

Reoperációs algoritmus és célvezérelt haemostasisterápia együttes, sikeres alkalmazása súlyos szívsebészeti vérzés kezelésében

Gombocz Károly dr. ■ Beledi Ágnes dr. ■ Botos Ferenc dr.
Wrana Győző dr. ■ Feiler Erzsébet dr. ■ Csécs Roland dr.
Rác Zsombor dr. ■ Rashed Aref dr.

Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Szívsebészeti Osztály, Zalaegerszeg

Bevezetés: A szívműtéteket követő súlyos vérzés és transfúzió jelentősen növeli a szövődmenyrátát és a mortalitást. A vérző beteg hatékony kezelésének feltétele a 'sebészi' és a coagulopathiás vérzés korai diagnosztikája. Rotációs thromboelastometria alkalmazása segíthet a reoperáció indikációjának felállításában, és célvezérelt haemostasisterápiával csökkentheti a vérvesztéséget, a transfúziót és a költségeket.

Célkitűzés: Korábbi betegeink vérzéses adataiból származtatott intézeti vérzéses-reoperációs protokoll kidolgozását és a módszer hatékonyságának vizsgálatát tűztük ki célul.

Módszer: Az osztályunkon korábban operált 1011 beteg (kontrollcsoport) adataiból a coagulopathiás és a 'sebészi' vérzés megkülönböztetésére statisztikai algoritmust hoztunk létre. Vérzéses-reoperációs protokollunkban az algoritmust viszkoelasztikus koagulációs teszttel és rizikóbesorolással együttesen alkalmaztuk. Egymást követő 112 operált betegünkön megvizsgáltuk a reoperációk gyakoriságát, indikációit, valamint a protokollnak a transfúziókra és a direkt költségekre kifejtett hatását, korábbi gyakorlatunkkal összehasonlítva.

Eredmények: A vérzés miatt végzett reoperáció gyakorisága nem különbözött a vizsgált és a kontrollcsoport között (6,2% vs. 5,4%; $p = 0,584$). A reoperált betegeknél a vérzés-protokollcsoportban coagulopathiás vérzés önmagában nem, míg a kontrollcsoportban 12,7%-ban fordult elő. A vérzéses-reoperációs protokoll alkalmazása mellett csökkent a vérzés ($p = 0,026$), több betegnél alkalmaztunk fibrinogént ($p < 0,001$), protrombinkomplex-koncentrátumot ($p < 0,001$), tranexámsavat ($p < 0,001$); a vörösvérsejt-transzfúziók száma 30%-kal csökkent ($1,7 \pm 2,6$ E vs. $2,3 \pm 3,3$ E; $p = 0,012$); a friss fagyasztott plazma vagy trombocytatranszfúziók esetén a különbség nem volt szignifikáns. A módszer alkalmazásával betegenként $-20\ 333$ Ft, aktivitásalapú költséggel számolva $-38\ 200$ Ft költségmegtakarítást értünk el.

Következtetés: Vérzéses-reoperációs protokollunk alkalmazásával csak 'sebészi' vérzés miatt végeztünk reoperációt, több esetben alkalmaztunk faktorkészítményt, antifibrinolitikumot, csökkent a vérvesztés, a vörösvérsejt-transzfúziók száma, és költségmegtakarítást értünk el.

Orv Hetil. 2020; 161(34): 1414–1422.

Kulcsszavak: szívsebészet, perioperatív vérzés, POC-diagnosztika, reoperáció, transfúzió, költséghatékonyság

Successful combined application of reoperation protocol with target-guided hemostatic therapy for the treatment of severe bleeding in cardiac surgical patients

Introduction: Bleeding and transfusions following cardiac surgery significantly increase the rate of complications. Early diagnosis of "surgical" and "coagulopathic" bleeding is a prerequisite for effective treatment. Thromboelastometry with targeted hemostasis therapy can help in setting up the indication for reoperation and reduction of blood loss, transfusions and costs.

Aim: We aimed to develop a local "reoperation for bleeding" protocol derived from the data of our former patients.

Method: Based on data from 1011 cardiac surgical patients (control group), we developed a statistical algorithm to distinguish between "coagulopathic" and "surgical" bleeding. We used viscoelastic coagulation test and risk stratifica-

tion. In 112 consecutive patients (study group), we examined the reoperations, and the impact of the protocol on the rates of transfusions and treatment costs.

Results: There was no difference in the rate of reoperations between the two groups (6.2% vs. 5.4%; $p = 0.584$). No coagulopathic bleeding occurred in the study group, compared to 12.7% in the control group. In the study group, we experienced reduction in bleeding ($p = 0.026$), an increased application of fibrinogen ($p < 0.001$), prothrombin complex concentrate ($p < 0.001$), and tranexamic acid ($p < 0.001$). Red blood cell transfusions decreased by 30% (1.7 ± 2.6 E vs. 2.3 ± 3.3 E; $p = 0.012$). No difference was found in the amounts of fresh frozen plasma or platelet transfusions used. Calculated cost savings were HUF -20,333 per patient.

Conclusion: Using this algorithm, reoperations were performed only in cases of surgical bleeding. The amount of bleeding, requirement for transfusions and treatment costs were reduced.

Keywords: cardiac surgery, hemorrhage, point-of-care testing, reoperation, blood transfusion, cost effectiveness

Gombocz K, Beledi Á, Botos F, Wrana Gy, Feiler E, Csécs R, Rác Zs, Rashed A. [Successful combined application of reoperation protocol with target-guided hemostatic therapy for the treatment of severe bleeding in cardiac surgical patients]. *Orv Hetil.* 2020; 161(34): 1414–1422.

(Beérkezett: 2020. április 2.; elfogadva: 2020. május 3.)

Rövidítések

ACT = (activated clotting time) aktivált alvadási idő; BMI = (body mass index) testtömegindex; CABG = (coronary artery bypass grafting) koszorúér-áthidalás; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; DOAC = (direct oral anticoagulant) direkt orális antikoaguláns; ECC = (extracorporeal circulation) extracorporalis keringés; ECCT = (extracorporeal circulation time) az extracorporalis keringés ideje; EuroSCORE = (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) a szívsebészetben használt kockázatbecslő modell; FFP = friss fagyasztott plazma; Hgb = hemoglobin; GLM = (general linear model) általános lineáris modell; INR = (international normalized ratio) nemzetközi normalizált ráta; LMWH = (low-molecular-weight heparin) kis molekulatömegű heparin; OAC = orális antikoaguláns; OR = (odds ratio) esélyhányados; PCC = (prothrombin complex concentrate) protrombinkomplex-koncentrátum; POC = (point-of-care) betegágy melletti; rFVIIa = aktivált rekombináns VII-es faktor; ROTEM = rotációs thromboelastometria; RR = (risk ratio) relatív kockázat; SD = standard deviáció; TCT = thrombocyt; TEE = transoesophagealis echocardiographia; vvt = vörösvértess; XCT = az aortalefógás ideje

A súlyos vérzés és transzfúzió a szívsebészeti betegeknek közel tízszeres mortalitási rizikóval jár [1]. A sebészi és a coagulopathiás vérzés sok esetben együttesen jelentkezik, de masszív sebészi vérzés mellett coagulopathia is gyakran kialakul. A súlyos vérzés vagy pericardialis tamponád miatt végzett reoperációk előfordulása egy nemrég publikált tanulmány szerint 6%, akut műtétnek pedig 15% volt [2]. A reoperációk kockázati tényezői az alacsony BMI, a magasabb EuroSCORE, az alacsonyabb preoperatív fibrinogénkoncentráció, a műtétet megelőző 5 napon belül a kettős thrombocytáaggregáció-gátlás, a hosszú extracorporalis keringési idő és a kombinált CABG- és billentyűimplantáció [2, 3]. Egy közel három

évtizedet magában foglaló metaanalízis alapján a vérzés miatt végzett reoperáció növeli a mortalitást (OR: 3,3), gyakoribb a stroke (OR: 1,9), a veseelégtelenség (OR: 2,4), a tartós gépi lélegeztetés (OR: 3,6) és a mechanikus keringéstámogatás alkalmazása (OR: 2,0) [2, 4].

A coagulopathia diagnosztikájában a hagyományos laborvizsgálatok nem kellően pontosak és késedelemmel járnak, viszont az ágy melletti (point-of-care, POC) viskoelasztikus koagulációs teszt, a rotációs thromboelastometria (ROTEM) alkalmazásával a haemostasis zavara már 15–20 perc alatt diagnosztizálható és célzottan kezelhető [5]. Súlyos coagulopathiás vérzésnél a ROTEM-tesztekkel célvezérelt haemostasiskezelés a faktorkészítmények alkalmazásával csökkenti a vérvesztést és a transzfúziót [6]. Annak ellenére, hogy számos vizsgálat igazolta a célvezérelt haemostasiskezelés költséghatékonyosságát [7, 8], a viskoelasztikus POC-tesztek és a faktorkészítmények széles körű alkalmazását a költség-növelő hatásaiktól való alaptalan félelem akadályozza. A 'sebészi' vérzésnél a korai reoperáció az egyetlen hatékony kezelés, amellyel a további prokoaguláns kezelés és a felesleges transzfúziók elkerülhetők. A viskoelasztikus POC-tesztek a coagulopathia kizárásával a korai reoperáció indikációjában is segíthetnek, ha a haemostasiszavart nem a Von Willebrand-faktor hiánya, thrombocytáaggregáció-gátlás vagy LMWH-, orális antikoaguláns (OAC)-, illetve direkt orális antikoaguláns (DOAC)-kezelés okozza. A reoperációk indikációjának felállításában a viskoelasztikus POC-tesztek diagnosztikus értékét a korábbi szívsebészeti tanulmányokban nem vizsgálták.

A súlyos vérzés ellátására nemzetközi és magyar ajánlások intézeti protokoll alkalmazását javasolják [9, 10]. A jelen tanulmányunkban célkitűzésünk egy komplex vérzéses-reoperációs protokoll kidolgozása és a módszer hatékonyságának vizsgálata volt a reoperációk indikációira, a transzfúziós kezelésre és a direkt költségekre.

1. táblázat | A reoperáció indikációi a kontrollcsoportban

I. Vérzés > 150 ml/óra
Labordiagnosztika: ACT, INR, TCT-szám, aPTT, TI, se. fibrinogén Kezelés: A vérárvadás azonnali, több támadásponton történő, majd célzott korrekciója: Protamin, Exacyl, fibrinogén, PCC, rFVIIa, FFP, TCT, vvt transzfúziója Transzfúziós küszöb (Hgb) CPB < 60 g/l, később < 85 g/l
Terápia ellenére további vérzés: REOPERÁCIÓ
II. Vérzés mellett romló keringési paraméterek vagy növekvő vasoconstrictorigény: ECHO-vizsgálat
Pericardialis tamponád: REOPERÁCIÓ

ACT = aktivált alvadási idő; aPTT = aktivált parciális tromboplastin-idő; CPB = cardiopulmonalis bypass; ECHO = szívultrahang-vizsgálat; FFP = friss fagyasztott plazma; Hgb = hemoglobin; INR = nemzetközi normalizált ráta; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum; rFVIIa = rekombináns aktivált VII-es faktor; TCT = thrombocyt; TI = trombin-idő; vvt = vörösvértest

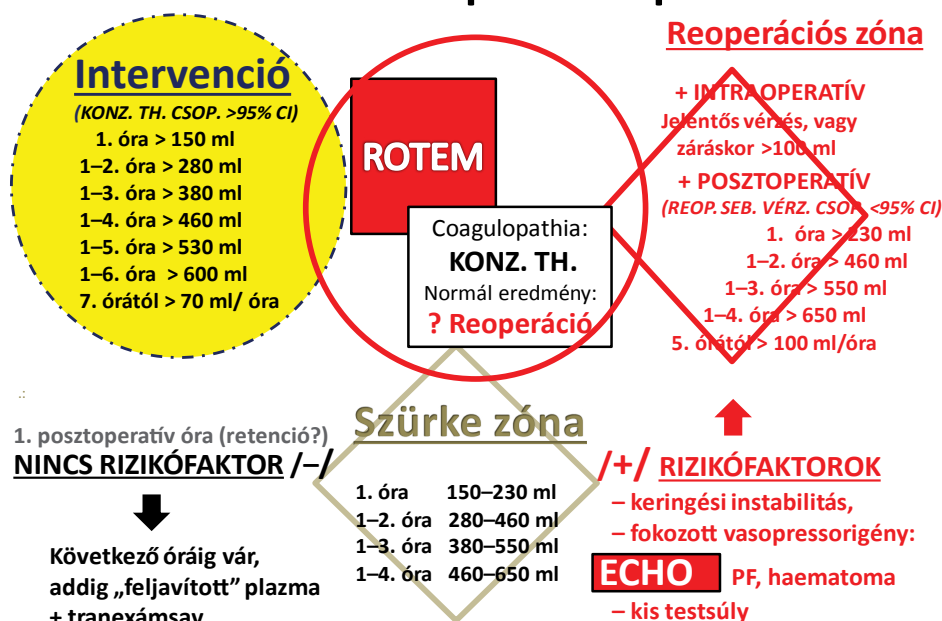
Módszer

A protokoll megtervezéséhez osztályunk 2015-ben és 2016-ban operált betegeinek adatait dolgoztuk fel. Ebben az időszakban a vérzés kezelésére már faktorkészítményeket alkalmaztunk, de viszkoeasztikus POC-diagnosztika még nem volt. A reoperáció indikációit az I. táblázatban tüntettük fel. Az intraoperatív lelet alapján definiáltuk a reoperáció indokoltságát 'sebészi' vérzés miatt, coagulopathia miatt vagy nem indikált kategóriák

szerint. A 'sebészi' vérzés csoportjában a reoperáció során egyértelmű 'sebészi' vérzésforrás igazolódott. A coagulopathias csoportban a sebész a reoperáció során csak diffúz vérzést talált. Az utólag nem indikált csoportban a reoperáció során sem vérzés, sem haematoma nem volt, a reoperációt téves ultrahang-diagnózis miatt végeztük. Az adatbázis tartalmazta a legfontosabb anamnesztikus adatokat, ezen belül a vérzést is befolyásoló thrombocyttaaggregáció-gátlást, valamint az induló hemoglobin (Hgb)-koncentrációt, a protrombint (INR, international normalized ratio), a thrombocytaszámot és az EuroSCORE-t. Az intraoperatív adatok közül szerepeltettük a műtét típusát, az extracorporalis keringés idejét (ECCT), az aortalefogás idejét (XCT), a műtét alatti legalacsonyabb hőmérsékletet, a legalacsonyabb Hgb-koncentrációt, az alkalmazott vörösvérsejt (vvt)-, thrombocyt (TCT)-, friss fagyasztott plazma (FFP-) transzfúziók számát, az alvadásra ható készítmények dózisát (tranezámsav, fibrinogén, protrombinkomplex-koncentrátum [PCC], aktivált rekombináns VII-es faktor [rFVIIa]), szövetragasztó, cell-saver felhasználását, kiszámítottuk a műtét alatti folyadékkegyenleget és vérzést. A posztoperatív adatok közül az első 6 óra órás vérzésfrakcióit, az összes posztoperatív vérzést, a vér- és faktorkészítmények dózisát, továbbá a legfontosabb szövődeményeket és a mortalitást vizsgáltuk.

A hagyományosan kezelt kontrollcsoportból (n = 1011) kiválasztottuk a „vérző betegek” csoportját, akiknél az összes posztoperatív vérzés több mint 1200 ml volt (n = 201). Ennek a csoportnak a kumulatív vérzéses

Szívsebészeti reoperációs protokoll



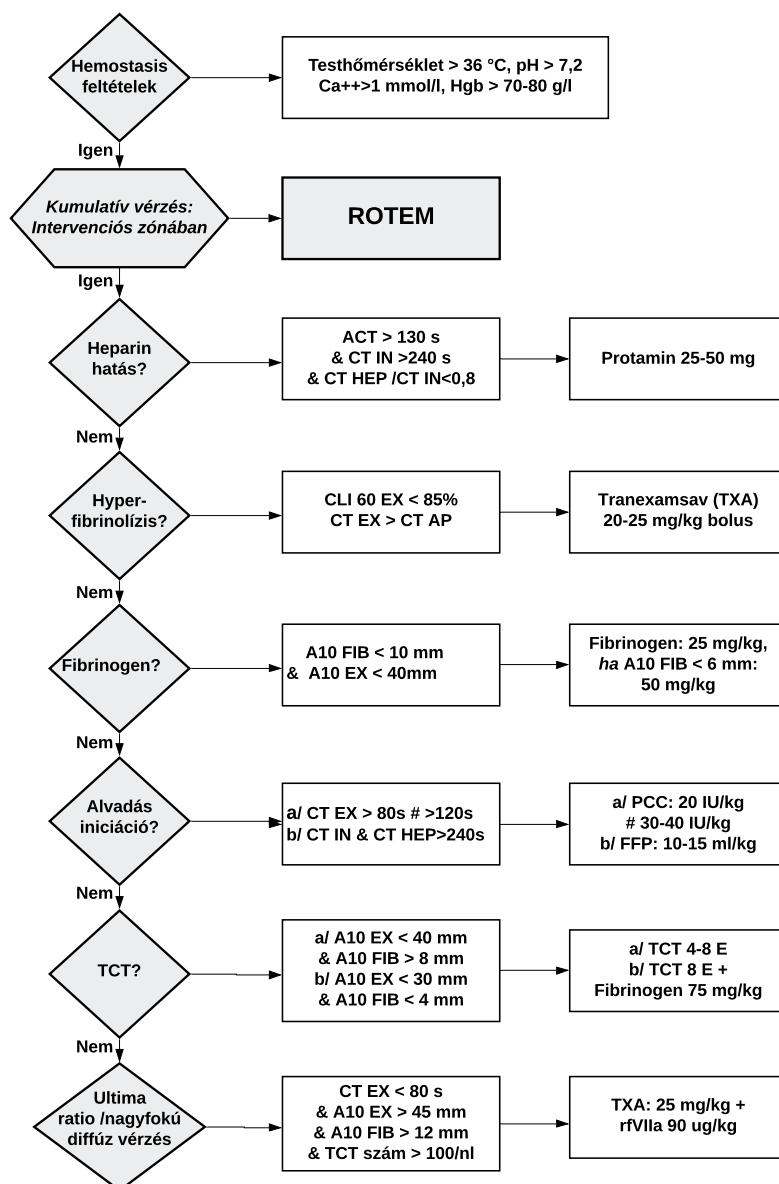
1. ábra | Vérzéses statisztikai algoritmuson alapuló reoperációs protokoll. A vérzésküszöb feletti vérzés esetén ROTEM-vizsgálatot végzünk. Amennyiben coagulopathia nem igazolódik, a vérvesztéségtől és a kockázati tényezőktől függően a beteget reoperáljuk, vagy egy órát várakozunk, és feljavított plazma-kezelést alkalmazunk a következő órás vérzésfrakció alapján történő újrasztylozással

ECHO = szívultrahang-vizsgálat; PF = pericardialis folyadékgyülem; ROTEM = rotációs thromboelastometria

adatai alapján állítottuk össze az intervenció algoritmusát. A vérzés határértékeinek meghatározásához a vérző, nem reoperált csoport kumulatív órás vérzésfrakciói 95%-os konfidenciaintervallumának (CI) felső határértékét vettük figyelembe (intervenció zóna). A reoperált betegek közül kiválasztottuk azokat, akiknél biztosan 'sebészi' vérzésforrás volt, és a vérzés szempontjából jellemző csoporttulajdonság meghatározásához a kumulatív órás vérzésfrakciók 95%-os CI-nak alsó határértékét vettük figyelembe (reoperációs zóna). A protokoll alkalmazásával, amennyiben a kumulatív vérzés egy adott órában meghaladta az intervenció zóna határértékét, viszkoelasztikus POC-tesztet végeztünk. Coagulopathia esetén célzott kezelést alkalmaztunk, és amennyiben a

haemostasis-korrektúra után a vérzés meghaladta az intervenció küszöböt, újraosztályoztuk a beteget. Amennyiben koagulációs zavar viszkoelasztikus POC-teszttel nem igazolódott, és a vérzésfrakciók elérték a reoperációs zóna határértékét, vagy a vérzés ennél kevesebb volt (szürke zóna), de a beteg a magas rizikójú csoportba tartozott, akkor reoperáció mellett döntöttünk. A vérzéses statisztikai algoritmuson alapuló reoperációs protokollunkat az 1. ábrán tüntettük fel.

Viszkoelasztikus koagulációs vizsgálatra ROTEM delta készüléket (Instrumentation Laboratory, Werfen Company, Bedford, MA, USA) alkalmaztunk. A POC-teszt diagnosztikus és terápiás algoritmusát a 2. ábrán foglaltuk össze. Az új protokoll alkalmazásával 2 hónap



2. ábra

POC-teszt vezérelte haemostasiskezelés algoritmus a vérzés-protokollcsoportban. ROTEM-tesztek: EXTEM (EX), INTEM (IN), FIBTEM (FIB), APTEM (AP), HEPTEM (HEP). ROTEM mérési eredmények: Clot Lysis Index 60 percnél (CLI 60), alvadási idő (CT), alvadékszilárdság amplitúdója 10 percnél (A10)

ACT = aktivált alvadási idő; CLI = Clot Lysis Index; CT = alvadási idő; FFP = friss fagyasztott plazma; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum; rFVIIa = rekombináns aktivált VII-es faktor; ROTEM = rotációs thromboelastometria; TCT = thrombocyt; TXA = tranexámsav

tanulási fázis után 3 hónapos vizsgálatot végeztünk, amelybe bevontuk az adott időszakban operált összes beteget (vérzés-protokollcsoport, $n = 112$). A kontroll vizsgálati csoporthoz képest a sebészi technikai és az aneszteziológiai módszerek, ezen belül az extracorporalis keringési technika és az antikoaguláns kezelés (ECC előtt Na-heparin 300 E/kg, cél ACT>400 s, protamin/heparin arány: 1:1) nem változott. A transzfúzió indikációi a két vizsgálati időszakban nem különböztek (transzfúziós küszöb ECC alatt 60 g/l, ezen kívül 85 g/l).

A költségelemzésnél a direkt vérzéskezeléssel, a labor-diagnosztikával, valamint a reoperációval kapcsolatos változókat vizsgáltuk (vvt-, FFP-, TCT-transzfúziók, faktorkészítmények, hagyományos és ROTEM-diagnosztika, humán albumin, szövetragasztók, cell-saver, reoperációk). Az aktuális költségeknél a Kórházi Gyógyszertár, a Vérellátó és a kórház Beszerzési Osztályának 2018-as bruttó árait vettük figyelembe. A költségek összehasonlításakor az egy betegre jutó költségeket kalkuláltuk.

2. táblázat | Alap-, anamnesztikus és műtéti adatok

	Vérzés-protokollcsoport (%; átlag ± SD)	Kontrollcsoport (%; átlag ± SD)	p
Nem (férfi)	70,3	65,0	0,266
Kor	66,8 ± 9,5	64,9 ± 9,9	0,056
BMI<25 kg/m ²	24,3	18,3	0,124
Bal kamrai EF	57,8 ± 10,6	57,2 ± 10,3	0,599
GFR	69,0 ± 18,1	70,9 ± 18,4	0,307
Hypertonia	83,8	81,6	0,572
Diabetes mellitus	45,0	30,2	0,004
COPD	16,2	11,7	0,164
EuroSCORE II.	3,4 ± 5,0	2,7 ± 4,2	0,086
Kombinált CABG-műtét	11,7	10,4	0,668
Aortaműtét	6,3	4,9	0,504
Aortadissectio	3,6	2,1	0,301
Infektív endocarditis	2,3	1,8	0,749
Klopidogréll	25,2	16,4	0,019
Aszpirin	40,5	34,1	0,578
Kettős TAG	18,0	12,1	0,073
Reoperáció (redo)	2,7	2,7	0,984
Akut műtét	4,5	6,1	0,491
Cc. Hgb (preoperatív)	135 ± 16,7	137 ± 16,1	0,174
Cc. TCT (preoperatív)	212 ± 68	223 ± 64	0,086
ECCT	111 ± 50	114 ± 56	0,682
XCT	80 ± 33	78 ± 37	0,726

BMI = testtömegindex; CABG = koszorúér-áthidalás; cc. Hgb = hemoglobinkoncentráció; cc. TCT = thrombocytakonzentráció; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; ECCT = az extracorporalis keringés ideje; EF = ejekciós frakció; GFR = glomerulusfiltrációs ráta; SD = standard deviáció; TAG = thrombocytáaggregáció-gátló; XCT = az aortalefógás ideje

A statisztikai eredményeket átlag ± SD, /medián és % formájában adtuk meg. Folytonos változóknál a normáloszlást Kolmogorov-Szmirnov-tesztel, a csoportok közötti varianciák homogenitását Levene-tesztel vizsgáltuk. A csoportok összehasonlításakor a folytonos változók esetében t-tesztet, illetve nonparametrikus (Mann-Whitney-féle U-) tesztet, GLM Multivariate Analysis-t, a nem folytonos változóknál pedig χ^2 -próbát alkalmaztunk. A különbséget szignifikánsnak tekintettük $p < 0,05$ esetében. A statisztikai elemzéshez IBM SPSS Statistics Version 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programcsomagot alkalmaztunk.

Eredmények

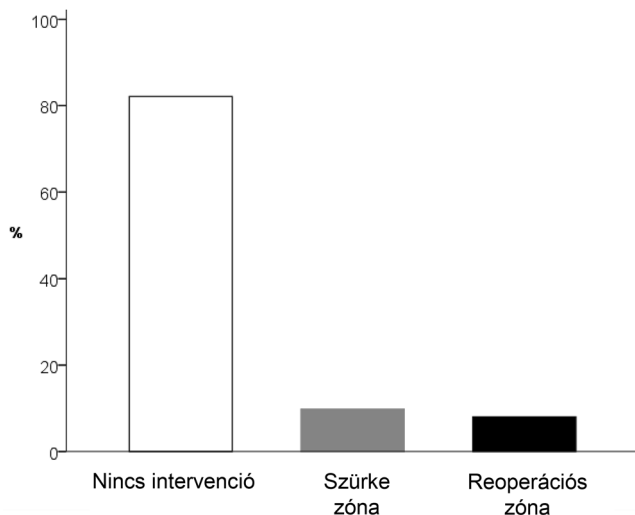
A két vizsgálati csoport alap-, anamnesztikus és műtéti adatait a 2. táblázatban foglaltuk össze. Szignifikáns különbséget a diabetes mellitus és a műtétig szedett klopidogréll kezelés esetében találtunk, a gyakoriság mindkét esetben a vérzés-protokollcsoportban volt magasabb.

A kontrollcsoportban 55 esetben végeztünk reoperációt (5,4%). A reoperált betegek 87,3%-ában 'sebészi' vérzésforrást, 7,3%-ában coagulopathiát találtunk, míg utólag nem indikált reoperáció – amikor a műtétet hemodinamikailag instabil betegnél szívtamponád gyanúja miatt végeztük, és sem vérzés, sem haematoma nem volt – 5,5%-ban fordult elő (3. ábra).

A vérzés-protokollcsoport betegeinél vérzés miatti intervencióra és ezen belül ROTEM-vizsgálatra 18%-ban került sor (4. ábra). A vérzéses algoritmus alapján az 'intervenció' csoportba sorolt betegek közül a 'reoperációs' zónában 44%-ban, míg a 'szürke' zónában 18%-ban történt reoperáció. Vérzés miatti reoperációt összesen a betegek 6,2%-ánál végeztünk, ami statisztikailag nem

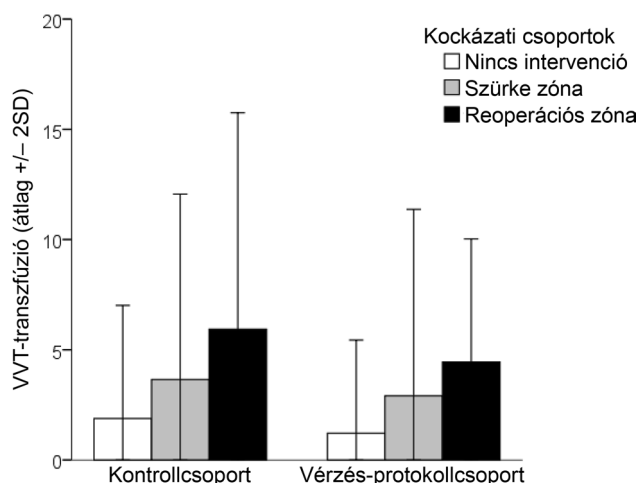


3. ábra | A reoperációk indokoltsága a műtéti lelet alapján a két csoportban. A vérzés-protokollcsoportban csak 'sebészi' vérzést talált a sebész. A kontrollcsoportban a reoperációra kerülő betegek 12,8%-ánál sebészi vérzésforrás nem igazolódott



4. ábra

A betegek eloszlása a terápiás csoportokba történő bevonás után a vérzés-protokollcsoportban. A kumulatív vérzés alapján szürke zónába a betegek 9,9%-a, míg a reoperációs zónába 8,1%-a került



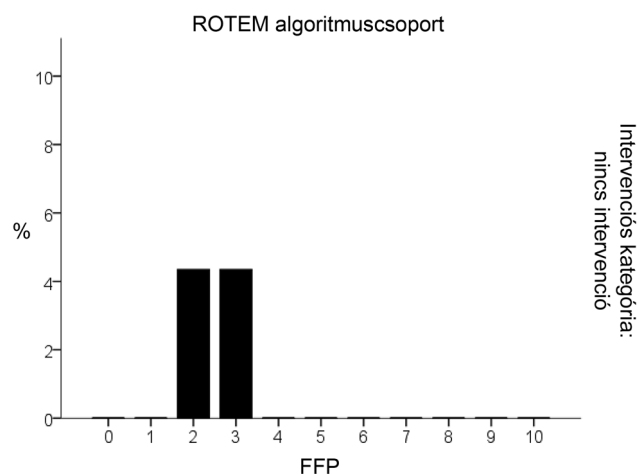
5. ábra

Vvt-transzfúziók átlagértéke és szórása a vérzésprotokoll-, valamint a kontrollcsoportban a kumulatív vérzés alapján kategorizált intervenció zónák szerint (GLM Multivariate Analysis: $p < 0,001$)

GLM = általános lineáris modell; vvt = vörösvértest

különbözött a kontrollcsoport reoperációs gyakoriságától ($p = 0,584$), viszont protokollunk alkalmazásával csak 'sebészi' vérzés miatt történt reoperáció.

A vizsgált csoportban a posztoperatív vérzés mennyisége a kontrollcsoportéhoz viszonyítva kevesebb volt (medián: 675 vs. 770 ml, $p = 0,026$). Az egy betegre jutó vvt-transzfúziók száma 30%-kal csökkent a vérzés-protokollcsoportban, a kontrollcsoporttal összehasonlítva ($1,6 \pm 2,6$ E vs. $2,3 \pm 3,3$ E; $p = 0,012$). A transfúziók számának összehasonlíthatósága érdekében a kontrollcsoport betegeit is utólag kategorizáltuk, a vérzéses algoritmusnak megfelelően. A vérzéses algoritmus kategóriái szerinti eloszlást a 5. ábrán tüntettük fel.



6. ábra

A FFP-transzfúzió gyakorisága a kumulatív vérzés alapján intervencióra nem szoruló betegeknél az alkalmazott összes FFP-transzfúzió számának (E) függvényében

FFP = friss fagyasztott plazma; ROTEM = rotációs thromboelastometria

A FFP-transzfúzió 34%-kal volt kevesebb a vérzés-protokollcsoportban, de a különbség nem volt szignifikáns ($0,62 \pm 1,7$ E vs. $0,93 \pm 2,3$ E; $p = 0,094$). A TCT-felhasználás növekedett, de a különbség nem volt szignifikáns ($0,58 \pm 2,2$ E vs. $0,28 \pm 1,4$ E; $p = 0,177$). A vérzéses kockázati csoportok alcsoportelemzésénél FFP „luxus” transfúziót találtunk az intervenciót nem igénylő csoportban, ami az összes beteg közel 10%-át érintette (6. ábra). A vérzés kezeléséhez a viszkoelasztikus POC-diagnosztika mellett, a kontrollcsoporttal összehasonlítva, több beteg kapott tranexámsavat (54,1% vs. 8,0%; $p < 0,001$), fibrinogént (8,0% vs. 1,4%; $p < 0,001$) és 4 komponensű PCC-t (6,3% vs. 0,9%; $p < 0,001$).

A vérzés-protokollcsoport és a kontrollcsoport vérzéssel összefüggő direkt költségeinek összehasonlítása alapján betegenként 20 333 Ft-os költségmegtakarítást értünk el. A vérvérvények aktivitásalapú költségének kalkulációjával számolva az 1 betegre jutó megtakarítás 38 200 Ft volt (3. táblázat) [11].

Megbeszélés

Vizsgálatunkban, a 'sebészi' és a coagulopathiás vérzés kezelésére intézeti vérzéses-reoperációs protokollt dolgoztunk ki, amely a korábbi betegeink adataiból származtatott vérzéses algoritmust, a viszkoelasztikus méréseken alapuló célvezérelt haemostasiskezelést, valamint szívultrahang-vizsgálatot is magában foglaló rizikóbesorolást tartalmaz. A protokoll alkalmazásával a reoperációt igénylő betegeknél minden esetben 'sebészi' vérzésforrás igazolódott, csökkenteni tudtuk a posztoperatív vérvesztésüket, a vvt-transzfúziók számát, és költségmegtakarítást értünk el.

Súlyos vérzésnél a vérvesztésüket az etiológia gyors tisztázásával, majd a coagulopathiás, illetve 'sebészi' vér-

3. táblázat | Direkt költségek a vérzésprotokoll- és kontrollcsoportban

	Költség/E, db	Kontroll/n = 1010 1 E v. db/beteg Ft/beteg	VPCS/n = 112 1 E v. db/beteg Ft/beteg	Különbség
Vvt (E) * × 3,5	8 319 Ft/E	2,3/19 230 Ft	1,6/13667 Ft × *3,5	-5 563 Ft -19 470 Ft*
FFP (E) * × 3,5	11 000 Ft/E	0,93/10 293 Ft	0,62/6875 Ft × *3,5	-3 418 Ft -11 963 Ft*
TCT (E) * × 3,5	6 400 Ft/E	0,28/1823 Ft	0,57/3657 Ft × *3,5	1 834 Ft 6 419 Ft*
Fibrinogén	87 097 Ft/db	0,045/3 967 Ft	0,134/11 665 Ft	7 698 Ft
4C PCC	30 135 Ft/db	0,020/597 Ft	0,080/2422 Ft	1 825 Ft
rFVIIa	879 401/db	0,0019/1 741 Ft	0	-1 741 Ft
Humán albumin** 20% 100 ml × 0,66 (ECC prime)	18 497 Ft/db	12 208 Ft	0	-12 208 Ft
Reoperáció (nem indikált)	250 000 Ft/műtét	0,008/1980 Ft	0	-1 980 Ft
Szövetragasztó	Teljes költség adott időszakban	5 242 354 Ft/1010 5 190 Ft/fő	438 520 Ft/112 3 915 Ft/fő	-1 275 Ft
Szövetragasztó-mátrix	Teljes költség adott időszakban	13 580 343 Ft/1010 13 446 Ft/fő	880 503/112 7 862 Ft/fő	-5 584 Ft
Cell-saver	68 960 Ft/set	0,0436/3 007 Ft	0,0268/1 848 Ft	-1 159 Ft
Serafol kártya	750 Ft	2,3 × 750 = 1725 Ft	1,6 × 750 = 1 200 Ft	-525 Ft
Laborköltségek (aPTI, TI, INR, fibrinogén)		1 837 Ft	0	-1 837 Ft
ROTEM-kitek 4 × 0,18	5000 Ft/db	0	3 600 Ft	3 600 Ft
+		-77 044 Ft	56 711 Ft	
Betegenkénti összes megtakarítás:				-20 333 Ft -38 200 Ft*

*Aktivitásalapú szorzó; **A humán albumin alkalmazásának indikációja az extracorporalis keringés következtében kialakuló thrombocytdisz-funkció csökkentése volt [11].

aPTI = aktivált parciális tromboplastinidő; E = egység; ECC = extracorporalis keringés; FFP = friss fagyasztott plazma; INR = nemzetközi normalizált ráta; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum; rFVIIa = aktivált rekombináns VII-es faktor; ROTEM = rotációs thromboelastometria; TCT = thrombocyt; TI = trombinidő; VPCS = vérzés-protokollcsoport; vvt = vörösvértest

zés célzott, korai kezelésével lehet csökkenteni. A műtét során kialakuló coagulopathia leggyakoribb oka a műtét napjáig fenntartott thrombocyttaaggregáció-gátló kezelés, a hemodilúció, a hypothermia, a residuális heparinhatás vagy a szükségesnél nagyobb dózisban adott protamin, a lumenes vérzés mellett kialakuló faktorhiány, a hiperfibrinolízis és az extracorporalis keringés következtében károsodott thrombocytta (Ib-receptor)-funkció lehet [5]. Hipoperfúzió során az endotheldiszfunkció következtében trombomodulin-trombin komplex képződik, amely a protein C/S aktiválásával Va- és VIIA-faktor-gátlást okoz; ez gátolja a további trombin képződését [12] ezenkívül csökken a thrombocyttaaktiváció, és fokozódik a fibrinolízis is. A cell-saver nagy volumenű alkalmazásával alvadásfaktor-hiány és thrombocytopenia keletkezik. A viszkoelasztikus POC-tesztekkel nyomon követhető az alvadás folyamatának teljes spektruma, kimutatható az iniciációs, amplifikációs, fibrinpolimerizációs és alvadékstabilizációs fázis vagy a fibrinolízis zavara,

ami célzott kezelést, ezen belül elsősorban faktorpótlást tesz lehetővé. A viszkoelasztikus koagulációs POC-tesztek azonban nem alkalmasak a thrombocyttafunkció vizsgálatára, a Von Willebrand-faktor hiányának kimutatására vagy a gyógyszeres thrombocyttaaggregáció-gátlók, a LMWH (low-molecular-weight heparin), az orális anti-koagulánsok hatásának pontos mérésére. Ez alól kivételt képez a DOAC-ok esetén az újgenerációs viszkoelasztikus POC-készülék, a ClotPro. Szívsebészeti vérzések kezelésében a célvezérelt haemostasiskezelés egy nemrégiben publikált metaanalízis eredménye szerint hatékonyan csökkentette a posztoperatív vérzést és transzfúziót [13]. Az aggregometria alkalmazása a thrombocyttafunkció vizsgálatával tovább javíthatja a diagnózis pontosságát szívsebészeti betegeknél [14]. Súlyos 'sebészi' vérzés ritkábban fordult elő, amikor sebészi ellenőrző lista (checklist) szerint ellenőrizték a potenciális vérzési helyeket, és a reoperációk gyakorisága is közel 40%-kal csökkent [15].

A műtét után jelentkező 'sebészi' vérzésnél a vérvesztés csak a korai reoperációval csökkenthető. Minden késlekedés – akár a diagnosztikában, akár további próbálkozás a konzervatív terápiával – a vérvesztést fokozza, a szívtamponád kialakulásának kockázatát növeli, és magasabb mortalitással jár [16]. A reoperáció során, korábbi vizsgálatok szerint, az esetek harmadában nem találtak 'sebészi' vérzésforrást, viszont ebben a csoportban a mortalitás magasabb volt [4]. Egy korábbi tanulmány szerint viszkoelasztikus POC-teszt alkalmazásával a reoperációk száma csökkenthető volt [17]. Vizsgálatunkban a reoperációk gyakorisága nem csökkent, viszont 'nem sebészi' vérzés a reoperált betegek között nem volt. Echocardiographiás vizsgálattal, akár TEE-vel is diagnosztikus dilemmát okozhat a pericardialis zsír jelenléte, amely haematoma képét utánozhatja. Az instabil keringésű beteg így a téves diagnózis miatt reoperációra is kerülhet, ami tovább növelheti a kockázatot. A korábbi, utólag nem indikált eseteket vizsgálva a téves tamponád diagnózisa mellett nem volt jelentősebb vérzés, így az új protokoll alkalmazásával ilyen esetekben a reoperáció elkerülhetővé válhat.

A két vizsgált csoport alapadatait összehasonlítva a vérzés-protokollcsoport vérzés szempontjából nagyobb kockázatú volt, mivel gyakoribb volt a diabetes mellitus előfordulása, és a betegek közül többen nem hagyták el a klopido-grélt a műtét előtt. A magasabb vérzési rizikó ellenére a vérzés-protokollcsoportban a posztoperatív vérzés és a vvt-transzfúziók száma szignifikánsan kevesebb volt, a vvt-felhasználás 30%-kal, a FFP pedig 34%-kal csökkent a kontrollcsoporttal összehasonlítva. A műtėti számban osztályunkhoz hasonló Brandenburgi Szívcentrumban a viszkoelasztikus koagulációs POC-tesztek bevezetése után a vvt-felhasználás 25%-kal csökkent, míg a FFP-felhasználás nem változott. Itt koagulációs POC-tesztet a betegek 95%-ánál alkalmaztak [8]. Számos korábbi tanulmány igazolta, hogy a viszkoelasztikus POC-tesztek alapján végzett, terápiás algoritmus-hoz kapcsolt korai, célorientált haemostasiskezelés csökkentette a vvt-, a FFP- és a TCT-transzfúziók számát [18–24]. A legújabb, a szívsebészetben célvezérelt haemostasiskezeléssel foglalkozó metaanalízisben a transzfúziók számában szignifikáns csökkenést mutattak ki (vvt: RR: 0,89; FFP: RR: 0,59; TCT: RR: 0,81) [13]. Alcsoportelemzés során a 'nem vérző' csoportban jelentős számú indikáció nélkül alkalmazott FFP-transzfúziót találtunk. A FFP „luxus” transzfúziók gyakoriságát egy korábbi angliai tanulmányban 43%-ra becsülték [25]. Az indikáció nélküli FFP-transzfúzió egyik oka a vérzés szempontjából magas kockázatú betegek korábbi gyakorlat szerinti preventív kezelése volt. A preventióban alkalmazott FFP a jelenlegi guideline-ok alapján kontra-indikált [9, 10].

Költségelemzésünkben csak a direkt vérzéses költségeket kalkuláltuk, és így is jelentős megtakarítást értünk el. A Cost of Blood Consensus Conference kezdeményezé-

sére az USA és Európa két-két kórházában a vérkészítmények valós költségét határozták meg [26]. A számításokhoz aktivitásalapú elszámolással minden lehetséges járulékos költséget figyelembe vettek. A kalkulált költség-szoró az 1:3,2–1:4,8 közötti tartományban volt. A különbség az egyes országok eltérő gazdasági fejlettségéből, illetve az eltérő bérköltségekből adódott. A költség-szoró Magyarországra vetített értékét egy korábbi közleményben 1:3,5-re becsülték [7], amit vizsgálatunkban is alkalmaztunk. A Brandenburgi Szívcentrumban a célvezérelt haemostasiskezeléssel 44%-os költségcsökkenést értek el, és a ROTEM havi fenntartási költsége a megtakarításnak csak kevesebb mint 5%-át tette ki [18].

Vizsgálatunk korlátja a vérzés-protokollcsoport viszonylagosan alacsony esetszáma volt, ezért valószínűsíthető, hogy a reoperációs protokoll specificitását túlbecsültük. A vérzés-protokollcsoport vérzési kockázata magasabb volt, mivel több volt a diabeteses beteg, több beteg kapott műtét előtt klopido-grélt és kombinált thrombocytáaggregáció-gátló kezelést, ezért alulbecsülhettük a protokoll kedvező hatását a vérzésben, a vérkészítmény-felhasználásban és a költségek csökkentésében. Későbbi, nagyobb esetszámú, prospektív tanulmány adhat pontosabb becslést a módszer diagnosztikus értékéről és a FFP-, valamint TCT-transzfúziókra kifejtett hatásairól.

Anyagi támogatás: A vizsgálatához a ROTEM-reagenseteket a CSL Behring Kft. biztosította, a vizsgálat megírása és a kapcsolódó kutatómunka egyéb anyagi támogatásában nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: G. K.: Részt vett az irodalomkutatásban, az adatgyűjtésben, kidolgozta a statisztikai algoritmusokat, részt vett a vérzéses-reoperációs protokoll kidolgozásában, megtervezte a vizsgálatot, részt vett a vizsgálat kivitelezésében, a statisztikai feldolgozást végezte, megírta a cikk alapverzióját. B. Á.: Részt vett az irodalomkutatásban, az adatgyűjtésben, a vérzéses-reoperációs protokoll kidolgozásában, a vizsgálat kivitelezésében, átolvasta és javította a cikket. B. F., W. Gy., F. E., Cs. R., R. Zs.: Részt vett az adatgyűjtésben, a vizsgálat kivitelezésében, átolvasta és javította a cikket. R. A.: Részt vett a vérzéses-reoperációs protokoll kidolgozásában, az irodalomkutatásban, átolvasta és javította a cikket. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk a Planmed Kft.-nek és a CSL Behring Kft.-nek, hogy biztosították a vizsgálatához szükséges ROTEM delta készüléket, illetve a ROTEM-reagenseteket, valamint *Jankó Rebekának*, aki részt vett az adatgyűjtésben.

Irodalom

- [1] Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, et al. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96: 478–485.
- [2] Fröjd V, Jeppsson A. Reexploration for bleeding and its association with mortality after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102: 109–117.
- [3] Petrou A, Tzimas P, Siminelakis S. Massive bleeding in cardiac surgery. Definitions, predictors and challenges. *Hippokratia* 2016; 20: 179–186.
- [4] Biancari F, Kinnunen EM, Kiviniemi T, et al. Meta-analysis of the sources of bleeding after adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32: 1618–1624.
- [5] Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, et al. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27(4 Suppl): S20–S34.
- [6] Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011; 115: 1179–1191.
- [7] Csomós Á, Gál J. Cost-effectiveness of goal-directed coagulation management in clinical practice. [A célorientált alvadásgátló kezelés költséghatékonysága a mindennapi transzfúziós gyakorlatban.] *Anaesthesiol Intens Ther.* 2013; 43: 152–156. [Hungarian]
- [8] Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of ‘bedside’ thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31: 1052–1057.
- [9] Babik B, Blaskó Gy, Fazakas J, et al. Treatment of life-threatening perioperative haemorrhage. Guideline. [Az életveszélyes perioperatív vérzések ellátása. Szakmai irányelv.] *Anaesthesiol Intens Ther.* 2013; 43: 113–143. [Hungarian]
- [10] Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34: 332–395.
- [11] Moret E, Jacob MW, Ranucci M, et al. Albumin-beyond fluid replacement in cardiopulmonary bypass surgery: why, how, and when? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 18: 252–259.
- [12] Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* 2015; 3: 1.
- [13] Li C, Zhao Q, Yang K, et al. Thromboelastography or rotational thromboelastometry for bleeding management in adults undergoing cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Thorac Dis.* 2019; 11: 1170–1181.
- [14] Corredor C, Wasowicz M, Karkouti K, et al. The role of point-of-care platelet function testing in predicting postoperative bleeding following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2015; 70: 715–731.
- [15] Loor G, Vivacqua A, Sabik JF 3rd, et al. Process improvement in cardiac surgery: development and implementation of a reoperation for bleeding checklist. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146: 1028–1032.
- [16] Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, et al. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78: 527–534.
- [17] Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2001; 94: 773–781. Discussion: 5A–6A.
- [18] Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1999; 88: 312–319.
- [19] Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, et al. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy *versus* usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 3: CD007871.
- [20] Bolliger D, Tanaka KA. Roles of thrombelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. *Transfus Med Rev.* 2013; 27: 213–220.
- [21] Karkouti K, McCluskey SA, Callum J, et al. Evaluation of a novel transfusion algorithm employing point-of-care coagulation assays in cardiac surgery: a retrospective cohort study with interrupted time-series analysis. *Anesthesiology* 2015; 122: 560–570.
- [22] Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117: 531–547.
- [23] Allen GA, Wolberg AS, Oliver JA, et al. Impact of procoagulant concentration on rate, peak and total thrombin generation in a model system. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 402–413.
- [24] Ak K, Isbir CS, Tetik S, et al. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg.* 2009; 24: 404–410.
- [25] Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, et al. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion* 2011; 51: 62c70.
- [26] Shander A, Hofmann A, Ozawa S, et al. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion* 2010; 50: 753–765.

(Gombocz Károly dr.,
Zalaegerszeg, Zrínyi u. 1., 8900
e-mail: gombocz@gmail.com)