)

Põhjenduses:
However, no data are available to demonstrate that the prevention of ionised hypocalcaemia reduces mortality among patients with critical bleeding who require massive transfusion.
To correct hypocalcaemia, calcium chloride is preferred to calcium gluconate, as 10% calcium chloride contains 270 mg of elemental calcium per 10 mL, whereas 10% calcium gluconate contains 90 mg of elemental calcium per 10 mL [703]. Calcium chloride may also be preferable to calcium gluconate in the presence of abnormal liver function, because decreased citrate metabolism results in slower release of ionised calcium.

Kuna Austraalia juhendis oli käsitletud faktorit VIIa (küll ainult massiivse transfusiooni kontekstis), võeti otsingustrateegias aluseks Austraalia juhendi otsingustrateegia. Ravijuhendi töörühmal paluti täpsustatud küsimuses esitatud sekkumiste omavahelise võrdluse mõistlikkust, mille tulemusena esitati otsingustrateegia nii, et kõiki sekkumisi võrreldi platseeboga ning prothrombiini kompleksi kontsentraati võrreldi värskelt külmutatud plasmaga.
Otsinguperioodiks täpsustati 01.01.2011 -09.11.2021. Kasutades filtreid, sirvides pealkirju ja abstrakte jäi sõelale 33 allikat, millest täistekstide läbilugemisel jäeti välja 28 uuringut, kaasati viis süstemaatilist ülevaadet+metaanalüüsi: (1)(3)(4), (5)(2).

Kaasatud allikatest saadi info suremuse, kasutatud verekomponentide mahu, verekaotuse, haiglas ning intensiivravi osakonnas viibimise kestuse ning tüsistuste esinemise kohta.
Otsinguga ei ilmnenud uuringuid, kus tulemusnäitajateks olid kulutõhusus ning erakorralise ravi vajadus (haiglas).

Kõikidest kaasatud allikatest selgusid seosed või seoste puudumine kahe uurimisrühma (sekkumine vs platseebo või PCC vs FFP) vahel järgmiste tulemusnäitajate põhjal:

SUREMUS:
-(1) rekombinantne VIIa faktor vs platseebo. Võrdlusgruppide vahel suremuskordaja statistiliselt ei erinenud: RR 1.12 (95% CI: 0.53-2.37, p= 0.760).
-(3) rekombinantne faktor VIIa vs platseebo. Võrdlusgruppide vahel suremuskordaja statistiliselt ei erinenud: OR 0.91 (95% CI 0.78-1.06)
-(4) desmopressiin vs platseebo, perioperatiivse verejooksu uuring. Võrdlusgruppide vahel suremus statistiliselt ei erinenud: OR 1.09 (95% CI: 0.51-2.34)
-(2) PCC vs mitte PCC. Protrombiini saanud grupis oli suurem tõenäosus surra võrreldes mitte PCC saanud grupiga: OR 4.28 (95% CI: 0.46-40.07).
-(5) PCC vs FFP, varfariini toime ümberpööramine. Võrdlusgruppide vahel suremuses statistilist erinevust ei

ravim, mis sisaldab kontsentreeritult vitamiin K-st sõltuvaid koagulatsiooni faktoreid (II, VII, IX ja X hüübimisfaktorit). Inimese protrombiinkompleksi manustamine suurendab K-vitamiinist sõltuvate hüübimisfaktorite sisaldust veres ning võib ajutiselt korrigeerida hüübimishäire patsientidel, kellel on ühe või rohkema faktori vaegus.
VII hüübimisfaktor on aktiivse seriini proteaasi faktori VIIa proensüüm, mille kaudu saab alguse hüübimise nn väline rada. Koefaktor-faktor VIIa kompleks aktiveerib X ja IX hüübimisfaktori, mistõttu moodustuvad faktorid IXa ja Xa. Hüübimiskaskaadi järgneva aktiveerumise käigus aktiveerub protrombiin (II hüübimisfaktor) ja muutub trombiiniks. Trombiini mõjul muutub fibrinogeen fibriiniks, mille tulemusel tekib verehüüve. Samuti on trombiini tekkimine eluliselt tähtis trombotsüütide funktsioonile kui osale esmasest hemostaasist.
Isoleeritud VII hüübimisfaktori tõsine vaegus viib trombiini vähenenud moodustumisele ning põhjustab soodumust veritsuse tekkeks seoses fibriini moodustumise ja esmase hemostaasi häirumisega. Isoleeritud IX hüübimisfaktori vaeguse näol on tegemist ühega klassikalistest hemofiiliatest (hemofiilia B). Isoleeritud II hüübimisfaktori või X hüübimisfaktori vaegus on väga harv, kuid tõsistel juhtudel põhjustavad verejooksu sarnaselt klassikalisele hemofiiliale.
(https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1230174.pdf)
Desmopressiin on struktuurselt sarnane naturaalse hüpofüüsi hormooniga arginiinvasopressiiniga. Erinevus seisneb tsüsteiini desaminatsioonis ja L-arginiini asendamises D-arginiiniga. Selle tulemusel püsib kliinilises annuses toime märkimisväärselt kauem ja puudub täielikult vasokonstriktoorne toime. Suures koguses (0,3 mikrogrammi/kg) veeni manustatuna põhjustab desmopressiin vereplasmas 2…4-kordse VIII faktori koagulatiivse aktiivsuse suurenemist (VIII:C). Ühtlasi suureneb ka von Willebrandi faktori antigeeni (vWF:Ag) sisaldus plasmas, kuid väiksemal määral. Samal ajal vabaneb ka plasminogeeni aktivaator (t-PA).
Desmopressiini manustamise järgselt on täheldatud ka veritsusaja lühenemist või normaliseerumist ureemiaga, maksatsirroosiga, kaasasündinud või ravimitest tingitud trombotsüütide düsfunktsiooniga või ebaselge etioloogiaga veritsusaja pikenemisega patsientidel.
(https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1064405.pdf)
Aktiveeritud rekombinantne VII hüübimisfaktor (rVIIa), seondudes koefaktorile, muundab faktori IX aktiveeritud faktoriks IXa ning faktori X aktiveeritud faktoriks Xa, mis omakorda soodustab väikeste protrombiinikoguste esialgset konverteerumist trombiiniks. Trombiin viib trombotsüütide ning faktorite V ja VIII aktiveerumiseni vigastuskohas ning soodustab fibrinogeenist fibriini teket, mille tulemusena moodustub hemostaatiline tromb. Faktori VIIa farmakodünaamiline toime on seotud faktori Xa, trombiini ja fibriini lokaalse moodustumise kiirendamisega.
(https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006020910987/anx_10987_et.pdf)

olnud. srisk RR 0.93, 95% CI 0.37 to 2.33

KASUTATUD VEREKOMPONENTIDE MAHT:
-(1) faktor VIIa vs standardne ravi

- FFP ülekande maht. Kontrollgrupis oli FFP ülekande maht 0 (0-4) ühikut ning faktor VIIa grupis 0 (0-3) ühikut, statistilist erinevust ei esinenud (p>0.05).
- RBC ülekande maht: Kontrollgrupis oli RBC ülekande maht 2 (0-4) ühikut ning faktor VIIa grupis 2 (0-3) ühikut, statistilist erinevust gruppide vahel ei esinenud (p>0.05).

-(3) rekombinantne faktor VIIa vs platseebo: faktor VIIa ning platseebo vahel ei olnud statistilist erinevust RBC ülekande mahus: MD -88.60 (95% CI: -263.88-86.68).
-(4) desmopressiin vs platseebo, perioperatiivse verejooksu uuring. Erinevate lõikuste puhul RBC ülekande maht ei erinenud gruppide vahel.
-(5) FFP vs PCC. Gruppide vahel ei esinenud erinevust RBC ülekande mahus: keskmine erinevus (mean difference, MD): -1.85, 95% CI -85.89-82.20; I2 = 13%;

TÜSISTUSTE ESINEMINE:
-(1) faktor VIIa vs platseebo: Trombemboolilistes tüsistuses ei esinenud gruppide vahel statistilisi erinevusi: RR 1.14 (95% CI: 0.05, 26.25, p= 0.937).
-(3) rekombinantne faktor VIIa vs platseebo. Gruppide vahel ei olnud statistilist erinevust trombemboolilistes tüsistuste esinemises: RR 1.14 (95% CI 0.89 to 1.47).
-(4) desmopressiin vs platseebo. Gruppide vahel ei olnud statistilist erinevust trombemboolilistes tüsistustes: pOR 1.36, 95% CI 0.85 -2.16; I2 = 0%)
-(2) PCC vs mitte PCC. Gruppide vahel ei olnud statistilist erinevust trombemboolilistes tüsistustes: OR 2.68 (95%CI: 0.97-7.38)
-(5) PCC vs FFP. Gruppide vahel ei olnud statistilist erinevust kõigis tüsistustes: (RR 0.92, 95% CI 0.78-1.09; I2 = 0%).

VEREKAOTUS:
-(1) faktor VIIa vs platseebo. Kõikides sekkumise gruppides (faktor VIIa erinevad doosid) oli verekaotus väiksem võrreldes platseebogrupiga.
-(4) desmopressiin vs platseebo. Verekaotus oli desmopressiini grupis statistiliselt oluliselt väiksem kardiokirurgiliste ja ortopeediliste lõikuste puhul.
-(2) PCC vs mitte PCC. PCC grupis oli verekaotus keskmiselt 52.75 ml suurem võrreldes mitte PCC grupiga (95% CI: -138.9...244.43).

INTENSIIVRAVI OSAKONNAS VIIBIMISE KESTUS:
-(1) faktor VIIa vs platseebo. Gruppide vahel ei esinenud statistilist erinevust (standardiseeritud keskväärtuste erinevus ehk SMD 0.21 (95% CI -1.09..0.67, p=0.643).
-(5) PCC vs FFP. PCC grupis (n=98) oli intensiivravil viibimise keskmine kestvus 0 tundi (IQR 0-44.7), FFP grupis oli see ka 0 tundi (IQR 0-40.0). Keskmine erinevus (MD) = 0 tundi (95% CI -0.08..0.08)

HAIGLARAVIL VIIBIMISE KESTUS:
-(5) PCC vs FFP: PCC grupis (n=98) oli haiglaravil viibimise keskmine kestvus 4,5 päeva (SD=0.55), FFP grupis oli see 4,2 päeva (SD=0.55). Keskmine erinevus (MD) = 0.30 päeva; (95% CI 0.15..0.45)

Töörühma palvel koostati lisaotsing leidmaks uuringuid kaltsiumi kasutamise kohta. Koostati 3 otsingustrateegiat, vaadeldavaks perioodiks määrati 01.01.2011-29.11.2021. Kolmest otsingustrateegiast leiti pärast pealkirjade ja abstraktide sirvimist 4 sobilikku allikat, millest üks pärast täistekstiga tutvumist jäeti kõrvale.
Tõendusmaterjal on küsimust arvestades kaudne, kuna kõikides on hinnatud hüpokaltseemia ja tekkinud tüsistuste seost, mitte seda, milline on kaltsiumi kasutamise mõju.

Epstein jt uurisid rasedate sünnitusjärgse verejooksu ja eelnevalt analüüsitud hüpokaltseemia seost (n=406, neist suure verejooksuga n=68).

Hüpokaltseemia esines 74 (17%) patsiendil (Ca2 < 1,16 mmol L1), 20 patsiendil (4,6%) oli Ca2 <1 mmol L 1.

Hüpokaltseemia oli diagnoositud 35 (74) (47,3%) naisel, kellel tekkis sünnitusjärgne verejooks; nendest naistest, kelle kaltsiumi tase veres oli normaalne tekkis verejooks 33 (362) (9,1%), P< 0,001.

Samas uuringus uuringus uuriti lisaks kaltisumile ka fibrinogeeni taseme seost sünnitusjärgse verejooksu tekkimisega. Tulemid ei ole statistiliselt olulised.
OR = 1,14 (95% CI 1,05 kuni 1,24; P = 0,002) iga 10 mg dl-1 fibrinogeeni vähenemise kohta

	OR = 1,97 (95% CI 1.25 kuni 3.1); P = 0.003) iga 0.1 mmol L1 kaltsiumi vähenemise kohta (6) Korytny jt uurisid seedetrakti ülaosa verejooksu ja hüpokaltseemia (ioniseeritud kaltsium veres) esinemise seost. (n=1345). Hüpokaltseemi esines 604 (44,9%) patsiendil (< 1,16mmol/L) Tõsine hüpokaltseemia esines 88 (6,5%) patsiendil. (< 1,0 mmol/L) Peamiseks tüsistuseks peeti verekomponendite ülekande vajadust, täiendava operatsiooni tegemist. Teiseseks peeti 2 või enama erütrotsüütide suspensiooni doosi vajadust, erakorralise operatsiooni vajadust või surma. Hüpokaltseemia uuringrühmas esines statistiliselt enam peamisi tüsistusi võrreldes kontrollrühma patsiendiga 14,4% vs 5,1%, p < 0,001. Teiseseid tüsistusi: mitut verekomponentide ülekannet, angiograafiat või operatsiooni või suremust esines samuti enam hüpokaltseemiaga patsientidel (9,9% vs. 2,3%, p < 0.001, 5,3% vs. 2,8%, p = 0,03, ja 33,3% vs. 24,7%, p < 0,001) (7) Magnotti jt uurisid trauma patsientidel (n=591) tekkivate tüsistuste ja hüpokaltseemia (ioniseeritud kaltsium) seost. 78% oli trauma tingitud kokkupõrkest, kukkumisest jne, 22% oli tegu läbiva vigastusega. Uuriti, milline oli erinevus verekomponentide ülekande arvus, kas esines vajadus massiivse transfusiooni järele ning kui palju esines suremust. Võrdlusrühmaks oli nn madala kaltsiumi taseme rühm <1(n=332) ja kõrge kaltsiumi taseme rühm >1 (259). Suremust esines rohkem madala kaltsiumi rühmas 15,5% vs 8,7% p = 0,036 Samuti teostati rohkem verekomponentide ülekandeid madala kaltsiumi rühmas 17,1% vs 7,1% p = 0,005 ning massiivset transfusiooni 8,2% vs 2,2% p 0,017. Šanss tüsistuste tekkele on madala kaltsiumi rühmas suurem OR = 2.294, (95% CI 1,053 kuni 4,996), kuid see tulemus ei ole statistiliselt oluline. (8)	

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Suur ○ keskmine ○ Väike ● Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Sekkumistega seotud negatiivsed mõjud: **SUREMUS** -(2) PCC vs mitte PCC. Protrombiini saanud grupis oli suurem tõenäosus surra võrreldes mitte PCC saanud grupiga: OR 4.28 (95% CI: 0.46-40.07).**HAIGLARAVIL VIIBIMISE KESTUS.**-(5) PCC vs FFP: PCC grupis (n=98) oli haiglaravil viibimise keskmine kestvus 4,5 päeva (SD=0.55), FFP grupis oli see 4,2 päeva (SD=0.55). Keskmine erinevus (MD) = 0.30 päeva; (95% CI 0.15..0.45) Cornelius Tõkost maha	

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED

○ Väga madal ● madal ○ keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad	Suurem osa uuringuid on sekretariaadi liikme hinnangul madala tõendatuse astmega, kuid üksikud uuringud on ka väga madala tõendatuse astmega.	

Väärtushinnangud

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ oluline ebakindlus või varieeruvus ○ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ● oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Väärtushinnangute kohta eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

Mõjude tasakaal

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ● ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Sekkumiste puhul ei näita tõendusmaterjal nende eelist.	

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ suur kulu ○ keskmine kulu ● mittearvestatav kulu ja sääst ○ keskmine sääst ○ suur sääst ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Ressursside kohta eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Väga madal ○ madal ○ keskmine ○ väga ● kaasatud uuringud puuduvad	Ressursside kohta eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ○ Varieerub ● kaasatud uuringud puuduvad	Kulutõhususe kohta uuringud otsingustrateegiaga välja ei tulnud.	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ vähendab võrdsust ○ tõenäoliselt vähendab võrdsust ● tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ○ tõenäoliselt suurendab võrdsust ○ suurendab võrdsust ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Võrdsete võimaluste kohta eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED

○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Vastuvõetavuse kohta eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda		

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

20. Varfariinravil oleval patsiendil (sõltumata INR väärtusest), kellel on eluohtlik verejooks või peatrauma intrakraniaalse verejooksu kahtlusega, kasutage protrombiini kompleksi kontsentraati.
Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste

22. Ägeda jätkuva verejooksuga patsiendil kontrollige kaltsiumi sisaldust veres ja korrigeerige hüpokaltseemia
Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

26. Ägeda verejooksuga patsiendil, kellel on jätkuv hemostaasihäire ja eelnev traneksaamhappe ja kaltsiumi manustamine ning transfusioonravi ei ole tulemust andnud, kaaluge järgmise ravivõimalusena protrombiini kompleksi faktorite kontsentraadi, desmopressiini või rekombinantse VIIa faktori kasutamist.
Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste

32. Massiivse verejooksuga patsiendil kontrollige kaltsiumi sisaldust veres ja korrigeerige hüpokaltseemia.
Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

Põhjendus

20. Varfariinravil oleval patsiendil (sõltumata INR väärtusest), kellel on eluohtlik verejooks või peatrauma intrakraniaalse verejooksu kahtlusega, kasutage protrombiini kompleksi kontsentraati.
Tõendusmaterjali varfariinravil oleva patsiendi varfariini toime neutraliseerimiseks eraldi ei otsitud, kuid kuna ühe käsitlusalas esitatud kliinilise küsimusega (6) sooviti vastust saada ägeda verejooksuga patsientidel kasutatavate ravimite mõju osas, leiti protrombiini kompleksi kontsentraadi kohta süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs (50), milles käsitleti varfariini toime neutraliseerimist ning see kanti kuuenda küsimuse tõendusmaterjali ja soovituste kokkuvõtte tabelisse. Protrombiini kompleksi kontsentraadi mõju varfariini toime neutraliseerimisele võrreldi värskelt külmutatud plasma kasutamisega. Ravimi ja verekomponendi mõju hinnati suremuse, kasutatud verekomponentide mahu, tüsistuste tekke, intensiivravi osakonnas viibimise kestuse ja haiglaravil viibimise kestuse põhjal. Ühegi tulemusnäitaja põhjal ei leitud statistiliselt olulist erinevust uuringurühmade vahel.
Töörühm arvestas soovituse sõnastamisel lisaks tõendusmaterjalile Ravimiameti registrist saadud info, Haigekassa tervishoiu teenuste loetelust saadud info ja ülemaailmsete soovitustega. Inimese protrombiini kompleksi manustamisega õnnestub pärsitud hüübivusega patsiendi hemostaas saavutada oluliselt kiiremini, kui see on võimalik värskelt külmutatud plasma või K-vitamiini manustamisega (vastavalt 10 vs > 60 min). Ägeda verejooksu korral on kõige kriitilisem verejooksu peatumise kiirus. Varfariinravil olevatel patsientidel, kellel on eluohtlik verejooks või peatrauma intrakraniaalse verejooksu kahtlusega, tuleb protrombiini kompleksi kontsentraati kasutada kohe, sõltumata INR-i väärtusest. Lisaks protrombiini kompleksi kontsentraadile manustada patsiendile K-vitamiini. Patsiente, kellele manustatakse protrombiini kompleksi kontsentraati, tuleb hoolikalt jälgida intravaskulaarse koagulatsiooni või tromboosi sümptomite suhtes. Erakorralise kirurgia või eluohtliku massiivse verejooksuga kulgeva seisundite ravis on protrombiini kompleksi kasutamine elupäästev ravivõte. Kui protrombiini kompleksi kontsentraati pole võimalik kasutada, tuleb patsiendile teha plasma ülekanne.

22. Ägeda jätkuva verejooksuga patsiendil kontrollige kaltsiumi sisaldust veres ja korrigeerige hüpokaltseemia
32. Massiivse verejooksuga patsiendil kontrollige kaltsiumi sisaldust veres ja korrigeerige hüpokaltseemia.

Tõendus pärines kolme jälgimisuuringu tulemustest (51 52 53). Tõendusmaterjal on küsimust arvestades kaudne, kuna kõikides uuringutes hinnati hüpokaltseemia ja tekkinud tüsistuste seost, mitte seda, milline on kaltsiumi kasutamise mõju. Ühes uuringus hinnati rasedate sünnitusjärgse verejooksu ja eelnevalt analüüsitud hüpokaltseemia seost ning leiti, et nendel, kellel oli diagnoositud hüpokaltseemia tekkis sünnitusjärne verejooks (51). Teises uuringus vaadeldi seedetrakti ülaosa verejooksu ja hüpokaltseemia esinemise seost. Hüpokaltseemiaks peeti kaltsiumi taseme langemist < 1,16mmol/l ning tõsise kaltseemiaga oli tegu kui kaltsiumi tase veres oli < 1,0 mmol/l. Hüpokaltseemia uuringrühmas esines statistiliselt enam tüsistusi võrreldes kontrollrühma patsiendiga (52). Kolmandas uuringus hinnati trauma patsientide hüpokaltseemia ja tüsistuste tekke seost suremuse, verekomponentide ülekannete arvu, massiivse transfusiooni vajaduse ja tüsistuste tekke võimaluse põhjal. Ühegi tulemusnäitaja põhjal ei selgunud statistiliselt olulised tulemused (53).
Töörühm andis väga madala tõendusmaterjali põhjal tugeva soovituse, kuna kaltsiumi kasutamine on massiivse verejooksuga patsientide hüpokaltseemia ravis tugevalt juurdunud ravipraktika ning selles ei ole põhjust kahelda. Kaltsiumi manustatakse patsiendile juba kiirabis, teel haiglasse. Haiglasse jõudes teostatakse patsiendile analüüsid, seejuures määratakse kaltsiumi tase veres. Kui patsiendil püsib hüpokaltseemia tuleb seda korrigeerida.

26. Ägeda verejooksuga patsiendil, kellel on jätkuv hemostaasihäire ja eelnev traneksaamhappe ja kaltsiumi manustamine ning transfusioonravi ei ole tulemust andnud, kaaluge järgmise ravivõimalusena protrombiini kompleksi faktorite kontsentraadi, desmopressiini või rekombinantse VIIa faktori kasutamist.

Tõendus pärines viiest süstemaatiliselt ülevaatest ja metaanalüüsist (54 55 56), (50 57). Kahes metaanalüüsis võrreldi rekombinantse VIIa faktori kasutamist platseeboga (54 55), ühes metaanüüsis võrreldi desmopressiini kasutamist platseeboga (56), ühes metaanalüüsis võrreldi protrombiini kompleksi kontsentraadi kasutamist selle mitte kasutamisega (57) ning ühes metaanalüüsis võrreldi protrombiini kompleksi kontsentraadi kasutamist värskelt külmutatud plasma kasutamisega varfariini toime neutraliseerimiseks (50).
Suremust hinnati viies metaanalüüsis (50 54 55 56 57), nelja uuringu põhjal ei selgunud statistiliselt olulisi erinevusi uuringurühmade vahel, kuid metaanalüüsis, mis võrdles protrombiini kompleksi kontsentraadi kasutamist selle mitte kasutamisega (57), oli protrombiini kompleksi kontsentraati saanutel suurem tõenäosus surra sõltumata sellest, et verekaotuse maht rühmade vahel ei olnud statistiliselt erinev. Kuigi tegu on statistiliselt olulise tulemiga, on usaldusvahemik lai OR 4,28 (95% CI: 0,46 kuni 40,07) ning tegu on väga madala kvaliteediga uuringuga. Kasutatud verekomponentide mahtu hinnati neljas metaanalüüsis (54 55 50 56), kuid tulemuste põhjal ei ole võimalik ühtegi raviviisi teisele eelistada. Tüsistuste esinemist hinnati viies metaanalüüsis (50 54 55 56 57), kuid ka selle tulemusnäitaja põhjal ei ole võimalik ühtegi raviviisi teisele eelistada. Verekaotuse mahtu hinnati kolmes metaanalüüsis (54 56 57). Nendel patsientidel, kellel kasutati VIIa faktori manustamist, oli verekaotus võrreldes platseeborühmaga väiksem (54), nendel patsientidel, kellele teostati kardiokirurgiline või ortopeediline lõikus ning kelle ravis kasutati desmopressiini, oli verekaotus võrreldes platseeboga statistiliselt oluliselt väiksem (56), protrombiini kompleksi kontsentraadi ja selle mittesaanute verekaotuse maht ei olnud statistiliselt olulise erinevusega (57). Intensiivravi osakonnas ja haiglas üldiselt viibimise kestuse osas ei selgunud statistiliselt olulisi erinevusi uuringurühmade vahel (50 54).
Tõendusmaterjali kvaliteet hinnati kokkuvõtvalt väga madalaks.
Töörühm andis tõendusmaterjali ja kliinilise kogemuse põhjal nõrga soovituse. Nende patsientide ravis, kellel püsib hüübimishäire, tuleks järgmise raviviisina kasutada kas protrombiini kompleksi kontsentraati, desmopressiini või rekombinantset VIIa faktorit. See, millise ravivõimalusega jätkatakse, sõltub patsiendi seisundist, võetud analüüside tulemustest, arsti põhjendatud otsusest ja ravimi või verekomponendi kättesaadavusest.

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Chang Z, Chu X,Liu Y,Liu D,Feng Z. Use of recombinant activated factor VII for the treatment of perioperative bleeding in noncardiac surgery patients without hemophilia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Crit Care; 2021.
2. van den Brink DP, Wirtz MR,Neto AS,Schöchl H,Viersen V,Binnekade J,Juffermans NP. Effectiveness of prothrombin complex concentrate for the treatment of bleeding: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost; 2020.
3. Simpson E, Lin Y,Stanworth S,Birchall J,Doree C,Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia.. Cochrane Database Syst Rev; 2012.
4. Desborough MJ, Oakland K,Brierley C,Bennett S,Doree C,Trivella M,Hopewell S,Stanworth SJ,Estcourt LJ. Desmopressin use for minimising perioperative blood transfusion.. Cochrane Database Syst Rev; 2017.
5. Johansen M, Wikkelsø A,Lunde J,Wetterslev J,Afshari A.. Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients. Cochrane Database Syst Rev; 2015.
6. Epstein D, Solomon N,Korytny A,Marcusohn E,Freund Y,Avrahami R,Neuberger A,Raz A,Miller A.. Association between ionised calcium and severity of postpartum haemorrhage: a retrospective cohort study. Br J Anaesth; 2021.
7. Korytny A, Klein A,Marcusohn E,Freund Y,Neuberger A,Raz A,Miller A,Epstein D.. Hypocalcemia is associated with adverse clinical course in patients with upper gastrointestinal bleeding.. Intern Emerg Med; 2021.
8. Magnotti LJ, Bradburn EH,Webb DL,Berry SD,Fischer PE,Zarzaur BL,Schroeppel TJ,Fabian TC,Croce MA.. Admission ionized calcium levels predict the need for multiple transfusions: a prospective study of 591 critically ill trauma patients. J Trauma; 2011.