

Autor(id): Liisa Saare
Küsimus: Kaltsiumit võrreldes rekombinantset VIIa faktorit, protrombiini kompleksi faktorite kontsentrati, desmopressiini või nende kombinatsiooni parema ravitulemuse saamiseks kõigil ägeda verejooksuga patsientidel
Kontekst: Kas kõigil ägeda verejooksuga patsientidel tuleks parema ravitulemuse saamiseks kasutada kaltsiumit, rekombinantset VIIa faktorit, protrombiini kompleksi faktorite kontsentrati, desmopressiini või nende kombinatsiooni?
Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kaltsiumit	rekombinantset VIIa faktorit, protrombiini kompleksi faktorite kontsentrati, desmopressiini või nende kombinatsiooni	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Suremuskordaja (rekombinantne VIIa faktor vs platseebo)

2 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^b	puudub	Süsteemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis hinnati kokku 11 uuringut , milles 8 uuringus kasutati rekombinantset faktor VIIa profülaktilisel (verejooksu ennetaval) eesmärgil ning 3 uuringus (Imberti et al, Sachs et al, Lavigne-Lissalde et al) kasutati faktor VIIa verejooksu ravi eesmärgil. Võrdluseks oli faktor VIIa vs platseebo. TõKos on toodud verejooksu ravi hinnanud kaks uuringut (<i>Imberti et al</i> uuringus olid patsiendid spontaanse supratentoriaalse intrakraniaalse verejooksuga, <i>Sachs et al</i> uuringus oli tegemist lülisamba fusiooni operatsiooniga). Võrdlusgruppide vahel (faktor VIIa vs platseebo) suremuskordaja statistiliselt ei erine nd: RR 1.12 (95% CI: 0.53-2.37, p= 0.760).			 Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	--	--	------------

Intensiivravi osakonnas viibimise kestus päevades (rekombinantne faktor VIIa vs platseebo)

1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^c	väike	väike	suur ^d	puudub	Subgrupi analüüsi kaasati üks uuring. <i>Imberti et al</i> uuringus olid patsiendid spontaanse supratentoriaalse intrakraniaalse verejooksuga, mille raviks kasutati osal patsientidel factor VIIa ja teisel osas platseebot. Gruppide vahel ei esinenud statistilist erinevust (standardiseeritud keskväertuste erinevus ehk SMD 0.21 (95% CI -1.09..0.67, p=0.643).			 Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	--	--	------------

Verekaotus ml (rekombinantne faktor VIIa vs platseebo)

1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^c	väike	väike	suur ^e	puudub	Subgrupi analüüsi kaasati üks uuring. <i>Sachs et al</i> uuringus olid patsiendid lülisamba fusiooni operatsioonil tekkinud ägeda verejooksuga. Kolm järjestikkust kohorti 16 patsiendist randomiseeriti kahte gruppi: 3 doosi faktor VIIa (n=12) ning platseebo (n=4) . Sekkumise grupis olid erinevad faktor VIIa doosid: esimesel kohordil 3x30 µg/kg, teisel kohordil 3 × 60 µg/kg ja kolmandal 3 × 120 µg/kg. Platseebo grupis oli verekaotus 2270±2659 ml, esimeses sekkumise kohordis 3x30 µg/kg doosiga 1909±1567 ml (p= 0.001), teises sekkumise kohordis 3 × 60 µg/kg doosiga 1262±541 ml (p<0.001) ning kolmandas sekkumise grupis 1868±1747 (p<0.001). Kõikides sekkumise gruppides oli verekaotus väiksem võrreldes platseebogrupidga.			 Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	--	--	------------

Värskeilt külmutatud plasma ülekande vajadus, ühikutes (faktor VIIa vs standardne ravi)

1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^f	väike	väike	suur ^g	puudub	Subgrupi analüüsi kaasati üks uuring (<i>Lavigne-Lissalde et al</i>). Uuriti sünnitusjärgse verejooksuga patsiente kes randomiseeriti kahte gruppi: rekombinantset faktor VIIa (n=42) saanud ning standardset ravi saanud gruppi (n=42), viimane ei olnud platseebo võrdlus. Hinnati FFP ülekande vajadust. Kontrollgrupis oli see 0 (0-4) ühikut ning faktor VIIa grupis 0 (0-3) ühikut, statistilist erinevust ei esinenud (p>0.05).			 Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	--	--	------------

RBC ülekande vajadus ühikutes (rekombinantne faktor VIIa vs standardravi)

1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^f	väike	väike	suur ^g	puudub	Subgrupi analüüsi kaasati üks uuring (<i>Lavigne-Lissalde et al</i>). Uuriti sünnitusjärgse verejooksuga patsiente , kes randomiseeriti kahte gruppi: rekombinantset faktor VIIa (n=42) saanud ning standardset ravi saanud gruppi (n=42), viimane ei olnud platseebo võrdlus. Hinnati RBC ülekande vajadust. Kontrollgrupis oli see 2 (0-4) ühikut ning faktor VIIa grupis 2 (0-3) ühikut, statistilist erinevust gruppide vahel ei esinenud (p>0.05).			 Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	--	--	------------

Trombembooliliste tüsistuste esinemine (rekombinantne faktor VIIa vs platseebo)

1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^c	väike	väike	suur ^e	puudub	Subgrupi analüüsi kaasati 1 uuring . <i>Sachs et al</i> uuringus olid patsiendid lülisamba fusiooni operatsioonil tekkinud ägeda verejooksuga. Patsiendid randomiseeriti kahte gruppi: 3 doosi faktor VIIa (n=12) ning platseebo (n=4) . Trombemboolilistes tüsistuses ei esinenud gruppide vahel statistilisi erinevusi: RR 1.14 (95% CI: 0.05, 26.25, p= 0.937).			 Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	--	--	------------

Suremuskordaja (rekombinantne faktor VIIa vs platseebo)

13 ²	randomiseeritud uuringud	suur ^h	väike ⁱ	väike	suur ^d	puudub	332/1777 (18.7%)	202/1079 (18.7%)	suhteline risk (RR) 0.91 (0.78 kuni 1.06)	17 vähem / 1,000 (41 vähem kuni 11 rohkem)	 Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	--------------------	-------	-------------------	--------	------------------	------------------	---	---	--	------------

RBC ülekande vajadus ml (rekombinantne faktor VIIa vs platseebo)

5 ²	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^l	puudub	RBC ülekande vajadust hindasid viis uuringut. Kontrollgrupis vajas ülekannet n=443 patsienti, sekkumise grupis n=468 patsienti. RBC ülekande mahtu hinnati milliliitrites ning statistilist erinevust keskväärtuste erinevusena (MD). Faktor VIIa ning platseebo vahel ei olnud statistilist erinevust RBC ülekande mahus: MD -88.60 (95% CI: -263.88-86.68).	⊕⊕⊕⊖ Keskmine	KRIITLINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	--	------------------	-----------

Trombembooliliste tüsistuste esinemine (rekombinantne faktor VIIa vs platseebo)

13 ²	randomiseeritud uuringud	suur ^h	väike	väike	suur ^l	puudub	Trombembooliliste tüsistuste esinemist hindasid 13 uuringut. Võrdlusgruppideks oli rekombinantne faktor VIIa ning platseebo. Gruppide vahel ei olnud statistilist erinevust trombembooliliste tüsistuste esinemises: RR 1.14 (95% CI 0.89 to 1.47).	⊕⊕⊖⊖ Madal	KRIITLINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	---------------	-----------

Suremus (desmopressiin vs platseebo), perioperatiivne verejooks

22 ³	randomiseeritud uuringud	suur ^k	väike	suur ^l	suur ^m	puudub	14/799 (1.8%)	13/832 (1.6%)	šansside suhe (OR) 1.09 (0.51 kuni 2.34)	1 rohkem / 1,000 (8 vähem kuni 20 rohkem)	⊕⊖⊖⊖ Väga madal	
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------------------	--------	---------------	---------------	--	--	--------------------	--

RBC ülekande maht (desmopressiin vs platseebo), perioperatiivne verejooks

23 ³	randomiseeritud uuringud	suur ^k	suur ⁿ	väike	väike	puudub	Süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis hinnati patsiente, kellel tehti operatsioon (kardiokirurgiline, ortopeediline, veresoonte või maksa lõikus). Kokku uuriti 23 randomiseeritud uuringus 1454 patsiendil, kui suur oli ülekantud RBC maht. Arvestades heterogeensust ja et tulemused olid avaldatud alagruppidena, tehti ka selle tulemusnäitaja juures analüüs alagrupiti: - Täiskasvanute kardiokirurgilise lõikuse juures: ülekantud RBC maht desmopressiini grupis oli 0.52 ühikut vähem (95% CI -0.96...-0.08) võrreldes platseebogrupiga, 14 RCT-d, 957 uuritavat) - Ortopeediline lõikus: ülekantud RBC maht desmopressiini grupis oli 0.02 ühikut vähem (95% CI -0.67..0.64) võrreldes platseebogrupiga, 6 RCT-d, 303 uuritavat) - Veresoontekirurgia: ülekantud RBC maht desmopressiini grupis oli 0.06 ühikut vähem (95% CI: -0.60..0.73) võrreldes platseebogrupiga, 2 RCTs-d, 135 uuritavat) - Maksa lõikus: ülekantud RBC maht desmopressiini grupis oli 0.47 ühikut vähem (95% CI: -1.27...0.33) võrreldes platseebogrupiga, 1 RCT, 59 uuritavat)	⊕⊕⊖⊖ Madal	KRIITLINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--------	--	---------------	-----------

Perioperatiivne verekaotus ml (desmopressiin vs platseebo)

28 ³	randomiseeritud uuringud	suur ^k	suur ^o	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatust	Süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis hinnati patsiente, kellel tehti operatsioon (kardiokirurgiline, ortopeediline, veresoonte). Kokku uuriti 28 randomiseeritud uuringus 1643 patsiendil, kui suur oli perioperatiivne verekaotus. Arvestades heterogeensust ja et tulemused olid avaldatud alagruppidena, tehti ka selle tulemusnäitaja juures analüüs alagrupiti: - Kardiokirurgiline lõikus: verekaotus desmopressiini grupis oli 135.24 ml vähem võrreldes platseebogrupiga (95%CI: -210.8...-59.68), 22 RCT-d, 1358 uuritavat). - Ortopeediline lõikus: verekaotus desmopressiini grupis oli 285.76 ml vähem võrreldes platseebogrupiga (95% CI: -514.99...-56.53), 5 RCT-d, 241 uuritavat) - Veresoontekirurgia: verekaotus desmopressiini grupis oli 582 ml vähem võrreldes platseebogrupiga (95% CI: -1264.07...100.07 mL), 1 RCT, 44 uuritavat)	⊕⊖⊖⊖ Väga madal	KRIITLINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--	--	--------------------	-----------

Kõik trombootilised tüsistused (desmopressiin vs platseebo)

29 ³	randomiseeritud uuringud	suur ^k	väike	väike	suur ^m	puudub	44/978 (4.5%)	34/1006 (3.4%)	šansside suhe (OR) 1.36 (0.85 kuni 2.16)	12 rohkem / 1,000 (5 vähem kuni 36 rohkem)	⊕⊕⊖⊖ Madal	KRIITLINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---------------	----------------	--	---	---------------	-----------

Suremus (PCC vs mitte PCC)

2 ⁴	jälgimisuuritud	suur ^p	väike	väike	suur ^l	puudub	2/60 (3.3%)	0/87 (0.0%)	šansside suhe (OR) 4.28 (0.46 kuni 40.07)	0 vähem / 1,000 (0 vähem kuni 0 vähem)	⊕⊖⊖⊖ Väga madal	KRIITLINE
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	-------------	-------------	---	---	--------------------	-----------

Verekaotus kardiokirurgilisel lõikusel ml (PCC vs mitte PCC)

1 ⁷	jälgimisuuritud	väike	väike	suur ^{aa}	suur ^z	puudub	Retrospektiivne uuring ühes kõrgetasemelises traumaüksuses 12 kuu jooksul. Kokku tuvastati 638 traumameeskonna aktivatsiooni (trauma activations), millest 441 jäeti kõrvale interventsioonide puudumise tõttu. Uuringusse võeti 197 patsienti, kellest valdav osa (76,4%) olid mehed tõmbi traumaga (57,4%). Võrreldi kaltsiumi saanud gruppi (n=80) ja kaltsiumi mitte saanud gruppi (n=117). Kaltsiumi saanud grupis oli suremuse protsent suurem [n=22 (27.5%)] vs kaltsiumi mittesaanud grupiga [(n=12(10.2%), p<0.05)].	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	-----------------	-------	-------	--------------------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

Haiglaravil viibimise kestus päevades (kaltsiumi saanud vs kaltsiumi mitte saanud)

1 ⁷	jälgimisuuritud	väike	väike	suur ^{aa}	väike	puudub	Retrospektiivne uuring ühes kõrgetasemelises traumaüksuses 12 kuu jooksul. Kokku tuvastati 638 traumameeskonna aktivatsiooni (trauma activations), millest 441 jäeti kõrvale interventsioonide puudumise tõttu. Uuringusse võeti 197 patsienti, kellest valdav osa (76,4%) olid mehed tõmbi traumaga (57,4%). Võrreldi kaltsiumi saanud gruppi (n=80) ja kaltsiumi mitte saanud gruppi (n=117). Kaltsiumi saanud grupis viibisid patsiendid haiglaravil kauem [keskmine 17.3 päeva (SD 15.6), vahemik: 0-65 päeva], võrreldes kaltsiumi mittesaanud grupiga [(keskmine 9.2 päeva (SD 12.6); vahemik 0-78 päeva].	⊕○○○ Väga madal	
----------------	-----------------	-------	-------	--------------------	-------	--------	---	--------------------	--

Uus tulemusnäitaja

									mitte hinnatav		-	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------------	--	---	--

CI: usaldusintervall; OR: šansimäär; RR: riskimäär

Selgitused

- a. Randomiseerimise protsessi pole kirjeldatud kummaski uuringus.
- b. Sachsi uuringu usaldusvahemik on väga lai.
- c. Randomiseerimise protsessi pole kirjeldatud.
- d. Usaldusvahemik võrdlemisi lai.
- e. Väga väike kohort.
- f. Ei olnud pimendatud uuring.
- g. Väike valim.
- h. Randomiseerimise protsessi pole kõigis uuringutes kirjeldatud.
- i. Heterogeensus on 0%.
- j. Usaldusvahemik väga lai.
- k. Pimendamise protsessi ebapiisav raporteerimine ja mittetäielikud andmed tulemuste kohta.
- l. Lisatud ka laste uuringud.
- m. 95% CI sisaldavad nii olulist kasu kui ka kliinilist kahju.
- n. Heterogeensus suur, I2=66%
- o. Heterogeensus suur, I2=73%)
- p. Eksponeeritute kohort ei olnud representatiivne.
- q. Üks uuring on "open label", randomiseerimise protsessi kirjeldus ebapiisav, poster ja abstrakt ainult. publitseeritud. Teine uuring ei ole pimendatud, "open label", sponsor participated in selection of board members. Kolmas uuring ei ole pimendatud, outcome data incomplete, no sample size calculation.
- r. Usaldusvahemikud lähevad nii FFP kui PCC poole.
- s. Kaasatud uuringud, kus on transfusioon "pre-emptive", st verejooksu veel ei esinenud.
- t. Open label, ei ole pimendatud.
- u. Kaasatud uuringud, kus on transfusioon "pre-emptive", st verejooksu veel ei esinenud.
- v. Üks uuring on "open label", randomiseerimise protsessi kirjeldus ebapiisav, poster ja abstrakt ainult. publitseeritud. Teine uuring ei ole pimendatud, "open label", sponsor participated in selection of board members. Kolmas uuring ei ole pimendatud, outcome data incomplete, no sample size calculation.
- w. Kaasatud uuringud, kus on transfusioon "pre-emptive", st verejooksu veel ei esinenud.
- x. Ei olnud otseselt jaotatud võrdlusgruppideks, kes kaltsiumi said ja kes ei saanud.
- y. Ei olnud kaltsiumi võrdlus platseeboga, vaid MTP + kaltsium võrreldes kaltsiumiga ilma MTP-ta.
- z. Usaldusvahemikke pole antud.
- aa. Kaltsiumit ei ole võrreldud platseeboga.

Viited

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.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.
3.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.
4.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.
5.Johansen M, Wkkelso 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.Chanthima P, Yuwapattanawong K,Thamjamrassri T,Nathwani R,Stansbury LG,Vavilala MS,Arbabi S,Hess JR. Association Between Ionized Calcium Concentrations During Hemostatic Transfusion and Calcium Treatment Wth Mortality in Major Trauma. Anesth Analg; 2021.
7.Cornelius B, Ferrell E,Kilgore P,Cox R,Golden R,Cvek U,Trutschl M,Dubose A,Cornelius A. Incidence of Hypocalcemia and Role of Calcium Replacement in Major Trauma Patients Requiring Operative Intervention. AANA J; 2020.