

# EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

A BELÜGYMINISZTERIUM HIVATALOS LAPJA

## TARTALOM

### I. RÉSZ Személyi rész

### II. RÉSZ Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

199/2025. (VII. 16.) Korm. rendelet a kötelező egészség-  
biztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény  
végrehajtásáról szóló 217/1997. (XII. 1.) Korm. rendelet  
módosításáról ..... 1488

### III. RÉSZ Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

25/2025. (VII. 16.) BM rendelet egészségügyi ellátásokat  
és népegészségügyet érintő miniszteri rendeletek  
módosításáról ..... 1489

### IV. RÉSZ Útmutatók

### V. RÉSZ Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve  
az életveszélyes perioperatív vérzések kezeléséről..... 1518

A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ  
közleménye orvostechnikai eszközök időszakos felül-  
vizsgálatát végző szervezetek feljogosításáról ..... 1609

A Nemzeti Vizsgabizottság közleménye szakvizsgáiról  
a 2026. tavaszi vizsgaidőszakra..... 1610

A Nemzeti Vizsgabizottság közleménye licencvizsgáiról  
a 2026. tavaszi vizsgaidőszakra..... 1617

Az NNGYK FoNo VIII-1/2025. sz. közleménye a Szabványos  
Vényminták VIII. kiadásának módosításáról ..... 1619

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar  
közleménye Manuálterápia záróvizsga meghirdetésé-  
ről..... 1637

### VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

### VII. RÉSZ Vegyes közlemények

Pályázati hirdetmény betölthető állásokra ..... 1638

---

## IV. RÉSZ Útmutatók

---

## V. RÉSZ Közlemények

---

### A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve az életveszélyes perioperatív vérzések kezeléséről

<b>Típusa:</b>	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
<b>Azonosító:</b>	002189
<b>Érvényesség időtartama:</b>	megjelenést követő 3 év

#### I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

##### Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

##### **Aneszteziológia és intenzív terápia Tagozat**

Prof. Dr. Molnár Zsolt, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Prof. Dr. Babik Barna, aneszteziológia és intenzív terápia és kardiológia szakorvosa, társszerző

Prof. Dr. Csontos Csaba, aneszteziológus és intenzív terápia szakorvosa, társszerző

Dr. Fazakas János aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, társszerző

Prof. Dr. Gál János, aneszteziológia és intenzív terápia, sürgősségi orvostan, honvéd-, katasztrófa- és rendvédelem orvostan szakorvosa, társszerző

Dr. Hajdú Endre Attila, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, társszerző

Dr. Hauser Balázs Imre, aneszteziológia és intenzív terápia, csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápia, sürgősségi orvostan, gyermeksürgősségi orvostan szakorvosa, társszerző

Dr. Hupuczi Petronella, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, társszerző

Dr. Koszta György, aneszteziológia és intenzív terápia és kardiológia szakorvosa, társszerző

Dr. Kupcsulik Szilvia, aneszteziológia intenzív terápia szakorvosa, társszerző

Dr. Matusovits Andrea, aneszteziológia és intenzív terápia, sportorvostan szakorvosa, társszerző

Prof. Dr. Molnár Csilla, aneszteziológia és intenzív terápia és kardiológia szakorvosa, társszerző

Prof. Dr. Mühl Diana, aneszteziológia és intenzív terápia és kardiológia szakorvosa, társszerző

Dr. Nardai Gábor aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, társszerző

Dr. Névery Kitti Anett, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, társszerző

Dr. Oláh Zsolt Csaba, aneszteziológia és intenzív terápia, belgyógyászat, hematológia szakorvosa, társszerző

Dr. Smudla Anikó aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, társszerző

Dr. Schrick Diana Zsuzsanna, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, társszerző

Dr. Tánczos Krisztián, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, társszerző

Dr. Zátroch István, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, társszerző

##### Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

##### **1. Angiológia és érsebészet Tagozat**

Dr. Sótonyi Péter (ifj.), sebészet, érsebészet, egészségbiztosítás szakorvosa, elnök, véleményező

##### **2. Arc, állcsont és szájsebészet Tagozat**

Prof. Dr. Piffkó József, fog- és szájbetegségek, szájsebészet, arc-állcsont-szájsebészet, dento-alveoláris sebészet szakorvosa, elnök, véleményező

##### **3. Fül-orr-gégészet Tagozat**

Prof. Dr. Lujber László, audiológia, fül-orr-gégegyógyászat szakorvosa, elnök, véleményező

- 4. Gasztroenterológia és hepatológia Tagozat**  
Prof. Dr. Vincze Áron, gasztroenterológus, belgyógyász elnök, véleményező
- 5. Idegsebészet Tagozat**  
Dr. Fedorcsák Imre, idegsebészet, klinikai onkológia szakorvosa, elnök, véleményező
- 6. Kardiológia Tagozat**  
Prof. Dr. Merkely Béla, belgyógyászat, kardiológia, sportorvostan, klinikai farmakológia, felnőtt transoesophagealis echokardiográfia, felnőtt transtorakális echokardiográfia, elnök, véleményező
- 7. Kórházi klinikai gyógyszerészet Tagozat**  
Dr. Juhász Ákos, klinikai gyógyszerészet, gyógyszerész, gyógyszertár-üzemeltetés, vezetés, elnök, véleményező
- 8. Ortopédia Tagozat**  
Prof. Dr. Szendrői Miklós, ortopédia, kórbonctan-kórszövettan szakorvosa, elnök, véleményező
- 9. Sebészet Tagozat**  
Prof. Dr. Oláh Attila, sebészet szakorvosa, elnök, véleményező
- 10. Szívsebészet Tagozat**  
Dr. Szolnoky Jenő, szívsebészet, sebészet szakorvosa, elnök, véleményező
- 11. Szülészet és nőgyógyászat Tagozat**  
Dr. Nagy Sándor, szülészet-nőgyógyászat; klinikai genetika; szülészeti-nőgyógyászati ultrahang diagnosztika szakorvosa, elnök, véleményező
- 12. Transzfuziológia és hematológia Tagozat**  
Prof. Dr. Illés Árpád, allergológia és klinikai immunológia, belgyógyászat, haematológia, kardiológia szakorvosa, elnök, véleményező
- 13. Transzplantáció Tagozat**  
Dr. Ablonczy László, csecsemő- és gyermekkardiológia, csecsemő- és gyermekgyógyászat szakorvosa, elnök, véleményező
- 14. Traumatológia és kézsebészet Tagozat**  
Dr. Bodzay Tamás, sebészet, traumatológia, ortopédia, mellkassérültek traumatológiai ellátása, elnök, véleményező
- 15. Tüdő- és mellkassebészet Tagozat**  
Prof. Dr. Rényi-Vámos Ferenc, sebészet, mellkassebészet, klinikai onkológia szakorvosa, elnök, véleményező
- 16. Urológia Tagozat**  
Prof. Dr. Tenke Péter, urológia szakorvosa, elnök, véleményező
- 17. Háziorvostan Tagozat**  
Dr. Szabó János, háziorvos, foglalkozás-orvostan szakorvosa, elnök, véleményező

*„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.*

*Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek.”*

**Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői:**

**Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:**

Nem került bevonásra.

**Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:**

Országos Vérellátó Szolgálat

**Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:**

Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság

**Független szakértő(k):**

Nem került bevonásra.

## II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi

ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

### III. HATÓKÖR

<b>Egészségügyi kérdéskör:</b>	Életveszélyes perioperatív, traumás, peripartum (periprocedurális) vérzések.	
<b>Ellátási folyamat szakasza(i):</b>	A életet veszélyeztető, periprocedurális vérzések ellátása felnőttkorú betegekben.	
<b>Érintett ellátottak köre:</b>	Trauma, műtéti, diagnosztikus beavatkozás miatt, szülés során súlyos vérzést elszenvedett betegek.	
<b>Érintett ellátók köre</b>		
<b>Szakterület:</b>	1501 aneszteziológia 1502 intenzív ellátás 0104 gasztroenterológia 0200 sebészet 0202 tüdő- és mellkasebészet 0203 érsebészet 0204 idegsebészet 0205 szívsebészet 0208 szerv-transzplantációs sebészet 0400 szülészet-nőgyógyászat 0600 fül-orr-gégegyógyászat 1000 ortopédia 1001 gerincsebészet 1002 traumatológia 1100 urológia 1700 arc-, állcsont-szájsebészet 4000 kardiológia 6101 transzfúziológia	
<b>Ellátási forma:</b>	D1 diagnosztika	diagnosztika
	F1 fekvőbeteg-szakellátás	aktív fekvőbeteg-ellátás
<b>Progresszivitási szint:</b>	Aktív fekvőbeteg-szakellátás I-, II-, és III-as progresszivitási szint	
<b>Egyéb specifikáció:</b>	Nincs	

### IV. MEGHATÁROZÁSOK

#### 1. Fogalmak

**Aggregációs-antiaggregációs folyamatok:** a vérlemezkék működéséhez, illetve ennek gátlásához kötött véralvadási folyamatok összessége

**Akut fázis fehérje:** akut fázis reakció során szintetizálódó fehérje

**Akut fázis reakció:** a szervezet egészének védekező válaszreakciója különböző károsító hatások után pár nappal

**Akut-a-krónikuson működés zavar:** krónikus megbetegedésen alapuló rosszabbodás akut károsító hatásra

**Allogén vérkészítmény:** emberi, de idegen vérkészítmény

**Best practice:** jó gyakorlat

**Clearance:** annak a plazmatérfogatnak a mennyisége, mely egységnyi idő alatt megtisztul egy kérdéses anyagtól

**Coagulopathia:** alvadászavar

**Cardiopulmonalis bypass:** a szívsebészeti beavatkozások során használt szív-tüdő gép

**Damage control:** kedvezőtlen klinikai folyamatok akár átmeneti jellegű megállítása a tartós (végleges) megoldásukig, az életfolyamatok stabilizálása érdekében

**Endothel sejt:** érbelhártyasejt

- End-organ:** célszerv
- Extrinszik:** egy folyamat elemeihez képest külső (tényező)
- Ex vivo:** élő szervezetből vett (vér-, szövet-) minta
- Fenotípus:** klinikai megjelenés
- Fibrinolitikus-antifibrinolitikus folyamatok:** a kialakult alvadékok feloldódásához, illetve annak elmaradásához kötött véralvadási folyamatok
- Fibrinolízis shutdown:** a fibrinolízis folyamatának kóros lassulása, ebből eredő relatív, vagy abszolút csökkenése
- Fibrinpolimerizáció:** fibrinháló kialakulása a fibrin monomerekből
- Gesztáció:** terhességi
- Glasgow Coma Scale:** a tudatállapot megállapítására szolgáló pontrendszer, mely magába foglalja a szemnyitást, a verbális és motoros válaszreakció meglétét és fokozatát
- Glycocalyx:** az érbelhártyát borító, sokféle molekulát és köztes vérplazmát tartalmazó, nem mobilis vékony réteg
- Haematocrit:** a vörösvérsejtek aránya a teljes vérben
- Haemostasis:** a véralvadás mindenkori integratív állapot
- Hipotenzió:** alacsony vérnyomás
- Intrinszik:** egy folyamat elemeihez képest belső (tényező)
- Kohorsz tanulmány:** egy speciális kérdés tanulmányozására kiválasztott egyedi betegcsoport retrospektív vagy prospektív vizsgálata
- Leukodepleció:** a teljes vér fehérvérsejt mentesítésére szolgáló eljárás
- Masszív transzfúzió:** a beteg testméreteihez képest (relatív) vagy abszolút értelemben nagy mennyiségű vér adása
- Masszív vérzés:** súlyos, az életfunkciókat érintő, azokat veszélyeztető mennyiségű és/vagy sebességű vérzés
- Microparticulumok:** különböző sejtekből származó sejtadarabok, sejttörmelék
- Morbiditás:** megbetegedési gyakoriság
- Mortalitás:** halálozási gyakoriság
- Multimodális monitorozás:** többféle technológiát és biológiai, klinikai célokat magába foglaló műszeres betegmegfigyelés
- Patient Blood Management:** Nemzeti Véradó és Vérmentő Program: a beteg egyénre szabott műtéti prehabilitációs, és restriktív transzfúziós elvek, valamint vértakarékos diagnosztikus és terápiás gyakorlat mentén végzett perioperatív vérkészítmény felhasználás
- Penumbra:** központi idegrendszeri sérüléseknél az agyállomány környéki területei
- Prokoagulációs-antikoagulációs folyamatok:** az alvadási faktorok működéséhez, illetve ennek gátlásához kötött véralvadási folyamatok összessége
- Peripartum:** szülést megelőző, magába foglaló és követő (időszak, esemény)
- Periprocedurális:** traumás, perioperatív, peripartum, vagy más diagnosztikus és/vagy terápiás beavatkozás
- Permisszív hipotenzió:** kontrollált, a normálisnál alacsonyabban tartott vérnyomás
- Per se:** magától
- Poolozott thrombocyta készítmény:** több mint 4 egység donor vér határretegéből készített thrombocyta készítmény
- Posztpartum:** szülést megelőző követő (időszak, esemény)
- Pozitív visszacsatolási mechanizmus:** önerősítő folyamat
- Reoperáció:** a műtét kényszerű ismétlése, pl. vérzés, tamponád miatt
- Restitutio ad integrum:** a funkció teljes visszanyerésével járó gyógyulás
- Resuscitáció:** újraélesztés, illetve helyreállítás
- Szisztémás gyulladáshoz való válaszreakció:** a szervezet egészének gyulladáshoz való védekező válaszreakciója különböző károsító hatások után pár nappal
- Szöveti acidózis:** savanyú anyagcseretermékek felhalmozódása az emberi test szöveteiben
- Szöveti hipoperfúzió:** szervek, szövetek lecsökkent mikrokeringése
- Thromboembolia:** elsodródott vérrögök által okozott érelzáródás
- Thrombogen:** thrombosis keletkezésének irányába ható
- Turn-a-round idő:** egy folyamat átfutási ideje
- Vazokonstriktív:** erek összehúzódása
- Vérzéshoz való vérelégtelenség:** vérzéshoz sokk és szöveti hypoxia/hipoperfúzió miatt a vér és a mikrovaszkulátúra mint keringési, oxigenizációs, haemostatikus egység kóros elváltozása, mely coagulopathiával, vazokonstriktív, az endothel gyulladáshoz való elváltozásával jár

**Venn diagram:** síkidomokból, pl. körökből felépülő halmazábra, mely lehetőséget ad közös részhalmazok vizuális megjelenítésére

## 2. Rövidítések

<b>α:</b>	A kitérés kezdetétől húzott kitérésgörbe tangens (TEG <sup>®</sup> és ROTEM <sup>®</sup> és ClotPro <sup>®</sup> paraméter)
<b>α2 AP :</b>	α2 antiplasmin (azonos a plazminogén inhibitorral)
<b>AABB:</b>	American Association of Blood Banks, Véralvó Szolgálatok Amerikai Szövetsége
<b>A5:</b>	ROTEM <sup>®</sup> és ClotPro <sup>®</sup> vizsgálat megkezdése után 5 perccel mutató alvadék amplitúdó
<b>A10:</b>	ROTEM <sup>®</sup> és ClotPro <sup>®</sup> vizsgálat megkezdése után 10 perccel mutató alvadék amplitúdó
<b>ABDE:::</b>	A beteg sürgősségi szemléletű szisztematikus, ABCDE sorrendű, gyors vizsgálata
<b>ADP:</b>	Adenosin-diphosphat
<b>APA:</b>	Antiplatelet drug, Thrombocytá gátló gyógyszer
<b>APC:</b>	Aktivált protein C
<b>APCC:</b>	Aktivált prothrombinkomplex-koncentrátum
<b>APT:</b>	Antiplatelet terápia, thrombocytá aggregáció ellenes terápia
<b>APTEM:</b>	Fibrinolízist vizsgáló ROTEM <sup>®</sup> küvetta aprotinin inhibitorral
<b>AP-test:</b>	Fibrinolízist vizsgáló ClotPro <sup>®</sup> küvetta aprotinin inhibitorral
<b>aPTI:</b>	Aktivált parciális thromboplastin idő
<b>ASA:</b>	American Society of Anesthesiologists, Aneszteziológusok Amerikai Szövetsége
<b>ASA :</b>	Acetil szalicilsav
<b>ATIII:</b>	Antithrombin III
<b>CPB:</b>	Cardiopulmonalis bypass
<b>CL:</b>	Clot lysis (TEG <sup>®</sup> paraméter)
<b>CLI30, 45, 60:</b>	Alvadék lízis index a vizsgálat kezdete után 30, 45, 60 perccel
<b>COVID-19:</b>	Koronavírus betegség 2019
<b>CS:</b>	Cell saver, autológ perioperatív vérmentési technika
<b>CT:</b>	Coagulation time, koaguláció kezdetéig tartó idő (ROTEM <sup>®</sup> és ClotPro <sup>®</sup> paraméter)
<b>CFT:</b>	Clot formation time (ROTEM <sup>®</sup> és ClotPro <sup>®</sup> paraméter)
<b>DAH:</b>	Diffúz alveolaris haemorrhagia
<b>DDAVP:</b>	1-deamino-8-D-arginine vasopressin
<b>DOAC:</b>	Direkt orális antikoaguláns
<b>dTI:</b>	Hígított thrombin idő
<b>DTI:</b>	Direkt thrombin inhibitor
<b>EACA:</b>	ε-amino kapronsav, epszilon-amino kapronsav
<b>EC:</b>	Endothel sejt
<b>ECMO:</b>	Extrakorporális membrán oxigenizáció
<b>e.k.:</b>	Évőkanál
<b>EMA:</b>	European Medicines Agency, Európai Gyógyszerügynökség
<b>ESZI:</b>	Egészségügyi szakmai irányelv
<b>EXTEM:</b>	Extrinszik véralvadási utat vizsgáló ROTEM <sup>®</sup> küvetta
<b>EX-test:</b>	Extrinszik véralvadási utat vizsgáló ClotPro <sup>®</sup> küvetta
<b>EUH:</b>	Endoszkópos ultrahang
<b>FII:</b>	II-s faktor
<b>FVII:</b>	VII-s faktor
<b>FIX:</b>	IX-s faktor
<b>FX :</b>	X-s faktor
<b>FXI:</b>	XI-s faktor
<b>FXII:</b>	XII-s faktor
<b>FXIII:</b>	XIII-s faktor
<b>FC:</b>	Fibrinogen koncentrátum
<b>FDA:</b>	Food and Drug Administration
<b>FDP:</b>	Fibrin degradációs termékek
<b>FEIBA:</b>	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity hatással rendelkező prothrombin komplex koncentrátum
<b>FFP:</b>	Fresh frozen plasma, friss fagyasztott plazma

<b>ffTEG:</b>	Funkcionális fibrinogen TEG <sup>®</sup> , a thrombocyták aggregációját gátló abciximabot alkalmaz
<b>FIBTEM:</b>	Fibrin rögzítőt vizsgáló ROTEM <sup>®</sup> küvetta thrombocyták aggregáció inhibitorral
<b>FIB-test:</b>	Fibrin rögzítőt vizsgáló ClotPro <sup>®</sup> küvetta thrombocyták aggregáció inhibitorral
<b>FXaI:</b>	FX gátlók
<b>GABA:</b>	γ-aminovajsav
<b>GCS:</b>	Glasgow Coma Scale
<b>GPIb:</b>	A thrombocyták glycoprotein Ib receptora
<b>GPIIb-IIIa:</b>	A thrombocyták glycoprotein IIb-IIIa receptor
<b>GPVI:</b>	A thrombocyták glycoprotein VI receptora
<b>Hb:</b>	Haemoglobin
<b>Hct:</b>	Haematocrit
<b>HBV:</b>	Hepatitisz B vírus
<b>HCV:</b>	Hepatitisz C vírus
<b>HES:</b>	Hydroxyethyl-keményítő
<b>HIV-1 és 2:</b>	Human Immunodeficiency Virus, Humán Immundeficiencia Vírus 1 és 2
<b>HTLV-I/II:</b>	Human T-lymphotropic vírus type I/II, humán retrovírusok közé tartozó vírusok
<b>ICH:</b>	Intracraniális vérzés
<b>INR:</b>	International normalized ratio
<b>INTEM:</b>	Intrinszik véralvadási utat vizsgáló ROTEM <sup>®</sup> küvetta
<b>IN-test:</b>	Intrinszik véralvadási utat vizsgáló ClotPro <sup>®</sup> küvetta
<b>ISS:</b>	Injury Severity Score
<b>K:</b>	Az alvadék megerősödéséig eltelt idő (TEG <sup>®</sup> paraméter)
<b>kTEG:</b>	Kaolinos TEG <sup>®</sup> , a mérő küvetta kaolint tartalmaz, intrinszik utat vizsgál
<b>LMWH:</b>	Alacsony molekulásúlyú heparin
<b>LOT:</b>	Lysis onset time, lízis kezdeti idő (ClotPro <sup>®</sup> paraméter)
<b>LT:</b>	Lízis idő (ROTEM <sup>®</sup> és ClotPro <sup>®</sup> paraméter)
<b>LY30:</b>	A fibrinolízis %-os mértéke 30 perccel a CT után
<b>LY60:</b>	A fibrinolízis %-os mértéke 60 perccel a CT után
<b>MA:</b>	Maximális amplitúdó (TEG <sup>®</sup> paraméter)
<b>MAITT :</b>	Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság
<b>MCF:</b>	Maximális alvadék erősség (ROTEM <sup>®</sup> és ClotPro <sup>®</sup> paraméter)
<b>ML :</b>	Alvadék amplitúdójának csökkenése a MCF %-ban 60 perc után (ROTEM <sup>®</sup> és ClotPro <sup>®</sup> paraméter)
<b>MeSH:</b>	Medical Subject Heading, angol nyelvű tárgyszó rendszer
<b>ML:</b>	Maximális lysis (ROTEM <sup>®</sup> és ClotPro <sup>®</sup> paraméter)
<b>MT:</b>	Nagytömegű, „masszív” transzfúzió
<b>MTP:</b>	Masszív transzfúziós protokoll
<b>MV:</b>	Nagytömegű, „masszív” vérzés
<b>NMDA:</b>	N-metil-d-aszparaginsav
<b>NE:</b>	Nemzetközi egység
<b>NETs:</b>	Neutrophil extracellular traps csapdák, neutrofil extracelluláris csapdák
<b>NO:</b>	Nitrogén monoxid
<b>NOAC:</b>	Új típusú orális antikoagulánsok
<b>OR:</b>	Esélyhányados
<b>P2Y<sub>12</sub> :</b>	Thrombocyták ADP receptora, aktív az aggregáció későbbi fázisában
<b>P2Y<sub>1</sub> :</b>	Thrombocyták ADP receptora, aktív az aggregáció korai fázisában
<b>PAI-1:</b>	Plasminogen aktivátor inhibitor-1
<b>PAP:</b>	Plasmin-α2 antiplasmin komplex
<b>PAR-1:</b>	Protease activated receptor-1
<b>PAR-4:</b>	Protease activated receptor-4
<b>PBM:</b>	Patient Blood Management, Nemzeti Véraladó és Vércseleltetési Program
<b>PC:</b>	Protein C
<b>PCC:</b>	Prothrombinkomplex-koncentrátum
<b>PEG:</b>	Perkután endoszkópos gasztrosztómia

<b>P-gp :</b>	Permeabilitási-glycoprotein
<b>Ph-S:</b>	Foszfatidil-szerin
<b>PI:</b>	Prothrombin idő
<b>PLT:</b>	Thrombocyta koncentrátum
<b>POC:</b>	Point-of-care, betegágy melletti
<b>PPH:</b>	Posztpartum vérzés
<b>PRC:</b>	Prospektív randomizált kontrollált
<b>PS:</b>	Protein S
<b>PTI:</b>	Parciális thromboplastin idő
<b>R:</b>	Kezdeti thrombin képződési idő (TEG <sup>®</sup> paraméter)
<b>rFVIIa:</b>	Rekombináns aktivált VII-faktor
<b>rTEG:</b>	Rapid TEG <sup>®</sup> , a küvetta szöveti faktort és kaolint tartalmaz, extrinszik utat vizsgál
<b>RBC:</b>	Red Blood Cell, vörösvérsejt-koncentrátum egység
<b>RCT:</b>	Randomizált kontrollált vizsgálat
<b>RISC:</b>	Revised Injury Severity Classification
<b>ROTEM<sup>®</sup>:</b>	Rotációs thromboelastographia
<b>rt-PA:</b>	Rekombináns szöveti plasminogen aktivátor
<b>RVV:</b>	Russel vipera méreganyagát tartalmazó ClotPro <sup>®</sup> küvetta
<b>rSO<sub>2</sub>:</b>	Regionális agyi szöveti oxigén-szaturáció
<b>SARSCoV-2:</b>	Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, súlyos akut légzőszervi szindróma-koronavírus 2
<b>ScvO<sub>2</sub>:</b>	Centrális vénás oxigén-szaturáció
<b>SIRS:</b>	Systemic inflammatory response syndrome, szisztémás gyulladásos válaszreakció
<b>SHINE:</b>	Sokk-indukálta endotheliopathia
<b>SLK:</b>	Standard laboratóriumi koagulációs (teszt)
<b>STEMI:</b>	ST-elevációs myocardialis infarktus
<b>TACO:</b>	Transfusion associated circulatory overload, transzfúzióval kapcsolatos folyadék túlterhelés
<b>TASH:</b>	Trauma Associated Severe Hemorrhage score, traumával kapcsolatos súlyos vérzés rizikóbecslő pontrendszere
<b>TAFI:</b>	Thrombin által aktivált fibrinolízis inhibitor
<b>TBI:</b>	Traumás agyi sérülés
<b>TEG<sup>®</sup>:</b>	Thromboelastographia
<b>TF:</b>	Szöveti alvadási faktor
<b>TISS:</b>	Trauma Injury Severity Score
<b>TFPI:</b>	Tissue-factor pathway inhibitor, szöveti faktort indította alvadási út gátló
<b>TI:</b>	Thrombin idő
<b>TIC:</b>	Trauma által előidézett coagulopathia
<b>TM:</b>	Thrombomodulin
<b>t-PA:</b>	Tissue plasminogen activator, szöveti plasminogen aktivátor
<b>TPA-test:</b>	Fibrinolízis gátlást vizsgáló, t-PA-t tartalmazó ClotPro <sup>®</sup> küvetta
<b>TRIM:</b>	Transzfúzió indukálta immun-moduláció
<b>TRALI:</b>	Transfusion-related acute lung injury, transzfúzióval kapcsolatos tüdőkárosodás
<b>TRAP-6:</b>	Thrombin receptor activator peptide-6
<b>TTIs:</b>	Transfusion-transmitted infections, transzfúzióval átvihető fertőzések
<b>TXA:</b>	Tranexamsav
<b>TXA<sub>2</sub>:</b>	Thromboxane-A <sub>2</sub>
<b>u-PA:</b>	Urokináz típusú plasminogen aktivátor
<b>VE:</b>	Viszkoelasztikus
<b>vWF:</b>	von Willebrand faktor

### 3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok átlátható osztályozására a *US Preventive Services Task Force* által kidolgozott kategóriákat és definíciókat használtuk [1].

**1/A táblázat.** A bizonyítékok osztályozásának alkalmazott rendszere az Életveszélyes perioperatív vérzések egészségügyi szakmai irányelvben. [1]

Bizonyítékok szintje		Definíció
A	Erősen megbízható	A bizonyítékok összessége a kérdésre választ adó, jó minőségű tanulmányokból származik, nem valószínű, hogy a jövőben végzett kutatás ezeket megváltoztatja.
B	Közepesen megbízható	A bizonyítékok összessége a kérdésre választ adó, limitált minőségű tanulmányokból származik, az alábbi hibák, hiányosságok lehetnek a forrástanulmányokban: – a vizsgálati minta mérete, a tanulmány lefolytatásának minősége nem megfelelő, – nem eléggé egybehangzók az eredmények, – az eredmények nem teljesen alkalmazhatók a hazai környezetben. A jövőben folyó kutatások eredményei olyan mértékben eltérők lehetnek, hogy megváltoztathatják a konklúziót.
C	Nem, vagy alig megbízható	A bizonyíték elégtelen ahhoz, hogy annak alapján következtetést vonjanak le, mert – vizsgálati minta mérete, a támogató tanulmányok száma alacsony, – alapvető hiba lelhető fel a vizsgálati elrendezésben, módszertanban, – inhomogének a forrástanulmányok, – az eredmények nem általánosíthatók, – nincs információ fontos kimeneti eredményekre vonatkozóan, – csak szakértői véleményeken alapul. További kutatások nagy eséllyel megváltoztathatják a bizonyítékot.

### 4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások átlátható osztályozására a *US Preventive Services Task Force* által kidolgozott kategóriákat és definíciókat használtuk [1].

**1/B táblázat.** Az ajánlások rangsorolásának alkalmazott rendszere az Életveszélyes perioperatív vérzések egészségügyi szakmai irányelvben. [1]

Ajánlások erőssége		Definíció
1	Erős ajánlás	Alkalmazása nagy bizonyossággal tényleges előnnyel jár.
2	Közepesen erős ajánlás	Alkalmazása nagy bizonyossággal mérsékelt előnnyel jár. Alkalmazása mérsékelt bizonyossággal tényleges, vagy mérsékelt előnnyel jár.
3	Gyenge ajánlás	Alkalmazása válogatott esetekben, a beteg-, vagy betegpreferencia függő körülmények mérlegelésével ajánlott.
4	Ajánlás az alkalmazás ellen	Alkalmazása nagy-, vagy mérsékelt bizonyossággal nem jár tényleges előnnyel, vagy alkalmazásának hátránya felülmúlja az előnyeit.
5	Állásfoglalás	Alkalmazásának megítéléséhez a jelenleg elérhető bizonyítékok nem elégségesek.

A magyar ajánlásban az 1 (erős), és a 2 (közepesen erős) ajánlásra az „ajánlott”, a 3 (gyenge) ajánlás szöveges megfogalmazására a „javasolt” szót használtuk.

Az Ajánlások azok rangsorolásának és a bizonyíték szintjének kombinálásával kerültek megadásra. pl (1C)

## V. BEVEZETÉS

### 1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

#### 1.1. A súlyos, életveszélyes periprocedurális vérzések definíciója

A súlyos, életveszélyes periprocedurális vérzések közé olyan traumás, perioperatív, peripartum, vagy más diagnosztikus és/vagy terápiás beavatkozás által előidézett (periprocedurális) súlyos, masszív vérzések (MV) tartoznak, melyek részben a direkt szövetsérülés, részben a lumenes vérzés miatti hipotenzió, szöveti hipoperfúzió miatt kialakuló következményes coagulopathia következtében masszív transzfúziós (MT) igényel járnak, és végtag-, szerv-, és/vagy életvesztés közvetlen vagy közvetett veszélyét hordozzák magukban. MT alatt max. 1–6 óra alatt transzfundált  $\geq 3$ –5 egység, vagy 1 óra alatt adott  $\geq 3$ - [2] vagy  $\geq 4$  [3] egység RBC adását, esetleg 3 óra alatt a vértérfogat 50%-nak transzfúzióját értjük [4].

#### 1.2. Előfordulási gyakoriságuk

Az életveszélyes perioperatív vérzések előfordulása világszerte a szívsebészetben 2–24% [5-7], a súlyos traumát szenvedett betegek körében 15%, mely a poszttraumás halálozás 40%-ért felelős [8]. A szülészeti masszív vérzések gyakorisága világszerte nő, az ezredfordulón jellemző 0,1%-s incidencia 10 év alatt 1,86%-ról 11,4%-ra emelkedett [9-11] az anyai halálozás 16,3–36,9%-hoz járulnak hozzá [9, 12, 13]. Minden egyes órában 7 szülő nő hal meg PPH következtében a világon [14]! Az életveszélyes periprocedurális vérzések incidenciá-, morbiditási, mortalitási adatairól Magyarországon csak hozzávetőleges adatok érhetők el.

#### 1.3. Klinikai jelentőségük

Az MV/MT-hoz kapcsolódó coagulopathia

1. akutan, többszerv-elégtelenség keretei között, többszörös defektusként, gyorsan változó klinikai képet alkotva jelenik meg,
2. a vérárvadási rendszer akut, vagy akut-a-krónikusan működés zavarából ered, melyhez a megelőző krónikus farmakológiai befolyásolás is hozzájárulhat,
3. növeli a perioperatív morbiditást [6, 8, 15],
4. sebészeti és/vagy invazív radiológiai módszerekkel nem, vagy nem elégségesen csillapítható, és diagnosztikája, valamint terápiája az aneszteziológia és intenzív terápia azonnali szerv- és/vagy életmentő feladatai közé tartozik, de ellátásához interdiszciplináris gondolkodás, szervezés és kommunikáció szükséges [7, 16-26],
5. sokszor krónikus betegség nélkül (szülés, fiatalok traumája), vagy gyógyítható betegség mellett (szív-, érsebészeti, transzplantáció) veszélyezteti a beteg életét, aki megfelelő ellátással viszont akár évtizedekig élhet a család és a társadalom teljes értékű tagjaként!

#### 1.4. Epidemiológiai jelentőségük

A masszív vérzés és masszív transzfúzió, illetve annak következményei

1. a beteg egyén aktuális ellátásának kimenetelét negatívan befolyásolják,
2. az egészségügyi ellátó rendszer direkt humán-erő-, logisztikai és anyagi erőforrásait erősen megterhelik,
3. a vérkészítmények, mint indirekt humán erőforrások kampányszerű igénybevételével veszélybe sodorhatják a biztonságos vérellátás egyensúlyát Magyarországon is [7, 26-33].
4. csökkentik az egészségügyi ellátás elérhetőségét más betegek számára.

#### 1.5. A súlyos életveszélyes periprocedurális vérzésekhez kapcsolódó coagulopathia interdiszciplináris heterogenitása

Periprocedurális MV/MT-hez kapcsolódó coagulopathia minden nagyobb műtétnél előfordulhat, leggyakrabban traumatológiai, szívsebészeti, szülészeti, transzplantációs beavatkozások során alakulnak ki.

*Trauma során kialakuló véralvadási zavarok*

- A. Tompa, súlyos (ISS>16) trauma következtében az első órában akár 35%-ban hiperkoagulációs állapot alakul ki [34], az excesszív mennyiségben a vérbe került TF és a jellemzően nem fokozott fibrinolízis miatt [35, 36]. Monitorozás nélküli prokoaguláns és antifibrinolitikus intervenciók thromboembolia veszélyével járnak [37, 38].
- B. Vérző, súlyos (ISS >16), traumás betegek 25–35%-ban viszont az antithrombotikus eredő hatású coagulopathia (TIC) gyorsan kialakulhat [35, 39-42]. A TIC mai ismereteink szerint a szöveti sérülés és szöveti hipoperfúzió/hypoxia/acidózis egyidejű jelenlétére vezethető vissza [23, 24, 35, 39, 40, 43-51]. A hipoperfúzió miatt a szövetekben, és magukban az endothel sejtekben oxigén deficit alakul ki [51, 52], és a társuló magas catecholamin kiáramlás miatt károsodik a glycocalyx és az endothel. A gyorsan, percek alatt [41] kialakuló, sokk-indukálta endotheliopathia (SHINE) vérelégtelenséghez vezet. A haemostasis folyamatai is sérülnek [49, 53, 54], mely a fibrinolitikus folyamatokat is érinti, melyek a fokozott fibrinolízistől a fibrinolízis *shutdown*-ig terjednek [24, 54-56].
- C. Traumás agyi (TBI) mellett kialakuló haemostasis eltolódások más mintát követnek. A központi idegrendszer érrendszerének falában a szöveti faktor szintje fiziológiásan igen magas [57]. Nagyobb erejű koponyasérülés epicentrumában lokális, definitív capillaris sérülések alakulnak ki, de a keringésbe került nagy mennyiségű TF percekben belül az extrinszik út aktiválódásával vezérelt, lokális és szisztémás prokoaguláns állapotot alakít ki [58-60]. Az alvadékképződés maga viszont triggereli a fibrinolízist is [59, 60], ezért később, jellemzően a sérülést követő 6–48(-72) órában a lokális vérzéses károsodás a penumbra területén expansziót mutathat (vérzéses progresszív kontúzió) [60-62]. Később ezért agyi vazokonstrikció alakul ki, generalizált hipotenzióval, ami aktiválja a TIC korai fázisára jellemző antikoaguláns, fibrinolitikus túlsúlyt [61]. Összehasonlításképpen, a súlyos TIC a korai szakban antithrombotikus, és később, a fibrinolízis visszafordultával és az akut fázis reakcióval válhat thrombotikussá, TBI viszont a korai szakban prokoaguláns és később, a TIC kialakulásával lesz antithrombotikus (aztán később, az akut fázis reakcióval ez is természetesen prothrombotikus lehet újra).

*Szívsebészeti műtétek során kialakuló coagulopathia fontosabb elemei*

A szívsebészeti beavatkozások során a súlyos vérzések gyakorisága 10–15% [63-68], az allogén vérfelhasználás 10–20% szívsebészeti környezetben történik [69]. A szívűtétek során a CPB miatti konzumpció, speciális áramlási mintázat, idegen felszín, hígulás, acidózis, hipokalcémia ronthatja az alvadékképződést. A protamin a heparinnal precipitátumot alkotva prompt megszünteti annak hatását, de thrombocytát és V-kofaktort gátló is hatása van [70, 71]. Antikoaguláns és/vagy antithrombocytá kezelésben részesült beteg akut vagy sürgető műtete, és néhány speciális szívsebészeti műtét típus a véralvadási zavarokat felerősítheti. Endocarditis, elektív reoperációk, mély hypothermiás keringés megállítás, többlépcsős komplex congenitalis szívsebészeti beavatkozások során kialakulhat szerzett, átmeneti, életet veszélyeztető, nem-sebészi, medicinális kezelést igénylő véralvadási zavar [63, 72].

*A szülészeti masszív vérzések*

Posztpartum vérzésről (PPH) akkor beszélünk, ha a vérzés mennyisége 24 órán belül meghaladja a 500 ml-t hüvelyi szülés, illetve az 1000 ml-t császármetszés után, masszív PPH esetén az anyai vérvesztés 3 órán belül meghaladja az 1500 ml-t [73], vagy a vértérfogat felét, esetleg folyamatában több, mint 150 ml/perc [11, 14, 74]. A primér PPH leggyakoribb okait a „4 T” fogalomköre jelképezi: az uterus „Tónusának” hiánya felel a PPH döntő hányadéért (70–90%) [21, 73]. Ellátásában ezért primer szerepük van az uterotonicumoknak (oxytocin, ergotamine, misoprostol, sulprostone), melyek a méh görcsének előidézésével a spirális artériákat komprimálják. Egyéb hajlamosító tényezők az abnormálisan megtapadt lepény miatt az uterusban maradt lepény-maradványok („Tissue”), a szülőutak szöveti traumája („Trauma”), és az anyai, nem megfelelő alvadási viszonyok („Thrombin”). Ellátása során hangsúlyos a fibrinolízis gátlás, és a terhességre jellemző magasabb fibrinogen szint tartása [73, 75].

*Májátültetés és masszív vérzés*

A májban lévő sinusoid endothel nyomás-, (4–8 Hgmm) és áramlási viszonyai, időt adva a metabolikus folyamatoknak, nagyon alacsonyak [76]. Itt nincs jelen von Willebrand faktor, így effektív thrombocytá aggregáció nehezebben alakul ki. Az endothel felszínén a kifejezett antikoagulációs jelenlét véd az alacsony áramlás prothrombotikus hatásától, mely magyarázza a májsebészet vérzékeny jellegét [77-79]. A krónikus májelégtelenségben a faktorok szintézise arányosan csökken, a haemostasis újraegyensúlyozott állapotba kerül, ez érinti mind a hat alapfolyamatot, az egyensúly törekeny, de stabil. Akut májelégtelenség során a csökkenés folyamatos, és ezt befolyásolja a faktorok felezési ideje is, ezért az egyensúly állandóan újra és újra alakul, majd vérzéses klinikai képet mutatva összeomlik.

A műtetre váró májbeteg minimális hemosztatikus tartalékkal kell rendelkezzen. Az extrinszik thrombin generáció INR1,5–1,8 értékek között már elfogadható szintetikus és hemosztatikus tartalékokat jelent, az 1,5–2 g/l fibrinogen szint, 50 000–80 000 sejt/μl thrombocytá értékek szintén [80]. A tartalékon túl a haemostasis egyensúlyát viszkoelasztikus és thrombocytá aggregációs tesztekkel tudjuk megbecsülni, melyek használata az utóbbi években meghaladja a konvencionális tesztekét [81, 82]. A kezelés során faktorkészítmények használatával célzottan lehet beavatkozni, nagy volumen bevitelre szoruló betegnél a feljavított plazma elvét javasolt követni [83, 84].

Különböző eredetű perioperatív coagulopathia: progresszió során konvergáló közös mechanizmusok válnak meghatározóvá.

A MV/MT előrehaladtával a perioperatív diagnosztika és terápia fokozatosan közös mederbe terelődik. Mindinkább előtérbe kerül a coagulopathia közös patofiziológiai alapja; a szöveti sérülés és -hypoxia következménysora, a csökkent lokális koagulációs, és megerősödött generális antikoagulációs és fibrinolitikus képesség. Ezen a ponton már a vitális funkciókra és a haemostasis reszuscitációra irányuló, viszonylag uniform lépések lesznek szükségesek: azonnali fibrinolízis gátlás, fibrinogen pótlás, és célorientált, faktor koncentrátum-, és/vagy FFP-alapú haemostasis reszuscitáció, tehát a POC és SLK tesztekkel szükségesnek ítélt haemostasis-tényezők kellő időben és mennyiségben történő, szimultán szubsztitúciója.

## 2. Felhasználói célcsoport

Az új egészségügyi szakmai irányelv négy különböző, de egyformán fontos célt követ a súlyos, traumás, perioperatív, peripartum, vagy más diagnosztikus és/vagy terápiás beavatkozás által előidézett (periprocedurális) vérzések során.

1. A beteg egyének morbiditási, mortalitási mutatóinak javítása, tehát egyéni egészségnyereség elérése.
2. A betegellátás direkt anyagi és humánerőforrásainak csökkentése, tehát egészséggazdasági nyereség megteremtése.
3. A betegellátás indirekt humán erőforrásainak, a vérkészítmények felhasználásának csökkentése, tehát ellátásbiztonsági tartalékok létrehozása.
4. A betegellátás hozzáférhetőségének növelése, tehát egészségügyi szervezői hatékonyság növelésének kidolgozása.

Az egészségügyi szakmai irányelv alapvető célcsoportja a perioperatív ellátásban dolgozó szakmák orvosai, és magas szinten képzett ápolói, asszisztensei. Az egészségügyi szakmai irányelv igyekszik a napi gyakorlathoz igazodó, a legújabb bizonyítékokra épülő ajánlásokat megtenni. További feladata, hogy a döntéshozók, ellátásszervezők, egészségügyi vezetők számára áttekinthető, a legmodernebb nemzetközi ajánlásokat és állásfoglalásokat tükröző irányvonalat mutasson, amely az egészségügyi szolgáltatások tervezéséhez, finanszírozásához a legújabb, bizonyítékokra épülő támpontot adja. Az Egészségügyi Szakmai Irányelv javasolható továbbá minden betegnek és hozzátartozóiknak, betegképviselő és civil szervezet számára, ha az irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kívánnak kapni a hazai betegellátás ezen területének követendő lépéseiről és fejlődéséről.

## 3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

### Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

### Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv ajánlásait az eredeti bizonyítékok feldolgozásával foglalmazták meg, nincs kapcsolata külföldi irányelvekkel.

### Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvél.

## VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

### 1. Elsődleges ellátás

### 2. Permisszív hipotenzió

### 3. Folyadékterápia

### 4. Homeostasis

### 5. Haemoglobin

6. Antifibrinolitikus terápia
7. Célvezérelt ellátás
8. Fibrinogén
9. Faktorpótlás
10. Trombocyta szuszpenzió transzfúziója
11. Rekombináns aktivált FVII és FXIII
12. Antitrombotikus kezelésben részesülő, súlyosan vérző beteg ellátása
13. Szakdolgozók képzése, centrumellátás
14. Szakmai és lokális protokollok
15. Addendum

## 1. Elsődleges ellátás

### Ajánlás1

A masszív vérzések mértékének iniciális, gyors, tájékozódó célú megbecslése ajánlott a sürgősségi ABCDE gyorsvizsgálattal, fókuszba állítva a beteg keringési állapotát (pulzus, vérnyomás, szívritmus, -frekvencia, perifériás vénák teltsége, perifériás perfúzió fizikális jelei), illetve az abból fakadó gyorsan megítélhető vitális paramétereket (ABDE), a sebészi és invazív radiológiai beavatkozás, illetve a beavatkozás típusát, ellátási fázisát, az eddigi beavatkozás(oka)t, és a beteg erre, ezekre adott válaszát. (Ajánlás: 1C)

### Ajánlás2

Amennyiben sebészileg vagy invazív radiológiailag lehetséges, a későbbi reparatív, kuratív megoldásokat megelőzően a vérzés mértékének gyors, akár tudatosan átmeneti csökkentése ajánlott (nyomó, leszorító kötések, érlefogások) áthidaló megoldásként a további károsodások megelőzése céljából. (Ajánlás: 1B)

### Ajánlás3

A keringésre és a haemostasisra vonatkozó resuscitáció szimultán megkezdésével egy időben, azt nem késleltetve, betegágy melletti vizsgálatként vérgáz (haemoglobin, laktát, bázis felesleg/deficit), és viszkoelasztikus tesztekre, valamint a standard laboratóriumi vizsgálatokra irányuló vérminták levétele ajánlott. (Ajánlás: 1B)

A traumás nemzetközi irányelvek [45, 85] és hazai szakmai protokollok [42] jól definiálják a „*damage-control*” lépéseket [28, 45, 85]. A szemlélet adaptálható kórházon belüli, MV-el járó sebészi beavatkozások ellátására [28]. Itt is van egy prodromális idő-, tevékenységi, segítségkérési és -érkezési eseménysor, amikor a *damage-control* iniciális lépései alkalmazandók a további károsodások csökkentése és megelőzése érdekében. A Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH) score [42] heterogén klinikai állapotjelzők, tünetek, jelek együttese; szempontjainak több mint fele alkalmas, hogy periprocedurális klinikai környezetben is előrevetítse a coagulopathiát [25]. A *damage-control* szemlélet optimalizálja a beteg egyén egészségnyereségét, a humán-, és anyagi erőforrások felhasználását is [85].

## 2. Permisszív hipotenzió

### Ajánlás4

Masszív vérzés és masszív transzfúzió során a systolés vérnyomás célértékét 80–90 Hgmm-s, a középnyomás célértékét 50–60 Hgmm-s értéken ajánlott tartani, amíg az erős vérzés üteme csökken, ha nincs központi idegrendszer keringését akadályozó tényező, mint pl. központi idegrendszeri, agyi trauma, illetve krónikus hypertonia. (Ajánlás: 1B)

### Ajánlás5

Masszív vérzés és masszív transzfúzió során a megfelelő szervperfúziós nyomás minél gyorsabb elérése érdekében azonnal megkezdett „csak éppen szükséges mértékű és idejű” vazopresszor, és azonnal megkezdett, restriktív folyadékterápia párhuzamos kezelése ajánlott. (Ajánlás: 1B)

### Ajánlás6

Masszív vérzésben és masszív transzfúzió során, amennyiben központi idegrendszeri, agyi trauma vagy krónikus hypertonia ismert, vagy feltételezzük meglétét, az artériás középnyomás célértékét legalább

**80 Hgmm-s értéken ajánlott tartani. Ha nem-traumás agysérülés (subarachnoideális- vagy intracerebrális vérzés, akut iszkémiás stroke) esetén lépne fel masszív vérzés, a permisszív hipotenzió ezekben az esetekben sem tolerálható, az aktív hipotenzió nem javasolt. (Ajánlás: 1C)**

MV/MT során a permisszív hipotenzió a képződő, de még gyenge alvadékrögök leszakítását megelőzheti, ugyanakkor még biztosíthatja a szöveti perfúziót [52, 86, 87]. Óvatosságra int azonban az idős kor, a (kezeletlen) magas vérnyomás és cukorbetegség [88, 89].

A súlyosan vérző beteg alacsony vérnyomása mögött az esetek nagy részében hypovolaemia és/vagy vazodilatáció áll. A norepinephrin gyors hatású vazokonstriktor, emeli az utóterhelést, az *afterload*-ot, és növeli a vénák falának tónusát, ezzel a nagyvérkör vénáiban lévő vérmennyiség több, mint fele (a teljes vértérfogat 40%-a) enyhe nyomás alá kerül és immár *stressed* térfogatként növeli a vénás visszaáramlást, az előterhelést, a *preload*-ot [90]. A vazopresszor hatást növelhetjük vazopresszin szimultán adásával. A vazopresszorokkal még a volumen-reszuszcitáció elérése előtt biztosítható a megfelelő szervperfúziós nyomás. Elégtelen hatás súlyos acidózisra, és/vagy bal kamra elégtelenségre utal, mely dobutamin adását igényelheti [91].

A *preload* rendezésére krisztalloid és/vagy kolloid és/vagy FFP és/vagy RBC adható és adandó a beteg állapotától függően [92]. Excesszív mennyiségű folyadékbevitel azonban coagulopathiához, acidózishoz vezet. Ez kerülhető el a vazopresszorok egyidejű, titrált adásával; „ráhúzzuk átmenetileg az ereket a kisebb intravaszkuláris térfogatra” [44, 45, 85, 93, 94]. Fordítva, célorientált folyadékterápiával elkerülhető a vazokonstriktor magas dózisé, hosszabb adása, mely  $\alpha_1$ -receptorok révén csökkentik a splanchnicus területek keringését, emelik a pulmonális vaszkuláris ellenállást [95].

A „minimálisan szükséges volumen-”, és a „minimálisan szükséges presszor” terápia közötti egyensúly megteremtése folyamatos multimodális monitorozást kíván. Más szavakkal, a súlyos vérzések ezen szakaszában átmenetileg a „permisszív hipotenzió” mintájára esetenként a „permisszív hypovolaemia” állapotát vagyunk kénytelenek átmenetileg alkalmazni.

### 3. Folyadékterápia

#### Ajánlás7

**Masszív vérzés esetén a hypovolaemia lehető leggyorsabb rendezése folyadékkal és vérkészítményekkel a szöveti perfúzió fenntartása, illetve lehető leggyorsabb helyreállítása céljából ajánlott. (Ajánlás: 1A)**

#### Ajánlás8

**A hypovolaemiás vérző beteg ellátása során a restriktív folyadékterápia részeként először balanszírozott elektrolit összetételű krisztalloid oldatok és nem fiziológiás sóoldat infúziója ajánlott. (Ajánlás: 1A)**

#### Ajánlás9

**Traumás központi idegrendszeri, agyi sérülésben, vagy annak gyanúja esetén hipotóniás balanszírozott elektrolit összetételű krisztalloid oldatokat és kolloidokat ne használjunk, hiperozmoláris krisztalloid oldatok adása javasolt. (Ajánlás: 2B)**

#### Ajánlás10

**Szintetikus kolloid oldatok adása csak balanszírozott elektrolit összetételű krisztalloid oldatok adását követően, vagy velük együtt, az oldat-specifikus maximális dózis és mellékhatásprofil figyelembevételével javasolt, ezek nem képezhetik a vérzéses sokk kezelésének alapvető elemét. (Ajánlás: 2C)**

A MV/MT során fellépő hypovolaemia gyors rendezése a szöveti perfúzió biztosítása céljából minél hamarabb, feltétlen szükséges [19, 38, 96, 97].

A krisztalloidok közül a normál fiziológiás só sem nem normál, sem nem fiziológiás [98], nagy mennyiségben hígulósos, hyperchloraemiás, nem-aniongap típusú metabolikus acidózishoz vezet [38 99-102], magas klorid koncentrációja renális vazokonstriktiót okozhat [103] csökkenti a thrombin-képződést, és a fibrin polimerizációt [104]. Ha használjuk, mennyisége az 1–1,5 l-t ne haladja meg [85]. A balanszírozott elektrolit összetételű Ringer-laktát nagy tömegű használata esetén (>2 l) sok exogén laktátot viszünk be, mely a májműködés zavara esetén lassan metabolizálódik, és addíciós metabolikus acidózist okoz, ha gyorsan, akkor metabolikus alkalózist. Ozmolalításuk alacsonyabb a plazmánál.

A szintetikus kolloid oldatok közül a hydroxyethyl-keményítő (HES) oldatok biopolimer makromolekulákat tartalmaznak. A HES-t a plazma  $\alpha$ -amiláz bontja a természetes polimerizációs kötések mentén. A fragmentumok

a vese filtrációs küszöb alatti molekulásúly (~50 kDa) elérése után a glomerulusokban filtrálódnak, majd részleges reabszorpciót követően ürülnek. A zselatin kollagén degradációs polipeptid, ~35 kDa molekulásúlyú, relatíve rövid plazma-féléletidejű plazma expander [105, 106]. A HES és a zselatin a vesefunkciót károsíthatja, valószínűleg a proximális tubulusokban reabszorbeálódott, ozmotikusan még aktív molekulák miatt, melyek sejtödémát, vakuolizációt, ozmotikus nephrosis szindrómát okozhatnak [107-109]. A HES rontja a prothrombotikus folyamatok integritását is. Az aspecifikus hígulós hatás mellett [19, 107, 110] a HES és a zselatin képes kapcsolódni a vWF-VIII-s kofaktor komplexhez, mellyel együtt ürül a vizelettel, így ezek szintje csökken [105, 107, 109]. A thrombocytákat filmréteggel bevonva gátolja [19, 107, 110, 111]. A thrombin-generáció az előbbieket miatt több ponton lassul. A fibrinolízist erősíti, mert a FXIII gátlásával a fibrinpolimerizáció gyengül, és kevésbé áll ellen lízisnek [19, 112, 113]. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2013-ban a HES alkalmazásában kontraindikációként jelölte meg a kritikusan súlyos állapotú beteg kezelését, a szepszist, a vesekárosodást, a vesepótló eljárások szükségességét, a véralvadási zavarokat, az égést, és a transzplantációt [114], és ezt 2018-ban, újraértékelést követően kiegészítette fenntartó folyadékterápiával, dehydratival és a központi idegrendszeri, agyi vérzésekkel [114]. Használata az irányelv készítése időpontjában megmaradt folyadék-reszuscitáció kezdeti szakaszában, kevesebb mint 30 ml/ttkg mennyiségben 24 óra alatt, a vesefunkció monitorozásának szükségességével [114], de ez újabb adatok és törekvések tükrében változhat [115]. A természetes koloid albumin a volumen hatás mellett antioxidáns, anti-inflammatorikus hatással rendelkezik. Korábbi, mortalitást növelő hatása meta-analízis-összegzésben nem igazolódott [116]. Az oxigénadósság ideje alatt adott albumin oxidálódik, és ez neutrophil stimulációt csinál és NET-osist, ezért az albumin pótlás csak a hypoxia-hypoperfusio megszüntetése után mérlegelendő [117, 118]. Rendkívül drága, volumen pótlásként csak speciális esetben jön szóba.

Összegzésképpen, a MV/MT ellátásának korai szakaszában a kezdeti volumenpótlás első választandó szerepe a balanszírozott elektrolit összetételű kristalloid oldat, a nagy volumen adásának elkerülése céljából a még éppen szükséges mennyiségű vazokonstriktív szerrel kombinálva. Koloidot akkor adjunk, ha az előbbieket elégtelennek a megfelelő szervperfúziós nyomás kialakításában és/vagy fenntartásában.

#### 4. Homeostasis

##### Ajánlás11

**Masszív vérzés és masszív transzfúzió esetén a beteg (további) hűlésének megakadályozása, és a maghőmérsékletének emelése, 35 °C fölött tartása ajánlott. (Ajánlás: 1C)**

##### Ajánlás12

**Masszív vérzés és masszív transzfúzió esetén a coagulopathia javítása, vagy a prokoaguláns terápia hatékonyságának növelése érdekében az acidózis mérséklése ajánlott a metabolikus és respiratorikus okok megszüntetésével, és szükség szerint puffer terápiával, (célérték: pH > 7,2) különösen egyidejű hypothermia esetén. (Ajánlás: 1C)**

##### Ajánlás13

**Masszív vérzés és masszív transzfúzió során az ionizált Ca<sup>2+</sup> plazma szintjét ajánlott monitorozni, és értékét 10%-os kalcium-klorid (0,1–0,2 ml/kg; ~5–10 ml), vagy kalcium-glükonikum (10–20 ml) adásával 0,9–1 mmol/felett tartani. (Ajánlás: 1C)**

Hypothermiáról akkor beszélünk, ha a beteg maghőmérséklete 36 °C [119, 120], vagy 35 °C [45, 85, 121-123] alá esik. Ha a maghőmérséklet csökken, akkor először [119] thrombocyta adhéziós zavar lép fel, mert a vWF-glycoprotein-Ib receptor kapcsolódás romlik [124], majd a thrombocyta aggregáció is károsodik [120, 122, 125]. Ha a testhőmérséklet 33–34 °C értékre esik, akkor a plazma alvadási faktoroknak, mint enzimeknek az aktivitása csökken [48, 119, 120, 122] 1 °C fokként mintegy 10%-kal [123, 126]. A thrombocyták a lépben és a májban kirekesztődnek [120]. A fibrinolízis aktivitása nem érintett [127]. Hypothermia által előidézett coagulopathiát az egyidejű acidózis rontja [128]. Az elváltozások hőmérsékletfüggőek és reverzibilisek [120]. Minden lehetséges terápiás eszközt igénybe kell venni a maghőmérséklet emeléséhez.

Acidózis leggyakoribb oka a MV/MT esetén a rossz szöveti keringés és/vagy oxigénellátottság, a cukorháztartás felbomlása, nagy mennyiségű fiziológiás só adása. Az acidózis *per se* hypothermia nélkül csak kis mértékben károsítja a véralvadást [128, 129]; csökkenhet a plazma koagulációs faktorok aktivitása [126, 130] leginkább a FVII, legkevésbé a FX, az V-s kofaktor [131], és csökken a fibrin polimerizáció.

Vérzéses sokkban a plazma ionizált  $\text{Ca}^{2+}$ -szintje csökken, részben a mitochondriális felvétel miatt [130], részben, mert a  $\text{Ca}^{2+}$  a plazmában a laktáttal oldhatatlan kelátot képez [132], és részben a transzfúziós készítmények citrát tartalma miatt [133]. A vérkészítmények közül az FFP tartalmaz egységnyi térfogatra esően legtöbb citrátot, mely a  $\text{Ca}^{2+}$ -nal szintén kelátot képez. A citrát fiziológiásan gyorsan, percek alatt metabolizálódik a májban, és a  $\text{Ca}^{2+}$  szint normalizálódik. Ez a folyamat azonban erősen lelassul rossz májfunkciónál, alacsony keringési perctérfogatnál, hypothermiánál [134, 135]. A véralvadás folyamatában a  $\text{Ca}^{2+}$  fontos szerepet játszik a thrombocyták aktivációjában és a koagulációs kaszkád során a tenáz, és a prothrombináz komplexeknek az aktivált thrombocyta membránjához kapcsolódásában [134]. Elengedhetetlen a szerepe még a fibrin-polimerizációban is [132, 134, 136, 137]. A plazmában lévő kalcium ~55%-a fehérjéhez kötött, inaktív, ~45%-a szabad, ionizált formában van, ennek normál értéke 1,15–1,3 mmol/l. A pH növekedése 0,1 tizedenként 0,05 mmol/l-rel csökkenti az ionizált  $\text{Ca}^{2+}$  plazma szintjét [134]. Ha az ionizált  $\text{Ca}^{2+}$  értéke 1,15–1,05 mmol/l, enyhe-, ha 1,05–0,9 mmol/l, akkor közepesen súlyos, ha <0,9 mmol/l, akkor súlyos hypocalcaemia áll fenn. Hypocalcaemiához vezet kolloid oldatok, és FFP nagy mennyiségű adása is [138]. A  $\text{Ca}^{2+}$  egyszeri dózisa 2–6 mg/ttkg, vagy 0,05–0,15 mmol/ttkg.  $\text{CaCl}_2$  10% oldatában 273 mg = 6,8 mmol  $\text{Ca}^{2+}$  /10 ml  $\text{Ca}^{2+}$  ion van, a kalcium-glükonikum 10% oldatában 89 mg = 2,2 mmol  $\text{Ca}^{2+}$  ion van. A  $\text{CaCl}_2$  használata javasolt, mert nagyobb a kalcium-ion koncentrációja, hiszen a glükuronsav nagy molekula, és ez utóbbi adása mellett a  $\text{Ca}^{2+}$  szabaddá válásához jó májműködés is kell.

Nem friss vörösvérsejt-koncentrátum egységeket is magában foglaló MT során a szérum- $\text{K}^+$  szintje megemelkedhet, különösen, ha a volumen-reszuszcitációt és/vagy vérzéscsillapítást átmeneti alacsony vérnyomás, rossz szöveti perfúzió, és következményes oligo-anuria kísérte. Szérum  $\text{K}^+$  csökkentő eljárások közül a kacs-diuretikumok, a vértisztító eljárások, és a kationcserélő gyanta (15–20 g = 2 e.k. polystirene sulphonate, azaz Resonium) a  $\text{K}^+$ -t eltávolítja. A Resonium gyomorszondába adva grammonként 1 mmol  $\text{K}^+$ -t köt meg, ugyanakkor lead grammonként 1,5 mmol  $\text{Na}^+$ -t. A  $\text{Ca}^{2+}$ , a respiratorikus alkalózis, a  $\text{NaHCO}_3$  és különösen a cukor-inzulin az extracelluláris-intracelluláris transzporttal átmenetileg csökkenti a szérum- $\text{K}^+$  szintet, ez később még erőteljes  $\text{K}^+$  eltávolítást tehet szükségessé.

## 5. Haemoglobin

### Ajánlás14

**Masszív vérzés, masszív transzfúzió során a haemoglobin értékét 70–90 g/l között ajánlott tartani. (Ajánlás: 1C)**

### Ajánlás15

**Ha a haemoglobin értéke <60 g/l, akkor vörösvérsejt transzfúzió szinte mindig indokolt, életmentő lehet, rendkívüli sürgősség és ismeretlen vércsoport esetén O Rh negatív vörösvérsejt-koncentrátum használatával. (Ajánlás: 1A)**

### Ajánlás16

**Ha a haemoglobin értéke <70 g/l a perioperatív szakban, akkor vörösvérsejt transzfúzió ajánlott. (Ajánlás: 1B)**

### Ajánlás17

**Ha a haemoglobin értéke 70–90 g/l a perioperatív szakban, és a beteg az anaemia és a globális vagy lokális szöveti oxigenizáció elégtelenségének klinikai és/vagy monitorozási jeleit mutatja, akkor a vörösvérsejt transzfúzió individuális indikációval ajánlott. (Ajánlás: 1B)**

### Ajánlás18

**Ha a haemoglobin értéke ~100 g/l a perioperatív szakban, és ha a beteg ischemiás szívbetegségben szenved, vagy nem szív eredetű *end-organ* ischemia jeleit mutatja, akkor vörösvérsejt transzfúzió a várható előnyök és kockázatok mérlegelésével ajánlott lehet. (Ajánlás: 1C)**

### Ajánlás19

**Klinikai döntésnél figyelembe kell/szükséges venni, hogy ha a haemoglobin értéke >100 g/l a perioperatív szakban, akkor vörösvérsejt transzfúzió nem valószínű, hogy javítja az oxigén transzportot. (Ajánlás: 1B)**

**Ajánlás20**

**Az egyszeri, nem ismételt haemoglobin vagy haematocrit laborérték nem alkalmas a vérzés vagy anémia súlyosságának megítélésére, ismételt méréseket ajánlott végezni. (Ajánlás: 1B)**

**Ajánlás21**

**Autológ vérmentési technikaként a cell saver használata nagyobb várható vérveszteség esetén (>500 ml) kontraindikációk fennállása nélkül ajánlott a beteg vörösvérsejt tömegének megtartása és az allogén vörösvérsejt transfúzió csökkentése céljából (Ajánlás: 2B)**

A korábbi, liberálisnak tekintett transfúziós indikációval szemben évekre és világszerte új irányt adó restriktív transfúziós gyakorlat előnyét több nagy multicentrikus, prospektív, leíró tanulmány és meta-analízis igazolta [24, 139-143]. A liberális és a restriktív transfúziós trigger elve és gyakorlata azonban hasonló uniformist kölcsönöz a döntéseknek, mint a régi „10/30”-s szabály, csak alacsonyabb szöveti oxigenizációs tartalékokkal. Teoretikusan a beteg-, sőt szerv-specifikus optimális haemoglobin-érték becslésén alapuló transfúziós indikáció volna a legkedvezőbb, az alap-, és társbetegségeknek, a beavatkozás jellegének, az aktuális állapotnak, illetve ezek klinikai és laboratóriumi mutatóinak és tendenciáinak figyelembevételével. A makrocirkulációs oxigenizációs mutatók (pl. haemoglobin-koncentráció, ScvO<sub>2</sub>, laktát, diurézis) azonban nem adnak pontos képet lokális mikrovaskuláris keringésről, mivel a nagyvérkörben az egyes szervek oxigén-extrakciója fiziológiásan sem homogén, akut vagy krónikus kóros állapotban a különbség tovább nő. Fiziológiásan a myocardium oxigén-extrakciója a legmagasabb, ~50% [144, 145], ez duplája a teljes testre jellemző globális értéknek! Amíg tehát egészséges, normovolaemiás egyén szöveti oxigenizációja 70 g/l mellett szervezetének nagy részében még elégséges lehet, a myocardium hypoxiássá válhat, különösen kóros körülmények között, pl. koszorús erek szűkülete és/vagy alacsony coronaria perfúziós nyomás esetén. Hasonlóképpen, a fiziológiás rés az agyi szöveti oxigén-szaturáció és a kevert vénás oxigén-szaturációs között kóros körülmények között, pl. diabetes mellitusban megnő, és értéke nem is jósolható meg a regionális oxigén-szaturáció monitorozása nélkül [146].

A Patient Blood Management (PBM) evidencia alapú, multidiszciplináris, a WHO által 2010-ben elfogadott és támogatott betegellátó tevékenységi forma. A PBM, vagy Magyarországon a Nemzeti Véradó és Vérmentő Program a restriktív transfúziós trigger és az individuális, intraindividuális heterogenitás szempontjait ötvözi az elektív perioperatív ellátásban, és individuális (betegre, műtétre adaptált) restriktív transfúziós gyakorlata iránymutató az életveszélyes vérzések során alkalmazott kontext-szenzitív transfúziós gyakorlattal is [7, 26, 147-157]. A PBM a transfúziós terápia korábbi általános, készítmény-centrikus gyakorlatát beteg-centrikussá igyekszik változtatni [151, 158, 159].

A haemoglobin és haematocrit értékének csökkenése a masszív vérzés ütemét csak késéssel követi, az extravaszkuláris folyadék beáramlása és exogén folyadékterápia ezzel ellentétes hatású, így a vérzés súlyosságát csak sorozatos Hb/Hct értékek trendje tükrözheti [160, 161].

A cell saver (CS) technika elterjedt módszer az autotranszfúziós módszerek egyik típusa a beteg saját vörösvérsejt tömegének konzerválására az intraoperatív, ritkábban az intra-, és posztoperatív vérveszteség és a transfúziós igény csökkentése céljából. Használatával friss, saját vörösvérsejtmassza nyerhető vissza a steril műtét területre kiömlött vér elszívásával, nem tumoros megbetegedések miatt végzett sebészeti beavatkozások során. Alkalmazása mellett 39%-al csökkent érsebészeti, ortopédiai, szívsebészeti műtétek során az allogén transfúzió mennyisége, ami átlagosan, betegenként 0,67 egység vörösvérsejtmassza megtakarítását tette lehetővé egy Cochrane adatbázison végzett áttekintő elemzés szerint. Aorta ascendens aneurysma miatt végzett elektív és akut érsebészeti beavatkozások során használt CS eredményességéről szóló közlemények alapján készített metaanalízis adatai is hasonló eredményeket mutattak.

**6. Antifibrinolitikus terápia****Ajánlás22**

**Súlyosan vérző, sokkos betegnél antifibrinolitikus terápia indítása ajánlott azonnal, POC-, vagy standard laboratóriumi tesztek eredményeinek bevárása nélkül. (Ajánlás: 1A)**

**Ajánlás23**

**Hiperfibrinolízis kezelésére tranexamsav (TXA) használata ajánlott 10–15 mg/ttkg bólus, majd 1–5 mg/ttkg/óra dózisban, a vérzéses szövődeményhez képest minél hamarabb, legkésőbb 3 órával azok kezdete után. (Ajánlás: 1A)**

**Ajánlás24**

**A fibrinolízis fenotípus változásainak követésére POC és/vagy standard laboratóriumi tesztek ajánlottak a vérzéses állapot, sokk folyamatában, illetve megszűnését követően. (Ajánlás: 1C)**

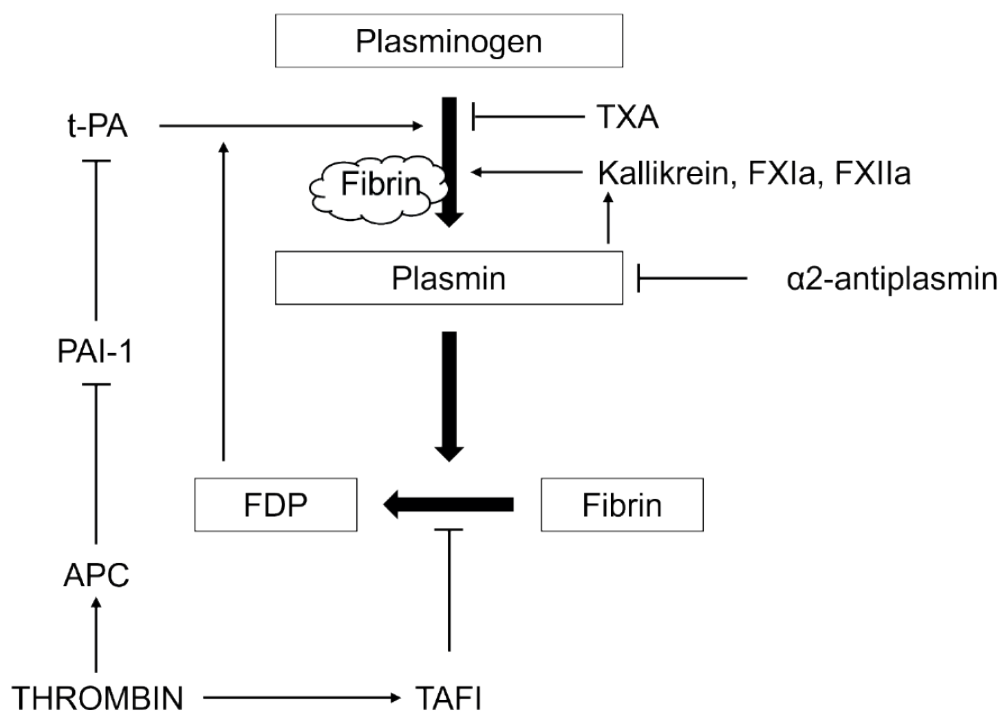
**Ajánlás25**

**Amennyiben a fibrinolízis csökken, a haemostasis rendeződik, az antifibrinolitikus terápia megállítása javasolt. Az antifibrinolitikus terápia hatásának követésére t-PA tartalmú viszkoelasztikus teszt végzése javasolt. (Ajánlás: 1C)**

A fibrinolízis élettana (1. ábra)

1. A plasminogen a fibrin C-terminális lysin oldalláncaihoz (a „*docking site*-hoz”) kötődik, kapcsolódása egyúttal exponálja a fibrin felületén a t-PA receptorokat is [162, 163].
2. Ha az endothel integritása akutan sérül fizikai sérülés, hypoxia, hipoperfúzió, nagy mennyiségű catecholamin hatására, akkor azonnali válaszként – a koaguláció mellett – az endothel t-PA (és cytokin) kibocsátása is megnő. A t-PA és a PAI-1 között kialakult egyensúlyi helyzet a plazmában az előbbi javára tolódik el. A válasz nagysága az inzultus nagyságától függ.
3. A fibrin felszínén létrejött plasminogen-t-PA komplexben a t-PA hatása 2–3 nagyságrenddel gyorsabb, mint a plazmában [164-166]. A fibrin felülethez történt kapcsolódás nemcsak gyorsabbá, hanem védetté is teszi a lízis folyamatát, mert a PAI-1 nem fér hozzá a t-PA-hoz [165], a TXA farmakológiai gátlópontján pedig a lízis már túljutott. Ezért is fontos minél hamarabb adni a TXA-t hypoxiával, hipoperfúzióval járó vérzés során! A folyamatot pozitív visszacsatolás is gyorsítja, mert a degradációval párhuzamosan újabb és újabb lysin kötőhelyek válnak szabaddá a fibrin felszínén [164], valamint az fibrin degradációs termékek (FDP-k) is fokozzák t-PA hatását [167].
4. A kialakult plasmin marad a lysin kötőhelyén és bontja a fibrin peptid kötéseit.
5. A fibrinolízis természetes gátlói közül a PAI-1 a t-PA-val, az  $\alpha_2$ -AP a plasminnal alkot oldhatatlan és hatástalan komplexet. Ezek „szuicid-gátlók”, hiszen a gátló és a target molekula is hatását veszti, a komplex a monocytamakrofág rendszerbe kerül [165].
6. A thrombin, direkt hatásként, a sérülés környezetében alapfunkciójával egyezően prothrombotikus a fibrinogen hasításával, és az antifibrinolitikus TAFI aktiválásával. Indirekt módon, a sérüléstől távol, az ép endothel thrombomodulin szekrécióján és APC szintjének emelésén keresztül viszont a PAI-1-t gátolja, tehát (a gátlás gátlásával) fibrinolitikus [39, 40] (1. ábra).

**1. ábra.** A fibrinolízis folyamata. [39, 40, 162, 163, 164, 165, 166, 167]



A fibrinolízis lényege a plasminogen plasmin átalakulás a fibrin felületén, mely a fibrin degradációjához vezet. A folyamatot a t-PA serkenti, járulékos aktivátor véralvadás intrinszik aktiváció során szerepet játszó FXIIa, a FXIa, és a kallikrein. A lízis természetes gátlója a PAI-1, mely a t-PA-t semlegesíti, az  $\alpha_2$ -antiplasmin, mely a plasminot köti meg, és a TAFI, mely levágja a fibrinről a C-terminális lysin oldalláncot és a plasminogen nem tud a fibrinhez kapcsolódni. A farmakológiai gátló TXA a lysin kompetitív gátlója, a plasminogen így sem tud a fibrinhez kapcsolódni. A thrombin központi modulátor szerepének megfelelően a fibrinolízist a TAFI révén gátolja keletkezésének környezetében, hiszen ott a véralvadás fontos, indirekt hatásként viszont, a keringés más részein, ahol ép az endothel, a thrombomodulin-APC segítségével a PAI-1 gátlásán és így t-PA serkentésén keresztül lízist fokoz, hiszen ott a keringés fenntartása a fontos. A fibrindegredációs termékek fokozzák a t-PA hatását. Két pozitív *feed-back* kör is gyorsítja a fibrinolízist: a plasmin növeli a kallikrein szintézisét, az FDP-k fokozzák a t-PA hatását. t-PA: szöveti plasminogen aktivátor, PAI-1: plasminogen aktivátor inhibitor-1, APC: aktivált proteín C, FDP: fibrin degradációs termékek, TAFI: thrombin-aktiválta-fibrinolízis inhibitor, TXA: tranexámsav, FXIa: aktivált XI-s faktor, FXIIa: aktivált XII-s faktor.

#### A fibrinolízis fenotípusai

A vérzésekhez kapcsolódó fibrinolitikus folyamatok dinamikája és klinikai megjelenése széles skálán változik a kóros folyamatok súlyosságától és az eltelt időtől függően [24, 42, 55, 56].

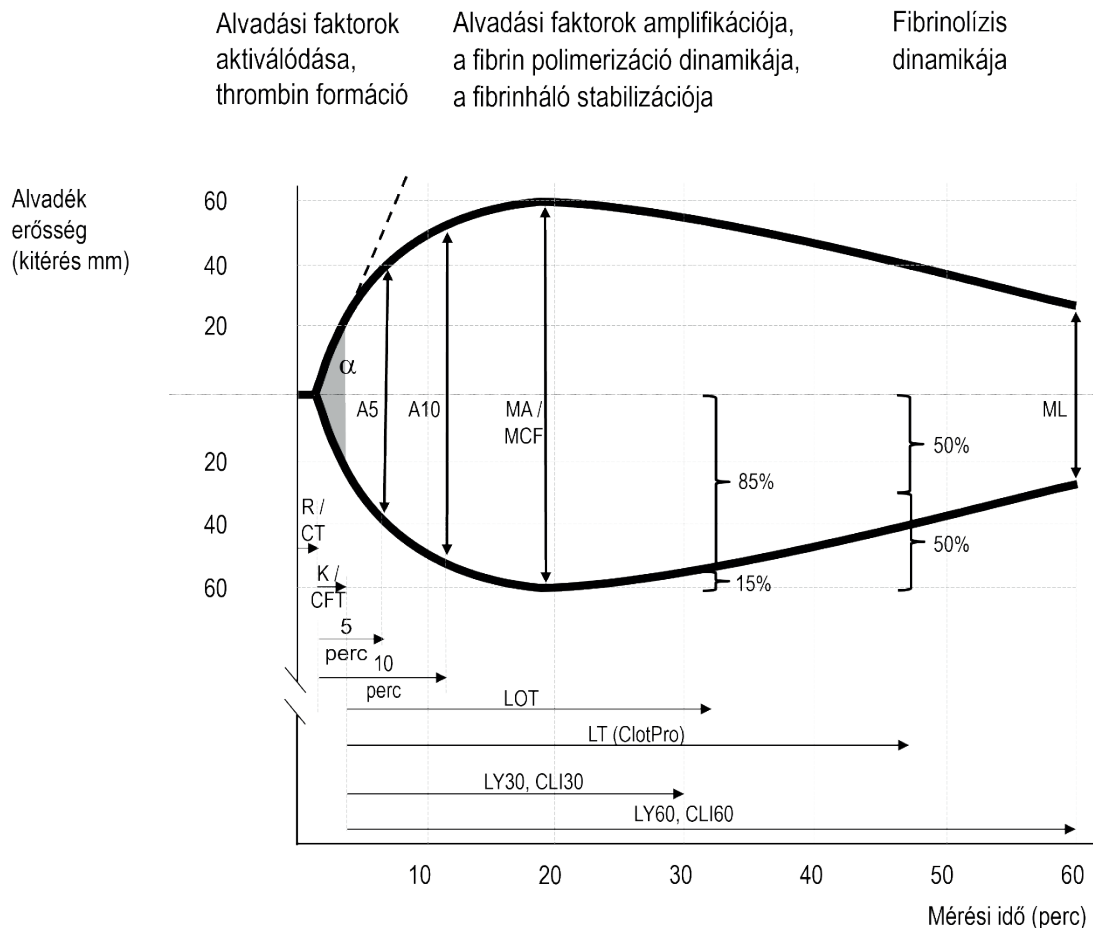
1. Az esetek kisebb részében a fibrinolízis növekedése azonnali, de mértékében még enyhe, fiziológiásnak tekinthető. Az élettani haemostasisba kódolt antithrombotikus válaszreakció (kór)élettani célja a mikrokeringés nyitvatartása a sokk ellenére [35].
2. Súlyos, vérzéssel járó sérülések, műtétek jelentős részében hiperfibrinolízis alakul ki fél-egy órán belül. A lízis gyorsan és dinamikusán változik.
3. Ha a keringés stabilizálódik, és a szöveti hipoperfúzió/hypoxia/acidózis megszűnik, akkor a májperfúzió relatíve gyorsan javulhat és a hepatikus t-PA clearance újra nő, következményes gyors fibrinolízis csökkenéssel, fibrinolitikus *shutdown* jelenséggel [24, 35, 39, 40, 55, 165, 168]. A fibrinolízis *shutdown* gyakoribb TXA-t kapott súlyosan vérző traumás betegek körében, mint TXA nélkül [36 169].
4. Előfordulhat a vérzést/sokkot követően a kezdetektől enyhe fibrinolitikus válasz, az endothel krónikus gyulladásos fenotípusa esetén, pl. cukorbetegség mellett [55 170]. A fibrinolízis *shutdown* és a csökkent fibrinolitikus válasz tehát különbözik [168].
5. Mindegyik fibrinolízis fenotípusra, még a hiperfibrinolízisre is jellemző, hogy túlélés esetén 24–48 órán belül az eredeti vérzéses kórállapot „haemostatikus előjelet vált”, és fokozatosan egyre erőteljesebben érvényesülnek a thrombotikus tendenciák [24, 48, 55, 171-173]. Az antifibrinolitikus irányú eltolódás mögött az akut fázis-fehérje PAI-1 szint megemelkedése játsza a főszerepet, de thrombotikus irányba tolja az egyensúlyt a fibrinogen-, vWF-szint megnövekedése, a javuló endothel-, és májfunkció. A thrombotikus hatásokhoz hozzájárulnak a vérzéses szakaszban alkalmazott prokoagulációs és antifibrinolitikus terápia mozaikszerűen megmaradt hatásai. A vörösvérsejt egységekben a tárolás során az alacsony hőmérséklet miatt a vörösvérsejt apoptózisa ugyan lelassul, ugyanakkor a sejtörmelék fiziológiás *clearance*-e megáll, ezért a microparticulumok szintje megnőhet, mely a transzfúziós tárolási károsodás egyik formája. A nagy mennyiségű transzfúzióval esetlegesen a keringésbe került, szöveti faktort tartalmazó microparticulumok szintén hozzájárulhatnak a masszív vérzéses és masszív transzfúziós periódust követő thrombogen tendenciák felerősödéséhez és haemostasis komponensek konzumpciójához [174-177].

#### A fibrinolízis diagnosztikája

1. A fibrinolízis mértékének meghatározása történhet standard laboratóriumi módszerekkel, a fibrindegredációs termékek kimutatásával [178]. Így azonban nehéz jellemezni a lízist egy adott időpontban, mert a lízis termékeinek, a D-dimernek és az FDP-nek a plazmaszintje késéssel emelkedik, és a lízis csökkenése után 12–24 óráig magasak maradnak. A fibrinolízist viszont a pár perces féléletidejű t-PA és PAI-1 vezérli. A D-dimér kimutatás tehát nincs a lízissel élettani fázisban [43]. A standard tesztek ezért nem alkalmasak a pillanatnyi fibrinolízis mértékének jellemzésére gyorsan változó körülmények között [179-181]. Ez meg is magyarázza azt az ellentmondást, hogy standard laboratóriumi tesztekkel (még) súlyosnak tűnő lízis POC VE tesztekkel (már) nem jelentős.
2. A fibrinolízis POC VE módszerekkel is felmérhető. A mérések közül a FIBTEM/FIB-test a legérzékenyebb, mert ebben a tesztben a trombocyták gátlásával a fibrinogénnek nagyobb szerep jut az alvadék-erősség kialakításában [182], de az EXTEM/EX-test, és az INTEM/IN-test is alkalmas lízis követésére. Ha az előbbi teszteken fibrinolízis látható, akkor a fibrinolízist gátló aprotinint tartalmazó APTEM/AP-test *ex vivo* megmutatja, hogy

*in vivo* a lízis mellett additív faktor-, vagy szubsztrátumhiány fennáll-e a coagulopathia hátterében. TXA alkalmazása után APTEM/AP-test-nek megfelelő VE görbét láthatunk EXTEM/EX-test-en is. Az exogén TPA-test lízis insuficiencia vagy fibrinolízis *shutdown* gyanúja esetén, és a TXA terápia hatásának követésére teszi teljessé a fibrinolízis POC VE diagnosztikáját. A thrombin inhibitor hatás monitorozására alkalmas ECA-test képes a fibrinolízist korábban jelezni (kb. 9–15 perccel), mint az előbb leírt tesztek. A ClotPro® ECA-test négyszer érzékenyebb a fibrinolízisre, mint a többi, jelenleg elérhető viszkoelasztikus teszt talán mert a meizothrombin „kevésbé védett fibrint gyárt” [183]. A paraméterek közül az egyik legfontosabb a maximális lízis (ML), mely %-os érték, és az alvadék amplitúdójának csökkenését fejezi ki a maximális alvadék amplitúdó (MCF) %-ban 60 perc után, hiperfibrinolízis esetén hamarabb (2. ábra). További fontos paraméter még az alvadék lízis index 30, 45, 60 perc múlva (CLI30, CLI45, CLI60), mely távolság paraméterként az alvadék amplitúdóját jelzi az adott időpontokban (2. ábra). Említendő még a percekben kifejezett időparaméterként a lízis kezdeti időpont (*lysis onset time*, LOT), mely az alvadék kialakulásától az MCF 15%-s csökkenéséig tart (tehát amíg az MCF 85% lesz), és a lízis idő (*lysis time*, LT), mely ROTEM® esetén az MCF 90%-ra, ClotPro® esetén 50%-ra csökkenéséig tart (2. ábra). A CLI30, CLI45, CLI60 tehát a megadott mérési időkből létrejött (már csökkenő) kitérést mutatja, a LOT és LT pedig azt, hogy a megadott, csökkenő kitérést mennyi idő alatt éri el a lízis folyamán az alvadék erőssége (2. ábra). Hiperfibrinolízis esetén az FIBTEM/FIB-test, az EXTEM/EX-test, és az INTEM/IN-test görbéin az ML nő, a CLI30, CLI45, CLI60, valamint a LOT és az LT csökken, az alvadék „rövidül”. Az elváltozások APTEM/AP-test vizsgálat során „normalizálódnak”, a görbe a lízis gátló aprotinin hatására újra megnyúlik. Hipofibrinolízis során fordított jelenség játszódik le: a FIBTEM/FIB-test, az EXTEM/EX-test, és az INTEM/IN-test görbéin az ML akár 0%-ig csökken, a CLI30, CLI45, CLI60, valamint a LOT és az LT nő, az alvadék változatlanul „széles és hosszú marad” a teljes mérési idő (60 perc) alatt. A t-PA-test vizsgálat során az EX-test (IN-test, FIB-test) görbe t-PA hatására fiziológiás fibrinolízis esetén jelentősen megrövidül, és/vagy karcsúsodik. Ha ez elmarad, fibrinolízis-rezisztencia, vagy fibrinolízis *shutdown* jelensége áll fenn [184].

**2. ábra.** Viszkoelasztogram különböző idő-, és távolság paramétereit. [24, 31, 42, 45, 85, 182, 183, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 229, 230, 231, 243, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 368, 369]



A POC VE tesztek időparamétereiket, és az ezeknél a pontoknál aktuális kitérésnek megfelelő távolság paramétereiket jelenítenek meg. A leképezés információt ad a koaguláció indulásáról, a thrombin generációról, az alvadék stabilizációjáról és a fibrinolitikus aktivitásról, melyek a különböző kórállapotokban, illetve farmakológiai modellezés folyamán módosulnak. A sémás ábrán a thrombin generáció és a fibrin erőssége normál állapotot tükröz, a fibrinolízis fokozott a paramétereinek részleges bemutatása érdekében. R: reakcióidő, CT: alvadási idő, CFT: alvadék kialakulásának ideje, A 5: a görbe kitérésének amplitúdója az alvadék kialakulásától (a görbe 2 mm-s kitérésétől) 5 perc múlva, A10: a görbe kitérésének amplitúdója az alvadék kialakulásától (a görbe 2 mm-s kitérésétől) 10 perc múlva, MA: a görbe maximális kitérése, MCF: a görbe maximális kitérése, maximális alvadék erősség, LY30 a fibrinolízis %-s mértéke 30 perccel a CT után, LY60 a fibrinolízis %-s mértéke 60 perccel a CT után, CLI30: a fibrinolízis mértéke 30 perccel a CT után az MCF %-ban kifejezve, CLI60: a fibrinolízis mértéke 60 perccel a CT után az MCF %-ban kifejezve, LOT: A clot kialakulásától MCF 15%-s csökkenéséig eltelt idő percben kifejezve, LT: A clot kialakulásától MCF 90%-s (ROTEM<sup>®</sup>) vagy 50%-s (ClotPro<sup>®</sup>) csökkenéséig eltelt idő percben kifejezve.

Bár a viszkoelasztikus tesztek során a fibrinolízisnek vannak verifikált korai jelei, egy kivérett, illetve vérző súlyos traumás/perioperatív betegnél a TXA adásának gyors, empirikus döntésnek kell lenni a klinikai jelek alapján [45, 85]. A vérzés elmúltával, a thromboembolia veszély növekedése lassabb folyamat, ekkor viszont már lehet idő (és szükség) az említett tesztekre.

#### Farmakológiai fibrinolízis gátlás

1. Az aprotinint 2007-ben visszavonták a nemzetközi gyógyszerpiacról a neki tulajdonított mellékhatások miatt [185].
2. A szintetikus lysin-analóg tranexámsav a fibrinolízis folyamatában a lysin kompetitív antagonistája, tehát gátolja a plasminogen kapcsolódását a fibrinhez, mert a plasminogen nem az alvadékhoz, hanem a TXA molekulához kapcsolódik. A TXA a plasminogénnel reverzibilis, keringő komplexet képez (ezért kell a bólus után infúziós pumpán is adagolni). A TXA szöveti megoszlási térfogata a teljes test, átjut a vér-agy gáton, a szinoviális membránon, a placentán [186]. Féléletideje 120 perc [187], a szabad molekulák a vizelettel változatlanul ürülnek, csökkent vesefunkció mellett a haemostasistól is függő dózis csökkentés mérlegelendő [186]. A plasminogénnel kapcsolódott molekulák viszont a plasminogen hosszabb félélet-idejének megfelelően (~2 nap) még maradnak a keringésben, így a TXA hatása a molekuláris eliminációjánál hosszabb ideig, dózis függően minimum 7–8 óráig megmarad [53, 188], melyet az újabb generációs viszkoelasztikus haemostasis monitorok TPA-test vizsgálatával láthatunk is. A TXA dózisában széles variációk mutatkoznak, 10 mg/ttkg bólus követő 1 mg/ttkg/óra [53, 186, 189], illetve ezt ötszörösen meghaladó dózisokról is van adat [189]. A tranexámsavval kapcsolatban jelentek meg elsősorban a szívsebészeti gyakorlatból származó leíró tanulmányok, melyek szerint ritkán központi idegrendszeri görcsök jelentkeztek [190, 191], ami mögött a GABA<sub>A</sub> receptorok, vagy az NMDA receptorok átmeneti blokkolása, illetve magasabb dózisok alkalmazása állhat [192–193]. Aktív thrombotikus kórképekben kontraindikált [186, 194].
3. Az epszilon-amino-kapronsav (EACA) szintén szintetikus lysin-analóg, de a TXA tízszer hatásosabb nála [53].

#### TXA-val kapcsolatos vizsgálatok eredményei

A TXA antifibrinolitikus hatékonyságának vizsgálatára irányuló, prospektív, multicentrikus CRASH-2 nagyszámú traumatológiai beteg bevonásával (n=20 211) alkalmazták a TXA-t (n=10 060), 10 perc alatt beadott 1g telítő dózist 8 óra alatt adott további 1g követett [187]. Az elsődleges kimenetel a 4 héten belüli halálozás volt a teljes, *intent-to-treat* populációban. A TXA-t a traumát követően 3 órán belül adva a mortalitás kis mértékben szignifikánsan csökkent (14,5% vs. 16%), a halálhoz vezető súlyos vérzés szintén (4,9% vs. 5,7%). A mortalitás és a súlyos vérzés abszolút kockázata tehát csak 1,5%-kal, illetve 0,8%-kal csökkent, de az óriási esetszám a szignifikáns különbség kialakulását a kis eltérés esetén is verifikálta. A transzfúziós igény nem csökkent, coagulopathia és fibrinolízis markereiről a CRASH-2 tanulmányban pedig nincs adat [187]. A CRASH-2 adatok további elemzése a vérzésből adódó halálozás rizikójának csökkenését mutatta, ha a TXA-t 1 órán belül alkalmazták (5,3% vs. 7,7%, RR 0,68 95% CI 0,57–0,82; p=0,0001) az abszolút kockázat 2,4%-kal, a relatív kockázat 30%-kal csökkent [195]. A szerzők által kulcsüzenetként interpretált, *„early TXA treatment reduces the risk of death...due to bleeding by about 30%”* csak két, egymástól nem sokban (!) különböző abszolút érték (5,3% vs. 7,7%) egymáshoz viszonyított nagy változását fejezi ki, félrevezető lehet. A TXA-t a WHO 2011-ben felvette az esszenciális gyógyszerek listájára, hiszen sok országban a jól működő traumatológiai és transzfúziológiai hálózat hiányában ez a legolcsóbb és leginkább elérhető eszköz a vérzések csökkentésére. A MATTERS tanulmány [196] és más későbbi vizsgálatok súlyos vérzést [197], vagy viszkoelasztikus mérésekkel igazolt fibrinolízist [198] mutató betegekről a túlélés szignifikáns javulását (abszolút kockázatcsökkenés 6,5%) [196], valamint a többszervi

elégtelenség és a mortalitás csökkenését igazolták [197, 199]. A WOMAN tanulmányban [200] a TXA 3 órán belüli adását követően csökkent a vérzésekből következő mortalitás. A multicentrikus, prospektív CRASH-3 tanulmányba traumás, központi idegrendszeri, agyi sérülteket vontak be ( $n = 12\,737$ , *Glasgow Coma Scale* (GCS)  $<12$ ). CT-vel igazolt intracranialis vérzés esetén a CRASH-2 tanulmányból ismert dózist alkalmazták. A fejsérüléssel kapcsolatos halálozás abszolút kockázata csökkent 1,3%-kal (18,5% vs 19,8%), ha TXA-t a sérülést követően 3 órán belül alkalmazták [201]. A TICH-2 tanulmányba 2325 beteget vontak be akut intracerebrális vérzéssel, akiket TXA-val, vagy placeboval kezeltek. A TXA csoportban a haematoma expanzió alacsonyabb volt, és a súlyos, adverz kimeneteli események gyakorisága alacsonyabb volt, de a 90 napos funkcionális státuszban nem volt a csoportok között különbség [202]. A TXA a hiperfibrinolízist hatékonyan csökkenti, ez képezi az indikációját [203]. Ugyanakkor a TXA széleskörű használatával kapcsolatban vannak még megválaszolatlan kérdések. Kevés adat áll rendelkezésre a farmakokinetikával kapcsolatban, a dózisa továbbra is empirikus, és nem tisztázott világosan azon betegek köre, akiknél a fibrinolízis, és a vérzés csökkentésének haszna felülmúlja a thromboembóliás veszélyt [53 198 204-208]. Hiperfibrinolízis hiányában, tehát stabil keringés és szöveti oxigenizáció mellett, kevésbé súlyos vérzés esetén, nem diszkriminatív módon alkalmazva a sokszervi elégtelenség [34] és a thromboembolia veszélyével járhat, különösen a műtétet vagy traumát követő 24–48 órában [24, 53, 55].

A FXIII a fiziológiás véralvadás stabilizációs fázisában a fibrinhez kapcsolja a  $\alpha_2$ -AP-t [167], ezzel a fibrin plasminnal szembeni ellenálló képességét növeli. Így a „fiziológiás antifibrinolitikus” hatású FXIII az antifibrinolitikumok alternatívája lehet. FXIII-t tartalmaz az FFP, a thrombocyta készítmények, illetve vannak plazma-eredetű készítmények, és létezik egy szintetikus készítmény is.

## 7. Célvezérelt ellátás

### Ajánlás26

**A trauma miatt, vagy perioperatív, peripartum körülmények között súlyosan vérző beteg gyors és adekvát ellátása az individualizált, cél-orientált, POC viszkoelasztikus-, és standard laboratóriumi koagulációs tesztekkel vezérelt, faktor alapú haemostasis reszuscitáció alapján javasolt. (Ajánlás: 1A)**

### Ajánlás27

**Masszív vérzés és masszív transzfúzió során point-of-care viszkoelasztikus, és standard laboratóriumi koagulációs tesztek kombinált, ismételt használata ajánlott. (Ajánlás: 1B)**

### Ajánlás28

**Masszív vérzés és masszív transzfúzió során, súlyos életveszélyes helyzetben, instabil keringés mellett a terápiának azonnali, késlekedés nélküli megkezdése ajánlott (tranexamsav majd 3–4 g fibrinogen azonnali adásával, ebben a sorrendben), akár a POC vagy standard laboratóriumi vizsgálatok mintáinak levételét megelőzően vagy egy időben, és ezek eredményét követően a további pótlás már célzottan történik. (Ajánlás: 1B)**

A trauma miatt, vagy perioperatív, peripartum körülmények között súlyosan vérző beteg gyors és adekvát ellátásának aranystandardja az individualizált, cél-orientált, POC viszkoelasztikus-, és standard laboratóriumi koagulációs tesztekkel vezérelt, faktor alapú haemostasis reszuscitáció [24, 45, 85, 209, 210]. A POC VE tesztek a standard laboratóriumi koagulációs (SLK) vizsgálatokkal célzottan segítik a gyors élettani és klinikai diagnózist, a beteg állapotának, a terápiás lépések hatásainak szoros követését, a protokoll adherenciára törekvő, mégis betegre szabott, és nem *a priori*, empirikus döntéseket [42, 85, 211-214].

Súlyosan vérző beteg ellátása során használt standard laboratóriumi koagulációs tesztek

A súlyosan vérző beteg ellátása során használt SLK teszteket (2. táblázat) a minőségbiztosítás kontrollált körülményei között végzik. Az SLK vizsgálatok enyhébb esetekben alkalmasak a vérzés által esetlegesen keltett coagulopathia feltérképezésére, az MT/MV-hez kapcsolódó coagulopathia jellemzésében csak korlátozott segítséget tudnak nyújtani, mert

1. az SLK tesztek nem szolgálnak információval a thrombocyta felszínén játszódó interakciókról [136, 137, 215],
2. a prothrombin idő (PI), a parciális thromboplastin idő (PTI), és aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) vizsgálati folyamata megáll a fibrin-képződés iniciális szakaszánál, amikor még csak minimális (~4–7%) thrombin keletkezik [216-218], ezért nem tudnak képet alkotni még a thrombin propagációról sem, és természetesen nem a fibrin polimerizációról, az alvadék erősségéről, és a fibrinolízisről [215, 219],

3. a fibrinogen-szint mérés sokszor álmagas értéket ad Clauss-meghatározással, különösen hydroxyethyl-keményítő jelenlétében [220-223],
4. A fibrinolízis gyorsan változó tendenciáit az enzimműködés leképezésére irányuló POC VE tesztek le tudják képezni, a produktumokra irányuló SLK tesztek nem lehetnek rá képesek
5. az enzimműködésre irányuló *ex vivo* standard laboratóriumi koagulációs tesztek medián *turn-a-round* ideje 30–90 perc, vagy több [24, 215, 224], így a kapott eredmények már nem tükrözhetik a gyorsan változó „koagulációs térképet”, illetve klinikai állapotot, ezért ennek alapján a beteg késve kapja a prokoagulációs terápiát [16],
6. minden egyes SLK mérés monitorozás-technikailag „-metria”, nem „-gráfia”; így nem képesek vizualizálni az alvadási folyamatot [212].

Megnyúlt alvadási idők esetén keveréses vizsgálat elvégzése szükséges gátlótestek, inhibitorok esetleges jelenlétének tisztázása céljából. Ha az 1:1 arányban hozzáadott normál plazma nem korigálja a megnyúlt alvadási időt, további célirányos hemosztázis vizsgálatok végzése szükséges. A PT-vizsgálatnak van gyorsabb, így melletti kivitelezésre is alkalmas változata az otthoni INR mérésre (CoaguCheck XS Roche Diagnostics, Svájc), de MV/MT során korrelációja a standard laboratóriumi PT-vel változó [225, 226]. POC PI, és POC aPTI vizsgálatra is van lehetőség (Hemochron ITC, Edison, NJ, US), de az értékük szívsebészeti beavatkozások során, SLK vizsgálatokkal összehasonlítva, CPB után, Bland-Altman teszttel az egyezés hiányát mutatta [227]. Fibrinogen POC mérésére alkalmas eszköz is várható a közeljövőben.

**2. táblázat.** Trauma, perioperatív, peripartum vérzések diagnosztikájára használt, véralvadásra irányuló standard laboratóriumi véralvadási koagulációs tesztek. [24, 42, 45, 85, 209, 210, 211, 224, 225, 226, 227, 355]

Teszt neve	Kivitelezés Vizsgálandó plazmához:	Normál érték	Diagnózis iránya	Pozitív eredmény oka lehet
Prothrombin idő (PT) (Quick idő, rekalcifikációs idő)	– Thromboplastin (fehérje, mely a FVII-t aktiválja és foszfolipid, mely gyorsítja a thrombin generációt) – Ca <sup>2+</sup>	– 12 s, – 100%, – 1 INR: (beteg PT/ref. PT <sup>50</sup> )	– Véralvadási cascade extrinzszik és közös útja – Kumarin terápia	– Kumarin terápia, – FII-, FVII-, FX-, V-kofaktor, Fibrinogen hiány, – Vérzés-hígulás-felhasználás
Parciális thromboplastin idő (PTT)	– „Parciális thromboplastin” (csak foszfolipid, mely gyorsítja a thrombin generációt) – Ca <sup>2+</sup>	<60 s	– Véralvadási cascade intrinzszik és közös útja – Heparin terápia	– Heparin terápia, – Alvadási faktor hiány, kivéve FVII, – Vérzés-hígulás-felhasználás
Aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT)	– „Parciális thromboplastin” (csak foszfolipid, mely gyorsítja a thrombin generációt) – Ca <sup>2+</sup> – negatív töltésű felületi aktivátor	<30–35s	– Véralvadási cascade intrinzszik és közös útja – Heparin terápia	– Heparin terápia, – Alvadási faktor hiány, kivéve FVII, – Vérzés-hígulás-felhasználás
Thrombin idő (TT)	Thrombin (Alacsonyabb koncentrációban adott exogén thrombin hatására létrejött fibrinszálak kialakulása függ a thrombin gátlóktól is (vénás vagy orális DTI) vagy a természetes vagy farmakológiai antikoagulánsoktól.)	17–24 s	Thrombin hatásának vizsgálata	– Heparin terápia – Direkt thrombin gátlók – Hipo-fibrinogénémia – Fibrin-degradációs termékek
Fibrinogen-szint (Clauss)	Nagyobb mennyiségű thrombin (Magas koncentrációban adott exogén thrombin (100 U/ml), a fibrinszálak kialakulása a hígított plazmában a fibrinogen mennyiségétől függ.)	~ 3 g/l	Fibrinogen-szint	– Alacsony fibrinogen szint – Vérzés-hígulás-felhasználás, – Heparin – Fibrin-degradációs termékek
Thrombocytá szám		150–400 000/μl	Thrombocytá szám	Vérzés-hígulás-felhasználás

Kórosan megnyúlt alvadási idők mellett keverékes vizsgálat elvégzése szükséges gátlótestek, inhibitorok esetleges jelenlétének tisztázása céljából. Ha az 1:1 arányban hozzáadott normál plazma nem korrigálja a megnyúlt alvadási időt, további célirányos hemosztázis vizsgálatok végzése szükséges.

ISI: International Sensitivity Index (érzékenységi mutatószám, az alkalmazott thromboplastin reagens érzékenysége a referencia thromboplastinhoz viszonyítva).

A perioperatív időszakban használt point-of-care tesztek a haemostasis vizsgálatára

#### A. A POC viszkoelasztikus (VE) koagulációs tesztek

A viszkoelasztometria kis kitérésű oszcillációs mozgás során ébredő nyíró erőket regisztráló, széles körben használt mérési eljárás [228]. Az aktívan és a passzívan forgó rész mozgását jellemző két szinusoid szignál fáziseltolódása és a passzív elem szinusoidjának amplitúdója határozza meg a viszkoelaszticitás aktuális mértékét. A POC VE koagulációs tesztek a teljes vér mechanikai sajátságait mérik az alvadási folyamat előtt, alatt és után, amiből élettani és klinikai következtetéseket lehet levonni [209, 229-231]. A klinikai gyakorlatban ma leggyakrabban használt autentikus POC koagulációs monitorok (TEG5000°, ROTEM-gamma°, ROTEM-delta°, ROTEM-sigma°, ClotPro°) a rotációs viszkoelasztometria elvén működnek. A vért tartalmazó küvetta, és az abba merülő tű egymáshoz képest viszonyított elmozdulásának adatai szolgáltatják az információt.

A TEG5000° négyféle, reagenssel módosított vizsgálatot tesz lehetővé (a gyakorlatban ritkán használt ötödik, natív küvetta mellett). A TEG°-hez képest módosított, de gondolatiságában hasonló technikát képvisel a fél-automata ROTEM-delta°. A ROTEM° monitorrendszernek öt, az alvadás folyamatát a vizsgálat érdekében módosító alapesztje van; az EXTEM az extrinszik út, az INTEM intrinszik alvadás, a FIBTEM a fibrinogen mennyiségének, a HEPTEM a heparin-hatás, és az APTEM az esetleges fokozott fibrinolízis felmérésére. Hasonló technológiai koncepciót képvisel a ClotPro° is, hat vizsgáló csatornája van. A „standard” EX-test, IN-test, FIB-test és HI-test az extrinszik, intrinszik alvadást, a fibrinogen mennyiségét, és a heparin-hatást vizsgálja, ez a monitor is kínál natív tesztet (NA-test). Ezek mellett a ClotPro° is rendelkezik AP-test-el, melyben aprotinin gátolja a lízist. Mivel az AP-test alvadási folyamatának triggere a szöveti faktor, az eliminált lízis után az AP-test EX-test-ként funkcionál, és jól mutatja a koagulációs potenciált, tehát a lízis farmakológiai csökkentése után várható koagulációt. A ClotPro° diagnosztikus kínálata ezenkívül három új teszttel bővült.

1. A TPA-test rekombináns t-PA-t (650 ng rt-PA-t, alteplase-t) tartalmaz, mellyel az endogén (PAI-1 túlsúlyon alapuló), vagy exogén (TXA adásból következő) csökkent fibrinolízis, vagy fibrinolízis *shutdown* felfedhető [184]. Ezzel a teszttel a ClotPro° az endothel funkcióra is „rálát”, hiszen a csökkent vagy fokozott lízis jól tükrözi az endotheliopathiát.
2. Az RVV-test során a reagens (Russel vipera mérgének kivonata) a FX aktiválásával, vagy másképp; *cascade*-pontjánál indítja el ultimátumszerűen a koagulációs folyamatot – ha az nincs gátolva pl. direkt orális antikoagulánsal [184].
3. Az ECA-test reagens, az ecarin (*Echis carinatus* vipera mérgének kivonata) a thrombint meizothrombinná aktiválja, mely a fibrinogent fibrinné hasítja – ha direkt thrombin inhibitorok a thrombint nem gátolják [184, 232] (3. táblázat). Fontos megjegyezni, hogy ez a teszt kalcium mentes.

**3. táblázat.** A POC VE koagulációs vizsgálatokban használt reagens, azok mechanizmusai, az általuk leképezett élettani és klinikai folyamatok, kóros eredményük okai, és az előbbiekkal kapcsolatos megjegyzések. [24, 31, 42, 45, 85, 182, 183, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 229, 230, 231, 243, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 368, 369]

Teszt	Reagens	Reagens mechanizmus	Leképezett élettani folyamat /gyógyszer hatás	Leképezett klinikai folyamat	Mikor kórjelző?	Megjegyzés
EXTEM EX-test	rTF	Extrinszik aktiváció indítása	Alvadék képződésének és stabilitásának kinetikája	Alvadék képződés potenciálja és dinamikája sérülés esetén	Extrinszik út faktorainak hiánya	PT-vel analóg Nagy dózis heparin mellett is elvégezhető (CPB, ECMO)
	Polybrene	Heparin semlegesít				
Rapid TEG (rTEG)	Kaolin	Extrinszik és intrinszik aktiváció együttes indítása				
	rTF					

Teszt	Reagens	Reagens mechanizmus	Leképezett élettani folyamat /gyógyszer hatás	Leképezett klinikai folyamat	Mikor kórjelző?	Megjegyzés
INTEM IN-test	Foszfolipid	Katalizátor felszín a thrombin generációhoz	Intrinszik (kontakt) aktiváció indukálta alvadék képződésének és stabilitásának kinetikája	Alvadék képződés potenciálja és dinamikája idegen felszín és vér találkozása esetén (pl. billentyű beültetés, CPB, ECMO)	Intrinszik út faktorainak hiánya semlegesítése (heparin terápia)	aPTT-vel analóg
	Ellagsav	Fémionokkal kapcsolódva aktiválja a FXII-t (intrinszik utat)				
Kaolinos TEG (kTEG)	Kaolin	A negatív töltésű felület képzésével aktiválja a FXII-t				
HEPTEM HI-test	Foszfolipid	Katalizátor felszín a thrombin generációhoz	Heparin hatás	Intrinszik út faktorainak hiánya vagy gátlása	Heparin jelenléte	INTEM-el összehasonlítva heparin hatást jelez
	Ellagsav	Fémionokkal kapcsolódva aktiválja a FXII-t (intrinszik utat)				
	Heparinase	UFH neutralizálása				
HTEG	Kaolin	Negatív töltésű felület				kTEG-el összehasonlítva heparin hatást jelez
	Liofilizált heparinase	UFH neutralizálás				
FIBTEM FIB-test	rTF	Extrinszik aktiváció indítása	Fibrinogen hozzájárulása az alvadékhoz, funkcionális fibrinogen	A szekunder véralvadásra korlátozott alvadék-képződés potenciálja és dinamikája sérülés esetén	Extrinszik út faktorainak hiánya (CT) és fibrinogen hiány (MCF) esetén	EXTEM/EX-test-tel a fibrinogen hozzájárulása az alvadékhoz felmérhető Heparin mellett is elvégezhető (CPB, ECMO) kTEG-gel a fibrinogen hozzájárulása felmérhető
	Polybrene	Heparint semlegesít				
	Cytochalasin D + GPIIb-IIIa blokkoló FIB-tesztnél	Thrombocytá gátlás				
ffTEG	rTF	Extrinszik aktiváció indítása				
	Abciximab	Thrombocytá GPIIb-IIIa receptor blokk				
APTEM AP-test	rTF	Extrinszik út indítása	Fibrinolízis	Fibrinolízis esetleges jelenléte	Fokozott fibrinolízis	EXTEM/EX-test-tel a fokozott lízis felismerhető
	Polybrene	Heparint semlegesít				
	Aprotinin	Fibrinolízis gátlása				
TPA-test	rTF	Extrinszik út indítása	Antifibrinolitikus hatás vagy túlsúly kimutatása	Exogén (TXA) vagy endogén (magas PAI-1 szint) fibrinolízis gátlás	Endogén vagy iatrogén kórosan magas fibrinolízis	Fibrinolízis elmaradása TXA hatást, vagy csökkent fibrinolízist jelez
	Polybrene	Heparint semlegesít				
	rtPA	Fibrinolízis indítása				
RVV-test	Russel vipera mérge	Koaguláció indítása FX aktiválással	Alvadási folyamat indítása a FXa-nál	Direkt orális antikoagulánsok hatásai	FXa-, és thrombin antagonisták hatása	
ECA-test	Ecarin	Koaguláció indítása thrombin aktiválással	Alvadási folyamat fő fázis indítása thrombin aktiválásával	Thrombin antagonisták hatása	Thrombin antagonisták hatása esetén	
	Polybrene	Heparint semlegesít				

EXTEM: Extrinszik véralvadási utat vizsgáló ROTEM mérés, EX-test: Extrinszik véralvadási utat vizsgáló ClotPro mérés, FIBTEM: fibrinogen hozzájárulását vizsgáló ROTEM mérés, APTEM: fibrinolízist vizsgáló ROTEM mérés, AP-test: fibrinolízist vizsgáló ClotPro mérés, rTEG: Rapid TEG, INTEM: Intrinszik véralvadási utat vizsgáló ROTEM mérés, IN-test: Intrinszik véralvadási utat vizsgáló ClotPro mérés, kTEG: kaolinos TEG, HTEG: heparinizált TEG, TPA-test: szöveti plazminogén aktivátor ClotPro mérés, RVV: Russel vipera mérgevel aktivált ClotPro mérés, ECA-teszt: arab efa vipera mérgevel aktivált ClotPro mérés, rTF: rekombináns szöveti faktor, GPIIb-IIIa: glikoprotein IIb-IIIa, rtPA: rekombináns szöveti plazminogén aktivátor, FXII: XII-s faktor, UFH: nem frakcionált heparin, FX: X-s faktor, CPB: kardiopulmonális bypass, ECMO: extrakorporális membrán oxigenizáció, TXA: tranexamsav, PAI-1: plazminogén aktivátor -1, CT: viszkoelasztikus teszt alvadási idő, MCF: viszkoelasztikus teszt során a görbe maximális kitérése, maximális alvadék erősség, PT: prothombin idő, aPTT: aktivált parciális thromboplastin idő.

A POC VE tesztek az alvadási folyamatot analizálják, vizualizálják, és idő-, távolság-, és geometriai szög paraméterekkel numerikusan is jellemzik (4. táblázat). Ezek a paraméterek a TEG5000<sup>®</sup>, ROTEM-gamma<sup>®</sup>, ROTEM-delta<sup>®</sup>, ROTEM-sigma<sup>®</sup>, ClotPro<sup>®</sup> monitorok vonatkozásában élettani logikájukban, klinikai jelentésükben nagyon sok hasonlóságot hordoznak, de numerikusan „nem csereszabatosak”, mert a reagensekben lévő kis különbségek mellett mind a három viszkoelasztikus gép küvettái is eltérőek.

**4. táblázat.** A POC VE koagulációs vizsgálatok paramétereinek standard jelölése, normál értékei és jelentése a felnőtt populációra jellemző referencia értékekkel, a mérés technikai, élettani, klinikai jelentéssel. [24, 28, 42, 45, 85, 182, 183, 209, 212, 215, 229, 230, 238, 243, 252, 253, 255, 261]

Szakaszok jelölése	TEG <sup>®</sup>	R (Reaction time)	K	α-szög	A5, A10	MA (Maximum amplitude)	LY30, LY60 (Clot lysis 30 és 60 percnél)	
	ROTEM ClotPro	CT (Clotting time)	CFT (Clot formation time)	α-szög	A5, A10	MCF (Maximum clot firmness)	CLI30, CLI60 (Lysis 30 és 60 percnél) ML (Max. lysis)	LOT LT
Szakaszok normál értékei	TEG kaolinosa	6–8 perc	4–6 perc	50–60°		50–60 mm	<7,5% (LY30)	
	rTEG	86–118 s	1–2 perc	64–80°		52–71 mm	<7,5% (LY30)	
	EXTEM EX-test	38–79 s 32–57 s	34–159 s 40–85 s	63–83°	43–65 mm (A10)	50–72 mm 57–68 mm	94–100% (CLI30) <15% (ML)	LOT: A clot kialakulásától MCF 15%-s csökkenéséig LT: A clot kialakulásától MCF 90/50%-s csökkenéséig (ROTEM / ClotPro)
	INTEM IN-test	100–240 s 127–187 s	30–110 s 45–85 s	70–83°	44–66 mm (A10)	50–72 mm 55–67 mm	94–100% (CLI30) <15% (ML)	
	FIBTEM FIB-test	~ EXTEM, 51–75 s	~ EXTEM	~ EXTEM -	7–23 mm (A10)	9–25 mm 9–22 mm	-	
	APTEM AP-test	~ EXTEM, EX-test	~ EXTEM EX-test	~ EXTEM ~ EX-test	43–65 mm (A10)	Fibrinolízis esetén az EXTEM (normális) értékhez közelít		
Mérés-technikai jelentés	A kitérés kezdetéig (2 mm) eltelt idő	2–20 mm kitérés közötti idő	CFT/K görbe tangense (vízszintessel bezárt szöge)	A kitérés amplitúdója 5 és 10 perc elteltével	A kitérés maximális amplitúdója	A kitérés amplitúdója az MA/MCF arányában 30/60 perc múlva		
Élettani jelentés	Alvadási faktorok aktiválódása thrombin formáció	Alvadási faktorok amplifikációja, a fibrin polimerizáció dinamikája, a fibrinháló stabilizációja. Thrombocyt és thromboplastin függő		Alvadék kezdeti stabilizációja	További stabilizáció, fibrinogén és thrombocyt függő	Fibrinolysis dinamikája		
Klinikai jelentés	Alvadási folyamat kezdete, a clot kialakulásának kezdete	Alvadék kialakulása és stabilizációja		Az alvadék viszkoelasztikus erőssége („alvadék minőség”)	Alvadék oldódása			
	Alvadékképződés szakasza				Stabil alvadék kialakulása	Esetleges, korai oldódás ideje		

Az egyes populációkra (pl. felnőtt, gyerek) 95%-ban érvényesnek tartott értékek csak orientációra alkalmasak, nem terápiás célok kitűzésére. Értéküket mindig össze kell vetni a klinikai paraméterek alakulásával és trendbe kell foglalni a monitorozás alapelvei szerint. TEG<sup>®</sup>: thromboelastogram, ROTEM<sup>®</sup>: rotációs thromboelastogram, ClotPro<sup>®</sup>: rotációs thromboelastográfia egyik típusa, rTEG: rapid TEG, EXTEM: Extrinszik véralvadási utat vizsgáló ROTEM mérés, EX-test: Extrinszik véralvadási utat vizsgáló ClotPro mérés, FIBTEM: fibrinogén hozzájárulását vizsgáló ROTEM mérés, APTEM: fibrinolízist vizsgáló ROTEM mérés, AP-test: fibrinolízist vizsgáló ClotPro mérés, R: reakció idő, CT: alvadási idő, CFT: alvadék kialakulásának ideje, A5: a görbe kitérésének amplitúdója az alvadék kialakulásától (a görbe 2 mm-s kitérésétől) 5 perc múlva, A10: a görbe kitérésének amplitúdója az alvadék kialakulásától (a görbe 2 mm-s kitérésétől)

10 perc múlva, MA: a görbe maximális kitérése, MCF: a görbe maximális kitérése, maximális alvadék erősség, LY30 A kitérés amplitúdója az MA/MCF arányában 30/60 perc múlva az MCF görbe kitérésének amplitúdója az alvadék kialakulásától (a görbe 2 mm-s kitérésétől) 10 perc múlva, LY30 a fibrinolízis %-s mértéke 30 perccel a CT után, LY60 a fibrinolízis %-s mértéke 60 perccel a CT után, CLI30: a fibrinolízis mértéke 30 perccel a CT után az MCF %-ban kifejezve, CLI60: a fibrinolízis mértéke 60 perccel a CT után az MCF %-ban kifejezve, LOT: A clot kialakulásától MCF 15%-s csökkenéséig eltelt idő percben kifejezve, LT: A clot kialakulásától MCF 90%-s (ROTEM) vagy 50%-s (ClotPro) csökkenéséig eltelt idő percben kifejezve.

A POC VE tesztek számos előnnyel rendelkeznek az MV/MT ellátása során.

1. Teljes vérből, *ex vivo* végzett haemostasis vizsgálatok, melyek képet adnak a plazmatikus elemek és a thrombocyták hozzájárulásáról, sőt, a ClotPro® a TPA-test révén már részlegesen az endothel működéséről is hiszen a csökkent vagy fokozott lízis jól tükrözi az endotheliopathiát.
2. Aktivátorokkal és/vagy inhibitorokkal teljes (pl. EX-test), vagy parciális (pl. FIB-test, RVV-test, ECA-test) véralvadási folyamat-szakaszokat ábrázolnak valós időben.
3. Különböző ágensekkel szimultán végzett mérésekkel és/vagy egyféle küvettaal végzett szekvenciális mérésekkel gyors diagnózist adnak MV/MT során.
4. Időparaméterekkel felméri az alvadék képződés és -oldódás dinamikáját (2. ábra).
5. Távolság paraméterekkel megbecsülik az alvadék minőségét (2. ábra).
6. Más módszerrel nem helyettesíthető módon, gyors választ adnak egy gyorsan változó klinikai állapotban felmerülő kérdésekre [233].
7. *Turn-a-round* idejük jellemzően 60 perc alatt van, fontos részeredményeket már akár percek (5–10 perc) belül szolgáltatnak [42].
8. Fibrinogen szintről pontosabb funkcionális képet adnak, mint a Clauss [234, 235].
9. Vizuális információt is adnak a koaguláció indulásáról, a thrombin generációról, a fibrinogen szintről, a thrombocyták hozzájárulásáról, a fibrinolitikus aktivitásról, az antikoagulánsok jelenlétéről [184] (2. ábra).
10. A vizuálisan megjelenített 2D-s kép „valós 3D-re extrapolálásával” a vizsgáló könnyen képet alkothat (nomen est omen) a rög képződéséről a betegben térben és időben.

A POC viszkoelasztikus (VE) koagulációs tesztek limitációi

1. A mérési folyamat nem reprezentálja a glycocalyx, az endothel és a kollagén direkt hozzájárulását a koaguláció és részben a lízis során [229], ugyanakkor ezek károsodásáról indirekt módon képet kapunk.
2. A küvetta és a tű kis amplitúdójú, lassú mozgása nem tükrözi az artériás és a vénás rendszerre jellemző élettani intravaszkuláris nyíró-feszültséget [43, 236, 237].
3. A POC VE mérések során markáns thrombin generáció indul, mely a thrombocyták legerőteljesebb aktivátoraként elfedheti a thrombocyták számának vagy funkciójának csökkenését [238], vagy a von Willebrand betegség enyhébb formáit [239].
4. A tradicionális antikoagulánsok detektálására és kvantifikációjára csak megfelelő óvatossággal használható [240-242],

A POC VE koagulációs tesztekkel vezetett haemostasis reszuszcitáció gyakorlati vonatkozásai

1. MV/MT során a haemostasis reszuszcitáció első gyakorlati lépése a vérzés-, és a transfúziós igény felmérése, melyet sokk, hypoxia mellett a fibrinolízis TXA-al történő, azonnali, „vak” csökkentése, majd az esetleges antikoaguláns hatás visszafordítása követ. Ezzel párhuzamosan fontos teendő az alvadék erősségének növelése fibrinogen és szükség szerint thrombocytá adásával. Ezen a ponton lépnek be a haemostasis reszuszcitációba a közben levett mintákból készített POC VE koagulációs tesztek. Az első, illetve a gyakorlatban az első kettő mérés a FIBTEM/FIB-test és az EXTEM/EX-test, mert vérzés során a fibrinogen szintje csökken le először, ezért azt kell először pótolni a lokális alvadási képesség érdekében. A két mérés összehasonlításával a thrombocytá hozzájárulást is fel lehet mérni. Erre az A5 és A10 adatok iránymutatóak [42, 243]. A párhuzamosan indított ECA-test 9–15 perccel korábban tud fibrinolízist jelezni, mint az EX-test és a FIB-test [183]. A következő döntési pont az időközben úgyszólván valószínűleg megszületett EXTEM/EX-test FIBTEM/FIB-test CT idő, mely információt ad a thrombin generációról, következésképpen a faktorpótlás szükségességéről. A FIBTEM/FIB-test és az EXTEM/EX-test A5 és A10, valamint CT értéke a gyakorlatban tehát 10–15 percen belül eligazít a fibrinogen, a faktor, és szükség esetén a thrombocytá pótlásának mértékéről, [182]. Ez a gyakorlat könnyen átlátható, hiszen kitűnően

- kapcsolódik a 2006-ban publikált, egyszerű, didaktikusan háromszögbe rendezett, széles körben ismert, és más szakmák képviselői által is elsajátított teendőkkel a vérző betegek ellátásáról [244-245].
2. Vérzés nélkül a kóros számokat ne kezeljük. Fordítva, tartományon belüli számok vérzéssel viszont kezelendők, és sebészi okokra utalnak, mert a POC VE méréseknek 90–97%, a Multiplate-nek 80–95% negatív prediktív értéke van [182].
  3. A POC VE tesztek a gyakorlatban arra válaszolnak, hogy „Miért vérzik most a beteg?“, és nem arra (az amúgy érthető) kérdésre, hogy „Fog-e a beteg vérezni később?” [182].
  4. „Egy mérés nem mérés” elve jelzi, hogy a diagnózishoz vezető mérést a terápia hatásosságát mutató második méréssel le kell ellenőrizni, majd egy harmadik méréssel a haemostasis új egyensúlyának stabilitását kontrollálni kell [42].
  5. Minden nem szükséges haemostasis intervenciót és transzfúziót kerülni kell [182].

A POC VE koagulációs tesztekkel vezetett haemostasis reszuszcitáció eredményei

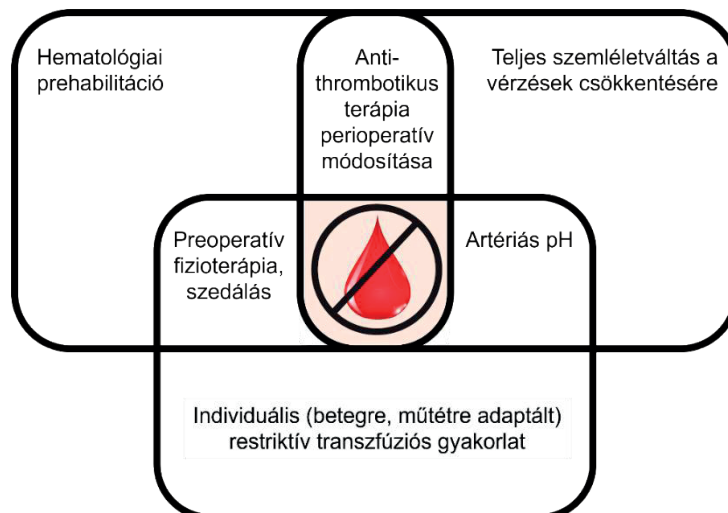
A POC VE tesztek integrálódtak a súlyosan vérző beteg individualizált, cél-orientált, faktor alapú haemostasis reszuszcitáció koncepciójába [24, 28, 45, 85, 209]. Ez a diagnosztikus és terápiás, élettani és klinikai elemeket tartalmazó megközelítés csökkentette a vörösvérsejt- (RBC), és friss fagyasztott plazma (FFP) transzfúziós igényt és a transzfúziós költségeket, az intenzív tartózkodást, és javította a hat hónapos mortalitást szívsebészetben [31 246-254], súlyos PPH-ban [255-259], súlyos traumás betegek körében [260, 261].

A POC VE koagulációs tesztek limitációi miatt a klinikai kép kiteljesítéséhez más POC haemostasisra irányuló vizsgálatokra is sor kerülhet.

#### B. Thrombocyta-funkciós tesztek

Aggregometriás vizsgálatok ROTEM<sup>®</sup>-mel és Multiplate-tel szívsebészeti környezetben prediktívnek bizonyultak a posztoperatív vérzésre és az RBC transzfúzióra vonatkozóan [262]. Traumás betegek körében a viskoelasztikus-, és az impedancia aggregometria viszont nem bizonyult elég specifikusnak az intracranialis vérzés (ICH) előrejelzésében [263]. Sebészeti beavatkozások előtt, szűrő jelleggel végzett impedancia aggregometria nem ismerte fel az enyhe thrombocyta diszfunkciót [264]. Az akután vérző betegek ellátására vonatkozó, korábbi és jelenleg érvényes európai traumás ajánlás a POC thrombocyta aggregációs vizsgálatokat másodlagos szerepkörben kezeli [85 265]. Ugyanakkor, az aggregometriás vizsgálatok jelentőséget kaphatnak az elektív, kiterjesztett műtétek megfelelő időzítésével a nagyobb vérzések megelőzésében. Ha a thrombocyta gátló kezelések diagnosztikáját behelyezzük a PBM struktúrájába [7, 26, 147-156, 266, 267], és a három pillért Venn diagramként ábrázoljuk, akkor látható, hogy a fő halmazok közötti átfedő elemként a preoperatív thrombocyta gátlás felismerése/felmérése POC aggregometriával csökkentheti az akár súlyos intraoperatív vérzéseket (3. ábra).

**3. ábra.** A Patient Blood Management klasszikus három pilléren nyugvó, betegcentrikus koncepció a transzfúzió csökkentésére. [7, 26, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 157, 157, 158, 159]



Az első pillér a beteg saját vörösvérsejt-mennyiségének optimalizálása elektív műtét előtt (hematológiai prehabilitáció). A második pillér a diagnosztikus, intervenciós, sebészi, aneszteziológiai vérzések csökkentése. A harmadik pillér a keringés, légzés, szedálás és egyéb vitális funkciók optimalizálása a beteg anémia-toleranciájának növelése céljából, másképpen; individuális (betegre, műtétre adaptált) restriktív transzfúziós gyakorlat. Jól látható, ha a három pillért Venn diagramként ábrázoljuk, akkor az antithrombotikus terápia perioperatív monitorozása (POC tesztekkel), és módosítása fontos elemmé válik a vérzések és az allogén transzfúzió csökkentésében.

#### POC impedancia aggregometria

A technológia azon alapul, hogy az aktiválódott, és a vizsgáló elektródákhoz kapcsolódott thrombocyták megnövelik az elektródák elektromos ellenállását [268]. A vizsgálat 0,3 ml hirudinnal antikoagulált teljes vérből történik, az eredmény percek alatt elérhető az aggregációs görbe alatti terület numerikus kifejezése formájában [268-270]. A leggyakoribb tesztek:

1. Az ASPItest reagense arachidon sav, mely a thrombocytákban *ex vivo* cyclooxygenase-1 (COX-1) hatására thromboxane-A<sub>2</sub>-vé (TXA<sub>2</sub>) alakul és a vizsgált mintában aggregációhoz vezet, melynek elmaradása aszpirin (ASA) hatásra utal.
2. Az ADPtest során a reagens az ADP, mellyel a vizsgált thrombocyták P2Y<sub>12</sub> receptorainak blokkolt állapotát lehet kimutatni.

#### A POC VE aggregometriás tesztek

A thrombocyták aktiválásával indított alvadék képződés természetesen megváltoztatja a vér viszkozitását, melyet a POC VE koagulációs vizsgálatokkal analóg módon, és hasonló gyakorlati kivitelezéssel POC viszkoelasztometriával is lehet követni [262, 269].

1. A ROTEM® monitor-családdhoz tartozóan elérhetőek az ARATEM, ADPTEM és TRAPTEM küvetták, melyek reagensként arachidonsavat, ADP-t, TRAP-6-t tartalmaznak [271, 272].
2. A TEG® *platelet mapping* rendszere több vizsgálatot igényel (kTEG, valamint thrombin generáció nélkül, reptilase-val és FXIIIa-al végzett koaguláció, majd ADP-t vagy AA-t tartalmazó mérés) [273], ezért MV/MT körülményei közt széles körben nem terjedt el.

#### Vérgázanalízis

A POC VE koagulációs, illetve aggregometriás tesztek mellett tágabb értelemben POC haemostasis vizsgálatként is felfogható a betegágy mellett elvégzett vérgáz vizsgálat, hiszen az alvadék képződésének fontos „infrastrukturális” paraméterei, mint pH, haemoglobin koncentráció, Ca<sup>2+</sup> követhetők vele [273], és a laktát és a bázis felesleg/deficit gyors képet ad a beteg általános állapotáról.

A súlyosan vérző beteg ellátása során a haemostasis működésére utaló SLK és POC tesztek nem egymás jobb-rosszabb alternatívái. Nem egymást felváltó-, hanem egymás mellett, szimultán alkalmazandó módszerek, melyek vizsgálati technológiájukból fakadó (kór)élettani részkérdéseket válaszolnak meg a haemostasis működéséről. Az eredmények gyors és helyes integrálása a betegágy melletti perioperatív orvos feladata.

## 8. Fibrinogén

### Ajánlás29

**Masszív vérzés és masszív transzfúzió esetén 50 mg/ttkg (~3–4 g) fibrinogen adása ajánlott induló dózisként. További 3–4 g fibrinogen adása szükséges POC VE kontroll után. (Ajánlás: 1B)**

### Ajánlás30

**Masszív vérzés és masszív transzfúzió esetén fibrinogen adása ajánlott, ha POC VE tesztek fibrinogen hiányát mutatják; ROTEM® vagy ClotPro® EXTEM/EX-test A5 értéke <35 mm, FIBTEM/FIB-test A5 értéke <5–8 mm, peripartum vérzésben <12 mm MCF < 10–12 mm, vagy a fibrinogen koncentrációja ≤2 g/l, peripartum vérzésben ≤ 2–3 g/l. A fibrinogen pótlás célja ezen értékek elérése és fenntartása. (Ajánlás: 1B)**

### Ajánlás31

**Masszív vérzés és masszív transzfúzió esetén, ha plazma fibrinogen koncentrációmérés és/vagy fibrinogen koncentráció nem áll rendelkezésre, akkor mielőbb 30 ml/ttkg FFP adása ajánlott. (Ajánlás: 1C)**

A fibrinogen a májban szintetizálódik, féléletideje 3–5 nap [274], nem raktározódik, ezért a 3 g/l-s plazmaszintből következő mennyisége (10 g) a szervezet számára aktuálisan elérhető összes fibrinogennel egyenlő [275]. Az alvadási faktorok közül a fibrinogen koncentrációja a legmagasabb, abszolút mennyisége az alvadási faktorok abszolút mennyiségének 85–90%-a [276]. A fibrinogennel összevethető mennyiségben csak a plasminogen van jelen a haemostasis rendszerében [163], mutatva a koagulációs és a fibrinolitikus potenciál élettanilag racionális egyensúlyát. A fibrinogen kitüntetett élettani helyzete két, kitüntetett szerepéből fakad.

1. A fibrinogen a koagulációs enzim és/vagy membrán folyamatok tárgya, és az alvadékképződés alternatíva nélküli alanya [136, 137, 167, 277, 278].
2. A fibrinogen a trombocyták GPIIb-IIIa receptorainak ligandjaként aggregációs hídként funkcionál az aggregációban. Az alvadék kialakulása során átalakul fibrinné, a trombocyták így tudnak integrálódni fibrinhálóba [279]. Mivel egy-egy trombocytán ~80 ezer GPIIb-IIIa receptor van, magas fibrinogen koncentráció funkcionálisan kompenzálni tudja a trombocytopenia hatását [280-285].

Súlyos vérzés során a fibrinogen plazma-szintje az összes faktor közül leggyorsabban csökken a kritikus szint alá [24, 28, 45, 209, 274, 286-291]. Ez alapvetően négy okra vezethető vissza:

1. Egységnyi vérvésztés egy nagy koncentrációban jelenlévő alkotóból nagyobb abszolút mennyiség elvesztésével jár, mint egy alacsony koncentrációjú komponensből.
2. Fibrinogénből nincs azonnal mozgósítható raktár, csak az akut fázis reakció keretei között megnövekvő *de novo* szintézis jelentheti a pótlást; ez azonban napokat igényel.
3. Fibrinolízis bontja a fibrinogént is, nemcsak a fibrint, ezért kell adni a TXA-t vérzéses sokkban leghamarabb, még a fibrinogen előtt.
4. A konzumpció is erőteljesebben érinti a fibrinogént, mint a többi faktort. A thrombin hatására a fibrinogénből fibrin keletkezik, és ezzel a lépéssel azonnal és véglegesen csökkent az adott állapotban elérhető fibrinogen molekulák mennyisége, az adott thrombin molekula azonban életidejének megfelelően még napokig [292, 293] képes újabb és újabb fibrinogen molekulák hasítására (ha közben vérzéssel nem veszíti el a beteg). Alvadék képzési potenciál szempontjából ezért pl. 50%-os fibrinogen-szint lényegesen szűkebb koagulációs keresztmetszetet jelent, mint 50%-os prothrombin (faktor) szint. Ezt támasztja alá, hogy súlyos traumás vérzésben a thrombin generáció elégtelen koaguláció mellett is sokáig megtartott [38, 224, 257, 294]. Míg tehát élettani szempontból a faktorok működése természetesen megelőzi a fibrinogen hasítását, klinikailag a fibrinogen pótlás kell, hogy megelőzze a koagulációs faktorok adását [295]. Ezt tükrözi a „természetes modell”, azaz a gesztációs haemostasis adaptációja a peripartum vérzések természetes csökkentésére [245], ez jelenik meg a súlyos vérzések ellátásáról szóló, jól ismert, egyszerű „haemostatikus háromszög” („Görlinger-háromszög”) lépéseiben [244], és ez az üzenete a mai, korai, célzott, faktor alapú haemostasis reszuszcitációról szóló irányelvek javaslatának [28, 32, 45, 85, 209, 296, 297]. Ennek megfelelően a klinikai gyakorlatban is vezető elv kell, hogy legyen.

A fibrinogen szint becslése

1. Standard laboratóriumi körülmények között mérése a Clauss módszerrel történik. A módszer módosított thrombin teszt: a vizsgált plazmához excesszív mennyiségű thrombint adva az alvadék megjelenési idejét méri, az időt standardok segítségével, kalibrációs görbével konvertálja funkcionális fibrin mennyiséget jelző paraméterre [219, 298].
2. A fibrinogen plazmakoncentrációja POC VE mérésekkel is megbecsülhető. Az extrinszik és intrinszik úton triggerelt alvadás során mért maximális amplitúdók összegző képet adnak a fibrinogen mennyiségéről, a trombocyták működéséről, és a FXIII hatásáról az alvadék kialakításában. A fibrinogen szint követésére dedikált mérésekkel (FFTEG, FIBTEM, FIB-test), a trombocyták kikapcsolásával szeparálható a fibrinogen hozzájárulása az alvadék kialakulásához. A FIB-test esetén 1 g/l-es fibrinogen szintnek 4–6 mm-es MCF felel meg: a keringő térfogat miatt nagyobb testsúlynál az alacsonyabb, míg kisebb testsúlynál a magasabb értékkel kell számolni.

Súlyos vérzések során a fibrinogen szubsztitúciója indokolt, ha a plazma koncentrációja kevesebb, mint 1,5–2 g/l [24, 28, 32, 45, 85, 209, 296]. Gyorsabb döntést tesznek lehetővé a POC VE mérések. Ha az EXTEM/EX-test A5 <35 mm és a FIBTEM/FIB-test A5 <9 mm traumás betegben, illetve <12 mm peripartum vérzésekben, akkor a fibrinogen adása indokolt. A döntést segíti, ha a FIBTEM/FIB-test A10 10 mm-re csökken [299] (az adatok egyezése a megjegyzést segíti). A cél a legalább 2 g/l-s fibrinogen plazmakoncentráció elérése [259 300 301], illetve a FIBTEM/FIB-test amplitúdójának

növelése: traumás betegben 12 mm-t meghaladó A5, peripartum vérzések kezelése során a  $\geq 16$  mm-t meghaladó kitérés a terápiás cél [182].

Fibrinogen háromféle formában pótolható.

1. A friss fagyasztott plazma (FFP) fibrinogen koncentrációja a készítmény preparációja miatt alacsonyabb (2g/l) az átlagos donor plazmakoncentrációnál, és egységenként erős variabilitást mutat. Az FFP ismert mellékhatásai miatt a jelenleg érvényben lévő nemzetközi és magyar irányelvek és szakmai protokollok az FFP-t önmagában nem javasolják alacsony fibrinogen szint kezelésére, hiszen fibrinogen koncentrációja alig magasabb, mint a kezelni kívánt, vérző beteg megcélzott fibrinogen szintje [24, 45, 85, 297, 299]. Már egy korábbi, 2016-ban megjelentetett „Európai irányelv a traumás vérzések ellátására” egyértelművé teszi, hogy egy súlyosan vérző beteg fibrinogen szintjét a nagy mennyiségű FFP segítségével legfeljebb csak tartani lehet, de megemelni, azaz a veszteségeket pótolni csak fibrinogen koncentráttal lehet [302]. PPH-ban a természetesen nem terhes donorok véréből készített FFP-k fibrinogen-koncentrációja el sem érheti az anya optimális, megcélzott fibrinogen plazmaszintjét!
2. A cryoprecipitatum fibrinogen tartalma magasabb (10–20 g/l), de erősen változó. Tartalmaz VIII-as kofaktort, FXIII-t, és von Willebrand faktort is [254, 303, 304]. Allogén multidonor vérszűrt, alkalmazása vércsoportfüggő, felmelegítést igényel. A készítmény nem vírus-inaktivált, a 4–6 egységből álló poolozott készítmények betegbiztonsági aggályokat jelentenek. Az Egyesült Államokban és az Egyesült Királyságban elérhető, de a legtöbb európai országban visszavonták megfelelő patogén-redukció hiánya miatt [284 299]. A készítmény Magyarországon sem képezi részét a súlyos vérzések azonnali szubsztitúciós terápiájának.
3. A fibrinogen-koncentrátum (FC) tisztított, patogén-inaktivált allogén vérplazmából frakcionálással előállított prokoagulációs készítmény [305]. Nem vércsoportfüggő. A por halmazállapotú hatóanyag gyors feloldása után standard, 1 g/50 ml (20 g/l) koncentrációjú készítményt kapunk, ennek koncentrációja 10-szerese az FFP-nek [279, 299, 306].

A fibrinogen kezdő dózisa ~3–4 g/70 ttkg, vagy ~50 mg/ttkg [24, 25, 28, 32, 45, 85, 209, 296, 299].

A lokálisan alkalmazandó fibrinogennel és thrombinnal átitatott kollagén lapocskák adásának logikájára jogosan merül fel a fibrinogen-PCC por keverékének lokális, vérző seb-, parenchymás szerv-, pl. májfelszínre történő indikáción túli alkalmazásként (*off label*) adása is. Fibrinogen-, vagy fibrin-alapú nano-részecskék a jövőben szerepet kaphatnak a sebgyógyulás elősegítésében is [307].

## 9. Faktorpótlás

### Ajánlás32

**Masszív vérzés és masszív transzfúzió esetén, ha a POC viszkoelasztikus tesztek vagy a standard laboratóriumi koagulációs tesztek funkcionális koagulációs faktor elégtelenséget mutatnak (ha az EX-test CT > 80 s és FIB-test A5 < 9mm traumában és < 12 PPH-ban, illetve a PI és az aPTI nagyobb, mint a normál érték 1,5-szöröse), akkor gyors faktorpótlás céljára 12,5–25 NE/ttkg koagulációs faktor koncentrátum (PCC) adása javasolt, majd ismételt mérések alapján további pótlás válhat szükségessé. (Ajánlás: 1C)**

### Ajánlás33

**Masszív vérzés és masszív transzfúzió esetén, ha koagulációs faktor koncentrátumok nem állnak rendelkezésre, 20–30 ml/ttkg FFP adása javasolt, további adagolása a klinikai képtől, és az elérhető POC VE tesztek és/vagy standard laboratóriumi koagulációs tesztek eredményeitől függ, a PCC adásához hasonlóan. (Ajánlás: 1C)**

### Ajánlás34

**FFP nem ajánlott súlyos vérzés nélkül. (Ajánlás: 1B)**

### Ajánlás35

**FFP alacsony fibrinogen szint korrekciójára nem ajánlott, különösen nem PPH-ban. (Ajánlás: 1B)**

Az alvadék képződésben a FII-FXIII véralvadási faktoroknak folyamat-szabályozó szerepük van, mert a véralvadás indítására, lokalizálására, felerősítésére, generalizációjának megelőzésére, és a keletkező rög tartósságára irányuló

lépéseket, folyamatszakszakokat koordinálják. Az alvadék képződésben a strukturális szerep a kaskád szubsztrátjához, a megfelelő mennyiségű és minőségű fibrinogénhez, illetve annak polimerizációjához kötött.

A PCC „poolozott”, tisztított, allogen vérplazma cryoprecipitatumból kromatográfiával előállított prokoagulációs készítmény [308]. A négy prokoaguláns komponenst tartalmazó PCC (4F-PCC) K-vitamin-dependens II-, VII-, IX-, és X-faktorokat, valamint az antikoaguláns hatású protein C-t, -S-t, -Z-t, és készítményenként eltérő arányban ATIII-t, valamint kevés heparint tartalmaz, prokoaguláns túlsúllyal (5. táblázat). A három faktoros PCC nem tartalmaz FVII-t [309-310]. A készítmények faktor koncentrációja a fiziológiás plazma-koncentrációnál ~25-ször magasabb [311-314]. A 4F-PCC VII-faktor tartalmának egy része a gyártótól függően aktivált formában (aktivált PCC, APCC) lehet jelen, mint a FEIBA készítményben, melyben *Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity* hatással rendelkező, változó mennyiségű aktivált FVII-t is van [315].

A PCC az azonnal elérhető, és azonnali hatású farmakológiai szubsztitúciós terápia kumarin terápia, vagy a bilirubin anyagcserezavarral járó májkárosodás miatt K-vitamin-dependens alvadási faktorok funkcionális hiányában sürgős műtetre váró beteg ellátása során [311, 316-321], illetve súlyos vérvesztéssel járó traumás, akut perioperatív, peripartum vérzés következtében kialakuló szerzett faktorhiány kezelésében [28, 32, 45, 85, 209, 261, 280, 296, 322, 323]. DOAC aspecifikus visszafordítás esetén a „jóllakottsági elv” alapján kell alkalmazni [324].

A PCC dózisének figyelembe kell venni, hogy 12,5–25(50) NE/ttkg PCC a FVII-, és FIX-szintet egység/ttkg-ként 0,5–1%-kal emeli meg. A prothrombin és a FX vonatkozásában a plazma faktor koncentrációjának növekedése a jelzett dózisban ennek duplája, egység/ttkg-ként 1–2% is lehet, a prothrombin és a FX hosszabb felezési ideje miatt (prothrombin: 60–72 óra, FX: 40–45 óra) [315]. Ez a magyarázata, hogy nagy intraoperatív/traumás PCC dózisok hatása a posztoperatív időszakra átnyúlva additív hatású lehet egyéb posztoperatív prothrombotikus irányú változásokkal (pl. antifibrinolitikus eltolódás, fibrinogen koncentráció emelkedés) és ekkor növelhetik a thrombosis veszélyt [38]. Az optimális antikoagulációs tartalmú PCC kiválasztásával (5. táblázat) csökkenthető a posztprocedurális thrombotikus túlsúly. A megfelelő dózis kiválasztásában pedig segítenek a POC VE tesztek, mint EXTEM/EX-test, FIBTEM/FIB-test megnyúlt CT idő-paraméterei, valamint az alacsony korai (5 perces) rögamplitúdók [182, 244, 261, 323, 325, 326]. ROTEM/EXTEM CT monitorozásra formulák is elérhetőek [15].

**5. táblázat.** Magyarországon elérhető, masszív transfúzió kapcsán alkalmazható faktor tartalmú készítmények összetétele, felhasználhatósága (FI: fibrinogen; FII: II-s faktor; FVII: VII-s faktor; FIX: IX-s faktor; FX: X-s faktor; FXIII: XIII-s cofaktor; NE: nemzetközi egység) [84, 299, 305, 306, 311, 313, 314, 315]

Kiszerelesenként tartalmaz	Beriplex 500 NE	Octaplex 500 NE	Prothromplex Total 600 NE	Antithrombin III Takeda 500 NE	Atenativ 500NE	Kybernin 500 NE	Haemocompletan P 1g	Fybriga 1g	Fibrogammin 250 NE
<b>FI (fibrinogen)</b>	–	–	–	–	–	–	1g	1g	–
<b>FII</b>	400 – 960 NE	280 – 760 NE	450 – 850 NE	–	–	–	–	–	–
<b>FVII</b>	200 – 500 NE	180 – 480 NE	500 NE	–	–	–	–	–	–
<b>FIX</b>	400 – 620 NE	500 NE	600 NE	–	–	–	–	–	–
<b>FX</b>	440 – 1200 NE	360 – 600 NE	600 NE	–	–	–	–	–	–
<b>FXIII</b>	–	–	–	–	–	–	–	–	250 NE
<b>Protein C</b>	300 – 900 NE	260 – 620NE	400 NE	–	–	–	–	–	–
<b>Protein S</b>	240 – 760 NE	240 – 640 NE	–	–	–	–	–	–	–
<b>Heparin</b>	van	100 – 250 NE	120 – 300 NE	–	–	–	–	–	–
<b>ATIII</b>	van	nincs	15 – 30 NE	500 NE	500 NE	500 NE	–	–	–
<b>Lejárati</b>	3 év	3 év	3 év	3 év	3 év	3 év	5 év	2,5 év	3 év
<b>Tárolás – felbontás előtt</b>	max. 25 °C	max. 25 °C	2–8°C (lejárati időn belül 6 hónapig 25 °C fok alatt is tárolható, de ezt követően visszahűteni tilos)	2–8 °C	2–8 °C (lejárati időn belül 1 hónapig 25 °C fok alatt is tárolható, de ezt követően visszahűteni tilos)	max. 25 °C	2–8 °C	max. 25 °C	2–8°C (lejárati időn belül 24 °C fok alatt is tárolható, de utána visszahűteni tilos)
<b>Stabil feloldva</b>	24 óra max. 25 °C-on	8 óra max. 25 °C-on	3 óra 20–25 °C-on (hűtőszekrényben nem tárolható feloldást követően)	azonnal felhasználandó	12 óra 2–8 °C-on	8 óra max. 25 °C-on	8 óra max. 25 °C-on (hűtőszekrényben nem tárolható feloldást követően)	24 óra max. 25 °C-on (hűtőszekrényben nem tárolható feloldást követően)	4 óra max. 25 °C-on (hűtőszekrényben nem tárolható feloldást követően)
<b>Megjegyzés</b>	1000 NE-es kiszerelés is elérhető	1000 NE-es kiszerelés is elérhető	–	1000 NE-es kiszerelés is elérhető	1000 NE-es kiszerelés is elérhető	–	2 g-os kiszerelés is elérhető	–	–

A PCC előnye, hogy FFP-hez képest viszonylag kis volument jelent, ezért adott esetben vese-, vagy szívbetegek számára előnyös lehet, a hígulás a vörösvértestek és a thrombocyták vonatkozásában nem számottevő, valamint a készítmény gyorsan elérhető, mert nem kell melegíteni, ABO vércsoportfüggetlen, immunválaszt nem okoz, jól standardizálható [311, 316, 318, 327, 328]. Hátránya a teoretikus posztoperatív thromboembóliás veszély POC VE teszttel alá nem támasztott, felesleges, és/vagy túladagolása esetén. Az endogén thrombin-potenciál trauma során megmaradhat, és még utána mintegy három napig magas is lehet, a hosszabb féléletidejű exogén prothrombin és a FX miatt [38, 290, 329, 330]. A posztoperatív szakaszra terjedő thromboembóliás veszély miatt az ismételt POC VE tesztek hasznosak, de azt is figyelembe kell venni, hogy az ekkor már fontossá váló antikoagulálásra ezek nem elégségesek. Különösen fontos ez a súlyos peripartum vérzések során történő alkalmazás során, ha a homeostasis rendezés, a tranexámsav, a fibrinogen, és az erre a klinikai helyzetre már törzskönyvezett rekombináns aktivált FVII (rFVIIa) kombinált terápiás környezetébe a prothrombotikus törekvések részeként a vérzés során PCC-t is adunk. A fibrinogen és a rFVIIa ugyancsak rövidebb, párórás hatású, de egy bólus TXA hatása 8–12 óráig, egy bólus PCC prothrombin és FX vonatkozásában 2–3 napig eltart, fokozva a posztpartum prothrombotikus állapot heterogenitását és thrombosis veszélyét. Ezt még növelheti az ATIII hiány a masszív vérzés, vagy hosszabb preoperatív heparin kezelés miatt. A PCC minimális heparin tartalma miatt igazolt, vagy anamnesztikus adatok alapján jogosan vélelmezett heparin indukálta thrombocytopenia mellett kontraindikált.

Faktorpótlás céljára PCC elérhetőségének aktuális hiányában, vagy a faktorkoncentráttal a hemosztázis resuscitáció során felépített faktor-vérszintek fenntartása céljából vagy egy újabb, infúziós terápiával történő kihígulást megelőzése érdekében, a humán, labilis allogén FFP is használható. Az FFP teljes vérből aferezissel, vagy leukodeplációra szolgáló filtrációval, majd centrifugálással készül, és 8 órán belül,  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  alatti hőmérsékletre lefagyasztva tárolható.

Az FFP előnyei.

1. A humán vérplazma összes prokoaguláns (FI-, FII-, V-kofaktor, FVII-, FXIII-, és vWF) és antikoaguláns (protein S, protein C, ATIII, TFPI) tényezőjét természetes egyensúlyban tartalmazza [314, 331].
2. A prothrombotikus V-kofaktor és a vWF jelen technológia mellett csak így adható [314].
3. Ha a vérzés miatt hipovolémia alakult ki, akkor az FFP adása mellett párhuzamosan adott fibrinogen és PCC (pl. 2 E FFP + 1 g fibrinogen + 500 NE PCC arányban) nem hígul ki a koncentráttal felépített faktorszint („feljavított plazma elve”). Ezt az arányt POC VE mérések alapján változtatni lehet, illetve kell.

Az FFP több fontos élettani-klinikai-technikai hátránnyal is rendelkezik.

1. A donorok biológiai variabilitásától függően a faktorok koncentrációja az átlagos humán faktor plazmakoncentráció 60–80% között változik, és a fagyasztás, melegítés, valamint az inaktiválási eljárástól függően ~10%-kal alacsonyabb a donorénál [314, 323, 332-334]. Az akut fázis fehérjeként viselkedő fibrinogen és VIII-kofaktor plazma szintje változó.
2. Az FFP citrát-tartalma a recipiens plazma ionizált kalcium szintjét csökkenti, ami súlyos vérzésben a célzott és ismételt  $\text{Ca}^{++}$  pótlás esetleges elmulasztása esetén jelentősen lassítja az alvadási folyamatot. A nagy mennyiségű citrát később, a javuló májműködéssel bikarbonáttá metabolizálódva metabolikus alkalózist okozhat [335].
3. Melegítése vízfürdővel 20–30 percet vesz igénybe, ezért sokszor vagy későn, vagy profilaktikusan kapják az FFP-t a masszívan vérző betegek. Elektromágneses hullámokkal működő melegítők használatáról szórványos adatok érhetőek el [331, 336].
4. Vírusos fertőzések szövődményeket okozhat, bár ezek aránya ma alacsony [141].
5. Az FFP-ből nagy mennyiséget (15–30 ml/kg) kell adni a kellő plazma alvadási faktor szint eléréséhez, mely bal kamra-, és veseelégtelen (idős) betegeken adott esetben fontos lehet, mert *transfusion associated circulatory overload-t* (TACO) okozhat [337]. A TACO incidenciája kevert *case mix* mellett intenzív osztályon 3,6–5,8% volt [338].
6. Nagyobb mennyiségű FFP *transfusion-related acute lung injury-t* (TRALI) okozhat; aktív mediátorokkal, vagy immunológiai szövődményként [314, 339-342]. A TRALI vagy ARDS-re vonatkozó rizikó-faktorok nélkül (I. típusú TRALI) vagy azok jelenlétében (II. típusú TRALI) alakul ki [343] utóbbi a transzfúziós beavatkozások halálos szövődményei közül az egyik leggyakoribb. Incidenciája a női donoroktól származó plazmák arányának csökkentése következtében szignifikánsan visszaszorult [344], mert a multipara nők vérében több anti-neutrophil-ellenanyag van [342, 345]. Mára a plazma gyűjtés gyakorlata ennek megfelelően megváltozott [346, 347].

7. Az FFP transzfúzióval kapcsolatos immunmodulációt (TRIM) is okozhat, ezt az FFP-ben lévő HLA-fehérjék is elindíthatják [348]. A TRIM kapcsolatban állhat a posztoperatív fertőzéses szövődeményekkel [314]. A transzfúzióhoz kapcsolható mortalitás két-harmada a TRALI-hoz, a TACO-hoz és a TRIM-hez kötődik [182].
  8. Ha az FFP erőteljes volumenhatását a vérzéses állapot miatt ugyanakkor ki szeretnénk használni, és/vagy gyógyszerkészítmény nem érhető el, a solvens/detergens kezelésem átesett plazma előnyösebb. A kémiai vírusinaktiváció hatékonyan eltávolítja a lipid burokkal rendelkező vírusokat (HIV-1/2, HCV, HBV, HTLV-I/II,) a lymphocytákat [349], és a prionokat [350]. Magyarországon S/D „poolozott” plazma, sőt NNGYK engedély mellett 2023-tól az L/G (por halmazállapotú plazma) is elérhető.
- A.** Standard laboratóriumi koagulációs tesztek által vezérelt masszív transzfúziós és haemostasis stratégia
- Régebbi irányelvek masszív transzfúzióra vonatkozó ellátási stratégiája szerint kriszalloid, kolloid és vörösvérsejt transzfúzió után, ha PI és aPTI értéke > 1,5-szörös, akkor FFP adása javasolt. Mivel az RBC ~30 ml plazmát tartalmaz egységenként, alacsony, rögzített arányú (~1:8) FFP adása az ajánlásokból következett, de a stratégiából fakadóan nagyobb mennyiségű FFP adására már csak a coagulopathia kialakulása után, későn került sor.
- B.** RBC mellett, korán, rögzített arányban adott FFP (és thrombocytá) által vezérelt (formula - vezérelt) masszív transzfúziós és haemostasis stratégia

Egy 2007-ben megjelent, harctéri betegek ellátásáról szóló közlemény arról számolt be, ha a standard 1:8 FFP:RBC arányt átlagosan 1:1,4 FFP:RBC aránnyal váltották fel, akkor a mortalitás 65% és 19% között lineárisan csökkent az egyre magasabb FFP aránnyal [351]. Ezt követően 2007–2009 között számos közlemény [312, 352–360] számolt be katonai vagy polgári traumatológiai MV/MT esetek kapcsán arról, hogy MV/MT esetén a vörösvérsejtek transzfúziójával párhuzamosan intézeti masszív transzfúziós protokollok (MTP) alapján, rögzített, magas arányban (FFP:RBC = 1:1, de mindenképp <1:3) infundáltak FFP-t. Az akut, 6, 24 óras, és 30 napon belüli mortalitási adatok szignifikánsan csökkentek a FFP korai, és magas arányú transzfúziójával [312, 351–354, 358, 360, 361]. A vizsgálati elrendezésből nem állapítható meg egyértelműen, hogy az elhunyt betegek nem azért haltak meg, mert kevés FFP-t kaptak, hanem azért kaptak kevés FFP-t, mert meghaltak (*survivor bias*) [357]. Az európai nemzetközi irányelvekbe ez a gyakorlat 2010-ben jelent meg [362], 2016-ban már a fibrinogen koncentrációm és a korai célvezérelt haemostatikus kezelés jelentőségét hangsúlyozzák [28 302]. A nyitott kérdések megválaszolására amerikai, katonai indíttatással multicentrikus PRC-vizsgálat indult az RBC-vel rögzített, magas arányban adott FFP-vel és thrombocytával (PLT) végzett haemostasis reszuszcitáció hatásosságára és biztonságosságára 680 beteg bevonásával [363]. Az FFP:RBC:PLT 1:1:1 vs 1:2:1 arány segítségével végzett haemostasis reszuszcitáció között nem volt különbség a 24 óras és a 30 napos halálozásban [363]. Az adatok egy későbbi alcsoport analízise szerint az 1:1:1 csoport haemostasisa „jobb lehetett” a kevesebb vérzésből ítélve 3 óra elteltével [279], de csak ha a vérkészítmények beadható állapotban hozzáférhetőek voltak a vérellátó szolgálat értesítését követően 8 percen (!) belül [364]. Ez széles körben, heterogén civil gyakorlatban nem tűnik rendszerszinten megvalósíthatónak, sőt, a jelzett időtartomány inkább kiemeli a korán adott faktor-, és volumen-reszuszcitáció előnyeit.

A formulavezérelt koncepció több, elvi, diszkusszióra érdemes megfontolást vetett fel.

1. Alapvető jelentőségű és progresszív, hogy ez a stratégia megváltoztatta a TIC és kezelésének koncepcióját; endotheliopathiára és a glycocalyx sérülésre hívta fel a figyelmet, [35, 39, 40, 44, 47].
2. Szintén előremutató, hogy a stratégia fő célja a korán, nagy mennyiségben adott FFP-vel és thrombocytával a coagulopathia megelőzése, illetve minél hamarabbi rendezése volt a további vérzés, illetve szervkárosodások megelőzése céljával.
3. Korrekcióra szorul viszont, hogy a FFP:RBC:PLT 1:1:1 arányú transzfúzióját teljes vér adásával tette egyenértékűvé. A preparáció miatt a komponensek aránya a teljes vér komponenseinek átlagos koncentrációja alatt marad [182, 295, 365, 366].
4. Az FFP fiziológiánál alacsonyabb fibrinogen koncentrációját nem lehet egy, már kialakult hiányt korrigálni, csak konzerválni a hiányállapotot. A veszteségeket pótolni gyorsan csak magasabb koncentrációjú készítménnyel lehet [302, 367].
5. A transzfúziós készítmények szoros haemostatikus monitorozás nélküli, „vak” adása mögött az állhat, hogy coagulopathia monitorozására használatos standard laboratóriumi vizsgálatok úgyszólván hiányos

fiziológiás mozaikképet adnak jelentős időbeli késéssel, ezért ebben a klinikai helyzetben úgysem adekvátak [355, 368, 369].

6. Az FFP esetében felsorolt hátrányok halmozottan jelentkezhetnek, mert specifikusak az FFP-re (változó faktorszint, melegítés), vagy a többi vérkészítmény esetében is fellépnek (citráterhelés, TACO, TRALI, TRIM, infekcióveszély).
7. A magas arányú FFP:RBC (:PLT) nagy *ab ovo* transzfúziós igénnyel jár, mely ellentétes a *Patient Blood Management* koncepciójával. A Nemzeti Véradó és Vérmentő Program névvel Magyarországon is elindult program nemcsak az allogén transzfúzió, mint szövet-transzplantáció lehetőség szerinti csökkentésére irányuló szakmai megfontolások mentén kíván takarékoskodni az emberi vérkészítményekkel, hanem a tartós és a sokoldalú intézkedésekre refrakter vériány-kényszerítő ereje miatt sem tűzheti ki célul a nagy mennyiségű vérkészítményen alapuló haemostasis reszuszcitációt [26 147, 153-156, 370, 371].
8. A pár évtizede kialakult vérkomponens terápia mintájára a technológiai fejlődés a napjainkra elérhetővé tette a plazma komponens terápia (vagy derivátum terápia) [158] széles körű elterjedését, mely célzottan, gyorsan, immunizálás és vírus fertőzés veszélye nélkül, hatékonyan képes hozzájárulni a gyógyuláshoz egy potenciálisan szerv-, és/vagy életvesztés veszélyével járó állapotból.

- C.** Faktor koncentrátumok, POC viszkoelasztikus tesztek és algoritmusok által vezetett, korai célvezérelt haemostasis reszuszcitáció stratégiája

A vérző beteg haemostasisának gyors, célirányos reszuszcitációja a további vérzés szekunder prevenciójának tekinthető [85], ez pedig a MT szövődményeinek, mint a többszervelégtelenség, szepszis primer prevenciójának fogható fel [28, 290]! A paradigma váltás legfontosabb diagnosztikus és terápiás, taktikai és stratégiai elemei a következők.

1. Stabil koagulációs faktor-koncentrátum készítmények széles körű elérhetősége. Ha hatékony szubsztitúcióval a fibrinogénnel és a thrombin generáció elemeivel időben, és közel egy időben (mindkettő fontos!) beavatkozunk, akkor megteremtjük a koagulációs folyamat egymást követő fő enzimikus lépéseinek elemi feltételeit.
2. Műtőasztal/betegágy melletti VE véralvadási tesztek a véralvadás egyes fázisait több aspektusból elkülönítetten kvantifikálják és gyorsak [286], farmakológiailag modellezett vizsgálatok is végezhetőek velük [15, 182, 372]. Betanított, akkreditált személyzettel a POC tesztekre vonatkozó általános elvek mellett biztonságosak [373].
3. Megjelentek európai és magyar szakmai irányelvek a traumák és a perioperatív vérzések ellátásáról, melyek a faktorkoncentrátumok, POC VE tesztek és a célvezérelt haemostasis reszuszcitáció vonatkozásában figyelemre méltó és markáns evolúciót mutatnak, lásd teljes verzió.

Az irodalomban elérhetőek adatok a formula-vezérelt haemostasis stratégia, és a korai célvezérelt haemostasis reszuszcitáció stratégiájának kombinálásáról, melyet a Copenhagen-koncepciónak jelölnek [209, 374], s melyet részben illusztrál a „feljavított plazma elvének” találó elnevezése [375]. Egy meta-analízis szerint FFP és PCC szimultán adása csökkentette a mortalitást [376], de a thromboembóliás kockázatot mérlegelni kell [377]. A célzott és kontrollált faktorpótlás, valamint a kivérzett beteg context-szenzitív volumenpótlása FFP-vel adott esetben előnyös lehet, így ennek előnyeiről, hátrányairól további vizsgálatok szükségesek.

## 10. Thrombocyta szuszpenzió transzfúziója

### Ajánlás36

**Masszív vérzés, masszív transzfúzió esetén a thrombocyta számot  $50 \times 10^9/l$  ( $50000/\mu l$ ,  $50 \times 10^3/\mu l$ ) felett javasolt tartani. (Ajánlás: 2C)**

### Ajánlás37

**Masszív vérzés, masszív transzfúzió esetén, ha központi idegrendszeri sérülés, vagy annak gyanúja áll fenn, a thrombocyta számot  $100 \times 10^9/l$  ( $100\,000/\mu l$ ,  $100 \times 10^3/\mu l$ ) felett javasolt tartani. (Ajánlás: 2C)**

**Ajánlás38**

**Masszív vérzés, masszív transzfúzió esetén 3 éves kor felett desmopressin 0,3 µg/ttkg adása javasolt thrombocyta gátló szerekkel kezelt betegen, vagy I-es típusú von Willebrand betegségben. A desmopressin alkalmazása hyponatraemia veszélyével terhelt. (Ajánlás: 2C)**

A thrombocyták a sejt alapú (*cell-based*) modellnek megfelelően fontos integratív szerepet játszanak a primer és szekunder haemostasis szimultán, szinergista prothrombotikus folyamataiban, melyek a sérült endothel, az aktiválódó thrombocyták és az aktiválódó alvadási faktorok között játszódnak le.

1. A thrombocyták és az endothel kapcsolatában; a thrombocyták az endothel-sérülés következtében szabaddá vált subendotheliális kollagén – von Willebrand faktor – thrombocyta GPIb receptor hídon keresztül „horgonyt vetnek” a sérülés helyén. Az erős mechanikus kapcsolat lehetővé tesz egy másik, gyengébb, kollagén - GPVI kötést, mely viszont a thrombocyták *outside-in* aktiválódását indítja el [381].
2. A thrombocyták és az alvadási faktorok között két alapvető, szinergista kapcsolat emelhető ki.
  - A koagulációs iniciáció révén keletkezett thrombin kis mennyiségénél fogva még nem alkalmas a fibrinogen tömeges átalakítására, de arra igen, hogy a thrombocyták legerősebb aktivátoraként, a PAR-1 receptorok révén a sérülés helyén lehorgonyzott vérlemezkék aktiválását felgyorsítsa [381]. A következményes thrombocyta degranulációval paracrin agonisták (ADP, TXA<sub>2</sub>) kerülnek a sérülés mikro-kompartimentjébe, melyek szintén újabb thrombocyták aktivációjához vezetnek [382]. A vérlemezke konformáció-változáson megy át, felszínére kerül a foszfatidil-szerin, mely a tenáz-, és prothrombináz-komplex működését több nagyságrenddel felgyorsítja, lehetővé válik a thrombin-robbanás; a nagy mennyiségű thrombin immár képes nagy tömegű fibrinogen hasításra [136, 383, 384].
  - Az aktiválódás részeként a thrombocyta integrin családba tartozó GPIIb-IIIa (vagy αIIbβ3) receptora nyitottá válik [381], és kapcsolódik fibrinogénnel, mely hídként köt össze két szomszédos thrombocytát, és ezzel teljessé teszi az aggregáció folyamatát. Ez a hídként funkcionáló fibrinogen molekula is átalakul a jelenlévő thrombin hatására fibrinné, így tudnak az aktiválódott és aggregálódott thrombocyták stabilan integrálódni a fibrinhálóba [379].

Nagyobb vérzés után a thrombocytaszám a mélypontját 2–4 nap után éri el, újabb három nap múlva szintje megegyezik a kiindulási értékkel, és a vérzés után 14 nappal számuk jelentősen meghaladhatja a kiindulási értéket [91]. Ezt a posztoperatív, poszttraumás, posztpartumlefutást az esetleges antiaggregációs terápia visszaindítása időzítésénél figyelembe kell venni.

Egy egység thrombocyta egy egység teljes vér *buffy-coat*-jából készül, és 4–6 egységenként, tehát 4–6 betegről származóan („*poolozva*”) érhető el, vagy ez utóbbinak megfelelő, nagyobb mennyiséget egy donortól, apheresis technikával nyerik („thrombocyta-koncentrátum”) [24 385-387]. Egy egység mintegy 0,5–1×10<sup>11</sup> thrombocytát tartalmaz [91, 388, 389], és 5–10×10<sup>9</sup>/l-el (5–10 000/µl-el) emeli a recipiens thrombocyta számát, ha párhuzamosan nincs erős vérzés vagy vérzés és alvadás. Dózisa ilyen esetekben tehát ~1E/7–10 ttkg [28 45 389], illetve 4–6 egység, mely megemeli a beteg thrombocyta számát ~30×10<sup>9</sup>/l-el [85]. A thrombocyta szuszpenzió tárolási ideje 5 nap (4–7 nap) [91]. Egy thrombocyta szuszpenzió 50–60 ml plazmát tartalmaz, ezért az ABO vércsoportot figyelembe kell venni [390]. A transzfúzió során számításba kell venni az esetleges antiaggregációs gyógyszerek bevétele óta eltelt időt, és a thrombocytagátló féléletidejét (aszpirin 15–30 perc, clopidogrel 8 óra, prasugrel 7 óra), hiszen ez időtartamon belül adott exogén thrombocyta funkciója azonnal károsodik [91].

Thrombocyta készítmények adverbz reakciójaiként előfordulhat allergia 0,2–0,6%) [391, 392], lázzal járó nem-hemolitikus transzfúziós reakció 1,15–0,4%) [391, 392], TRALI 1:10 000 arányban) [391, 393]. A transzfúzióval átvihető fertőzések (TTI) között vezető helyen a thrombocyta szuszpenzió adásához köthető bakteriális kontamináció szerepel, előfordulási gyakorisága 1:1000–2500 [387 388 394 395], ez még magasabb lehet valószínűsíthető jelentési hiányosságok miatt. A donáció során történt kontamináció gyorsan magas csíraszámhoz vezet a készítmény 20–24 °C-n történő tárolása miatt [91, 388, 394, 396 397].

A vörösvérsejthez hasonlóan, a thrombocyta transzfúzióra is nehéz egyértelmű trigger értéket adni, konszenzus konferenciák, szakértői panelek képezik az ajánlások alapját [323, 398-401].

Thrombocyta szám és/vagy funkció elégtelenség esetén, ha szubsztitúció nem elérhető, akkor thrombocyta funkciót részlegesen pótló lehetőségeket lehet mérlegelni.

1. A desmopressin (DDAVP, 1-deamino-8-D-arginine vasopressin) az endothel V2-receptoron hat, megnöveli a plazma VIII-s kofaktor és vWF koncentrációját [265 402 403]. Direkt thrombocyta hatásként megnöveli

- GPIIb-receptor expressziót és a thrombocytá intracelluláris szerotonin koncentrációját [403], de nem okoz vazokonstriktiót, uterus kontraktiót, gastrointestinális görcsöket [404]. Dózisa *iv* 0,3 µg/kg (maximum 20 µg) 30 perc alatt, a vWF és VIII-as kofaktor koncentráció növekedés ~3–5-szörös. Ismételt, de tachyfilaxiával kell számolni. A csúcskoncentráció elérése 30–60 perc, a plazma féléletidő 5–8 óra a VIII-as kofaktor vonatkozásában, és 8–10 óra a vWF viszonylatában, súlyos vérzés esetén ezek az időtartamok természetesen rövidülnek [404].
2. Thrombocytá szám és/vagy funkció elégtelensége esetén szintén aspecifikus terápiaként jön szóba a TXA infúziója [45, 85].
  3. Magas fibrinogen koncentráció funkcionálisan kompenzálni tudja valamennyire a thrombocytopenia hatását, lásd fibrinogen ajánlás háttér információ fejezetében.
  4. Súlyos esetekben, ha a haemostasis reszuszcitáció *lege artis* diagnosztikus és terápiás elemei megtörténtek, de a thrombocytá funkció helyreállítása technikailag akadályozott, rFVIIa adása mérlegelendő [45], illetve Glanzmann thrombasthaenia thrombocytá szupplementációra rezisztens eseteiben az rFVIIa törzskönyvi indikáció alapján alkalmazandó.

A POC VE tesztek indirekt módon tud az aktuális thrombocyták számára és funkciójára utalni (alacsony EXTEM/EX-test A10, normális FIBTEM/FIBtest A10 értékkel, illetve megnő a különbség az EXTEM/EX-test és FIBTEM/FIB-test MCF értékei között jelzi a funkcionális thrombocytá mennyiség csökkenését) [182 243]. POC impedancia aggregometriás vizsgálatokkal izoláltan lehet vizsgálni a thrombocyták válaszkészségét. Amennyiben a beteg thrombocytái ASA hatásban vannak, thrombinra, mint legpotensebb thrombocytá aktivátorra, vagy egy másik paracrin agonistára, mint ADP, még reagálnak. „Ebből az irányból” tehát bevonhatóak az aggregációba, csak az indikációjukat képző, kóros áramlási viszonyok okozta aktiválódás felől nem [405]. Ez a magyarázata az artériás megbetegedésekben rendelt ASA megtartásának a perioperatív szakban!

## 11. Rekombináns aktivált FVII és FXIII

### Ajánlás40

**A rFVIIa alkalmazása előtt a homeostasis releváns elemeit rendezni kell (artériás pH >7,2, maghőmérséklet > 35 °C, ionizált Ca<sup>++</sup> >1 mmol/l, haemoglobin > 70–90 g/l), gondoskodni kell faktor pótlásról, legalább 50 000/µl működőképes thrombocytáról, megfelelő fibrinogen koncentrációról (>1,5–2 g/l), és a véralvadási rendszer gyors változását viszkoelasztikus POC VE tesztekkel és tradicionális eszközökkel monitorozni kell. (Ajánlás: 1B)**

### Ajánlás41

**Súlyos vérzést okozó trauma, kritikusan súlyos, nagy tömegű vérvesztés, és nagy tömegű transzfúzió esetén, ha a sebészi, radiológiai intervenció és a coagulopathiára irányuló „best practice” törekvések ellenére a véralvadás nem áll helyre, vagy a haemostasis reszuszcitáció technikailag nem kivitelezhető, akkor a potenciális direkt, és a masszív transzfúzió szövődményei következtében valószínűsíthető indirekt életveszély miatt a rekombináns aktivált FVII (rFVIIa) *off-label* alkalmazásának megfontolása javasolt. (Ajánlás: 2C)**

### Ajánlás42

**Súlyos posztpartum vérzésben, ha a sebészi, és a coagulopathiára irányuló „best practice” törekvések ellenére rendezett homeostasis és megfelelő szubsztrátum mennyiség mellett a véralvadás nem áll helyre, amikor az uterotonicumok nem elegendőek, akkor a potenciális anyai szerv-, és/vagy életvesztés megelőzése céljából a rekombináns aktivált FVII (rFVIIa) alkalmazása multidiszciplináris döntés alapján ajánlott. (Ajánlás: 1B)**

### Ajánlás43

**A hemofília A, illetve hemofília B különböző inhibitoros és szerzett formáiban, inhibitor képződéssel társuló III-as típusú von Willebrand kórbán, thrombocytá pótlásra refrakter Glanzmann thrombasthenia és veleszületett, vagy szerzett FVII-hiány perioperatív ellátása során a rekombináns aktivált VII-faktor (rFVIIa) alkalmazása javasolt. A hemofília A inhibitoros és szerzett formáiban, perioperatív ellátás során aktivált PCC (APCC, FEIBA) és porcin rFVIII koncentrátum is alkalmazása javasolt. (Ajánlás: 1A)**

**Ajánlás44**

**A rFVIIa alkalmazása során az artériás thrombotikus szövődmények kivédése miatt fokozott figyelem ajánlott a nagyobb rizikójú betegekre vonatkozóan: idősek, artériás okklúzió az anamnézisben, ismert coronaria/carotis sclerosis, vagy frissen operált coronaria/carotis varratsorok. (Ajánlás: 1C)**

**Ajánlás45**

**Vérzés és alacsony FXIII szint esetén (< 60%) FXIII koncentrációjának adása (30 NE/kg) javasolt. (Ajánlás: 2C)**

Élettani körülmények között a vér nem találkozik a szöveti faktorról (TF), mely a subendotheliális sejtek (simaizomsejt, fibroblast) membránjába integrálva haemostatikus védelemként, egyfajta burokként veszi körbe az érpályát („hemostatic envelope”) [406]. Sérülés során az érpálya integritása megszakad, a vér lokálisan kontaktusba kerül a TF-l, mely azonnali, direkt haemostatikus információs inputként szolgál a folyamatosan készenléti állapotban álló a koagulációs rendszer számára. A prokoaguláns *sentinel*-funkcióval keringő FVII és a szabaddá vált TF sztöchiometrikan 1:1 arányban kovalens kötással komplexet képez [407], mely a FX-t aktiválja. A TF-FVIIa bináris komplex 1000-szer hatékonyabb FX aktiválásában, mint a FVII, vagy akár az aktivált FVII *egyedül* [408 409]! A FXa a prothrombint hasítja aktív thrombinná. A keletkező thrombin ekkor még kevés, de pozitív feedback mechanizmusa indításával mennyisége robbanásszerűen megnő, ebben szerepet játszik a VIII-as kofaktor, és a FIX, illetve az aktivált thrombocytá. A thrombin ezután nagyságrendjében már alkalmassá válik a nagyszámú fibrinogen molekula hasítására. Fiziológián a keringő FVII 99%-a inaktív formában, 1%-a auto-aktivált formában, de a szöveti faktorról nem összekapcsolódva kering a vérben, „monitorozza az érfal integritását”. Az 1% FVIIa önmagában, a TF nélkül tehát csak elhanyagolható mértékben tudja a FX-t aktiválni, viszont a TF-hoz kapcsolódás képességét őrzi, így be tud tagozódni a vázolt élettani alvadási kaszkádba [136, 137 277, 410].

A rekombináns aktivált heptas faktor (rFVIIa, eptacog alfa) DNS-technikával készített farmakológiai készítmény [407]. Hatásmechanizmusának lényege, hogy ultimátumszerűen megnöveli thrombin generációt a sérülésből származó TF-hoz, és az aktivált thrombocytá felszínhez kapcsolódóan [411]. A megnövekedett thrombin mennyiség nemcsak a fibrinogen-fibrin átalakulást facilitálja, hanem legerősebb thrombocytá aktivátorként fokozza a vérlemezkék aktivációját [412], és a XIII faktor aktiválással erősebbé teszi az alvadékot [413], és a thrombocytá-aktivált fibrinolízis inhibitorral védi az alvadékot a korai lízistől [414]. A thrombin generáció növelésének két útja van:

1. Élettani szubsztitúciós útként, TF-függő módon, reverzibilisen kapcsolódik a szöveti sérülés helyén vérbe kerülő szöveti faktorról. A TF-rFVIIa komplex aktiválja a FX-t, mely thrombin generációhoz vezet. Mivel a rFVIIa vérszintje jóval magasabb, mint a természetes FVII-é, a FXa és a thrombin mennyisége is több, már a pozitív feedback nélkül is [411 415].
2. Farmakológiai útként, TF-független módon, a szöveti sérülés helyén, lokálisan aktivált thrombocytá foszfátidil-szerin felületén aktiválja a FX-t  $Ca^{2+}$  segítségével [411, 415]. Ez a lépés azt is jelenti, hogy a rFVIIa helyettesíti, illetve kiváltja a VIII-s kofaktort és a FX-t. A tenáz-komplex másképpen ugyan, de működik, és a thrombin robbanás beindulhat ezzel a farmakológiailag megsegített pozitív visszacsatolással [407, 416, 417]. A rFVIIa ebben a vonatkozásban hasonlít a FEIBA-ra.

Az első, TF-függő mechanizmus tehát direkt szubsztitúciós jellegű terápiás lépés, és ez adja az alapját rFVIIa hatásosságának a veleszületett FVII-hiány kezelésében [265]. A másik, TF-független mechanizmus pedig a koagulációs kaszkád szabályozását módosítja, és egyben lehetővé teszi a rFVIIa alkalmazását a VIII-s kofaktor-, illetve FIX defektussal járó, veleszületett vagy szerzett hemofília A, illetve hemofília B, és a Glanzmann thrombasthenia kezelésében [416–418]. A rFVIIa hatására a jelzett hematológiai betegségekben a koagulációs folyamat visszanyeri normális funkcionalitásának két alapelemét: sérülést követően a thrombin generáció javul/helyreáll, és a kaszkád a fibrinogen hasításával folytatódhat, valamint a beindult alvadás a TF és az aktivált thrombocyták révén a sérült kompartmenthez lokalizálható. A rFVIIa lokális thrombin generációt növelő hatása attraktívnak tűnik MV/MT során, amikor az összetevőiben és/vagy szabályozásában károsodott koagulációs folyamatok elégtelenek a thrombin-generációhoz [419, 420]. A hatásmechanizmusból jól kitűnik, hogy a két élettani alapkívánalom, a rFVIIa *erőteljes* és *lokális* prokoagulációs hatása a folyamat egyéb komponenseinek jelenlétében élettani szempontból adott. Alkalmazhatóságának megítélésében MV/MT során pont a robusztus prokoagulációs hatás vet fel kérdéseket. Fiziológián egyensúly áll fenn a sérülés során a keringésbe elúszott TF-FVIIa és a TFPI természetes antikoaguláns között. A TFPI folyamatosan kiszűri a keringésből a „rosszkor, rossz helyen” lévő, elúszott TF-FVIIa komplexeket. Ennek jelentősége nagy, mert pl. idős betegek keringésében a különböző patológiás folyamatok miatt magasabb koncentrációban lehet TF. A nagy mennyiségű rFVIIa, illetve az esetlegesen nagy mennyiségű TF-rFVIIa viszont eltolhatja az egyensúlyt, mely a keringésbe került fiziológias TF-FVIIa komplexek és a TFPI között áll fenn. A relatív

TFPI-elégtelenség miatt a sérüléstől távol, más patológia miatt keringésbe került TF hatására is koaguláció indulhat, pl. idős betegekben arteriosclerotikus plakkok normálisnál magasabb TF expressziójának hatására [406]. A hatásmechanizusból tehát jól kirajzolódik a rFVIIa klinikai alkalmazásának területe és potenciális alkalmazhatóságának hatásossági és biztonsági dilemmái is [93 416 417 420].

Az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (FDA) a rFVIIa-t a hatásmechanizmusának megfelelően 1999-ben hemofília A, B kezelésére engedélyezte, később az FDA és az EMA ezt több lépcsőben bővítette a veleszületett FVII hiány és Glanzmann thrombasthenia hematológiai és perioperatív ellátására [421]. Az EMA 2022 áprilisában bővítette a rFVIIa terápiás javallatait a „Súlyos posztpartum vérzés” indikációval, amikor „...a haemostasis elérésére az uterotonikumok nem elegendőek.” Kiemelendő még, hogy „...multidiszciplináris konzultációra van szükség...”, és „A megfelelő fibrinogen-koncentráció és thrombocytá szám fenntartása javasolt...” [421]. Az EMA engedélyezést a magyar törzskönyvezés követte posztpartum vérzések ellátására, ha a véralvadás egyéb élettani és farmakológiai tényezőin alapuló terápiás beavatkozások nem bizonyultak elégségesnek [421]. Az indikációs kör bővítése mögött állnak a szakterület művelőinek korábbi, egyénre szabott, akkor még *off label* használatból fakadó interdiszciplináris pozitív tapasztalatai, melyet három fontos élettani ok támaszt alá.

1. Az anyai szervezetben a terhesség során a harmadik trimeszterre erőteljes prokoagulációs potenciál épül fel; a koagulációs faktorok közül a FVII és a fibrinogen nő meg leginkább, ez tehát a természetes gesztációs haemostasis adaptáció fontos eleme [245, 422, 423].
2. A magas természetes anyai FVII szint elsővonalbeli szerepét támasztja alá a peripartum vérzések kivédésében, hogy a TF megoszlása és szerkezete is szervspecifikus. A decidua basalis perivascularis szöveteiben terminusra a szöveti faktor szintje megnő [424-427], és ennek a lokálisan előforduló glycosylált formának az affinitása a FVII-hoz ötször nagyobb, mint az érpálya többi részének falában lévő szöveti faktoré [406 428 429].
3. A szülő nőkben jellemzően kevésbé súlyos arterioszklerotikus elváltozások vannak, mint az idősekében, akik a rFVIIa biztonságossági-vizsgálataiban artériás okklúziós szövődmények vonatkozásában a leginkább veszélyeztetett populációt alkották [416, 417].

Az előbbieknél megfelelően a súlyos posztpartum vérzések során a thrombotikus kockázat és a szerv-, illetve életvesztés megelőzésében megnyilvánuló egészség-nyereség várhatóan pozitív. Az EMA engedélyezés előtt alkalmazott multidiszciplináris klinikai és POC VE méréseken alapuló, lehető leggyorsabb egyéni mérlegelés azonban minden esetben továbbra is fontos! Ezt támasztja alá, hogy az EMA döntésében egy (!) multicentrikus, nyílt elrendezésű, 84 beteget magába foglaló, randomizált kontrollált vizsgálat játszotta a kulcsszerepet, melyben a fibrinogén pótlása csak 1 g/l felett volt indikált, és ennek az intervenció csoportban alacsonyabb volt az induló koncentrációja, mint a standardban, bár szignifikancia számítás nem történt, a TXA adása az aneszteziológusra volt bízva, és a betegek kevesebb mint a fele kapta (44%, illetve 47% az intervenció és standard csoportban, rendre), és POC VE monitorozást nem használtak a vizsgálatban [430].

Az elmúlt évtizedekben – logikus patofiziológiai gondolatmenetből következően – a szert életet veszélyeztető, akut, átmeneti, szerzett, reverzibilis véralvadási zavarokban is alkalmazták, mint a cell-based modell elemeit áthidaló, ezekben az esetekben már *ultima ratio* életmentő, de (még) *off-label* szert.

A hatásmechanizmus nagyon fontos klinikai üzenete az is, hogy a rFVIIa alkalmazása előtt biztosítani kell a koagulációs folyamat minden élettani előfeltételét, „kellékét”. A hypothermia, acidosis, anémia, alacsony kalcium rendezése segíti az alvadási membrán-, és enzim folyamatokat. Endogén vagy exogén, de megelőző szubsztitúcióval már endogénné tett faktorok, thrombocyták kellenek a thrombin-generációhoz, és szubsztrát (fibrinogen) az alvadék kialakulásához [93, 419 420].

Összefoglalva; súlyos vérzést okozó trauma, kritikusan súlyos, nagy tömegű vérvesztés, és transzfúzió esetén, a perioperatív szakaszban, ha a sebészi, aneszteziológiai, radiológiai eljárásokat kimerítettük, de a beteg véralvadása/ vérvesztése nem állt helyre, akkor a rFVIIa *ultima ratio* alkalmazása segíthet. Ekkor alkalmazásának kockázata esetleges artériás okklúzió lehet, nem-használatának a beteg elvesztése. Az artériás thrombotikus szövődmények kivédése miatt fokozottan kell figyelni az ebből a szempontból nagyobb rizikójú betegekre (idősek, artériás okklúzió az anamnézisben, ismert coronaria sclerosis, vagy frissen operált coronaria varratsorok). Ugyanakkor látni kell, hogy a rFVIIa kritikusan súlyos vérzések mellett, amikor a haemostasis nagymértékben károsodott, hatásos, sőt, egyetlen eszközként lehet hatásos. Ebben az állapotban már nem valószínű, hogy növeli az artériás okklúzió veszélyét [431], és szerv-, végtag-, vagy életmentő lehet pl. szülészetben, traumatológiában, szívsebészetben, fiatal, vagy gyógyítható betegségben szenvedő betegeknél! A döntést fenyegető masszív transzfúzió miatt kell meghozni, de kritériumának elérése előtt. Halogató magatartással már nem tudjuk betegünket a szöveti hypoxiás károsodás, és/vagy a masszív transzfúzió szövődményeitől megóvni. És nem tudunk vért megtakarítani másoknak. Ezért a súlyos, életet

veszélyeztető perioperatív vérzésekben rFVIIa adásáról kellő időben meghozott döntés egyike azoknak, melyek egy perioperatív ellátó team alapos szaktudását, percre pontos adekvát gyakorlati munkáját, logisztikai és kommunikációs képességeit egyaránt dicsérik.

A thrombin és  $\text{Ca}^{++}$  jelenlétében a FXIII aktív formává alakul, melynek feladata a véralvadás stabilizációs fázisában fibrin  $\alpha$ - és  $\gamma$ -láncainak keresztkötése, és a  $\alpha_2$ -AP-t a fibrinhez kapcsolása, hogy a plasminnal szembeni ellenálló képességet növelje. A FXIII így „fiziológiás antifibrinolitikus” hatású [167]. A FXIII szerepet játszik a sebgyógyulásban az angiogenesishez és kollagén depozícióhoz lehetőséget adó ideiglenes fibrin mátrix stabilizálásával [432 433]. FXIII-t tartalmaz az FFP, a thrombocyta készítmények, ennek mennyisége súlyos hiányt, vagy nagy mennyiségű konzumpciót nem tud ellensúlyozni, ezért ilyenkor faktor készítmény adása indokolt. Létezik plazmaeredetű készítmény, és egy szintetikus készítmény is (5. táblázat). Vérzés és alacsony FXIII szint esetén (< 60%) FXIII koncentrátum adása (30 NE/kg) javasolt. Amennyiben standard laboratóriumi koagulációs teszt nem áll rendelkezésre, akkor POC VE vizsgálattal igazolt hiperfibrinolízis nélküli, SLK-ban jó faktor és szubsztrátum szint mellett egyensúlyban lévő haemostasis mellett mégis perzisztáló, nem lumenes, „harmatozó” vérzés felveti a FXIII hiány lehetőségét.

## 12. Antithrombotikus kezelésben részesülő, súlyosan vérző beteg ellátása

### Ajánlás46

**Krónikus kumarin terápiában részesülő, de masszív vérzés és masszív transzfúzió magas rizikójával-, vagy központi idegrendszeri sérülés miatt akut műtetre kerülő betegnél a hiányzó K-vitamin-dependens faktorok perioperatív pótlására prothrombinkomplex-koncentrátum korai adása és egyidejű iv K-vitamin-pótlás javasolt. (Ajánlás: 1A)**

### Ajánlás47

**Krónikus kumarin terápiában részesülő betegnél kialakult traumás intracerebrális vérzés esetén neurológiai tünetek és az azonnal (perceken belül) elkezdett prothrombin komplex-koncentrátum terápia mellett rFVIIa adásának mérlegelése ajánlott. (Ajánlás: 1C)**

### Ajánlás48

**Ha direkt orális antikoagulánsokkal (DOAC) krónikusan antikoagulált betegnél trauma és/vagy akut műtét miatt masszív vérzés alakul ki, és masszív transzfúzió válik szükségessé, akkor a gátlás kvantitatív megbecslése céljából direkt thrombin gátló (DTI, pl. dabigatran) esetén a központi laboratóriumban rendelkezésre álló módosított, hígított thrombin idő (dTI) mérésen alapuló módszer, vagy kromogén thrombin gátlási teszt (anti-FIIa teszt), vagy ekarin alvadási idő mérésen alapuló, vagy ekarin kromogén teszt alkalmazandó, az adott készítményre kalibrálva. A direkt X-es faktor gátlók (FXaI, például apixaban, rivaroxaban, edoxaban) esetén a központi laboratóriumban elérhető X-es faktor gátlási teszt (antiXa) teszt alkalmazandó, szintén az adott készítményre kalibrálva. Amennyiben a központi laboratórium fenti tesztjei nem elérhetőek, DTI esetén POC VE ECA-test, FXaI esetén RVV-test becsülheti a DOAC hatás mértékét. A koaguláció szűrőtesztjei a DOAC hatás mértékének megítélésére megbízhatóan nem alkalmasak. (Ajánlás: 1C)**

### Ajánlás49

**Ha DOAC/DTI-al krónikusan antikoagulált betegnél trauma és/vagy akut műtét miatt masszív vérzés és masszív transzfúzió válik szükségessé, akkor súlyos életveszélyes állapot és/vagy annak veszélye esetén idarucizumab (Praxbind) adása ajánlott, kétszer 2,5 g iv 15 percen belül, rebound esetén további 2x2,5 g még megfontolandó. (Ajánlás: 1B)**

### Ajánlás50

**DOAC/DTI-al krónikusan antikoagulált beteg trauma és/vagy akut műtét miatti masszív vérzés és masszív transzfúzió, életveszélyes állapot miatt adott idarucizumab mellé 15 mg/ttkg (1g) tranexámsav (TXA) adása javasolt fibrinogen mellett. (Ajánlás: 2C)**

### Ajánlás51

**Ha DOAC/FXaI-al krónikusan antikoagulált betegnél trauma és/vagy akut műtét miatt masszív vérzés és masszív transzfúzió válik szükségessé, akkor 25–50 NE négyfaktoros prothrombin complex koncentrátum,**

**és 15 mg/kg (1g) tranexámsav adása javasolt, ha, és ameddig a specifikus antidótum, az andexanet alfa nem érhető el Magyarországon. (Ajánlás: 2C)**

#### **Ajánlás52**

**Ha thrombocyta gátló szerrel krónikusan antiaggregációs kezelésben részesült betegnél trauma és/vagy akut műtét miatt masszív vérzés és masszív transzfúzió válik szükségessé a *best practice* sebészi tevékenység mellett, és ha a thrombocyták működészavarát POC VE-el, vagy impedancia aggregometriával diagnosztizálni tudjuk, és a gyógyszerbevitel ideje ismeretlen, vagy hatása bizonytalan, akkor thrombocyta adása javasolt lehet. (Ajánlás: 2C)**

#### **Ajánlás53**

**Ha krónikusan antiaggregációs kezelésben részesült betegnél akut intracerebrális vérzés miatt sebészi beavatkozás válik indokolttá, akkor az antiaggregációs gyógyszerek hatásának (lehetőség szerint POC VE-el, vagy impedancia aggregometriával igazolt) felfüggesztése javasolt thrombocyta szuszpenzióval. (Ajánlás: 2B)**

A különféle kóros intravaszkuláris alvadékképződési út primer és/vagy szekunder prevenciója életfontos, és élethosszig tartó antikoaguláns és/vagy antiaggregációs kezelést igényel. Az életkor növekedésével egyre több beteg részesül antithrombotikus kezelés valamelyik, vagy akár kombinált formájában, melyek trauma, vagy akut műtéti ellátás esetén súlyos vérzésekhez vezetnek, és a morbiditást, mortalitást növelik [434]. Ellátásuk során nélkülözhetetlen az antithrombotikus állapot gyors és adekvát felmérése, és a szükséges lépések megtétele figyelembe kell venni a prothrombotikus alapteretséget is, amiért a beteg eredetileg a krónikus antiaggregációs és/vagy az antikoaguláns terápiát kapta.

Antikoagulált beteg súlyos, életveszélyes vérzésének ellátása

A kumarin-származékok régebben a krónikus antikoaguláns terápia privilegizált gyógyszerei voltak, és több kardiovaszkuláris indikációban ma is választandó szerek maradtak [435, 436].

1. A kumarinok a K-vitamin regenerálódását gátolják. Működő K-vitamin hiányában a FVII-, FII-, FX-, FIX-k, valamint a protein S (PS), és a protein C (PC) szintézis utáni, K-vitamin-mediált karboxilációja zavart szenved, mely következtében az említett koagulációs és antikoagulációs faktorok elveszítik funkcióikat. A kumarin-származékok közvetett hatású antikoagulánsok, mert a már kész alvadási faktorokra nem hatnak, ezért kell a hatásuk kialakulásához és megszűnéséhez több nap.
2. Indikációjuk fém műbillentyű beültetés-, pitvarfibrilláció-, bizonyos műtétek-, vagy transzmurális miokardiális infarktus után a thromboemboliás szövődmények primer vagy szekunder prevenciójára vonatkozott, és részben vonatkozik [437].
3. A monitorozása a prothrombin idővel (PI) (régebben Quick vagy rekalcifikációs idő) és az abból számított INR értékkel történik, melynek normál értéke 1 körül van (viszonyszám), terápiás tartománya 2–3. Az INR (International Normalized Ratio) számítási módja: beteg PI/referencia PI<sup>SI</sup>) (3. táblázat).
4. A kumarin-származékok hátránya a hosszú hatásbeállási idő, a számos gyógyszerinterakció a lebontásukat végző cytochrome P450 induktorokkal illetve gátlókkal, valamint életminőséget rontva K-vitamin-tartalmú ételekkel [437], a gyógyszer szint gastrointestinális zavaroktól való függése, melyek miatt a gyógyszer szint csak a teljes idő (0–24 óra) mintegy kétharmadában van az amúgy is szűk terápiás tartományban. A dózishatás görbe nem megjósolható, ezért rendszeres monitorozást igényel. A kumarin-származékok a PS és a PC szintézist már alacsonyabb dózisban gátolják, mint az alvadási faktorokat, ezért a terápiás szintjük felépítése és lecsökkentése során átmenetileg prokoaguláns hatásúak.
5. Hatásának sürgős visszafordítása a négy alvadási faktort tartalmazó prothrombin komplex koncentrátummal, és a FVII relatíve rövid féléletideje miatt az ezzel párhuzamosan, *iv.* adott K-vitaminnal javasolt [24, 28, 32, 45, 85, 209, 296, 318, 438, 439].

A kumarin-származékok limitációi miatt jelentek meg a direkt orális antikoagulánsok (DOAC) [440]. A DOAC-k „akut történésektől” mentes periódusokban kedvezőbb előny-hátrány profillal rendelkeznek, és globális egészség-gazdasági megfontolásokat figyelembe véve is kedvezőbbek a kumarin-származékoknál. A DOAC-k csak egy-egy ponton avatkoznak be a koagulációs kaszkádba, bár ezzel többirányú hatást gyakorolnak, mert ez központi lépés a kaszkádba (thrombin, vagy annak közvetlen prekursora). A DOAC-k szélesebb terápiás tartománnyal rendelkeznek, gyorsabb a hatásbeállási idejük és a féléletidejük, megjósolható farmakokinetikával és farmakodinamikával rendelkeznek, alkalmazásukkor kevesebb gyógyszer és élelmiszer interakcióval, valamint kevesebb vérzéses

szövődmény kell számolni [441-446]. A DOAC-k monitorozási-, és hatásuk gyors visszafordítási lehetőségei viszont elmaradással követik robbanásszerű elterjedésüket. Nézőpontot váltva; a DOAC-k határozott egészség-gazdasági és belgyógyászati előnyöket kínálnak a DOAC-t szedő betegek tömegei számára, de akut, periprocedurális nehézségeket jelenítenek meg egy kisebb betegcsoportjuk számára trauma, sürgős műtét esetén [441, 444, 447-455]. A DOAC-oknak két osztálya használatos. 2023-ben Magyarországon engedéllyel rendelkező DOAC-k közé tartozik a direkt thrombin inhibitor (DTI) dabigatran (pl. Pradaxa<sup>®</sup>), valamint a FXa gátló (FXaI) apixaban (pl. Eliquis<sup>®</sup>), edoxaban (pl. Lixiana<sup>®</sup>) és rivaroxaban (pl. Xarelto<sup>®</sup>) (6. táblázat).

**6. táblázat.** A DOAC farmakokinetikai és farmakodinamikai tulajdonságai, melyeknek a periprocedurális ellátás során jelentősége lehet. [440, 441, 444, 447, 449, 451, 455]

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Prodrug	Igen	Nem	Nem	Nem
Étrendi hatás	Nincs			Igen, étellel együtt bevéve 40%-al jobb felszívódás
Biológiai hozzáférhetőség (%)	3–7	~50	62	66–70, (100 étellel együtt bevéve)
T <sub>max</sub> (h)	0,5–2	~3	1–2	2–4
T <sub>1/2</sub> (h)	12–14	12	10–14	5–9 (fiatal beteg), 11–13 (idős beteg)
Tartós szedés naponta	kétszer	kétszer	egyszer	egyszer
Völgy plazmaszint a bevétel után (h)	12	12	24	24
Hatástartam (h)	24–36	24	24	24
VD (l)	50–70	20–25	107	50
Plazmafehérje-kötés (%)	35	87	55	>90
Metabolizmus	Nem, 20% glükuronsavval kötődik	75%, Cytochrome P450 (CYP3A4 enzim)	50%, Cytochrome P450 (CYP3A4 enzim)	65%, Cytochrome P450 (CYP3A4 enzim)
Elimináció	80% renális, 20% hepatikus	25% renális, 75% hepatikus	50% renális, 50% hepatikus	33% renális, 66% hepatikus
Interakció	P-gp	P-gp, CYP3A4 enzim	P-gp, CYP3A4 enzim	P-gp, CYP3A4 enzim

DOAC: direkt orális antik oaguláns, T<sub>max</sub>: a bevételtől a maximális hatásig eltelt idő, VD: megoszlási térfogat, P-gp: permeabilitási glycoprotein.

1. A dabigatran szelektíven, reverzibilisen, direkt módon gátolja a thrombint [456]. A dabigatran gátolja a thrombin minden prokoagulációs hatását, tehát a fibrinogen-fibrin átalakulást, valamint a thrombocytá és endothel sejt aktivációt a PAR1 és PAR 4-s receptoron, a pozitív feedback folyamathoz szükséges V-, VIII-kofaktor-, és FXI aktivációt, a FXIII aktiválást, de az antikoagulációs (PC), és fibrinolitikus szubsztátjain (TAFI) kifejtett hatásait is [445 455]. A FXaI-k szelektíven, reverzibilisen, és direkt módon (ATIII független módon) gátolják az aktivált X-s faktort [441 447 450 455], ezzel csökkentik a thrombin szintjét is, az előbbiekhöz hasonló hatáshoz vezetve [445].
2. A DOAC-k indikációiként szerepel a stroke/szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban), a vénás thromboembolia kezelése és szekunder prevenciója (dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban), a vénás thromboembolia primer prevenciója nagy ortopédiai (térd és csípő) műtétek után (dabigatran, apixaban, rivaroxaban), és a koszorúér megbetegedésben, perifériás artériás érbetegségben az alacsony dózisu rivaroxaban aszpirinnel együtt [441, 447, 449, 451-455]. Az indikációs kör bővíthet a tumoros thrombosis és tumor propagációt csökkentő és endothel integritást segítő pleiotróp hatásuk miatt [457-460]

3. A perioperatív szakban használt néhány gyógyszer befolyásolhatja a plazma DOAC szintjét (6. táblázat).
4. A DOAC-k monitorozása a tartós szedés folyamán, akut betegségtől mentes időszakban a megjósolható farmakokinetika és a nagy terápiás szélesség miatt általánosságban nem szükséges, és akkor sem, ha elektív műtétek előtt a megfelelő időt ki tudjuk várni [461]. Testsúly anomáliák, gastrointestinális felszívódási zavarok, romló vesefunkció esetén hasznos, akut esetekben trauma kapcsán, vagy vérzés, sürgős műtét esetén elengedhetetlen tudni az antikoagulálás aktuális, akár pillanatnyi mértékét (6. táblázat) [441, 462].
5. DTI (dabigatran) esetén használható haemostasis tesztek.
  - SLK tesztek közül szenzitív a thrombin idő (TI): ha a vizsgált plazmában van dabigatran, akkor a TI megnyúlik [463]. Normál TI kizárja dabigatran hatását [441 449], a TI megnyúlás mértéke azonban nem jól korrelál a dabigatran plazmaszinttel, ezért a dabigatran hatás mértékének megítélésére nem alkalmas, sőt félrevezető lehet. A hígított TI (dTI) – amikor a beteg plazmáját normál, thrombin gátlót nem tartalmazó plazmában hígítjuk – már alkalmas a dabigatran hatás kvantitatív monitorozására [452]. A TI, illetve a dTI funkcionálisan hasonlatos az ecarin alvadási időhöz (ECT), utóbbiban az exogén és ismert mennyiségű thrombin helyett az *Echis carinatus* vipera mérgének kivonata hoz létre a vizsgálat során a beteg vérében (meizo)thrombint. Ha dabigatran van a beteg vérében, akkor az a meizothrombint ugyanúgy gátolja, mint a thrombint [184].
  - DTI vonatkozásában nem tekinthető szenzitívnek, csak adjuvánsnak az aPTI SKL teszt, mely dabigatran esetén megnyúlik, de a megnyúlás mértéke nem jól korrelál a gyógyszer szintjével, továbbá az aPTI megnyúlást más is okozhatja, hiszen az aPTI a teljes extrinszik alvadási utat képezi le [441]. Másfelől, az aPTI magas dabigatran szint mellett is lehet normális [449].
  - DTI kimutatására a TI, illetve az ECT logikájának adaptálásával könnyen érthetővé válik, hogy a POC VE ClotPro® vizsgálatok közül az ECA-test CT ideje megnyúlik, hiszen a generált thrombin dabigatran jelenlétében itt is azonnal gátlás alá kerül [42 463]. Ilyen esetekben emellett az RVV-test (és egyéb aktivátorokkal indított VE tesztek) CT ideje is kórosan hosszú lesz, hiszen a Russel-vipera mérgének kivonata egy lépéssel már hamarabb aktiválja a kaszkádot, de az eredmény DTI mellett ugyanúgy thrombin hatás elmaradás [184]. Nagy segítség lehet sürgős műtét időzítésének eldöntésében, hogy az ECA-test CT ideje a dabigatran vérszintjével a teljes terápiás tartományban jól korrelál (50 ng/ml alatti plazmaszintet jelez, ha ECA-test CT < 180 s), és a rebound hatást is jól előre jelzi [232, 464].
6. FXa-k használata esetén használható haemostasis vizsgálatok.
  - SLK tesztek közül szenzitívek az LMWH-ra kalibrált antiXa tesztek. Diagnosztikus kérdésfeltevésében ez a vizsgálat a thrombin teszthez hasonlatos: a FXa *target*-jét használjuk reagensnek (FXa-t), és adjuk a vizsgálandó plazmához (mint a TI-ben a thrombint). Ennek megfelelően értékelése is hasonló: ha az eredmény normál tartományban van, akkor kizárja FXa jelenlétét [463]. Rivaroxaban esetén bizonyult legjobbnak a kvantitatív korreláció a gyógyszer mennyiség és az antiXa teszt eredménye között [449, 465]. A nem specifikusan, azaz nem a konkrét FXa gyógyszerre kalibrált antiXa teszt eredményének interpretációja azonban félrevezető lehet, így – a gyógyszer jelenlétének kizárásán túlmenően – ne vonjunk le az adott gyógyszer szintre vonatkozóan kvantitatív következtetést.
  - A DTI-hez hasonlatosan, nem tekinthető viszont szenzitívnek, csak adjuvánsnak a PI SKL vizsgálat, mely FXa esetén megnyúlik, de egyrészt a megnyúlás mértékét nagyban befolyásolja a PI mérésre használt reagens típusa, és az adott FXa készítmény, másrészt ezt más is okozhatja, hiszen a PI a teljes extrinszik alvadási utat képezi le [449].
  - POC VE ClotPro® RVV-test CT ideje megnyúlik, mert a Russel-vipera méreganyaga, mint reagens által aktivált FX a plazmában esetlegesen jelenlévő FXa miatt nem tud hatni [42, 184, 463]. A kaszkádból következik, hogy ez esetben viszont az ECA-test CT ideje nem lesz kóros, tehát a szimultán végzett ECA-, és RVV-test differenciál diagnózisra is alkalmas. Az RVV-test CT idejének megnyúlása arányos a beteg FXa plazmaszintjével (50 ng/ml alatti plazmaszintet jelez, ha RVV-test CT < 100s) [232 464]. DTI, a kumarin, az endogén heparinoid származékok, a UFH és az LMWH kis, közepes mértékben nyújtják az RVV-test CT-időt a DOAC/a FXa mellett [466].
  - A DTI/FXa plazmaszintjének (gyógyszerhatásnak) direkt mérésére szolgáló specifikus teszteknek az akut, életveszélyes vérzések ellátásában jelenleg limitált szerepük.

7. Teendők, ha DOAC hatásának csökkentése és/vagy visszafordítása szükséges akut, vagy sürgető műtét miatt trauma, vagy egyéb okokból.

**A.** Minden DOAC-ot szedő beteg esetén az alábbi kérdéseket fel kell tenni:

1. Melyik DOAC-t szedte a beteg?
2. Mikor vette be az utolsó adag DOAC-t?
3. Milyen dózist vett be?
4. Milyen volt a vesefunkció az elmúlt 3 napban (AKI/CRF 3a/3b/4)?
5. Milyen lesz a vesefunkció a következő 3 napban (AKI/CRF 3a/3b/4)?
6. Milyen eljárás/műtétre vár, annak milyen a vérzés kockázata? (8. táblázat)
7. Meg kell szakítani a kezelést?
8. Hány felezési időt kellene kivárni?
9. Hogyan kell monitorozni DOAC hatását (SLK vagy POC VE)?
10. Várható-e rebound hatás?
11. Maradhat-e kevés reziduális DOAC hatás?
12. Áthidaló kezelés szükséges?
13. Szükséges-e antidótum vagy „jóllakottsági” kezelés?

**B.** Toljuk el a sürgető műtét beavatkozás időpontját amennyiben és amennyire lehet. Az akut műtét sürgősségi fokozatát [405] és vérzési rizikóját a sebésszel konszenzusra jutva meg kell határozni.

- Azonnali műtét célja élet-, szerv-, végtagmentés, a döntéstől kezdve percekben belül el kell kezdeni.
- Sürgős műtét, melyet élet-, szerv-, végtagvesztés veszélyének fennállása miatt egy órán belül el kell indítani.
- A sürgető műtétet stabil élet és szervfunkciók mellett az élet-, szerv-, végtagvesztés veszélyének megelőzése céljából, folyamatos hospitalizáció mellett napokon belül el kell végezni [405].

Jó vesefunkció mellett legalább 24–48 óra teljen el az utolsó gyógyszerbevitel és a sürgős műtét elvégzése között. Ez az idő a vesefunkció romlásával nő, különösen a 80%-s renális eliminációt mutató dabigatran esetében (7. táblázat). A műtéthez *bridging* általában nem szükséges, a műtétet követően a vérzési rizikó mérlegelésével 24, vagy 48(-72) órával a teljes DOAC dózis indítása javasolt, figyelembe véve a perioperatív időszakban esetleg megváltozott vesefunkciót [265, 451, 467].

**7. táblázat.** Az utolsó DOAC-bevitel után szükséges várakozási idő műtét beavatkozások előtt különféle DOAC-szedés mellett a vesefunkció függvényében. DOAC: direkt orális antikoaguláns, CrCl: kreatinin clearance. [440, 462, 265, 451, 467]

DOAC	Beteg CrCl (ml/min)	Várakozási idő alacsony vérzési rizikójú műtét előtt (h)	Várakozási idő magas vérzési rizikójú műtét előtt (h)
Dabigatran (a dózis kor-, és vesefunkció-függő)	≥80	≥24	≥48
	50–79	≥36	≥72
	30–49	≥48	≥96
	15–29	Nem indikált	
	<15	Hivatalosan kontraindikált	
Apixaban (2x2,5 mg vagy 2x5 mg)	≥80	≥24	≥48
	50–79	≥24	≥48
	30–49	≥24	≥48
	15–29	≥36	≥48
	<15	Hivatalosan kontraindikált	
Edoxaban (a dózis kor-, testsúly- és vesefunkció-függő)	≥80	≥24	≥48
	50–79	≥24	≥48
	30–49	≥24	≥48
	15–29	≥36	≥48
	<15	Hivatalosan kontraindikált	

DOAC	Beteg CrCl (ml/min)	Várakozási idő alacsony vérzési rizikójú műtét előtt (h)	Várakozási idő magas vérzési rizikójú műtét előtt (h)
Rivaroxaban (1x15 mg vagy 1x20 mg)	≥80	≥24	≥48
	50–79	≥24	≥48
	30–49	≥24	≥48
	15–29	≥36	≥48
	<15	Hivatalosan kontraindikált	

- C.** DOAC hatásának aspecifikus visszafordítása súlyos vérzéssel járó trauma, vagy sürgős műtét igénye, esetleg DOAC indukálta vérzések mellett.
- Tudjuk meg, ha lehet, a POC VE ClotPro ECA-test és RVV-test CT-időket [184], megnyúlásuk kvantitatív információt ad a DOAC-hatás erősségéről [441 451].
  - Ha nem is tudjuk a DOAC-hatás teljes várható elmúlásáig tolni a műtéti beavatkozás időpontját (7. táblázat), rövidebb lehetséges késleltetést is érdemes kihasználni a vérzési kockázat csökkentésére [451 467].
  - Ha nem lehet a műtéti időpontot késleltetni, akkor specifikus visszafordító gyógyszerek hiányában aspecifikus kezeléssel lehet/kell a haemostasist, és a beteg állapotát javítani. Ennek része a nagy dózisu PCC; 25–50 NE/kg (1500–2000 NE) is szükséges lehet részlegesen visszaállítani a thrombin-generáció funkcionalitását [265]. Az irodalmi adatok heterogének az indikáció és a dózis vonatkozásában [449, 468–470]. Egy szisztémás áttekintő közlemény, mely 340 beteget tartalmazó 10 kohorsz vizsgálatot elemzett, nem tudott ebben a kérdésben definitív következtetést levonni a heterogén DOAC-plazmaszint miatt [471]. FFP-nek nincs szerepe az aspecifikus visszafordítás során, mert alacsony hozzá a faktor szintje [449]. DTI esetén az alacsony fehérjekötődés (4. táblázat) miatt szóba jöhet a hemodialízis, bár időigényes, és a vérzékeny/vérzéses állapotban a kanül bevezetése nehézkes. Mivel a dabigatran megoszlási térfogata 60–70 l (6. táblázat), tehát 90%-a extravaszkuláris kompartmentben van, a dialízis befejezése után rebound effektus léphet fel az érpályába belépő (visszatérő) DTI következtében [453]. A szupportív ellátás része még a folyadék-, transzfúziós terápia, és a tranexámsav. Alkalmazni lehet még gyomormosást aktív szén terápiával kombinálva a FXa1 gyógyszer bevétele után 2–4 órán belül [472]. Súlyos esetben szóba jöhet aktivált FII-, FIX-, FX-, valamint kevés FVII-t tartalmazó „aktivált PCC” (FEIBA), vagy megfelelő szubsztitúció után, további vérzés esetén a rFVIIa [453–455]. Összességében, az aspecifikus DOAC-visszafordító terápia lassú, alacsony határfokú, és nem haemostasis helyreállítást, csak akut és részleges vérzéscsillapítást céloz, és a posztoperatív időszakban prothrombotikus veszélyeket hordoz, mert sok járulékos alvadási faktort árasztottuk el a szervezetet egy faktor (FX vagy FII) funkcionális hiánya miatt [448]. A PCC-vel „jóllakottsági elv” alapján történő kezelés az idarucizumabhoz és az andexanet alfához hasonló arányban (80,1% vs 76,7% vs 80,7%) eredményezett megfelelő haemostasist, amellelt, hogy a PCC és idarucizumab esetén a thromboembóliás események aránya között nem volt különbség (4,3% vs 3,8%), az andexanet alfa esetén ez az arány magasabb, 10,7% volt [473].
- D.** DOAC szedése mellett bekövetkezett súlyos vérzés specifikus ellátása antidótumok használatát jelenti.
- Idarucizumab (Praxbind) humanizált monoclonális ellenanyag fragmentum, mely gyorsan, specifikusan kötődik a dabigatranhoz, mind a szabad, mind a thrombinhoz kötött DTI-hoz, és neutralizálja hatását [265, 456, 474]. Maga a közömbösítés azért gyors, és az intravaszkuláris kompartmentben lévő dabigatran vonatkozásában teljes, mert a dabigatran 350-szer nagyobb affinitással kötődik az idarucizumabhoz, mint a thrombinhoz [448]. A dabigatran ezzel „leválik” a thrombinról [475]. Az idarucizumab strukturálisan a thrombinhoz hasonló, de nincs thrombinszerű hatása, ezen az általa megkötött, kis molekulású dabigatran sem változtat [476]. Mivel az idarucizumab megoszlási térfogata ~5 l, a tized akkora molekulású dabigatrané viszont ~70 l (1 l/ttkg), ezért idarucizumab alkalmazása után rebound effektus léphet fel. Vesekárosodás növeli a döntően renális eliminációval

kiválasztódó idarucizumab és dabigatran hatását is. Dózisa kétszer 2,5 g 15 percen belül, szükség esetén (*rebound* miatt, POC VE-val igazolva) további 5 g még adható [42 444 451 455]. A visszafordítás monitorozható a TI-vel, dTI-vel, ECT-I, és a POC VE ClotPro RVV-, és ECA teszttel [184]. Egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, 503 beteget magába foglaló tanulmányban a dabigatran visszafordítása idarucizumabbal gyors, effektív, biztonságos volt [477].

- Andexanet alfa modifikált rekombináns FXa, melyet a FXaI hatásának visszafordítására fejlesztettek ki [448, 455]. Nagy affinitással megköti, és hatástalanítja a FXaI-t, „mintha FXa lenne” [478]. A molekula szerkezetéből adódóan viszont két fontos különbség adódik a valódi FX-el összevetve [444, 479]. Az andexanet alfa egy szerin – alanin aminosav csere miatt katalitikusan inaktív, tehát nem tudja aktiválni a prothrombint, ezért magának nincs prokoaguláns hatása. A glutamin-sav *domain* hiánya következtében pedig az andexanet alfa nem tud a thrombocytá membrán foszfatidil-szerinjéhez kapcsolódni, így nem tud belépni a prothrombináz komplexbe, nem teszi azt hatástalanná, tehát nem fejt ki „antikoaguláns” hatást sem. Az andexanet alfa tehát a FXaI-re nézve „biológiai csalétek molekulaként” fejt ki hatását, anélkül, hogy az alvadási kaszkádba érdemlegesen beavatkozna [479]. Az andexanet alfa az ATIII-hoz is kötődik, az LMWH hatását visszafordítja [455]. Hatásbeállása 2–5 perc, farmakológiai féléletideje 1 óra [479], hatástartama 1–3 óra [444 480]. Megoszlási térfogata 5 l, tehát nem lép ki az érpályából. Bontását a FXa-hoz hasonlóan protease végzi, eliminációs féléletideje 5–7 óra. Vesén át történő elimináció nem játszik szerepet [455]. Dózisa egyszeri *iv* bólus 400 vagy 800 mg az utolsó dózistól (rivaroxaban:  $\leq 10$  mg vagy  $\geq 10$  mg, apixaban:  $\leq 5$  mg vagy  $\geq 5$  mg), és az utolsó dózistól eltelt időtől  $\leq 8$  óra, illetve ismeretlen, vagy  $\geq 8$  óra) függően [444]. Az andexanet alfa klinikai tanulmányokban hatásosnak bizonyult [481-489]. Az Európai Unióban törzskönyvezésre került az andexanet alfa (Ondexxa), elterjedése még várat magára Magyarországon.

**E.** A farmakológiai DTI vagy FXaI visszafordítás fontos vonatkozásai:

- Nem szabad elfelejtkezni arról a tényről, hogy az akutan történt farmakológiai DOAC-visszafordítás után a haemostasis még csak egy (!) farmakológiai befolyásolástól szabadult meg, és a „natívvá” váló haemostasis még más szempontok alapján kóros lehet, eredendően vagy konzumpciót szenved el, további, ugyanolyan korrekciókat igényelve, mint bármelyik akutan vérző beteg!
- A DTI vagy FXaI hatása mellett spinális, vagy epidurális anesztézia, epidurális katéter eltávolítás, illetve mély perifériás blokkok kontraindikáltak. Specifikus visszafordítás nélkül a diagnosztikus vizsgálatoknak megfelelően, vagy annak elérhetősége nélkül leghamarabb az utolsó gyógyszer bevétele után öt félélet idővel alkalmazhatóak, mely DTI esetén, alacsony kreatinin clearance mellett akár 96 óra is lehet (7. táblázat) [265 451].

**Antiaggregációs kezelésben részesült beteg súlyos, életveszélyes vérzésének ellátása**

A thrombocytá aggregáció gátló kezelés (APT) az arterioszklerózis kezelésének egyik sarokpontja az artériás okklúziók primer vagy szekunder megelőzésében [405]. Az acetil szalicilsav (ASA) monoterápia általánosságban nem növeli a perioperatív vérzési kockázatot [490], a tienopiridin származék clopidogrel önmagában szintén nem jár a reoperációk számának, vagy a transzfúzió mennyiségének növekedésével [491-493]. ASA és tienopiridinek együttes adása, azaz a kettős thrombocytá gátló terápia (DAPT) viszont megnöveli a vérzés és transzfúzió rizikóját [492], különösen kiterjesztett műtétek esetén [494].

1. A négy fő orális thrombocytá gátló gyógyszer (APA) az acetil szalicilsav és a tienopiridin származékok, mint a clopidogrel, a prasugrel, és a ticagrelor. Az ASA, valamint a tienopiridin származékok különböző molekuláris támadásponttal rendelkeznek.
2. Az ASA gátlja a thrombocytá cyclooxygenase-1 enzimet, ezzel a thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) paracrin agonista képzését thrombocytá aktivációja során. Az enzim gátlás irreverzibilis és teljes mértékű. Ha azonban van még/már TXA<sub>2</sub>-t szintetizálni képes endogén, vagy transzfúzióval adott, egészséges, exogén thrombocytá a vérben, akkor ez utóbbi frakció az aktivációjakor már termel TXA<sub>2</sub>-t, és ez elég lehet, hogy az ASA-val gátolt thrombocytá frakció is aktiválódjon, hiszen nekik csak a saját TXA<sub>2</sub> intracelluláris szintézisük érintett, a membrán receptoraik viszont nem. Tehát a farmakológiai gátlás teljes volt, de „transzfúziós csellel”, exogén thrombocytákkal teljes

- aktiválhatósággá lehet változtatni, ha a beteg thrombocytáinak mintegy fele már képes  $TXA_2$ -t szintetizálni [405].
3. A clopidogrel, ticlopidine, és prasugrel inaktív prodrug, mely a májban a CYP450 3A4 rendszeren metabolizálva válik aktívvá, így ezen enzim induktorai és inhibitorai az aktív metabolit szintet, így a gyógyszerhatást befolyásolhatják. A tienopiridin származékok gátolják a thrombocyták  $P2Y_{12}$  receptorát, melynek ligandja egy szomszédos thrombocyta (vagy endothel sejt) által termelt más típusú paracrin agonista, az ADP. A gátlás irreverzibilis, de csak parciális, mert az ADP a nem gátolt  $P2Y_1$  receptoron keresztül még tud hatást gyakorolni. A  $P2Y_1$  receptor az aggregációban iniciálisan,  $P2Y_{12}$  receptor az aggregáció későbbi fázisában játszik szerepet. Ha van még/már tienopiridinnel nem gátolt endogén, vagy transzfúzióval adott egészséges, exogén thrombocyta a vérben, akkor is csak a nem blokkolt thrombocytákat lehet aktiválni, hiszen a gátlás a receptorukat érinti. Tehát a gátlás parciális volt, de exogén thrombocytával is parciális marad [405].
  4. A thrombocyta funkció perioperatív megítélésére sokféle elven, metodikán alapuló módszer/készülék van, és az eredmények nem összecserélhetőek [495]. A vizsgálatot befolyásolhatja a thrombocyta szám, a haematocrit, és a technológiára jellemző vizsgálati nyíró-feszültség mértéke [496]. A klinikai gyakorlatban a POC VE tesztek közül az EX-test/IN-test és a FIB-test MCF összehasonlítása a globális thrombocyta funkcióról ad képet, az impedancia aggregometria elvén működő készülékek (Multiplate) célzottan és szeparáltan más thrombocyta receptor aktiválhatóság (GP-Ib, kollagén, PAR-1 és PAR-4 receptor) mellett a két farmakológiai családba tartozó thrombocyta gátlók hatását mutatják ki. Míg korábbi ajánlások a thrombocyta funkció ellenőrzését IIb ajánlással támogatták sebészeti beavatkozások előtt vérzéses anamnézis esetén [28], ma a thrombocyta funkció vizsgálata októli (APT vagy más eredet) és anamnézistől függetlenül csak akkor javasolt, ha az aktuális klinikai jelek vérzésre, vagy emelkedett vérzéses rizikóra utalnak [405].

Teendők az APT hatásának csökkentésére akut műtéti beavatkozás miatt.

- A.** Késleltessük a sürgető műtéti beavatkozás időpontját amennyiben és amennyire lehet.
- B.** Az APT hatásának aspecifikus visszafordítása.
  - A desmopressin megfontolható, 0,3  $\mu\text{g}/\text{ttkg}$ -, intracerebrális vérzésben 0,4  $\mu\text{g}/\text{ttkg}$  dózisban [209], de hatásossága bizonytalan, biztonságossága kérdéses [497-500].
  - A  $TXA$  az aspecifikus terápia része, védendő a már létrejött rögöket [209 405].
  - A rFVIIa ebben az esetben is csak *ultimum refugium* jön szóba, mert a krónikus APT a beteg verőérbetegségét jelzi, a plakkok pedig szöveti faktort bocsáthatnak ki magukból, így sebzéstől független alvadék képződés és következményes artériás okklúzió kockázata relatíve magas ebben a populációban.
  - Részleges thrombocyta gátlásban az aspecifikus és specifikus terápia közös metszete a fibrinogen. Magas fibrinogen koncentráció kevesebb működőképese thrombocytával is képes fibrinhálót építeni [280-283, 285].
- C.** APT mellett kialakult súlyos vérzés specifikus ellátása.
  - Thrombocyta koncentrátum transzfúziója során a nem gátolt, exogén thrombocytával, és/vagy a saját, nem a receptoron gátolt thrombocyták „munkára fogásával” javítható a haemostasis [405], ezzel nemcsak a primer, hanem a szekunder haemostasist is javul.
  - Thrombocyta szuszpenzió adásánál figyelembe kell venni a thrombocyta gátlók, vagy aktív metabolitjainak eliminációs idejét. APA, vagy annak aktív metabolitja mellett a frissen transzfundált thrombocyták funkciója azonnal csökken. Az ASA a bevétel után 20 perccel már nem mutatható ki a vérben. A clopidogrel és a prasugrel prodrug, a májban keletkező aktív metabolitjai 6, illetve 4 óráig jelen vannak a vérben [501 502]. A ticagrelor féléletideje 7,5 óra, és első metabolitja is aktív, melynek eliminációs féléletideje 8,5 óra [474], így thrombocyta szuszpenziót csak 24 órával az utolsó gyógyszer bevétel után érdemes adni.
  - Clopidogrel vagy prasugrel esetében nagyobb dózis thrombocyta szuszpenziót kell adni, mint az ASA mellett, mivel a korrekció részleges [405].
- D.** A gyakorlatban használható lépések.
  - Ha a beteg ASA vagy clopidogrel monoterápián volt, akkor a nem-elektív, nem idegsebészeti beavatkozás thrombocyta szuszpenzió nélkül elvégezhető [265], idegsebészeti műtétet csak előzetes thrombocyta transzfúzióval ajánlott elkezdni.
  - ASA mellett a nem-elektív, nem idegsebészeti műtétet thrombocyta szuszpenzió nélkül el lehet kezdeni, de ha vérzik a *best practice* sebészi tevékenység mellett, és a thrombocyták

- működészavarát POC VE tesztekkel, vagy impedancia aggregometriával diagnosztizálni tudjuk, akkor thrombocytá adása ajánlott. Idegsebészeti beavatkozást csak előzetes thrombocytá infúzióval javasolt végezni.
- ASA monoterápia nem kontraindikálja a gerincközelel érzéstelenítést, ha annak van definitív előnye az általános anesztéziával szemben. Spinális anesztézia előnyben részesítendő az epidurálissal szemben.
  - P2Y<sub>12</sub> receptor blokkolók hatása mellett a gerincközelel érzéstelenítés kontraindikált.
  - Felületes perifériás blokkok (pl. axillaris bloká) elvégezhető ASA, vagy tienopiridin monoterápia mellett, és DAPT esetén is.
  - Mély perifériás blokkok (pl. infraclavicularis bloká) P2Y<sub>12</sub> receptor blokkolók hatása mellett nem végezhetőek el [405, 461, 503].

Napjaink idősödő társadalmában az esendő, *frail* betegek sokszor szimultán tartós antikoaguláns és antiaggregációs terápiában részesülnek. Körükben a traumák, degeneratív megbetegedések miatt gyakran fordul elő akut, akár kiterjesztett műtét. A megfelelő ellátáshoz, a MV, MT elkerüléséhez, a vérelégtelenség megelőzéséhez szükség van a defektusok időben eldöntött és megvalósított célirányos megszüntetésére. Különös jelentőséget kapnak ezek során gyors válaszkészségű POC haemostasis tesztek és az „adekvát válaszkészségű” aneszteziológusok!

### 13. Szakdolgozók képzése, centrumellátás

#### Ajánlás54

**A haemostasis kezelés szemléletében bekövetkezett változás magával vonja a POC diagnosztikai gyakorlati tevékenységek és ápolási feladatok fejlesztését. (Ajánlás: 1C)**

#### Ajánlás55

**Az életveszélyes perioperatív vérzések magas kockázatával járó elektív műtéti beavatkozásokat olyan centrumba ajánlott végezni, ahol ezek ellátására a humán és eszközös erőforrás feltételek a leginkább optimálisak. (Ajánlás: 1C)**

A preanalitikai hibák több mint 60%-ért a nem megfelelő mintavétel felelős. A rutin és a POCT haemostasis vizsgálatokra vonatkozó speciális preanalitikai, mintavételi technikák ismerete és szabályos kivitelezése elősegíti a pontos és valid eredményeket [504, 505]. Perioperatív időszakban a haemostasis egyensúly esetleges felborulása, a vérzés kezelése során a vér-, és faktorkészítmények biztonságos alkalmazása megköveteli ápolók ismeretét e területen [506]. Egy multicentrikus tanulmány eredményei szerint a haemostasis területén nagy előnyökkel járna a vérzési zavarokra, a vérzési kockázatbecslésre, a faktorkészítményekre és az új típusú antikoaguláns készítményekre is kiterjedő nővérspecifikus oktatási program kialakítása [507].

Magas vérzési kockázattal járó elektív műtéti beavatkozások előtt a vérzéses rizikó identifikálása, mechanizmusainak pontos definíciója segíthet a súlyos perioperatív vérzések elkerülésében. Meg kell tervezni a vérzés kockázatának csökkentésére szolgáló lépéseket, mérlegelni kell azok lokális elérhetőségét. Csak ezek alapján dönthető el, hogy az adott elektív sebészeti beavatkozás vérzés, transzfúziós igény, és ehhez kapcsolódó morbiditás és mortalitás szempontjából megvalósítható-e sikerrel az eredeti ellátóhelyen, vagy indokolt a műtét centrumban történő elvégzése. Az elektív műtéteket a vérzéses kockázat alapján három csoportba lehet sorolni, ezt az elektív műtetre váró betegek preoperatív centrumba szállításánál figyelembe kell venni (8. táblázat) [451].

A korai, célorientált, faktor alapú haemostasis reszuscitáció minden, alapvető, logisztikailag meghatározó eleme elérhetővé vált Magyarországon a kórházak többségében. Képzések, interaktív és letölthető tudásanyag, a lokálisan rendelkezésre álló faktor-koncentrátumok, és a POC VE, valamint impedancia aggregometriás vizsgálatok lefektették az alapját a súlyosan vérző beteg biztonságos ellátásának. A paradigma váltás, és a megtett nagyfokú szakmai fejlődés azonban nem jelenti még, hogy jelenleg már minden kórházban rendelkezésre áll az azonnal alkalmazható készség és tudás az életveszélyes vérzések ellátásában. Ez több, mint a jól identifikálható, említett facilitások összessége. Ennek tartalmaznia kell a gyors, összeszokott, hiánytalan team-munkát, továbbá a tapasztalatot, valamint a jól működő logisztikai hátteret, hogy minden szükséges alkotóelem tartalékokkal együtt egyszerre rendelkezésre álljon (pl. thrombocytá koncentrátum, fibrinogen, rFVIIa, idarucizumab, szakképzett személyzet stb.). Ezt a legnagyobb eséllyel ma még centrumban kapja meg a beteg, ezért az elektív, nagy vérzési kockázatú beavatkozást megfelelő mérlegelést követően ott ajánlatos elvégezni. Az életveszélyes vérzések ellátásában az esetleg mozaikszerűen rendelkezésre álló humán-, eszközös-, gyógyszeres erőforrások esetén a legjobb szándék mellett fél óra alatt elveszíthetjük a beteget,

ellenben akár még fél évszázadra jó minőségű élethez segíthetjük hozzá, ha optimális körülmények között tudjuk őt akkor és ott gyógyítani. Sőt, meggyógyítani. A tapasztalatokon alapuló szakmai és szervezői tudás szinergista ereje elérhetővé tehet másképp elérhetetlen célokat. A cél nem lehet más, mint ezen képességeket minél több magyarországi centrumban elsajátítani, hogy mindig, mindenkinek elérhető legyen.

**8. táblázat.** Gyakoribb elektív műtétek, műtéttípusok vérzési kockázata. [157] ERCP: endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia, EUH: endoszkópos ultrahang, PEG: perkután endoszkópos gasztrosztómia.

Magas kockázat	Közepes kockázat	Alacsony kockázat
Központi idegrendszeri műtétek	A legtöbb általános sebészeti műtét	Transurethralis sebészet
Kolonoszkópia polip reszekcióval, ERCP papillotómiával, EUH vezérelt mintavétel vagy más intervenció, PEG behelyezés, varix ligáció, tágítás		Nyelőcső-, gyomor-, nyombél és vastagbél endoszkópos vizsgálatok biopsziával, pancreatobiliaris stentelés
Kiterjesztett, testüreget érintő tumorsebészet		Bőrbíopszia
Szívsebészeti beavatkozások	Parenchymás szervek biopsziája	Periodontiális sebészet
Nagyobb pajzsmirigyműtétek	Bronchoszkópia biopsziával	Fogászati beavatkozások
Máj és hasnyálmirigy reszekció	Több fog kivétele, műtéti fogkivétel	
Intraocularis műtétek	Szájsebészeti beavatkozások	Nem nagy ízületi ortopédiai műtétek
	Nagy ízületet érintő ortopédiai műtétek	

#### 14. Szakmai és lokális protokollok

##### Ajánlás56

**Az életveszélyes perioperatív vérzések ellátására vonatkozó nemzetközi és nemzeti irányelv mellé harmadik lépcsőként erre vonatkozó szakmai és/vagy intézeti protokollok összeállítása ajánlott. (Ajánlás: 1C)**

A gyakorlati gyógyító munka irányító elveinek, ismereteinek háromszintű megjelenítése alkalmas az evidencia alapú gyógyítás és a helyi sajátságok ötvözésére. A szakmai és/vagy lokális protokollok koncentráltan tartalmazzák az elvek mellett a gyakorlati információkat, pl.

1. a helyi, személyes és telefonos orvosi és asszisztensi, nővéri elérhetőségeket,
2. az ügyeleti sort,
3. a kapcsolattartás rendjét az osztályok és az Országos Vérellátó Szolgálat lokális egysége között,
4. a sürgős Véraló vércsoport meghatározás gyakorlatát,
5. az allogén transfúziós-, és farmakológiai készítmények tárolási helyét és sürgős rendelési módját,
6. a sürgős laborvizsgálatok kérés és végrehajtási technikáját,
7. az elérhető diagnosztikus, valamint betegszállító facilitásokat,
8. a laboratóriumi és vérkészítmény transzporthoz szükséges segéderő elérhetőségét,
9. az intézményi gyógyszerár elérhetőségét munka-, és ügyeleti időben,
10. a vér-, betegmelegítő eszközök működtetését,
11. a rendelkezésre álló POC tesztek tréningezett kezelőjének elérhetőségét.

Lényeges megjegyezni, hogy a masszív vérzéses és transfúziós irányelvek két pillérre támaszkodnak, ebből az egyik pillér az MT ellátásának a szervezése (emberi és tárgyi feltételek szervezése a lokális protokollokban helyszínhez alkalmazkodik), a másik pillér az MT kezelése a célorientált betegre, kórképre, kórfolyamatra szabott kezelés. A multidiszciplináris, és a szervezésben összefogott lokális kezelési algoritmusok nélkül az életveszélyes perioperatív vérzéses betegek morbiditása/mortalitása nő [508], de szakmai és/vagy intézeti, intézményi protokollok kialakításával, betartásával, és rendszeres revíziójával ezen betegek szakmailag, egészség-gazdaságilag sikeresebben kezelhetőek [24, 279, 314].

## 15. Addendum

Addendum az életveszélyes, traumás, periprocedurális vérzések ellátásának, logikájának megértésére a diagnosztikus és terápiás párhuzamok, valamint élettani analógia segítségével.

A májtranszplantációhoz kapcsolódó vérzések POC VE tesztekkel és prokoagulációs készítményekkel történő ellátásáról szóló összefoglaló közlemény számolt be először egy egyszerűsített, és gyorsan áttekinthető algoritmusról, mely egyfelől diagnosztikus és terápiás, másfelől élettani és klinikai elemeket egyaránt tartalmazva segít ezen betegek perioperatív vérzéseinek gyors ellátásában [244] ((XI. Melléklet fejezet 1.4 Algoritmusok, ábrák, 4. ábra Intervenció háromszög – A panel 4. ábra, A panel). A Görlinger-piramisnak, vagy háromszögnek, esetleg intervenció háromszögnek nevezett betegágy melletti probléma-megoldó lépéssorozat később a masszív vérzéshez és masszív transzfúzióhoz kapcsolódó periprocedurális haemostasis reszuszcitáció más szakmákban is használható, más szakmák képviselői által is ismert, általános támpontjává vált (XI. Melléklet fejezet 1.4 Algoritmusok, ábrák, 4. ábra Intervenció háromszög – A panel) [28, 252, 297].

1. A piramis alapját, tehát az első számú megoldandó, illetve eldöntendő feladatot a megfelelő sebési haemostasis megteremtése jelenti [244, 509].
2. A coagulopathia perioperatív zavarainak ellátásában a következő lépcső a haemostasis „infrastruktúrájának” (megfelelő haemoglobin koncentráció, maghőmérséklet, pH, ionizált  $Ca^{2+}$  plazmaszint) kialakítása és fenntartása [244, 246].
3. Következő lépésként fel kell mérni, hogy részesült-e a beteg antithrombotikus kezelésben. Ha igen, ezek specifikus, vagy nem-specifikus visszafordítása (illetve ennek mérlegelése pl. nem régi intracoronariás stentek mellett) a következő megoldásra váró feladat [184, 244, 246].
4. Fibrinolízissel számolnunk kell nagy szöveti sérüléssel és vérzéses sokkal járó trauma, hosszú műtét során, vagy splanchnikus (máj) hipoperfúzióval járó időszak után. Masszív vérzés, masszív transzfúzió ellátásánál a fibrinolízis csökkentésével az esetleg nehezen kialakuló alvadékok védhetővé válnak. A fibrinolízist ágy melletti viszkoelasztikus tesztek és SLK vizsgálatok (FDP, D-dimer) is jelzik [184, 244, 246].
5. A perioperatív coagulopathia kezelésének ötödik, de első valóban szubsztitúciós lépése a fibrinogen pótlása. A keringésben levő, 3 g/l-s plazmaszintből következő fibrinogen mennyiség (10 g) a szervezet számára egyben az aktuálisan elérhető összes fibrinogen mennyiségét is jelenti [244, 246].
6. A négy faktoros prothrombin komplex (4F-PCC) négy prokoaguláns faktort tartalmaz, lényegesen magasabb koncentrációban, mint az FFP.
7. A thrombocyták szám önmagában sokszor nem elég a thrombocyták transzfúzió eldöntése szempontjából, melybe be kell vonni a műtét típusát, a vérzés jelenlétét.
8. A súlyos periprocedurális coagulopathia kezelésének következő lépése lehet a géntechnológiával készült rFVIIa, mely a szervezet saját, vagy már előzetes szubsztitúcióval sajátta tett alvadási útját készíti hatékonyan működésre. A rFVIIa alkalmazása előtt ezért biztosítani kell a haemostasis élettani feltételeit. Alkalmazása szerzett, posztpartum, életveszélyes vérzések esetén az előbbi algoritmus szerint ajánlott, más perioperatív, traumás vérzések esetén hivatalos indikáción túli, de életmentő, sőt *ultima ratio* lehet, ha a sebési, aneszteziológiai, radiológiai eljárásokat kimerítettük, de a beteg véralvadása még mindig nem áll helyre [244].
9. A piramis csúcán található a FXIII esetleges pótlása. Mivel a FXIII funkciója, és annak ideje, időtartama is kívül esik a POC és standard laboratóriumi koagulációs vizsgálatok élettani fókuszpontjain és befogott időtartományain, felismert koagulációs deficiencia hiányában kizárásos alapon következtethetünk hiányára és pótoljuk [244, 246].

Az intervenció-háromszög terápiás lépései egyrészt utalnak a vérzéses állapot súlyosságára, és ezzel a terápiás beavatkozás kiterjesztésére, másképp kifejezve; „meddig kell” a terápiában elmenni. A terápiás algoritmus másfelől sugall egy élettani alapokon nyugvó sorrendet; „hogyan kell” a haemostasis reszuszcitációt elvégezni egy adott súlyossági fok mellett.

Az életveszélyes, traumás, periprocedurális vérzések ellátása az újabb nemzetközi irányelvek komplex algoritmusai alapján

Az utóbbi években evidencia alapú irányelvek [28, 45, 85], konszenzuson alapuló ajánlások, [510-512], áttekintő, [24, 372, 513] és eredeti közlemények [514-517] jelentek meg a súlyosan vérző beteg ellátásáról trauma [45, 85, 372, 511, 513, 517], szívsebészeti [514, 515, 518], szülészeti [510, 512] és általános sebészeti, illetve transzplantációs [28] beavatkozást követően. Ezek az ajánlások már többféle POC tesztet integrálnak, és jól mutatják, hogy a betegellátás nem *a priori* tevékenység, hanem célzott és ismételt diagnosztikával alátámasztott döntések sorozata [184]. Az ajánlások másik fontos vonása, hogy a hatékonyság érdekében előtérbe helyezik a faktor koncentrátumok

alkalmazását. Végezetül, szerkezetükben és lényegi üzeneteikben erősen kapcsolódnak az intervenció háromszög lépéseivel, melyek a következő pontokkal foglalhatóak össze (XI. Melléklet fejezet, 1.4 Algoritmusok, ábrák, 4. ábra Intervenció háromszög - Panel B).

1. A sebészi, lumenes vérzés felismerése és akár átmeneti megállítása első számú megoldandó feladat (*damage control* beavatkozásként), a megfelelő sebészi haemostasis csak később következik, és ez a szemlélet az ellátás reparatív fázisában is kitüntetett szerepet kap [24, 28, 32, 45, 85, 296, 372, 510-512, 514, 516, 517].
2. A fiziológiához közeli homeostasis, mint a koaguláció feltétele, az evidencia alapú irányelvekben, ajánlásokban és áttekintő közleményekben is hangsúlyos szerepet kap [24, 28, 32, 45, 85, 209, 296, 297, 372, 510, 513-516].
3. Az antikoagulációs és antiaggregációs terápia visszafordítása súlyos vérzésekben az irányelvekben is sarkalatos pontként jelenik meg [24, 28, 32, 45, 85, 209, 296, 405, 448, 451, 453, 455].
4. Fibrinolízissel számolnunk kell vérzés, szöveti hypoxia és hipoperfúzió következtében kialakuló vérzéses vérelégtelenség esetén, ezért a tranexámsav terápiát azonnal, még a POC VE tesztek eredményére sem várva kell megkezdeni. A fibrinolízis mértékét az induló POC VE tesztek és standard laborvizsgálatok később beérkező eredményeiből fel tudjuk mérni, majd újabb vizsgálatokból változásait követhetjük [20, 23, 24, 28, 32, 35, 39, 40, 44, 45, 55, 56, 85, 165, 169, 209, 296, 297, 372, 513, 515-518].
5. A fibrinogen az egymást követő, egymással átfedésben működő prothrombotikus enzim-folyamatok tárgya, és az alvadékképződés alanya, valamint a thrombocytá aggregáció nélkülözhetetlen eleme. Egyik szerepében sincs alternatívája. A vérmennyiség felének elvesztésével járó traumás, műtéti vérzés 4–5 g fibrinogen adását igényli, vörösvérsejt koncentrátum mellett faktor-koncentrátum formájában, minél hamarabb, esetleg volumenstátuszról függően, részben friss fagyasztott plazmával megosztva/kiegészítve, hogy a beadott koncentrátum ne híguljon ki, a feljavított plazma elve alkalmazásával, POC VE tesztek használatával [24, 28, 32, 45, 85, 184, 209, 296, 297, 375]. Ugyanennyi vérvesztés peripartum szituációban még több fibrinogént igényel. A gesztációs élettanból következik, hogy a szülő nő viszont FFP-vel csak tovább hígul [299]!
6. A PCC indikációját képezi a kumarin terápia vagy májkárosodás miatt K-vitamin-dependens aladási faktorok hiányával sürgős műtetre kerülő beteg ellátása, és a gyors és hatékony faktorpótlás traumás, periprocedurális vérzésekben, POC VE tesztek használata mellett [24, 28, 32, 45, 85, 184, 209, 246, 296, 297].
7. A thrombocytá pótlás a POC VE és impedancia aggregometriás vizsgálatok, a standard laboratóriumi thrombocytá szám és a klinikai jellemzők (vérzés, központi idegrendszeri sérülés gyanúja vagy ismert ténye) alapján szerepel az evidencia alapú irányelvekben ajánlásokban és összefoglaló közleményekben [24, 28, 32, 45, 85, 209, 296, 297].
8. A géntechnológiával előállított rFVIIa a posztpartum vérzések megoldásának algoritmusába *lege artis* módon illesztett terápiás eszköz, az életveszélyes traumás vagy sebészi vérzések esetén hivatalos indikáción túli, de életmentő, sőt *ultima ratio* lehet, ha a sebészi, aneszteziológiai, radiológiai eljárások nem voltak elégségesek. Az esetleges artériás okklúziós szövödmények kivédése miatt fokozottan kell figyelni az ebből a szempontból nagyobb rizikójú betegekre [24, 28, 32, 45, 85, 296, 297].
9. A (r)FXIII(a) esetleges pótlása megfelelő sebészi, medicinális haemostasis, jó standard és POC tesztek, de még mindig fennálló vérzés mellett lehet szükséges [24, 28, 32, 45, 85, 296, 297].

Az életveszélyes vérzések ellátása a jelen magyar egészségügyi szakmai irányelv alapján

A 2013-ban a MAITT által elfogadott és a jelenlegi egészségügyi szakmai irányelv is tükrözte, illetve tükrözi az adott időszakban érvényes nemzetközi standardokat. Szerkezetével, üzeneteivel összhangban volt és van az előbbieken jelzett fő ellátási sarokpontokkal (XI. Melléklet fejezet 1.4 Algoritmusok, ábrák, 4. ábra Intervenció háromszög – Panel C) [297].

A haemostasis változásai terhességben

A terhesség végén a placenta véráramlása nagyságrendben hasonló a két a. femoralis véráramlásához. A gesztációs adaptáció részeként kialakuló globális terhességi haemostasis eltolódások célja a szülés, elsősorban a placentaleválás, azaz a természetes, programozott, súlyos szöveti sérülés morbiditásának csökkentése természetes, programozott, összetett haemostatikus védekezés kialakításával, melyek szerv-, és időspecifikus komplex adaptációs változások.

1. A thrombocyták száma a harmadik trimeszterre kismértékben csökkenhet [519], hígulás és uteroplacentáris destrukció miatt [520], de ez a megnövekedett térvolumen miatt nem jelent mennyiségi csökkenést. Az adhéziót és aggregációt ugyanakkor segíti, hogy a von Willebrand faktor (vWF) és a fibrinogen mennyisége

- a harmadik trimeszter végére megduplázódik. Az aggregációs folyamatok tehát kiegyensúlyozottak, és megnő az aggregációs tartalék, illetve potenciál.
2. A koagulációs faktorok közül a FVII plazmaszintje háromszorosára [422, 423, 521-524], a fibrinogen másfél-kétszeresére nő [14, 510, 523]. Az átlagos felnőtt fiziológiásan 10 g fibrinogénjével szemben a terhes nő 20–25 g fibrinogen mennyiséggel kerül normálisan szülésre, ezzel van ebben az élethelyzetben egyensúlyban (és biztonságban). A FII, az V-s és VIII-s kofaktor, a FX, és a FXII plazma szintje is enyhe százalékos, jelentősebb mennyiségi növekedést mutat [422]. Az antikoagulációs hatású protein C (PC) szintje hasonlóképpen nő [525]. A koagulációs-antikoagulációs folyamatok tehát kiegyensúlyozottak, ugyanakkor hatalmas koagulációs potenciál van felhalmozva.
  3. A fibrinolitikus hatású t-PA expresszió lecsökken, de ez a szülés után 1 órával már helyreáll [526, 527]. A PAI-1 plazma koncentrációja a harmadik trimeszter végére háromszoros értékre nő [422], és a csak terhességre jellemző plasminogen aktivátor inhibitor-2 (PAI-2) szintézise is jelentős [527]. Enyhén emelkedett az  $\alpha_2$ -antiplasmin és lokálisan a TAFI is [527]. Magának a plasminogénnek a plazmaszintje viszont jelentősen megnő a terhesség során [527] a fibrinogennel párhuzamosan. Ez egyrészt jelzi koagulációs és fibrinolitikus kapacitás mindenkori összevethetőségének fontosságát. A megemelkedett plasminogen szint másrészt mutatja a tartalék képzés (megnőtt szintézis) és képződés (csökkent fogyasztás) párhuzamos élettani jelentőségét az időzített kompenzációs élettani folyamatokban. A szülés végéig tehát erőteljes antifibrinolitikus túlsúly van, de „háttérben” óriási fibrinolitikus tartalék halmozódik fel.

A gesztációs hemosztázis adaptáció során tehát markánsan megemelkednek a primer, szekunder, és a terciér haemostasis folyamatsorok első, reaktív elemei (vWF, a FVII, és a PAI-1 rendre), valamint az előbbi haemostasis folyamatok kapacitás-elemei (thrombocytá, fibrinogen és plasminogen rendre) (4. ábra, D panel). A terhességi haemostasis így lehet képes *gyors és nagy kapacitású* prothrombotikus reakciókra, válaszképpen a gyors és nagy szöveti sérülésre [245].

Az intervenciós háromszög és az irányelvek javaslatainak, valamint a terhességi haemostasis mechanizmusainak összevetése

1. Az intervenciós háromszögben és a nemzetközi és magyar irányelvekben (a továbbiakban: irányelvek) szereplő lépések az életveszélyes vérzések kezelésében a haemostasis reszuszcitációjára vonatkoznak. A globális terhességi haemostasis harmadik trimeszterre kialakult elváltozásai pedig felkészítik az anyai szervezetet a potenciális, masszív vérzés megelőzésére. Az előbbi kezel, az utóbbi megelőz, az előbbi mesterséges, az utóbbi természetes, de élettani logikájuk közös! Ebből következően a terápiás algoritmusok klinikai lépései megfeleltethetők a „filogenetikailag sikeres természetes megoldással”.
  - Az irányelvek elsővonalbeli teendőként jelölik meg a megfelelő sebészi haemostasis elérését. Ezzel az alapvető haemostatikus lépéssel állítható párhuzamba a szülés során a méh izomzatának görcsös összehúzódása, mely a széttroncsolódott uteroplacentáris egység megnyílt tág, spirális artériáinak mechanikus elzárását célozza. Az erek kompressziója ezzel megteremti a feltételeit a globális terhességi haemostasis elváltozások érvényre jutásának [528] (4. ábra).
  - Az irányelvek következő alapvető lépésként a fiziológiához közeli homeostasis kialakítását jelölik meg. A keringést, légzést, folyadék- és elektrolit-háztartást érintő jelentős, komplex adaptációs terhességi elváltozások [529] ugyanebbe az irányba mutatnak (4. ábra).
  - A masszív vérzés kezelésében az irányelvek következő terápiás javaslata a fibrinolízis csökkentése TXA folyamatos intravénás adásával. A globális terhességi haemostasis meghatározó eleme szintén a fibrinolízis több támadáspontú, erőteljes csökkentése: a harmadik trimeszterre, és a szülés alatt is, a t-PA expresszió alacsony, ezzel szemben a PAI-1 és PAI-2 szintje magas az  $\alpha_2$ -antiplasminnal és a TAFI-val együtt (4. ábra).
  - Az irányelvek első, valóban szubsztitúciós lépésként (!) a fibrinogen pótlását javasolják. Ezzel hasonlóan; a terhességi haemostasis emblematisz vonása a fibrinogen termelésének növekedése, melynek koncentrációja a ~40%-kal megemelkedett plazmatérfogatban is másfélszeresére nőtt, 2,5–4 g/l értékről 5–6 g/l-re (4. ábra).
  - A PCC adása megjelent az irányelvekben a súlyosan vérző beteg faktorszintjének korrigálására. Hasonlóképpen; a gesztációs haemostasis átalakulás során a legtöbb plazma alvadási faktor szintje szintén megnő (FII, FV, FVIII, FX, és FXII) (4. ábra).

- A terápiás javaslatok szerint további lépésként thrombocyta-szuspenzió transzfúziója jön szóba. Trauma és/vagy periprocedurális vérzések esetén ugyan a szervezet a lépből mozgósít thrombocytát, az endothel fokozza a vWF expressziót, de az aggregációs tartalékok kimerülése után csak thrombocyta transzfúziójával tudjuk utánozni (újra elérni) a peripartum időszakra jellemző, kiegyensúlyozott aggregációs képességet (4. ábra).
  - Az irányelvek szerint, a MV/MT ellátása során, ha a sebészi és medicinális vérzés megszüntetésére tett *best practice* törekvések ellenére a további vérzés, és ebből következő ultimátumszerű nagy mennyiségű allogén transzfúzió morbiditási, mortalitási következményei beláthatatlanok, vagy a masszív transzfúzió logisztikailag kivitelezhetetlen, akkor mérlegelni kell a rFVIIa akár kisebb dózisú adását is. Figyelemre méltó élettani párhuzam, hogy a globális terhességi haemostasis „kiemelten kezeli” a FVII-t, ennek szintje az összes alvadási faktor közül relatíve a legmagasabb. Az alvadási folyamat gyors megindítása nagy kapacitással a hatalmas seb felszínén csak így lehetséges! (4. ábra)
  - Az irányelvek szerkezetéből fakadó üzenet, hogy a FXIII-t csak nem, vagy nehezen diagnosztizálható, és az addigi ellátásra refrakter vérzések esetén, ritkán szükséges megadni. A gesztációs haemostasis során a harmadik trimeszterre ez a faktor ~50%-kal csökken. E mögött az a célirányos élettani tény állhat, hogy sok, FXIII-al „túlerősített” alvadék nehezebben tudna a következő napokban feloldódni, és a következményes hematometra sok fájdalom és szövődmény forrása lenne (4. ábra).
2. A terhességi haemostasis harmadik trimeszterre kialakult prothrombotikus készenléti állapota arra is felhívja a figyelmet, hogy egy többkomponensű (biológiai) rendszer csak akkor lehet hatékony, ha minden összetevője az adott pillanatban rendelkezésre áll. Ennek klinikai üzenete az, hogy a standard laboratóriumi és/vagy POC VE tesztekkel, vagy ezek hiányában kellő figyelemmel (!) szükségesnek ítélt komponenseket egyszerre (<30 percen belül) adjuk be a vérző betegnek, ne apránként, elnyújtva, mert azzal nem segítünk a betegen, hanem drága pénzen konzerváljuk a hiányállapotot.
  3. A súlyos traumás, perioperatív vérzéseknél természetükből fakadóan legtöbbször nem látjuk előre annak súlyosságát, így a terhesek profilaktikus protrombotikus tartalék képzése általánosságban nem járható klinikai út. Vannak azonban olyan klinikai helyzetek, amikor ez jó eséllyel megjósolható, sőt időzíthető, pl. összetett, hosszú szívsebészeti beavatkozás során a leállás után, érsebészeti, nehezen kivitelezhető varratsorok felengedése után, vagy májsebészeten. Ilyen esetekben akár meg is adhatjuk a lúminális vérzések ellátása után rögtön a becsült hiánynak megfelelő szubsztitúciót. Így a beteg masszív vérzését megelőzzük, nem kezeljük. Ez a klinikai attitűd a további, akár súlyos vérzés és transzfúzió szekunder prevenciójának tekinthető [28, 290]. Morbiditásban és mortalitásban ez nagy különbséget eredményezhet, nem csak a klinikusok, hanem az ellátó rendszer működtetői számára is, különösen a jelenlegi, általánosnak és folyamatosnak tekinthető vérhiány mellett. A gesztációs tartalékképzés analógiája azonban él az általános klinikai gyakorlatban: „*in vitro* tartalék” képzése feltétlenül javasolt: gondoskodni kell a hatékony farmakológiai készítmények azonnali elérhetőségéről a műtőasztal/betegágy mellett, ha a műtét menete megkívánja. Ha profilaxis nem is, preemptív szemlélet mindenképpen, mindenkor szükséges. Ebben az előre gondolkodásban nagy segítséget jelentenek a POC VE és impedancia aggregometriás haemostatikus tesztek. Hiányuk azonban nem mentesít az aktív, kommunikatív tervezéstől.
  4. A FVII szint markáns gesztációs növekedése felhívja a figyelmet, hogy a magas FVII koncentráció az anya fontos fiziológiai haemostatikus eszköze a nagy felületű sebzéssel és a fenyegető súlyos vérzéssel szemben. Az élettani modell megkerülhetetlenül veti fel a kérdést alkalmazhatóságáról olyan esetekben, amikor MV/MT mellett, a sebészi, radiológiai intervenció és a coagulopathia megoldására irányuló maximális törekvések ellenére a véralvadás nem áll helyre [28, 32, 45, 296, 297, 530]. Különösen fiatal betegek életveszélyes vérzései során merül fel a perioperatív kezelőorvosokban rendezett homeostasis és megfelelő szubsztitúciós szint mellett az *off label de ultimum refugium* használata [530], amikor alkalmazásának kockázata esetleges artériás okklúzió lehet, nem használatának a beteg elvesztése. A mérlegeléshez teoretikus támpont lehet a FVII fiziológiájának és gyógyszerterápiájának áttekintése. A FVII plazma-koncentrációja normálisan 500 ng/ml, ennek 1%-a (5 ng/ml) van aktív formában [531]. Terhesség megnöveli az inaktív formát ~3-szorosára, így hatalmas mennyiség tud hirtelen a szöveti faktorral összekapcsolódni, majd aktiválódni és indítani az extrinszik utat. Ez így biztonságos és így hatékony! A rFVIIa 2 mg dózisban, 3–4 l átlagos plazmatérfogattal számolva 500 ng/ml-re, tehát 100-szorosára emeli az aktív forma koncentrációját. A FVII aktív formájának magas koncentrációja miatt joggal merül fel az artériás okklúziók veszélye. A választ megint a fiziológia adhatja meg. Az extrinszik út következő koagulációs lépése normálisan a FX aktiválása, melyben viszont a TF-FVIIa bináris komplex 1000-szer hatékonyabb, mint az aktivált FVII egyedül [409, 532]. Tehát a FVII aktivált állapota

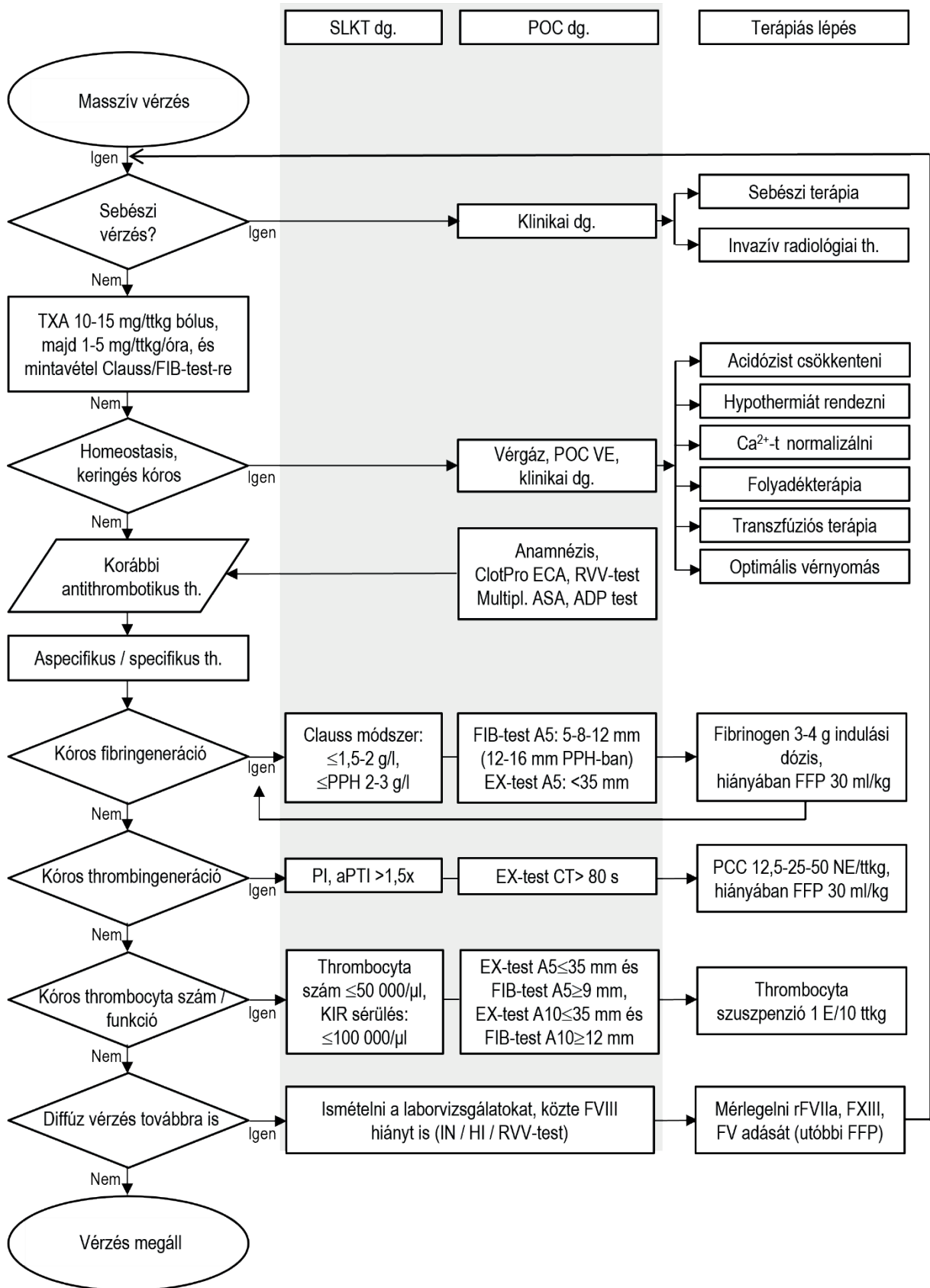
önmagában nem elég az inicializációs koagulációs lánc folytatására, ahhoz be kell lépnie a szöveti faktoral alkotott komplexbe. Ez viszont csak ott van, ahol a sebzés. Ezért válhat az intravénásan beadott aktivált forma mégis lokális hatásúvá, hiába magas az önmagában keringő aktív forma. Természetesen megvan a veszélye annak, hogy idős, arteriosclerotikus betegek esetében a plakkos, sérült endothel a sebtől távol, rossz helyen bocsát ki kis mennyiségű szöveti faktort, mely ott artériás okklúzióhoz vezethet. Túl sok fiatal beteget (pl. szülőanyát, traumás fiatalembereket) sikerült azonban szerencsére megmenteni már rFVIIa korábbi *off label* használatával ahhoz, hogy elvérzéssel fenyegető helyzetben a rFVIIa-t, mint lehetőséget *ab ovo* elveszük. Ez a gondolatmenet játszhatott szerepet abban, hogy a rVIIa faktort 2022-ben az EMA törzskönyvezte a posztpartum vérzésekben. A rFVIIa tágabb betegkörben (pl. fiatal traumás betegek) történő traumás, periprocedurális használatáról ezért további vizsgálatok szükségesek, pl. a kor-, és társbetegségek morbiditást befolyásoló hatásairól. Ezeket a terhességi haemostasis mechanizmusok tanulmányozása is segítheti.

5. A szervezet vérzéssel szembeni természetes védekező mechanizmusai különböző szinteket képviselnek. A kis sérülések alkalmával (pl. tűszúrás) csak a primer haemostasis aktiválódik, a közepes sebesülések (a hétköznapi sérülések döntő hányada) ellen a komplex (primer, szekunder, terciér) haemostasis aktiválódása jelent védelmet. A vérzéssel szembeni védekezés új, magasabb szintjét képviseli az előzetesen tartalékokat felhalmozó, ezért újraegyensúlyozott, nagy kapacitású terhességi véralvadási rendszer. Ezeket a természetes nagyságrendi lépcsőket a betegágy mellett is figyelembe kell venni. A masszív vérzések masszív haemostasis reszuszcitációt igényelnek. Hiányos szubsztitúciós, farmakológiai, és szupportív terápiával a véralvadás paramétereinek plazmaszintje a fiziológiást sem közelíti meg, és a hiányzó láncszemek miatt az is működésképtelen. Mennyiségi és minőségi defektusokkal ezeket a betegeket kezelni lehet, de ellátni nem!
6. A terhességi haemostasis a masszív vérzés – masszív transzfúzió kuplungot szétkapcsolja. A „filogenetikailag sikeres, természetes megoldás” ismerete segítség lehet a masszív vérzés klinikai ellátása során. Rávilágít, hogy a haemostasis reszuszcitációja lehetséges nagytömegű allogén vérkészítmény nélkül is, ha megfelelő időben, megfelelően összehangolva, megfelelő mennyiségű, koncentrált alvadás-aktív komponens áll a szervezet rendelkezésére. Az érvényes MAITT irányelv az Életveszélyes perioperatív vérzések ellátásáról ezért is foglalt állást már 2012-ben a faktor koncentrátumok alkalmazása, és alacsonyabb FFP arány mellett (2:1 RBC:FFP arány), meghagyva az ennél magasabb, 1:1 arányt context-szenzitív módon (értsd: volumenstátusztól függően) alkalmazni [45, 85, 246, 297].
7. A perioperatív masszív vérzések klinikai ellátása így a – terhességi haemostasis példa értékű élettani modellje alapján is – egyre inkább preemptív, természetes mechanizmusú, kevesebb szöveti transzplantációval járó, tehát „kevésbé invazív eljárás” válhat, megfelelően a mai, alapvető és általános medicinális irányoknak. És ez előremutató.

Ha a haemostasist szervként fogjuk fel, akkor láthatjuk, hogy funkciói életfontos feladatokat látnak el. Károsodása vérzés és thrombosis irányába is villámgyorsan el tud tolni, szerv- és/vagy életvesztés veszélyét idézve elő. A haemostasis ugyanakkor más szervekhez képest relatíve jól monitorozható, sok funkciója gyógyszeresen könnyen és gyorsan befolyásolható, és szükség esetén, szinte unikálisan más szervekhez képest, percekben belül reszuszcitálható. A megfelelő felkészültség mellett percekben belül visszaállítható működőképesség lehetőséget ad, és egyben kötelez is bennünket arra, hogy közelebb kerüljünk orvosi célunkhoz: minél több beteget, minél gyorsabban, minél alacsonyabb morbiditással és mortalitással gyógyítsunk meg!

**Ellátási folyamat algoritmus (ábrák)**

**5. ábra.** Az életveszélyes perioperatív vérzések ellátásának folyamatábrája. [28, 45, 85, 244, 252, 297]



A bal oldali oszlop tartalmazza a klinikai helyzetből következő alapvető betegellátó lépéseket. A középső, szürke háttérű oszlopok jelzik a végrehajtandó diagnosztikus és monitorizálási elemeket, bal oldalán a standard laboratóriumi koagulációs tesztekkel, jobb oldalán a betegágy melletti vizsgálatokkal. A jobb oldali, fehér alapokon látható oszlop a diagnosztikus eljárások eredményeiből következő terápiás lépéseket mutatja, melyek lehetővé teszik a bal oldali, fő folyamatsoron történő továbblépést. SLKT dg.: standard laboratóriumi koagulációs tesztek által végzett diagnosztika, POC dg.: Point-of-care tesztek által végzett diagnosztika, betegágy mellett elvégzett tesztek, TXA: tranexámsav, PI: prothrombin idő, aPTI: aktivált parciális thromboplastin idő, ClotPro ECA-teszt: Ecarinnal végzett viszkoelasztikus POV véralvadási idő, ClotPro RVV-teszt: Russel vipera mérgeével, mint reagenssel végzett viszkoelasztikus POV véralvadási idő, Multipl. ASA teszt: POC impedancia aggregometriás thrombocyt funkció teszt aszpirin reagens használatával, Multipl. ADP teszt: POC impedancia aggregometriás thrombocyt funkció teszt ADP reagens használatával, FIB-test: thrombocyt funkciógátló reagens tartalmazó POC viszkoelasztikus koagulációs teszt, EX-test: extrinszik véralvadást indító küvetával végzett POC viszkoelasztikus koagulációs teszt, PPH: peripartum coagulopathia, A5: POC viszkoelasztikus koagulációs teszt során a vizsgálat megkezdése után 5 perccel mutatózó alvadék amplitúdó, A10: POC viszkoelasztikus koagulációs teszt során a vizsgálat megkezdése után 10 perccel mutatózó alvadék amplitúdó, FFP: friss fagyasztott plazma, rFVIIa: rekombináns, aktivált VII-s alvadási faktor. A folyamatábra grafikus alakzatainak jelentése: ellipszis: a folyamat lépéseinek indulása és befejezése, csúcsára állított rombusz: feltétel, mely olyan állítást tartalmaz, mely a folyamat szempontjából vagy igaz, vagy nem, és ennek megfelelően mindig választás elé állítja a folyamatot irányítót, alapjain álló rombusz: bemeneti adat, mely a folyamatot egy adott ponton befolyásolja.

## VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

### 1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

#### 1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Aneszteziológus és intenzív terápiás szakorvos: beteg és család tájékoztatása, kivizsgálás, intraoperatív ellátás, posztoperatív intenzív terápiás ellátás.

Invazív beavatkozást végző szakmák (sebészet, tüdő- és mellkassebészet, érsebészet, idegsebészet, szívsebészet, szerv-transzplantációs sebészet, szülészet-nőgyógyászat, fül-orr-gégegyógyászat, ortopédia, gerincsebészet, traumatológia, urológia, arc-, állcsont-szájsebészet, kardiológia, gasztroenterológia) szakorvosai: beteg és család tájékoztatása, kivizsgálás, intraoperatív ellátás, konziliáriusi jellegű posztoperatív intenzív terápiás ellátás.

Transzfuziológus szakorvos, laboratóriumi szakorvos, hematológus, gyermekhemato-onkológus: konziliáriusi jellegű tevékenység vérkészítményekkel kapcsolatban, vérkészítmények kiadásának felügyelete transzfúzióra, ritka, összetett hematológiai betegségek.

#### 1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Az életveszélyes periprocedurális vérzések ellátásának tárgyi feltételei közé tartoznak az aneszteziológiai és intenzív terápiás, valamint a sebészeti jellegű szakmák rutin, steril eszközös instrumentáriumai megfelelő mennyiségben és tartalékkal.

Vérekészítmények (RBC, FFP, lehetőség szerint thrombocytaszuszpenzió) az Országos Vérellátó Szolgálat Állomásáról vagy akkreditált depójából.

Stabil faktorkészítmények, haemostasisra ható gyógyszerek.

Speciális laboratóriumi vizsgálatok (DOAC szintek, Xa meghatározás, gátlótest, inhibitor esszé, vWB diagnosztika, Thr funkció vizsgálatok, véralvadási faktorszintek, kiemelten pl. FXIII-szint)

Standard laboratóriumi vizsgálatok, és POC VE és impedancia aggregometriás diagnosztik, és akkreditált kezelő személyzet 0–24 órás elérhetősége.

A szervezéshez tartoznak az előbbi tárgyi feltételek megteremtéséhez szükséges lépések

A Protokollokról szóló 56 ajánlásban foglalt lokális protokollok megléte nem feltétel, de ajánlott.

#### 1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Életveszélyes periprocedurális vérzés sokszor elektív beavatkozások során alakul ki, melyekre érvényes a megfelelő felvilágosítás után adott írásos beleegyezés megfelelő döntésképeségű beteg vagy gyámja részéről. Trauma során kialakuló életet veszélyeztető vérzések esetén a vitális funkciók rendezésére vonatkozó orvosszakmai előírások az érvényesek. A kezelő orvosnak kötelessége a legjobb tudása szerint biztosítani

a kritikus helyzetben is az ellátást, szem előtt tartva a beteg biztonságát, méltóságát, lehetőség szerinti fájdalom mentességét.

#### 1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

### 2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

#### 2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

#### 2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

#### 2.3. Táblázatok

**1/A. táblázat** A bizonyítékok osztályozásának alkalmazott rendszere az Életveszélyes perioperatív vérzések egészségügyi szakmai irányelvben. [1]

**1/B. táblázat** Az ajánlások rangsorolásának alkalmazott rendszere az Életveszélyes perioperatív vérzések egészségügyi szakmai irányelvben. [1]

**2. táblázat.** Trauma, perioperatív, peripartum vérzések diagnosztikájára használt, véralvadásra irányuló standard laboratóriumi véralvadási koagulációs tesztek. [24, 42, 45, 85, 209, 210, 211, 224, 225, 226, 227, 355]

**3. táblázat.** A POC VE koagulációs vizsgálatokban használt reagensek, azok mechanizmusai, az általuk leképezett élettani és klinikai folyamatok, kóros eredményük okai, és az előbbiekkal kapcsolatos megjegyzések. [24, 31, 42, 45, 85, 182, 183, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 229, 230, 231, 243, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 368, 369]

**4. táblázat.** A POC VE koagulációs vizsgálatok paramétereinek standard jelölése, normál értékei és jelentése a felnőtt populációra jellemző referencia értékekkel, a mérés technikai, élettani, klinikai jelentéssel. [24, 28, 42, 45, 85, 182, 183, 209, 212, 215, 229, 230, 238, 243, 252, 253, 255, 261]

**5. táblázat.** Magyarországon elérhető, masszív transzfúzió kapcsán alkalmazható faktor tartalmú készítmények összetétele, felhasználhatósága. (FI: fibrinogen; FII: II-s faktor; FVII: VII-s faktor; FIX: IX-s faktor; FX: X-s faktor; FXIII: XIII-s kofaktor; NE: nemzetközi egység) [84, 299, 305, 306, 311, 313, 314, 315]

**6. táblázat.** A DOAC farmakokinetikai és farmakodinamikai tulajdonságai, melyeknek a periprocedurális ellátás során jelentősége lehet. [440, 441, 444, 447, 449, 451, 455]

**7. táblázat.** Az utolsó DOAC-bevétel után szükséges várakozási idő műtéti beavatkozások előtt különféle DOAC-szedés mellett a vesefunkció függvényében. DOAC: direkt orális antikoaguláns, CrCl: kreatinin clearance [440, 462, 265, 451, 467]

**8. táblázat.** Gyakoribb elektív műtétek, műtéttípusok vérzési kockázata. [157]

#### 2.4. Algoritmusok, Ábrák

**1. ábra.** A fibrinolízis folyamata. [39, 40, 162, 163, 164, 165, 166, 167]

**2. ábra.** Viszkoelasztogram különböző idő-, és távolság paraméterei. [24, 31, 42, 45, 85, 182, 183, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 229, 230, 231, 243, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 368, 369]

**3. ábra.** A Patient Blood Management klasszikus három pilléren nyugvó, betegcentrikus koncepció a transzfúzió csökkentésére. [7, 26, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 157, 158, 159]

**4. ábra.** Intervenciós háromszög. [28, 244, 252, 297]

**5. ábra.** Az életveszélyes perioperatív vérzések ellátásának folyamatábrája. [28, 45, 85, 244, 252, 297]

#### 2.5. Egyéb dokumentum

Nem készült.

### 3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

A súlyos életveszélyes állapotban lévő betegek klinikai mutatóikban nagyon széles spektrumot alkotnak, és a klinikai tünetek, paraméterek természetes kontinuumot alkotnak.

Külső indikátor

#### Ajánlás27

**Masszív vérzés és masszív transzfúzió során point-of-care viszkoelasztikus-, és standard laboratóriumi koagulációs tesztek kombinált, ismételt használata ajánlott. (Ajánlás: 1B)**

A vizsgált időszakban/vizsgált esetekben hány százalékban történt masszív vérzés és masszív transzfúzió során point-of-care vizskoelasztikus-, és standard laboratóriumi koagulációs tesztek kombinált, ismételt használata?

Belső indikátor

Audit kritériumokként hasznosak az általánosan használt intenzív osztályos morbiditási, mortalitási mutatók, az intenzíven illetve a kórházban töltött napok száma. A mortalitást és a morbiditást annak figyelembevételével kell egységben interpretálni, hogy adott, ritka esetben akár hosszú gyógyulási folyamat rosszabb klinikai és egészséggazdasági mutatókkal is jár („drágább”), mint a beteg órákon belüli elvesztése.

Fontos audit kritérium az allogén vérfelhasználás mennyisége, minőségi változásai pl. az FFP mennyiségének csökkenésével, illetve a felhasznált stabil faktorkészítmények mennyisége és típusa.

Hasznos szempont a hazai trendek összehasonlítása a nemzetközi adatokkal.

Összetett egészség-gazdasági számításokat igényelnek az elmaradt műtétek számának csökkenéséből fakadó előnyök elemzése.

Tág értelemben audit kritérium az országos szinten megmaradt FFP transzfúziológia-technológiai feldolgozásából fakadó piaci előny.

## VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata érvényességének lejártá (3 év) előtt fél évvel kezdődik el. A felülvizsgálat megkezdésére az Egészségügyi Szakmai Kollégium Aneszteziológia és intenzív terápia Tagozat irányelvfejlesztő felelőse köteles emlékeztetni a fejlesztőcsoport minden tagját. A Tagozat elnöke kijelöli a felülvizsgálatért felelős személyt/személyeket. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában részt vevő fejlesztőcsoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő publikációkat, szakkönyveket, irányelveket, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. Soron kívüli felülvizsgálatra akkor kerül sor, ha az ajánlások alátámasztását biztosító bizonyítékokban vagy a hazai ellátórendszerben időközben változás következik be.

## IX. IRODALOM

- [1.] <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/about-uspstf/methods-and-processes/grade-definitions>. Secondary <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/about-uspstf/methods-and-processes/grade-definitions>.
- [2.] Savage SA, Sumislawski JJ, Zarzaur BL et al. The new metric to define large-volume hemorrhage: results of a prospective study of the critical administration threshold. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78(2):224-9.
- [3.] Guerado E, Medina A, Mata MI et al. Protocols for massive blood transfusion: when and why, and potential complications. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016;42(3):283-95.
- [4.] Cantle PM, Cotton BA. Prediction of Massive Transfusion in Trauma. *Crit Care Clin* 2017;33(1):71-84 doi: 10.1016/j.ccc.2016.08.002.
- [5.] Vuylsteke A, Pagel C, Gerrard C et al. The Papworth Bleeding Risk Score: a stratification scheme for identifying cardiac surgery patients at risk of excessive early postoperative bleeding. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(6):924-30 doi: 10.1016/j.ejcts.2010.10.003.
- [6.] Thiele RH, Raphael J. A 2014 Update on Coagulation Management for Cardiopulmonary Bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;18(2):177-89.
- [7.] Babik B, Fazakas J, Matusovits A, Fulesdi B. [Forced steps for making improvements in severe perioperative haemorrhage]. *Orv Hetil* 2019;160(6):203-13.
- [8.] Karkouti K, Callum J, Wijesundera DN, et al. Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2016;134(16):1152-62.
- [9.] Gedeno Gelebo K, Mulugeta H, Mossie A et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage in resource-limited settings: a literature review. *Ann Med Surg (Lond)* 2024;86(1):353-60.
- [10.] Bell SF, Watkins A, John M et al. Incidence of postpartum haemorrhage defined by quantitative blood loss measurement: a national cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20(1):271.

- [11.] Lier H, Annecke T, Girard T et al. Peripartum Haemorrhage: Haemostatic Aspects of the Updated Peripartum Haemorrhage Guideline of the German-Speaking Countries. *Transfus Med Hemother* 2023;50(6):547-58.
- [12.] Knapp J, Hofer S, Lier H. [Anesthesiological approach to postpartum hemorrhage]. *Anaesthesist* 2016;65(3):225-40.
- [13.] Joseph KS, Rouleau J, Kramer MS et al. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG* 2007;114(6):751-9.
- [14.] Lier H, von Heymann C, Korte W et al. Peripartum Haemorrhage: Haemostatic Aspects of the New German PPH Guideline. *Transfus Med Hemother* 2018;45(2):127-35.
- [15.] Gorlinger K, Fries D, Dirkmann D et al. Reduction of Fresh Frozen Plasma Requirements by Perioperative Point-of-Care Coagulation Management with Early Calculated Goal-Directed Therapy. *Transfus Med Hemother* 2012;39(2):104-13.
- [16.] Grottke O, Rossaint R. [Procedure for critical nonsurgical bleeding]. *Chirurg* 2007;78(2):101-2, 04-9.
- [17.] Kiamanesh D, Rumley J, Moitra VK. Monitoring and managing hepatic disease in anaesthesia. *Br J Anaesth* 2013;111 Suppl 1:i50-61.
- [18.] Kozek-Langenecker SA. Coagulation and transfusion in the postoperative bleeding patient. *Curr Opin Crit Care* 2014;20(4):460-6 d.
- [19.] Kozek-Langenecker SA. Fluids and coagulation. *Curr Opin Crit Care* 2015;21(4):285-91 d.
- [20.] Grottke O, Fries D, Nascimento B. Perioperatively acquired disorders of coagulation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;28(2):113-22.
- [21.] Baird EJ. Identification and Management of Obstetric Hemorrhage. *Anesthesiol Clin* 2017;35(1):15-34.
- [22.] Blaine KP, Steurer MP. Viscoelastic Monitoring to Guide the Correction of Perioperative Coagulopathy and Massive Transfusion in Patients with Life-Threatening Hemorrhage. *Anesthesiol Clin* 2019;37(1):51-66.
- [23.] Curry N, Brohi K. Surgery in Traumatic Injury and Perioperative Considerations. *Semin Thromb Hemost* 2020;46(1):73-82.
- [24.] Lier H, Fries D. Emergency Blood Transfusion for Trauma and Perioperative Resuscitation: Standard of Care. *Transfus Med Hemother* 2021;48(6):366-76.
- [25.] Cerny V, Maegele M, Agostini V et al. Variations and obstacles in the use of coagulation factor concentrates for major trauma bleeding across Europe: outcomes from a European expert meeting. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2022;48(2):763-74.
- [26.] Babik B, Fazakas J, Matusovits A et al. [Perioperative Patient Blood Management: common risk, common tasks, common responsibility]. *Orv Hetil* 2020;161(37):1545-53.
- [27.] Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30(6):270-382 d.
- [28.] 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(6):332-95.
- [29.] Olah Z, Fulesdi B, Gal J et al. [Principles of the perioperative Patient Blood Management]. *Orv Hetil* 2020;161(37):1554-68.
- [30.] Eller AG, Bennett MA, Sharshiner M et al. Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. *Obstet Gynecol* 2011;117(2 Pt 1):331-37.
- [31.] Ranucci M, Baryshnikova E. Fibrinogen supplementation after cardiac surgery: insights from the Zero-Plasma trial (ZEPLAST). *Br J Anaesth* 2016;116(5):618-23.
- [32.] Raphael J, Mazer CD, Subramani S et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Improvement Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:2887-99.
- [33.] Christensen MC, Krapf S, Kempel A et al. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138(3):687-93.
- [34.] Rossetto A, Vulliamy P, Lee KM et al. Temporal Transitions in Fibrinolysis after Trauma: Adverse Outcome Is Principally Related to Late Hypofibrinolysis. *Anesthesiology* 2022;136(1):148-61.
- [35.] Duque P, Mora L, Levy JH et al. Pathophysiological Response to Trauma-Induced Coagulopathy: A Comprehensive Review. *Anesth Analg* 2020;130(3):654-64.
- [36.] Meizoso JP, Karcutskie CA, Ray JJ et al. Persistent Fibrinolysis Shutdown Is Associated with Increased Mortality in Severely Injured Trauma Patients. *J Am Coll Surg* 2017;224(4):575-82.
- [37.] Schochl H, Maegele M, Grottke O. Is „Thrombin Burst“ Now the Worst Option in Trauma? *Shock* 2017;47(6):780-81.

- [38.] Schochl H, Voelckel W, Maegele M et al. Endogenous thrombin potential following hemostatic therapy with 4-factor prothrombin complex concentrate: a 7-day observational study of trauma patients. *Crit Care* 2014;18(4):R147 2.
- [39.] Fecher A, Stimpson A, Ferrigno L et al. The Pathophysiology and Management of Hemorrhagic Shock in the Polytrauma Patient. *J Clin Med* 2021;10(20).
- [40.] Dobson GP, Morris JL, Davenport LM et al. Traumatic-Induced Coagulopathy as a Systems Failure: A New Window into Hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2020;46(2):199-214.
- [41.] Frith D, Goslings JC, Gaarder C et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost* 2010;8(9):1919-25.
- [42.] Tánczos K, Nardai G. A traumás vérzés - véralvadási zavar ellátása. MAITT Szakmai Protokoll 2022.
- [43.] Walsh M, Shreve J, Thomas S et al. Fibrinolysis in Trauma: „Myth,” „Reality,” or „Something in Between.” *Semin Thromb Hemost* 2017;43(2):200-12.
- [44.] Maegele M, Schochl H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. *Shock* 2014;41 Suppl 1:21-5.
- [45.] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019;23(1):98.
- [46.] Gratz J, Oberladstatter D, Schochl H. Trauma-Induced Coagulopathy and Massive Bleeding: Current Hemostatic Concepts and Treatment Strategies. *Hamostaseologie* 2021;41(4):307-15.
- [47.] Cap A, Hunt BJ. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia* 2015;70 Suppl 1:96-101, e32-4.
- [48.] Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):30.
- [49.] Chalkias A. Shear Stress and Endothelial Mechanotransduction in Trauma Patients with Hemorrhagic Shock: Hidden Coagulopathy Pathways and Novel Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* 2023;24(24).
- [50.] Zanza C, Romenskaya T, Racca F et al. Severe Trauma-Induced Coagulopathy: Molecular Mechanisms Underlying Critical Illness. *Int J Mol Sci* 2023;24(8).
- [51.] Holcomb JB, Pati S. Optimal trauma resuscitation with plasma as the primary resuscitative fluid: the surgeon's perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:656-9.
- [52.] Lee JH, Ward KR. Blood failure: traumatic hemorrhage and the interconnections between oxygen debt, endotheliopathy, and coagulopathy. *Clin Exp Emerg Med* 2023.
- [53.] Lier H, Maegele M, Shander A. Tranexamic Acid for Acute Hemorrhage: A Narrative Review of Landmark Studies and a Critical Reappraisal of Its Use Over the Last Decade. *Anesth Analg* 2019;129(6):1574-84.
- [54.] Bunch CM, Chang E, Moore EE et al. SHock-INduced Endotheliopathy (SHINE): A mechanistic justification for viscoelastography-guided resuscitation of traumatic and non-traumatic shock. *Front Physiol* 2023;14:1094845.
- [55.] Moore HB, Moore EE. Temporal Changes in Fibrinolysis following Injury. *Semin Thromb Hemost* 2020;46(2):189-98.
- [56.] Moore HB, Moore EE, Gonzalez E et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77(6):811-7;.
- [57.] Grover SP, Mackman N. Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(4):709-25.
- [58.] Hubbard WB, Sim MMS, Saatman KE et al. Tissue factor release following traumatic brain injury drives thrombin generation. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6(4):e12734.
- [59.] Zhang J, Zhang F, Dong JF. Coagulopathy induced by traumatic brain injury: systemic manifestation of a localized injury. *Blood* 2018;131(18):2001-06.
- [60.] Kockelmann F, Maegele M. Acute Haemostatic Depletion and Failure in Patients with Traumatic Brain Injury (TBI): Pathophysiological and Clinical Considerations. *J Clin Med* 2023;12(8).
- [61.] Maegele M, Aversa J, Marsee MK, et al. Changes in Coagulation following Brain Injury. *Semin Thromb Hemost* 2020;46(2):155-66.
- [62.] Tanaka K, Toyoda K. Clinical Strategies Against Early Hematoma Expansion Following Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurosci* 2021;15:677744.
- [63.] Johansson PI, Solbeck S, Genet G et al. Coagulopathy and hemostatic monitoring in cardiac surgery: an update. *Scand Cardiovasc J* 2012;46(4):194-202.
- [64.] Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001;72(5):S1821-31.
- [65.] Shander A, Rijhwani TS. Clinical outcomes in cardiac surgery: conventional surgery versus bloodless surgery. *Anesthesiol Clin North Am* 2005;23(2):327-45.

- [66.] Meesters MI, von Heymann C. Optimizing Perioperative Blood and Coagulation Management During Cardiac Surgery. *Anesthesiol Clin* 2019;37(4):713-28.
- [67.] Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS et al. Variability and predictability of large-volume red blood cell transfusion in cardiac surgery: a multicenter study. *Transfusion* 2007;47(11):2081-8.
- [68.] Colson PH, Gaudard P, Fellahi JL et al. Active Bleeding after Cardiac Surgery: A Prospective Observational Multicenter Study. *PLoS One* 2016;11(9):e0162396.
- [69.] Cobain TJ, Vamvakas EC, Wells A et al. A survey of the demographics of blood use. *Transfus Med* 2007;17(1):1-15.
- [70.] Boer C, Meesters MI, Veerhoek D et al. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth* 2018;120(5):914-27.
- [71.] Meesters MI, Veerhoek D, de Jong JR et al. A Pharmacokinetic Model for Protamine Dosing After Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30(5):1190-5.
- [72.] Singh AK, Stearns G, Maslow A et al. Redo sternotomy for cardiac reoperations using peripheral heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits without systemic heparinization: technique and results. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25(2):347-52.
- [73.] Bienstock JL, Eke AC, Hueppchen NA. Postpartum Hemorrhage. *N Engl J Med* 2021;384(17):1635-45.
- [74.] American College of O, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):1039-47.
- [75.] Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion* 2014;54:1756-68.
- [76.] Fortea JI, Puente A, Cuadrado A, et al. Congestive Hepatopathy. *Int J Mol Sci* 2020;21(24).
- [77.] Regan ER, Aird WC. Dynamical systems approach to endothelial heterogeneity. *Circ Res* 2012;111(1):110-30.
- [78.] Levi M, van der Poll T, Schultz M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients. *Semin Immunopathol* 2012;34:167-79.
- [79.] Lisman T, Porte RJ. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Res Pract Thromb Haemost* 2017;1(2):150-61.
- [80.] Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(9):1064-74.
- [81.] De Pietri L, Bianchini M, Montalti R et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63(2):566-73.
- [82.] Nanchal R, Subramanian R, Karvellas CJ et al. Guidelines for the Management of Adult Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure in the ICU: Cardiovascular, Endocrine, Hematologic, Pulmonary, and Renal Considerations. *Crit Care Med* 2020;48:e173-e91.
- [83.] Fazakas J. *Transzplantációs anesztézia*. Budapest: Medicina, 2014.
- [84.] Fazakas J Smudla A. *Gyermekkori szervtranszplantációk anesztéziája*. Budapest: Medicina, 2015.
- [85.] Rossaint R, Afshari A, Bouillon B et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care* 2023;27(1):80.
- [86.] Armstead WM. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiol Clin* 2016;34(3):465-77.
- [87.] Tzeng YC, Ainslie PN. Blood pressure regulation IX: cerebral autoregulation under blood pressure challenges. *Eur J Appl Physiol* 2014;114(3):545-59.
- [88.] Brenner M, Stein DM, Hu PF et al. Traditional systolic blood pressure targets underestimate hypotension-induced secondary brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:1135-9.
- [89.] Avolio A, Kim MO, Adji A et al. Cerebral Haemodynamics: Effects of Systemic Arterial Pulsatile Function and Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018;20(3):20.
- [90.] Babik B Petak F. A lélegeztetett beteg monitorozása. In: Bede T Molnar Z ed. *A lélegeztetés gyakorlata*. Budapest: Medicina, 2016.
- [91.] Thiele T, Greinacher A. Platelet Transfusion in Perioperative Medicine. *Semin Thromb Hemost* 2020;46(1):50-61.
- [92.] Laszlo I, Janovszky A, Lovas A, et al. Effects of goal-directed crystalloid vs. colloid fluid therapy on microcirculation during free flap surgery: A randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36(8):592-604.
- [93.] Chee YE, Liu SE, Irwin MG. Management of bleeding in vascular surgery. *Br J Anaesth* 2016;117 Suppl 2:ii85-ii94.
- [94.] Palmer L. Fluid Management in Patients with Trauma: Restrictive Versus Liberal Approach. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017;47(2):397-410.
- [95.] Gupta B, Garg N, Ramachandran R. Vasopressors: Do they have any role in hemorrhagic shock? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017;33(1):3-8.

- [96.] Self WH, Semler MW, Wanderer JP et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018;378(9):819-28.
- [97.] Roessler M, Bode K, Bauer M. [Fluid resuscitation in hemorrhage]. *Anaesthesist* 2014;63(10):730-44.
- [98.] Wakim KG. „Normal” 0.9 per cent salt solution is neither „normal” nor physiological. *JAMA* 1970;214(9):1710.
- [99.] Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K et al. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008;109(4):723-40.
- [100.] Russell L, McLean AS. The ideal fluid. *Curr Opin Crit Care* 2014;20(4):360-5.
- [101.] Boer C, Bossers SM, Koning NJ. Choice of fluid type: physiological concepts and perioperative indications. *Br J Anaesth* 2018;120(2):384-96.
- [102.] Martin K, Gertler R, MacGuill M et al. Replacement of aprotinin by epsilon-aminocaproic acid in infants undergoing cardiac surgery: consequences for blood loss and outcome. *Br J Anaesth* 2013;110(4):615-21.
- [103.] Eisses MJ, Chandler WL. Cardiopulmonary bypass parameters and hemostatic response to cardiopulmonary bypass in infants versus children. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22(1):53-9.
- [104.] Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM, et al. Resuscitation with normal saline (NS) vs. lactated ringers (LR) modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in an uncontrolled hemorrhagic shock swine model. *J Trauma* 2006;61(1):57-64; 64-5.
- [105.] Martin C, Cortegiani A, Gregoretti C et al. Choice of fluids in critically ill patients. *BMC Anesthesiol* 2018;18(1):200.
- [106.] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer’s acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367(2):124-34.
- [107.] Glover PA, Rudloff E, Kirby R. Hydroxyethyl starch: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, current products, and potential clinical risks, benefits, and use. *J Vet Emerg Crit Care* 2014;24(6):642-61.
- [108.] Pisano A, Landoni G, Bellomo R. The risk of infusing gelatin? Die-hard misconceptions and forgotten (or ignored) truths. *Minerva Anesthesiol* 2016;82(10):1107-14.
- [109.] Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 2016;35:75-83.
- [110.] Rasmussen KC, Secher NH, Pedersen T. Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence, and outcome: A systematic review and stratified meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(31):e4498.
- [111.] Thaler U, Deusch E, Kozek-Langenecker SA. In vitro effects of gelatin solutions on platelet function: a comparison with hydroxyethyl starch solutions. *Anaesthesia* 2005;60(6):554-9.
- [112.] Fries D, Haas T, Klingler A et al. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy--a porcine model. *Br J Anaesth* 2006;97(4):460-7.
- [113.] Mittermayr M, Streif W, Haas T et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007;105(4):905-17, table of contents.
- [114.] Adamik KN, Yozova ID. Starch Wars-New Episodes of the Saga. Changes in Regulations on Hydroxyethyl Starch in the European Union. *Front Vet Sci* 2018;5:336.
- [115.] Kopitko C, Fulop T, Tapolyai M et al. A Critical Reassessment of the Kidney Risk Caused by Tetrastarch Products in the Perioperative and Intensive Care Environments. *J Clin Med* 2023;12(16).
- [116.] Wiedermann CJ, Eisendle K. Comparison of hydroxyethyl starch regulatory summaries from the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *J Pharm Policy Pract* 2017;10:12.
- [117.] Aldecoa C, Llau JV, Nuvials X et al. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):85.
- [118.] Bonifazi M, Meessen J, Perez A et al. Albumin Oxidation Status in Sepsis Patients Treated With Albumin or Crystalloids. *Front Physiol* 2021;12:682877.
- [119.] Levi M. Hemostasis and Thrombosis in Extreme Temperatures (Hypo- and Hyperthermia). *Semin Thromb Hemost* 2018;44(7):651-55.
- [120.] Rauch S, Miller C, Brauer A et al. Perioperative Hypothermia-A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(16).
- [121.] Bjertnaes LJ, Naesheim TO, Reiherth E et al. Physiological Changes in Subjects Exposed to Accidental Hypothermia: An Update. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:824395.
- [122.] van Veelen MJ, Brodmann Maeder M. Hypothermia in Trauma. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(16).
- [123.] Vardon F, Mrozek S, Geeraerts T et al. Accidental hypothermia in severe trauma. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016;35(5):355-61.

- [124.] Kermode JC, Zheng Q, Milner EP. Marked temperature dependence of the platelet calcium signal induced by human von Willebrand factor. *Blood* 1999;94(1):199-207.
- [125.] Xavier RG, White AE, Fox SC et al. Enhanced platelet aggregation and activation under conditions of hypothermia. *Thromb Haemost* 2007;98(6):1266-75.
- [126.] Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM et al. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003;55(5):886-91.
- [127.] De Vrij EL, Bouma HR, Henning RH et al. Hibernation and hemostasis. *Front Physiol* 2023;14:1207003.
- [128.] Dirkmann D, Hanke AA, Gorlinger K et al. Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. *Anesth Analg* 2008;106(6):1627-32.
- [129.] Perlman R, Callum J, Laflamme C et al. A recommended early goal-directed management guideline for the prevention of hypothermia-related transfusion, morbidity, and mortality in severely injured trauma patients. *Crit Care* 2016;20(1):107.
- [130.] DeBot M, Sauaia A, Schaid T et al. Trauma-induced hypocalcemia. *Transfusion* 2022;62 Suppl 1:S274-S80.
- [131.] Duchesne JC, McSwain NE, Jr., Cotton BA et al. Damage control resuscitation: the new face of damage control. *J Trauma* 2010;69(4):976-90.
- [132.] Wray JP, Bridwell RE, Schauer SG et al. The diamond of death: Hypocalcemia in trauma and resuscitation. *Am J Emerg Med* 2021;41:104-09 doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.065.
- [133.] Schriener JB, Van Gent JM, Meledeo MA et al. Impact of Transfused Citrate on Pathophysiology in Massive Transfusion. *Crit Care Explor* 2023;5(6):e09255.
- [134.] Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma* 2008;65(4):951-60.
- [135.] Perkins JD. Massive pulmonary embolism during liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14(4):575.
- [136.] Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85(6):958-65.
- [137.] Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg* 2009;108(5):1433-46.
- [138.] Vivien B, Langeron O, Morell E et al. Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med* 2005;33(9):1946-52.
- [139.] Trentino KM, Farmer SL, Leahy MF et al. Systematic reviews and meta-analyses comparing mortality in restrictive and liberal haemoglobin thresholds for red cell transfusion: an overview of systematic reviews. *BMC Med* 2020;18(1):154.
- [140.] Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E et al. Effect of a Restrictive vs Liberal Blood Transfusion Strategy on Major Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction and Anemia: The REALITY Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(6):552-60.
- [141.] Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Ann Intern Med* 2012;157(1):49-58.
- [142.] Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(14):1559-67.
- [143.] Vincent JL, Baron JF, Reinhart K et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288(12):1499-507.
- [144.] Berne RM. The cardiovascular system. In: Berne RM, ed. *Physiology*. St. Louis: Mosby, 1988:361-546.
- [145.] Bouchacourt JP, Kohn E, Riva J et al. Contribution of the coronary sinus blood to the pulmonary artery oxygen saturation gradient in cardiac surgery patients. *Minerva Anesthesiol* 2011;77(6):579-84.
- [146.] Sudy R, Petak F, Schranc A et al. Differences Between Central Venous and Cerebral Tissue Oxygen Saturation in Anaesthetised Patients With Diabetes Mellitus. *Sci Rep* 2019;9(1):19740.
- [147.] Zacharowski K, Spahn DR. Patient blood management equals patient safety. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2016;30(2):159-69.
- [148.] Baron DM, Metnitz PG, Fellingner T et al. Evaluation of clinical practice in perioperative patient blood management. *Br J Anaesth* 2016;117(5):610-16.
- [149.] Bielby L, Moss RL. Patient blood management and the importance of the Transfusion Practitioner role to embed this into practice. *Transfus Med* 2018;28(2):98-106.
- [150.] Shander A, Van Aken H, Colomina MJ et al. Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth* 2012;109(1):55-68.
- [151.] Frietsch T, Shander A, Faraoni D et al. Patient Blood Management is not about blood transfusion: it is about patients' outcomes. *Blood Transfus* 2019;17(5):331-33.

- [152.] Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123(5):615-24.
- [153.] Olah Z, Deli T, Muhl D. [Obstetrical aspects of the National Blood Donation and Blood Saving Program]. *Orv Hetil* 2020;161(37):1588-98.
- [154.] Szentkereszty Z. [Up-to-date management of acute traumatic bleeding and coagulopathy]. *Orv Hetil* 2020;161(37):1599-605.
- [155.] Koszta G, Sira GT, Beczy K. [Patient Blood Management in cardiac anesthesia]. *Orv Hetil* 2020;161(37):1579-87.
- [156.] Marton I, Agocs S, Babik B. [Epidemiology of anemia]. *Orv Hetil* 2020;161(37):1569-73.
- [157.] Kietai S. Implementing patient-centred decision making in peri-operative patient blood management. *Eur J Anaesthesiol* 2023;40(1):1-3.
- [158.] Babik B, Fazakas J, Matusovits A et al. [From foot-note of Nobel prize - till nowadays]. *Orv Hetil* 2020;161(37):1543-44.
- [159.] Gammon RR, Dubey R, Gupta GK et al. Patient Blood Management and Its Role in Supporting Blood Supply. *J Blood Med* 2023;14:595-611.
- [160.] Zehtabchi S, Sinert R, Goldman M et al. Diagnostic performance of serial haematocrit measurements in identifying major injury in adult trauma patients. *Injury* 2006;37:46-52.
- [161.] Snyder HS. Significance of the initial spun hematocrit in trauma patients. *Am J Emerg Med* 1998;16(2):150-3.
- [162.] Urano T, Suzuki Y, Iwaki T et al. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis. *Curr Drug Targets* 2019;20(16):1695-701.
- [163.] Keragala CB, Medcalf RL. Plasminogen: an enigmatic zymogen. *Blood* 2021;137(21):2881-89.
- [164.] Silva MM, Thelwell C, Williams SC et al. Regulation of fibrinolysis by C-terminal lysines operates through plasminogen and plasmin but not tissue-type plasminogen activator. *J Thromb Haemost* 2012;10(11):2354-60.
- [165.] Marinho DS. Perioperative hyperfibrinolysis - physiology and pathophysiology. *Braz J Anesthesiol* 2021;71(1):65-75.
- [166.] Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2016;375(21):2067-80.
- [167.] Gaule TG, Ajjan RA. Fibrin(ogen) as a Therapeutic Target: Opportunities and Challenges. *Int J Mol Sci* 2021;22(13).
- [168.] Moore HB. Fibrinolysis Shutdown and Hypofibrinolysis Are Not Synonymous Terms: The Clinical Significance of Differentiating Low Fibrinolytic States. *Semin Thromb Hemost* 2023;49(5):433-43.
- [169.] Meizoso JP, Dudaryk R, Mulder MB et al. Increased risk of fibrinolysis shutdown among severely injured trauma patients receiving tranexamic acid. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;84(3):426-32.
- [170.] Babik B, Petak F, Agocs S et al. [Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis]. *Orv Hetil* 2018;159(33):1335-45.
- [171.] Walsh M, Thomas S, Kwaan H et al. Modern methods for monitoring hemorrhagic resuscitation in the United States: Why the delay? *J Trauma Acute Care Surg* 2020;89(6):1018-22.
- [172.] Stettler GR, Moore EE, Moore HB et al. Redefining postinjury fibrinolysis phenotypes using two viscoelastic assays. *J Trauma Acute Care Surg* 2019;86(4):679-85.
- [173.] Moore EE, Moore HB, Chapman MP et al. Goal-directed hemostatic resuscitation for trauma induced coagulopathy: Maintaining homeostasis. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;84(6S Suppl 1):S35-S40 doi: 10.1097/TA.0000000000001797.
- [174.] Rubin O, Canellini G, Delobel J et al. JD. Red blood cell microparticles: clinical relevance. *Transfus Med Hemother* 2012;39(5):342-7.
- [175.] Rubin O, Delobel J, Prudent M et al. Red blood cell-derived microparticles isolated from blood units initiate and propagate thrombin generation. *Transfusion* 2013;53(8):1744-54.
- [176.] Stavrou EX. Thromboinflammatory effects of RBC microvesicles. *Blood* 2020;135(10):708-09.
- [177.] Noubouossie DF, Henderson MW, Mooberry M et al. Red blood cell microvesicles activate the contact system, leading to factor IX activation via 2 independent pathways. *Blood* 2020;135(10):755-65.
- [178.] Gall LS, Brohi K, Davenport RA. Diagnosis and Treatment of Hyperfibrinolysis in Trauma (A European Perspective). *Semin Thromb Hemost* 2017;43(2):224-34.
- [179.] Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007;245(5):812-8.
- [180.] Hess JR, Brohi K, Dutton RP et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008;65(4):748-54.
- [181.] Dobson GP, Letson HL, Sharma R, Sheppard FR, Cap AP. Mechanisms of early trauma-induced coagulopathy: The clot thickens or not? *J Trauma Acute Care Surg* 2015;79(2):301-9.

- [182.] Gorlinger K, Perez-Ferrer A, Dirkmann D et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol* 2019;72(4):297-322.
- [183.] Zatroch I, Dinya E, Fazakas J. New under the sun: ClotPro's ECA-test detects hyperfibrinolysis in a higher number of patients, more frequently and 9 min earlier. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2022.
- [184.] Gál J, Fazakas J, Fülesdi B. et al. *Viszkoelasztikus diagnosztika a mindennapi gyakorlatban*, 2021.
- [185.] Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358(22):2319-31.
- [186.] Patel PA, Wyrobek JA, Butwick AJ et al. Update on Applications and Limitations of Perioperative Tranexamic Acid. *Anesth Analg* 2022;135(3):460-73.
- [187.] CRASH-2 collaborators, Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376(9734):23-32.
- [188.] Kammerer T, Groene P, Sappel SR, et al. Functional Testing for Tranexamic Acid Duration of Action Using Modified Viscoelastometry. *Transfus Med Hemother* 2021;48(2):109-17.
- [189.] Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD et al. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995;82(2):383-92.
- [190.] Martin K, Wiesner G, Breuer T et al. The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: a one-year follow-up of 1188 consecutive patients. *Anesth Analg* 2008;107(6):1783-90.
- [191.] Yates J, Perelman I, Khair S et al. Exclusion criteria and adverse events in perioperative trials of tranexamic acid: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2019;59(2):806-24.
- [192.] Irl H, Kratzer S, Schwerin S et al. Tranexamic acid impairs hippocampal synaptic transmission mediated by gamma aminobutyric acid receptor type A. *Eur J Pharmacol* 2017;815:49-55.
- [193.] Lecker I, Wang DS, Whissell PD et al. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol* 2016;79(1):18-26.
- [194.] Goobie SM, Frank SM. Tranexamic Acid: What Is Known and Unknown, and Where Do We Go From Here? *Anesthesiology* 2017;127(3):405-07.
- [195.] CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9771):1096-101.
- [196.] Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE et al. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg* 2012;147(2):113-9.
- [197.] Cole E, Davenport R, Willett K et al. Tranexamic acid use in severely injured civilian patients and the effects on outcomes: a prospective cohort study. *Ann Surg* 2015;261(2):390-4.
- [198.] Harvin JA, Peirce CA, Mims MM et al. The impact of tranexamic acid on mortality in injured patients with hyperfibrinolysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78:905-9; 09-11.
- [199.] Lipsky AM, Abramovich A, Nadler R et al. Tranexamic acid in the prehospital setting: Israel Defense Forces' initial experience. *Injury* 2014;45(1):66-70.
- [200.] WOMAN TRIAL Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389(10084):2105-16.
- [201.] CRASH-3 collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10210):1713-23.
- [202.] Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018;391(10135):2107-15.
- [203.] Meza Monge K, Domene SS, Diaz Mendoza DL et al. Effectiveness of Tranexamic Acid in Trauma Patients: A Systematic Review. *Cureus* 2024;16(1):e52111.
- [204.] Gruen RL, Jacobs IG, Reade MC, study PA-T. Trauma and tranexamic acid. *Med J Aust* 2013;199(5):310-1.
- [205.] Valle EJ, Allen CJ, Van Haren RM et al. Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76(6):1373-8.
- [206.] Johnston LR, Rodriguez CJ, Elster EA et al. Evaluation of Military Use of Tranexamic Acid and Associated Thromboembolic Events. *JAMA Surg* 2018;153(2):169-75.

- [207.] Myers SP, Kutcher ME, Rosengart MR et al. Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic venous thromboembolism. *J Trauma Acute Care Surg* 2019;86(1):20-27.
- [208.] Kim J, Alrumaih A, Donnelly C et al. The impact of tranexamic acid on perioperative outcomes in urological surgeries: A systematic review and meta-analysis. *Can Urol Assoc J* 2023.
- [209.] Niemann M, Otto E, Eder C et al. Coagulopathy management of multiple injured patients - a comprehensive literature review of the European guideline 2019. *EFORT Open Rev* 2022;7(10):710-26.
- [210.] David JS, James A, Orion M et al. Thromboelastometry-guided haemostatic resuscitation in severely injured patients: propensity score-matched study. *Crit Care* 2023;27(1):141.
- [211.] Stein P, Kaserer A, Sprengel K et al. Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. *Anaesthesia* 2017;72(11):1317-26.
- [212.] Stein P, Kaserer A, Spahn GH et al. Point-of-Care Coagulation Monitoring in Trauma Patients. *Semin Thromb Hemost* 2017;43(4):367-74.
- [213.] Tjerkstra MA, Wolfs AE, Verbaan D et al. A Systematic Review of Viscoelastic Testing in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 2023;175:102-12 e5.
- [214.] Manzoni F, Raffaelli G, Cortesi V et al. Viscoelastic coagulation testing in Neonatal Intensive Care Units: advantages and pitfalls in clinical practice. *Blood Transfus* 2023;21(6):538-48.
- [215.] Cohen T, Haas T, Cushing MM. The strengths and weaknesses of viscoelastic testing compared to traditional coagulation testing. *Transfusion* 2020;60 Suppl 6:S21-S28.
- [216.] Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* 2003;1(7):1504-14.
- [217.] Mann KG. Thrombin formation. *Chest* 2003;124(3 Suppl):4S-10S.
- [218.] Mann KG, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(1):17-25.
- [219.] Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* 2008;106(5):1366-75.
- [220.] Adam S, Karger R, Kretschmer V. Photo-optical methods can lead to clinically relevant overestimation of fibrinogen concentration in plasma diluted with hydroxyethyl starch. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16(4):461-71.
- [221.] Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S et al. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion* 2010;50(12):2571-6.
- [222.] Kind SL, Spahn-Nett GH, Emmert MY et al. Is dilutional coagulopathy induced by different colloids reversible by replacement of fibrinogen and factor XIII concentrates? *Anesth Analg* 2013;117(5):1063-71.
- [223.] Ranucci M, Di Dedda U, Baryshnikova E. Trials and Tribulations of Viscoelastic-Based Determination of Fibrinogen Concentration. *Anesth Analg* 2020;130(3):644-53.
- [224.] Haas T, Fries D, Tanaka KA et al. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth* 2015;114(2):217-24.
- [225.] Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss. *Minerva Anestesiol* 2007;73(7-8):401-15.
- [226.] Celenza A, Skinner K. Comparison of emergency department point-of-care international normalised ratio (INR) testing with laboratory-based testing. *Emerg Med J* 2011;28(2):136-40.
- [227.] Johi RR, Cross MH, Hansbro SD. Near-patient testing for coagulopathy after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2003;90(4):499-501.
- [228.] Carl T, Wool GD. Basic principles of viscoelastic testing. *Transfusion* 2020;60 Suppl 6:S1-S9.
- [229.] Bareille M, Hardy M, Douxfils J et al. Viscoelastometric Testing to Assess Hemostasis of COVID-19: A Systematic Review. *J Clin Med* 2021;10(8).
- [230.] Ranucci M, Baryshnikova E. Sensitivity of Viscoelastic Tests to Platelet Function. *J Clin Med* 2020;9(1).
- [231.] Ranucci M, Di Dedda U, Baryshnikova E. Platelet Contribution to Clot Strength in Thromboelastometry: Count, Function, or Both? *Platelets* 2020;31(1):88-93.
- [232.] Oberladstatter D, Schlimp CJ, Zipperle J et al. Impact of Idarucizumab and Andexanet Alfa on DOAC Plasma Concentration and ClotPro((R)) Clotting Time: An Ex Vivo Spiking Study in A Cohort of Trauma Patients. *J Clin Med* 2021;10(16).
- [233.] Theusinger OM, Nurnberg J, Asmis LM et al. Rotation thromboelastometry (ROTEM) stability and reproducibility over time. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(3):677-83.
- [234.] Na HS, Shin HJ, Do SH. FIBTEM provides prediction of massive bleeding in total hip replacement arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27(3):340-6.

- [235.] Dotsch TM, Dirkmann D, Bezinover D et al. Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. *Br J Anaesth* 2017;119(3):402-10.
- [236.] Li R, Elmongy H, Sims C, Diamond SL. Ex vivo recapitulation of trauma-induced coagulopathy and preliminary assessment of trauma patient platelet function under flow using microfluidic technology. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;80(3):440-9.
- [237.] Sahli SD, Rossler J, Tscholl DW et al. A. Point-of-Care Diagnostics in Coagulation Management. *Sensors (Basel)* 2020;20(15).
- [238.] Bochsén L, Wiinberg B, Kjelgaard-Hansen M et al. Evaluation of the TEG platelet mapping assay in blood donors. *Thromb J* 2007;5:3.
- [239.] Regling K, Kakulavarapu S, Thomas R et al. Utility of thromboelastography for the diagnosis of von Willebrand disease. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(7):e27714.
- [240.] Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost* 2018;118(3):437-50 doi: 10.1055/s-0038-1627480.
- [241.] Volod O, Bunch CM, Zackariya N et al. Viscoelastic Hemostatic Assays: A Primer on Legacy and New Generation Devices. *J Clin Med* 2022;11(3).
- [242.] Schmidt DE, Chairati R, Bruzelius M et al. Correlation of thromboelastography and thrombin generation assays in warfarin-treated patients. *Thromb Res* 2019;178:34-40.
- [243.] Olde Engberink RH, Kuiper GJ, Wetzels RJ et al. Rapid and correct prediction of thrombocytopenia and hypofibrinogenemia with rotational thromboelastometry in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28(2):210-6.
- [244.] Gorlinger K. [Coagulation management during liver transplantation]. *Hamostaseologie* 2006;26(3 Suppl 1):S64-76.
- [245.] Babik B, Kupcsulik S, Fazakas J. Gestational hemostasis: a natural model for hemostasis resuscitation of major periprocedural blood loss : „Look deep into nature, and then you will understand everything better.” Albert Einstein. *Perioper Med* 2021;10(1):54.
- [246.] Gorlinger 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(6):1179-91.
- [247.] Weber CF, Gorlinger K, Meininger D et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;117(3):531-47.
- [248.] Karkouti K, Callum J, Crowther MA et al. The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: an observational study. *Anesth Analg* 2013;117(1):14-22.
- [249.] Mace H, Lightfoot N, McCluskey S, et al. Validity of Thromboelastometry for Rapid Assessment of Fibrinogen Levels in Heparinized Samples During Cardiac Surgery: A Retrospective, Single-center, Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30(1):90-5.
- [250.] Reinhofer M, Brauer M, Franke U et al. The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19(3):212-9.
- [251.] Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2015;4(6):e002066.
- [252.] Gorlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D et al. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27(4 Suppl):S20-34.
- [253.] Tanaka KA, Bader SO, Gorlinger K. Novel approaches in management of perioperative coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27(1):72-80.
- [254.] Collins PW, Solomon C, Sutor K et al. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2014;113(4):585-95.
- [255.] Mallaiah S, Barclay P, Harrod I et al. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015;70(2):166-75.
- [256.] Collins PW, Lilley G, Bruynseels D et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood* 2014;124(11):1727-36.

- [257.] McNamara H, Kenyon C, Smith R et al. Four years' experience of a ROTEM((R)) -guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2019;74(8):984-91.
- [258.] Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2017;119(3):411-21.
- [259.] Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D et al. Viscoelastometry guided fresh frozen plasma infusion for postpartum haemorrhage: OBS2, an observational study. *Br J Anaesth* 2017;119(3):422-34.
- [260.] Gonzalez E, Moore EE, Moore HB et al. Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Ann Surg* 2016;263:1051-9.
- [261.] Schochl H, Nienaber U, Hofer G et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010;14(2):R55.
- [262.] Petricevic M, Konosic S, Biocina B et al. Bleeding risk assessment in patients undergoing elective cardiac surgery using ROTEM((R)) platelet and Multiplate((R)) impedance aggregometry. *Anaesthesia* 2016;71(6):636-47.
- [263.] Connelly CR, Yonge JD, McCully SP et al. Assessment of three point-of-care platelet function assays in adult trauma patients. *J Surg Res* 2017;212:260-69.
- [264.] Moenen F, Vries MJA, Nelemans PJ et al. Screening for platelet function disorders with Multiplate and platelet function analyzer. *Platelets* 2019;30(1):81-87.
- [265.] Kietai I S, Ahmed A, Afshari A et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol* 2023;40(4):226-304.
- [266.] Isbister JP. Perioperative blood conservation strategies: weighing the medical evidence - II. *Can J Anaesth* 2008;55(4):248-9; author reply 49-50 doi: 10.1007/BF03021511.
- [267.] Farmer SL, Towler SC, Leahy MF et al. Drivers for change: Western Australia Patient Blood Management Program (WA PBMP), World Health Assembly (WHA) and Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013;27(1):43-58.
- [268.] Toth O, Calatzis A, Penz S et al. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 2006;96(6):781-8.
- [269.] Panizza R, Priora R, Liotta AA et al. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:133-48.
- [270.] Peerschke EI, Castellone DD, Stroobants AK et al. Reference range determination for whole-blood platelet aggregation using the Multiplate analyzer. *Am J Clin Pathol* 2014;142(5):647-56.
- [271.] Kjellberg G, Holm M, Lindvall G et al. Platelet function analysed by ROTEM platelet in cardiac surgery after cardiopulmonary bypass and platelet transfusion. *Transfus Med* 2020;30(5):369-76.
- [272.] Nissen PH, Skipper MT, Hvas AM. Whole blood platelet aggregation determined by the ROTEM platelet equipment; reference intervals and stability. *Platelets* 2020;31:215-20.
- [273.] Hartert H. [Blood clotting studies with Thrombus stressography; a new Investigation procedure]. *Klin Wochenschr* 1948;26(37-38):577-83 doi: 10.1007/BF01697545.
- [274.] Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995;81(2):360-5.
- [275.] Wolberg AS. Fibrinogen and fibrin: synthesis, structure, and function in health and disease. *J Thromb Haemost* 2023;21(11):3005-15.
- [276.] Gorlinger K, Bergmann L, Dirkmann D. Coagulation management in patients undergoing mechanical circulatory support. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2012;26(2):179-98.
- [277.] Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008;359:938-49.
- [278.] Babik B. Vérálvadás és antikoagulálás. In: Barankay A, Darva K, eds . Szív és Érbetegségek perioperatív ellátása. Budapest, 2009:252-77.
- [279.] Curry NS, Davenport R. Transfusion strategies for major haemorrhage in trauma. *Br J Haematol* 2019;184(4):508-23.
- [280.] Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care* 2008;12(4):R105.
- [281.] Ang L, Palakodeti V, Khalid A et al. Elevated plasma fibrinogen and diabetes mellitus are associated with lower inhibition of platelet reactivity with clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(13):1052-9.

- [282.] Fenger-Eriksen C, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen concentrate--a potential universal hemostatic agent. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9(10):1325-33.
- [283.] Rahe-Meyer N, Sorensen B. For: Fibrinogen concentrate for management of bleeding. *J Thromb Haemost* 2011;9(1):1-5.
- [284.] Rahe-Meyer N. Fibrinogen concentrate in the treatment of severe bleeding after aortic aneurysm graft surgery. *Thromb Res* 2011;128 Suppl 1:S17-9 d.
- [285.] Velik-Salchner C, Haas T, Innerhofer P et al. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007;5(5):1019-25.
- [286.] Davenport R, Manson J, De'Ath H et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med* 2011;39(12):2652-8.
- [287.] Chambers LA, Chow SJ, Shaffer LE. Frequency and characteristics of coagulopathy in trauma patients treated with a low- or high-plasma-content massive transfusion protocol. *Am J Clin Pathol* 2011;136(3):364-70.
- [288.] Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M et al. Primary fibrinolysis is integral in the pathogenesis of the acute coagulopathy of trauma. *Ann Surg* 2010;252(3):434-42; 43-4.
- [289.] Schochl H, Cotton B, Inaba K et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care* 2011;15(6):R265.
- [290.] Gratz J, Schlimp CJ, Honickel M et al. Sufficient Thrombin Generation Despite 95% Hemodilution: An In Vitro Experimental Study. *J Clin Med* 2020;9(12).
- [291.] Stabler SN, Li SS, Karpov A, Vu EN. Use of fibrinogen concentrate for trauma-related bleeding: A systematic-review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;89(6):1212-24.
- [292.] Jayandharan GR, Srivastava A, Srivastava A. Role of molecular genetics in hemophilia: from diagnosis to therapy. *Semin Thromb Hemost* 2012;38(1):64-78.
- [293.] Varadi K, Negrier C, Berntorp E et al. Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* 2003;1(11):2374-80.
- [294.] Dunbar NM, Chandler WL. Thrombin generation in trauma patients. *Transfusion* 2009;49(12):2652-60.
- [295.] Ponschab M, Voelckel W, Pavelka M et al. Effect of coagulation factor concentrate administration on ROTEM(R) parameters in major trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015;23:84.
- [296.] Pagano D, Milojevic M, Meesters MI et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53(1):79-111.
- [297.] Babik B, Fazakas J, Smudla A et al. Életveszélyes perioperatív vérzések ellátása. MAITT irányelv, 2013.
- [298.] Miesbach W, Schenk J, Alesci S, Lindhoff-Last E. Comparison of the fibrinogen Clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. *Thromb Res* 2010;126(6):e428-33.
- [299.] Grottko O, Mallaiah S, Karkouti K et al. Fibrinogen Supplementation and Its Indications. *Semin Thromb Hemost* 2020;46(1):38-49.
- [300.] Wu F, Kozar RA. Fibrinogen Protects Against Barrier Dysfunction Through Maintaining Cell Surface Syndecan-1 In Vitro. *Shock* 2019;51(6):740-44.
- [301.] Lv K, Yuan Q, Fu P et al. Impact of fibrinogen level on the prognosis of patients with traumatic brain injury: a single-center analysis of 2570 patients. *World J Emerg Surg* 2020;15(1):54.
- [302.] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100.
- [303.] Callum JL, Karkouti K, Lin Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. *Transfus Med Rev* 2009;23(3):177-88.
- [304.] Nascimento B, Levy JH, Tien H et al. Cryoprecipitate transfusion in bleeding patients. *CJEM* 2020;22(S2):S4-S11.
- [305.] Solomon C, Groner A, Ye J et al. Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data. *Thromb Haemost* 2015;113(4):759-71.
- [306.] Costa-Filho R, Hochleitner G, Wendt M et al. Over 50 Years of Fibrinogen Concentrate. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22(2):109-14.
- [307.] Bayer IS. Advances in Fibrin-Based Materials in Wound Repair: A Review. *Molecules* 2022;27(14).
- [308.] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013;17(2):R76.
- [309.] Kalina U, Bickhard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. *Int J Clin Pract* 2008;62(10):1614-22.
- [310.] Vigue B. Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage - from theory to practice. *Crit Care* 2009;13(2):209.

- [311.] Levy JH, Tanaka KA, Dietrich W. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists. *Anesthesiology* 2008;109(5):918-26.
- [312.] Teixeira PG, Inaba K, Shulman I et al. Impact of plasma transfusion in massively transfused trauma patients. *J Trauma* 2009;66(3):693-7.
- [313.] Walsh M, Moore EE, Moore HB et al. Whole Blood, Fixed Ratio, or Goal-Directed Blood Component Therapy for the Initial Resuscitation of Severely Hemorrhaging Trauma Patients: A Narrative Review. *J Clin Med* 2021;10(2).
- [314.] Adam EH, Fischer D. Plasma Transfusion Practice in Adult Surgical Patients: Systematic Review of the Literature. *Transfus Med Hemother* 2020;47(5):347-59.
- [315.] Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Prothrombin Complex Concentrates for Bleeding in the Perioperative Setting. *Anesth Analg* 2016;122(5):1287-300.
- [316.] Lorenz R, Kienast J, Otto U et al. Successful emergency reversal of phenprocoumon anticoagulation with prothrombin complex concentrate: a prospective clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18(6):565-70.
- [317.] Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006;4(5):967-70.
- [318.] Pabinger I, Brenner B, Kalina U et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008;6(4):622-31.
- [319.] Vigue B, Ract C, Tremey B et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 2007;33(4):721-5.
- [320.] Chapman SA, Irwin ED, Beal AL et al. Prothrombin complex concentrate versus standard therapies for INR reversal in trauma patients receiving warfarin. *Ann Pharmacother* 2011;45(7-8):869-75.
- [321.] Hanke AA, Joch C, Gorlinger K. Long-term safety and efficacy of a pasteurized nanofiltrated prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N): a pharmacovigilance study. *Br J Anaesth* 2013;110(5):764-72.
- [322.] Schochl H, Nienaber U, Maegele M et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* 2011;15(2):R83.
- [323.] Fries D, Innerhofer P, Perger P et al. [Coagulation management in trauma-related massive bleeding. - Recommendations of the Task Force for Coagulation (AGPG) of the Austrian Society of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine (OGARI)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010;45(9):552-61.
- [324.] Nederpelt CJ, Naar L, Krijnen P et al. Andexanet Alfa or Prothrombin Complex Concentrate for Factor Xa Inhibitor Reversal in Acute Major Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2021;49(10):e1025-e36.
- [325.] Maegele M, Brockamp T, Nienaber U et al. Predictive Models and Algorithms for the Need of Transfusion Including Massive Transfusion in Severely Injured Patients. *Transfus Med Hemother* 2012;39(2):85-97.
- [326.] Schochl H, Voelckel W, Schlimp CJ. Management of traumatic haemorrhage--the European perspective. *Anaesthesia* 2015;70 Suppl 1:102-7, e35-7.
- [327.] Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25(10):784-9.
- [328.] Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW et al. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care* 2009;13(6):R191.
- [329.] Dentali F, Marchesi C, Giorgi PM et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011;106(3):429-38.
- [330.] Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P et al. Clinical review: Prothrombin complex concentrates--evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care* 2011;15(1):201.
- [331.] O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton MP et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126(1):11-28.
- [332.] Shamsudin S, Yousuf R, Tang YL et al. Evaluation of coagulation factor activity and sterility of thawed fresh frozen plasma during storage up to 5 days at 4 degrees C. *Malays J Pathol* 2020;42(1):59-64.
- [333.] Neisser-Svae A, Trawnicek L, Heger A et al. D. Five-day stability of thawed plasma: solvent/detergent-treated plasma comparable with fresh-frozen plasma and plasma frozen within 24 hours. *Transfusion* 2016;56(2):404-9.
- [334.] von Heymann C, Keller MK, Spies C et al. Activity of clotting factors in fresh-frozen plasma during storage at 4 degrees C over 6 days. *Transfusion* 2009;49(5):913-20.
- [335.] Moore HB, Tessmer MT, Moore EE et al. Forgot calcium? Admission ionized-calcium in two civilian randomized controlled trials of prehospital plasma for traumatic hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;88(5):588-96.
- [336.] Kuta P, Melling N, Zimmermann R et al. Clotting factor activity in fresh frozen plasma after thawing with a new radio wave thawing device. *Transfusion* 2019;59(5):1857-61.

- [337.] Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2019;133(17):1840-53.
- [338.] Bosboom JJ, Klanderman RB, Zijp M et al. Incidence, risk factors, and outcome of transfusion-associated circulatory overload in a mixed intensive care unit population: a nested case-control study. *Transfusion* 2018;58(2):498-506.
- [339.] Tung JP, Chiaretti S, Dean MM et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Potential pathways of development, strategies for prevention and treatment, and future research directions. *Blood Rev* 2022;53:100926.
- [340.] Iyer MH, Kumar JE, Kumar N et al. Transfusion-Related Acute Lung Injury During Liver Transplantation: A Scoping Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022;36(8 Pt A):2606-15 doi: 10.1053/j.jvca.2021.04.033.
- [341.] Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* 2013;382(9896):984-94.
- [342.] Juffermans NP, Aubron C, Duranteau J et al. Transfusion in the mechanically ventilated patient. *Intensive Care Med* 2020;46(12):2450-57 doi: 10.1007/s00134-020-06303-z.
- [343.] Vlaar APJ, Toy P, Fung M et al. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2019;59(7):2465-76.
- [344.] Toy P, Gajic O, Bacchetti P et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012;119(7):1757-67.
- [345.] Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. *Crit Care Med* 2008;36(11):3080-4.
- [346.] Muller MC, van Stein D, Binnekade JM, van Rhenen DJ et al. Low-risk transfusion-related acute lung injury donor strategies and the impact on the onset of transfusion-related acute lung injury: a meta-analysis. *Transfusion* 2015;55(1):164-75.
- [347.] Funk MB, Guenay S, Lohmann A et al. Benefit of transfusion-related acute lung injury risk-minimization measures--German haemovigilance data (2006-2010). *Vox Sang* 2012;102(4):317-23.
- [348.] Youssef LA, Spitalnik SL. Transfusion-related immunomodulation: a reappraisal. *Curr Opin Hematol* 2017;24(6):551-57.
- [349.] De Silvestro G, Bagatella P, Tison T et al. Virus-inactivated plasma - Plasmasafe: a one-year experience. *Blood Transfus* 2007;5(3):134-42.
- [350.] Lawrie AS, Green L, Canciani MT et al. The effect of prion reduction in solvent/detergent-treated plasma on haemostatic variables. *Vox Sang* 2010;99(3):232-8.
- [351.] Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007;63(4):805-13.
- [352.] Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008;248(3):447-58.
- [353.] Cotton BA, Gunter OL, Isbell J et al. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 2008;64(5):1177-82; 82-3.
- [354.] Gunter OL Jr., Au BK, Isbell JM et al. Optimizing outcomes in damage control resuscitation: identifying blood product ratios associated with improved survival. *J Trauma* 2008;65(3):527-34.
- [355.] Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL et al. Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? *J Trauma* 2008;65:261-70; 70-1.
- [356.] Maegele M, Lefering R, Paffrath T et al. Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Vox Sang* 2008;95(2):112-9.
- [357.] Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K et al. Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg* 2008;248:578-84.
- [358.] Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 2009;66(6):1616-24.
- [359.] Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G Jr. et al. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma* 2009;66(2):358-62; 62-4.
- [360.] Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G et al. Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: were we wrong for the last 60 years? *J Trauma* 2008;65(2):272-6.
- [361.] Maegele M, Lefering R, Yucel N et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007;38(3):298-304.

- [362.] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14(2):R52.
- [363.] Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313(5):471-82.
- [364.] Hess JR, Holcomb JB. Resuscitating PROPPRly. *Transfusion* 2015;55(6):1362-4.
- [365.] Fort AC, Dudaryk R. Evolving science of trauma-induced coagulopathy. *Int Anesthesiol Clin* 2021;59(2):25-30.
- [366.] Richards JE, Jackson BP. Whole blood for trauma patients: Outcomes at higher doses. *Transfusion* 2021;61(6):1661-64.
- [367.] Rourke C, Curry N, Khan S et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* 2012;10(7):1342-51.
- [368.] Johansson PI, Stissing T, Bochsén L et al. Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009;17:45.
- [369.] Gonzalez E, Pieracci FM, Moore EE et al. Coagulation abnormalities in the trauma patient: the role of point-of-care thromboelastography. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:723-37.
- [370.] Molnár C, Bereczki D, Fulesdi B. [Management of bleeding in neuroanesthesia and neurointensive care]. *Orv Hetil* 2020;161(37):1574-78.
- [371.] Smudla A, Fulesdi B, Babik B, Gal J, Matusovits A, Fazakas J. [National Blood Donation and Blood Saving Program in Hungary. Further steps are required to improve patient safety]. *Orv Hetil* 2020;161(37):1606-16.
- [372.] Schochl H, Maegele M, Solomon C et al. Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012;20:15.
- [373.] Briggs C, Guthrie D, Hyde K et al. Guidelines for point-of-care testing: haematology. *Br J Haematol* 2008;142(6):904-15.
- [374.] Stensballe J, Henriksen HH, Johansson PI. Early haemorrhage control and management of trauma-induced coagulopathy: the importance of goal-directed therapy. *Curr Opin Crit Care* 2017;23(6):503-10.
- [375.] Fazakas J, Doros A, Smudla A, Toth S, Nemes B, Kobori L. Volumetric hemodynamic changes and postoperative complications in hypothermic liver transplanted patients. *Transplant Proc* 2011;43(4):1275-7.
- [376.] Kao TW, Lee YC, Chang HT. Prothrombin Complex Concentrate for Trauma Induced Coagulopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acute Med* 2021;11:81-89.
- [377.] Wirtz MR, Schalkers DV, Goslings JC et al. The impact of blood product ratio and procoagulant therapy on the development of thromboembolic events in severely injured hemorrhaging trauma patients. *Transfusion* 2020;60(8):1873-82.
- [378.] Koupénova M, Kehrel BE, Corkrey HA et al. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J* 2017;38(11):785-91.
- [379.] Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. *Cell Tissue Res* 2022;387(3):391-98.
- [380.] Pryzdial ELG, Lee FMH, Lin BH et al. Blood coagulation dissected. *Transfus Apher Sci* 2018;57(4):449-57.
- [381.] Sang Y, Roest M, de Laat B et al. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev* 2021;46:100733.
- [382.] Karampini E, Bierings R, Voorberg J. Orchestration of Primary Hemostasis by Platelet and Endothelial Lysosome-Related Organelles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(6):1441-53.
- [383.] Ivanciu L, Krishnaswamy S, Camire RM. New insights into the spatiotemporal localization of prothrombinase in vivo. *Blood* 2014;124(11):1705-14.
- [384.] Ivanciu L, Stalker TJ. Spatiotemporal regulation of coagulation and platelet activation during the hemostatic response in vivo. *J Thromb Haemost* 2015;13(11):1949-59.
- [385.] Thiele T, Alt-Mayer T, Greinacher A et al. Implications of a switch to a 100% apheresis platelet supply for patients and for blood donors: a risk benefit analysis. *Vox Sang* 2016;111(4):350-56.
- [386.] Thiele T, Heddle N, Greinacher A. Donor exposures in recipients of pooled platelet concentrates. *N Engl J Med* 2013;368(5):487-9.
- [387.] Katus MC, Szczepiorkowski ZM, Dumont LJ et al. Safety of platelet transfusion: past, present and future. *Vox Sang* 2014;107(2):103-13.
- [388.] Levy JH, Neal MD, Herman JH. Bacterial contamination of platelets for transfusion: strategies for prevention. *Crit Care* 2018;22(1):271.
- [389.] Godier A, Greinacher A, Faraoni D et al. Use of factor concentrates for the management of perioperative bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16(1):170-74.
- [390.] Lippi G, Favaloro EJ, Buoro S. Platelet Transfusion Thresholds: How Low Can We Go in Respect to Platelet Counting? *Semin Thromb Hemost* 2020;46(3):238-44.

- [391.] van Hout FMA, van der Meer PF, Wiersum-Osselton JC et al. Transfusion reactions after transfusion of platelets stored in PAS-B, PAS-C, or plasma: a nationwide comparison. *Transfusion* 2018;58(4):1021-27.
- [392.] Cohn CS, Stubbs J, Schwartz J et al. A comparison of adverse reaction rates for PAS C versus plasma platelet units. *Transfusion* 2014;54(8):1927-34 doi: 10.1111/trf.12597.
- [393.] MacLennan S, Williamson LM. Risks of fresh frozen plasma and platelets. *J Trauma* 2006;60(6 Suppl):S46-50.
- [394.] Cloutier M, De Korte D. Isbt Transfusion-Transmitted Infectious Diseases Working Party SoB. Residual risks of bacterial contamination for pathogen-reduced platelet components. *Vox Sang* 2022;117(7):879-86.
- [395.] Liu C, Su Y, Guo W et al. The platelet storage lesion, what are we working for? *J Clin Lab Anal* 2024;38(1-2):e24994.
- [396.] Schmidt M, Ramirez-Arcos S, Stiller L et al. Isbt Transfusion-Transmitted Infectious Diseases Working Party SoB. Current status of rapid bacterial detection methods for platelet components: A 20-year review by the ISBT Transfusion-Transmitted Infectious Diseases Working Party Subgroup on Bacteria. *Vox Sang* 2022;117(8):983-88
- [397.] Jacquot C, Delaney M. Efforts Toward Elimination of Infectious Agents in Blood Products. *J Intensive Care Med* 2018;33(10):543-50.
- [398.] Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009;7(2):132-50.
- [399.] Biscoping J. [Therapy with blood components and plasma derivatives: the current cross-sectional guidelines]. *Anaesthetist* 2009;58(11):1083-4.
- [400.] Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015;162(3):205-13 doi: 10.7326/M14-1589.
- [401.] Estcourt LJ, Birchall J, Allard S et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2017;176(3):365-94.
- [402.] Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI et al. 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrands' diseases. *Lancet* 1977;1(8017):869-72.
- [403.] Cattaneo M. The use of desmopressin in open-heart surgery. *Haemophilia* 2008;14 S1:40-7.
- [404.] Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90(7):2515-21.
- [405.] Godier A, Garrigue D, Lasne D et al. Management of antiplatelet therapy for non-elective invasive procedures or bleeding complications: Proposals from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis (GFHT), in collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care (SFAR). *Arch Cardiovasc Dis* 2019;112(3):199-216.
- [406.] D'Alessandro E, Posma JJN, Spronk HMH et al. Tissue factor (:Factor VIIa) in the heart and vasculature: More than an envelope. *Thromb Res* 2018;168:130-37.
- [407.] Giansily-Blaizot M, Schved JF. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Ther Adv Hematol* 2017;8(12):345-52.
- [408.] Chu AJ. Tissue factor, blood coagulation, and beyond: an overview. *Int J Inflamm* 2011;2011:367284.
- [409.] Banner DW, D'Arcy A, Chene C et al. The crystal structure of the complex of blood coagulation factor VIIa with soluble tissue factor. *Nature* 1996;380(6569):41-6.
- [410.] Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003;17 Suppl 1:S1-5.
- [411.] Lisman T, de Groot PG. The role of cell surfaces and cellular receptors in the mode of action of recombinant factor VIIa. *Blood Rev* 2015;29(4):223-9.
- [412.] Lisman T, Adelmeijer J, Cauwenberghs S et al. Recombinant factor VIIa enhances platelet adhesion and activation under flow conditions at normal and reduced platelet count. *J Thromb Haemost* 2005;3(4):742-51.
- [413.] Undas A, Ariens RA. Fibrin clot structure and function: a role in the pathophysiology of arterial and venous thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(12):e88-99.
- [414.] Lisman T, Mosnier LO, Lambert T et al. Inhibition of fibrinolysis by recombinant factor VIIa in plasma from patients with severe hemophilia A. *Blood* 2002;99(1):175-9.
- [415.] Hedner U. Recombinant activated factor VII: 30 years of research and innovation. *Blood Rev* 2015;29 Suppl 1:S4-8.
- [416.] Goodnough LT, Levy JH. The Judicious Use of Recombinant Factor VIIa. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(2):125-32.
- [417.] Kidd B, Sutherland L, Jabaley CS et al. Efficacy, Safety, and Strategies for Recombinant-Activated Factor VII in Cardiac Surgical Bleeding: A Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022;36(4):1157-68.
- [418.] Brown SA, Barnes C, Curtin J et al. How we use recombinant activated Factor VII in patients with haemophilia A or B complicated by inhibitors. Working group of hematology experts from Australia and New Zealand, Melbourne, April 2011. *Intern Med J* 2012;42(11):1243-50.

- [419.] Payen JF, Berthet M, Genty C et al. Reduced mortality by meeting guideline criteria before using recombinant activated factor VII in severe trauma patients with massive bleeding. *Br J Anaesth* 2016;117(4):470-76.
- [420.] Chang JC. Pathogenesis of Two Faces of DVT: New Identity of Venous Thromboembolism as Combined Micro-Macrothrombosis via Unifying Mechanism Based on „Two-Path Unifying Theory” of Hemostasis and „Two-Activation Theory of the Endothelium”. *Life (Basel)* 2022;12(2).
- [421.] 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/novoseven-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/novoseven-epar-medicine-overview_en.pdf).
- [422.] Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(2):153-68.
- [423.] Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24(3):339-52.
- [424.] Lanir N, Aharon A, Brenner B. Haemostatic mechanisms in human placenta. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(2):183-95.
- [425.] Lanir N, Aharon A, Brenner B. Procoagulant and anticoagulant mechanisms in human placenta. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(2):175-84.
- [426.] Krikun G, Lockwood CJ, Paidas MJ. Tissue factor and the endometrium: from physiology to pathology. *Thromb Res* 2009;124(4):393-6.
- [427.] Lockwood CJ, Paidas M, Murk WK et al. Involvement of human decidual cell-expressed tissue factor in uterine hemostasis and abruption. *Thromb Res* 2009;124(5):516-20.
- [428.] Krudysz-Amblo J, Jennings ME 2nd, Mann KG et al. Carbohydrates and activity of natural and recombinant tissue factor. *J Biol Chem* 2010;285(5):3371-82.
- [429.] Paborsky LR, Tate KM, Harris RJ et al. Purification of recombinant human tissue factor. *Biochemistry* 1989;28(20):8072-7.
- [430.] Lavigne-Lissalde G, Aya AG, Mercier FJ et al. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J Thromb Haemost* 2015;13(4):520-9.
- [431.] Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010;363(19):1791-800.
- [432.] Inbal A, Dardik R. Role of coagulation factor XIII (FXIII) in angiogenesis and tissue repair. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35(1-2):162-5.
- [433.] Soendergaard C, Kvist PH, Seidelin JB et al. Tissue-regenerating functions of coagulation factor XIII. *J Thromb Haemost* 2013;11(5):806-16.
- [434.] Blasius FM, Laubach M, Andruszkow H et al. Impact of anticoagulation and antiplatelet drugs on surgery rates and mortality in trauma patients. *Sci Rep* 2021;11(1):15172.
- [435.] Bejjani A, Khairani CD, Assi A et al. When Direct Oral Anticoagulants Should Not Be Standard Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:444-65.
- [436.] Eikelboom JW, Weitz JI. Warfarin faring better: vitamin K antagonists beat rivaroxaban and apixaban in the INVICTUS and PROACT Xa trials. *J Thromb Haemost* 2023;21(11):3067-71.
- [437.] Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: a review. *West J Emerg Med* 2015;16(1):11-7.
- [438.] Omae T, Koh K, Kumemura M et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *J Anesth* 2019;33(4):551-61.
- [439.] Condeni MS, Weant KA, Neyens RR et al. Safety and efficacy of fixed versus variable-dose prothrombin complex concentrate for emergent reversal of vitamin K antagonists: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2023;77:91-105.
- [440.] Zheng W, Dai X, Xu B et al. Discovery and development of Factor Xa inhibitors (2015-2022). *Front Pharmacol* 2023;14:1105880.
- [441.] Rosovsky R, Merli G. Anticoagulation in Pulmonary Embolism: Update in the Age of Direct Oral Anticoagulants. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017;20(3):141-51.
- [442.] Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799-808.
- [443.] Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-15.
- [444.] Chaudhary R, Sharma T, Garg J et al. Direct oral anticoagulants: a review on the current role and scope of reversal agents. *J Thromb Thrombolysis* 2020;49(2):271-86.
- [445.] Hindley B, Lip GYH, McCloskey AP et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2023;19(12):911-23.
- [446.] Kessler A, Kolben Y, Puris G et al. Direct Oral Anticoagulants in Special Patient Populations. *J Clin Med* 2023;13(1).

- [447.] Roberti R, Iannone LF, Palleria C et al. Direct Oral Anticoagulants: From Randomized Clinical Trials to Real-World Clinical Practice. *Front Pharmacol* 2021;12:684638.
- [448.] Milling TJ, Pollack CV. A review of guidelines on anticoagulation reversal across different clinical scenarios - Is there a general consensus? *Am J Emerg Med* 2020;38(9):1890-903.
- [449.] Langer A, Connors JM. Assessing and Reversing the Effect of Direct Oral Anticoagulants on Coagulation. *Anesthesiology* 2020;133(1):223-32.
- [450.] Wang Y, Bajorek B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14(3):175-89.
- [451.] Spahn DR, Beer JH, Borgeat A et al. NOACs in Anesthesiology. *Transfus Med Hemother* 2019;46(4):282-93.
- [452.] Lindhoff-Last E. Direct oral anticoagulants (DOAC) - Management of emergency situations. *Hamostaseologie* 2017;37(4):257-66.
- [453.] Grottko O, Lier H, Hofer S. [Management of hemorrhage in patients treated with direct oral anticoagulants]. *Anaesthesist* 2017;66(9):679-89 doi: 10.1007/s00101-017-0313-5.
- [454.] Kemkes-Matthes B. [Anticoagulation-direct oral anticoagulants]. *Internist (Berl)* 2017;58(6):585-97 .
- [455.] Dobesh PP, Bhatt SH, Trujillo TC, Glaubius K. Antidotes for reversal of direct oral anticoagulants. *Pharmacol Ther* 2019;204:107405.
- [456.] Mujer MTP, Rai MP, Atti V, et al. An Update on the Reversal of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Adv Hematol* 2020;2020:7636104.
- [457.] Farge D, Frere C, Connors JM et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23(7):e334-e47.
- [458.] Guasti L, Squizzato A, Moretto P et al. In vitro effects of Apixaban on 5 different cancer cell lines. *PLoS One* 2017;12(10):e0185035.
- [459.] Ling LR, Lin Z, Paolini R et al. Commonly Prescribed Anticoagulants Exert Anticancer Effects in Oral Squamous Cell Carcinoma Cells In Vitro. *Biology (Basel)* 2022;11(4).
- [460.] Atzemian N, Kareli D, Ragia G et al. Distinct pleiotropic effects of direct oral anticoagulants on cultured endothelial cells: a comprehensive review. *Front Pharmacol* 2023;14:1244098.
- [461.] Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH et al. Executive Summary: Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest* 2022;162(5):1127-39.
- [462.] Connors JM. Testing and monitoring direct oral anticoagulants. *Blood* 2018;132:2009-15.
- [463.] Heubner L, Vicent O, Beyer-Westendorf J et al. Bleeding management in patients with direct oral anticoagulants. *Minerva Anesthesiol* 2023;89(7-8):707-15.
- [464.] Oberladstatter D, Voelckel W, Schlimp C et al. A prospective observational study of the rapid detection of clinically-relevant plasma direct oral anticoagulant levels following acute traumatic injury. *Anaesthesia* 2021;76(3):373-80.
- [465.] Erdoes G, Martinez Lopez De Arroyabe B, Bolliger D et al. International consensus statement on the peri-operative management of direct oral anticoagulants in cardiac surgery. *Anaesthesia* 2018;73(12):1535-45.
- [466.] Groene P, Wagner D, Kammerer T et al. Viscoelastometry for detecting oral anticoagulants. *Thromb J* 2021;19(1):18.
- [467.] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(16):1330-93.
- [468.] Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(24):3042-67.
- [469.] Majeed A, Agren A, Holmstrom M et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017;130(15):1706-12.
- [470.] Schulman S, Gross PL, Ritchie B et al. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost* 2018;118(5):842-51.
- [471.] Piran S, Khatib R, Schulman S et al. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv* 2019;3(2):158-67.
- [472.] Wang X, Mondal S, Wang J et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14(2):147-54.

- [473.] Gomez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, et al. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(24):2987-3001.
- [474.] Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy* 2014;34(10):1077-90.
- [475.] Reilly PA, van Ryn J, Grottke O et al. Idarucizumab, a Specific Reversal Agent for Dabigatran: Mode of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Safety and Efficacy in Phase 1 Subjects. *Am J Med* 2016;129(11S):S64-S72.
- [476.] Athavale A, Jamshidi N, Roberts DM. Incomplete responses to the recommended dose of idarucizumab: a systematic review and pharmacokinetic analysis. *Clin Toxicol* 2020;58(8):789-800.
- [477.] Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017;377(5):431-41.
- [478.] Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013;19(4):446-51.
- [479.] Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI. The real decoy: an antidote for factor Xa-directed anticoagulants. *Circ Res* 2013;113(8):954-7.
- [480.] Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373(25):2413-24.
- [481.] Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380(14):1326-35.
- [482.] Polymeris AA, Karwacki GM, Siepen BM et al. Tranexamic Acid for Intracerebral Hemorrhage in Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (TICH-NOAC): A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Stroke* 2023;54(9):2223-34.
- [483.] Siepen BM, Polymeris AA, Shoamanesh A et al. Andexanet Alfa Vs Non-Specific Treatments for Intracerebral Hemorrhage in Patients Taking Factor Xa Inhibitors - Individual Patient Data Analysis of Annexa-4 and Tich-Noac. *Int J Stroke* 2024:17474930241230209.
- [484.] Rayatdoost F, Braunschweig T, Schochl H et al. Dose-Related Effectiveness of Andexanet Alfa for Reversal of Apixaban Anticoagulation in a Porcine Polytrauma Model. *Thromb Haemost* 2024;124(1):20-31.
- [485.] Sadek E, Curtiss W, Andrews J et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus andexanet alfa for the reversal of traumatic brain injuries. *Emerg Med J* 2024.
- [486.] Koo SJ, Hussain Y, Booth DY et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus andexanet alfa for direct oral anticoagulant reversal. *J Am Pharm Assoc* 2023.
- [487.] Rayatdoost F, Deventer K, Rossaint R et al. Comparative analysis of andexanet alfa and prothrombin complex concentrate in reversing anticoagulation by rivaroxaban ex vivo. *Br J Anaesth* 2024;132(2):251-59.
- [488.] Tanaka KA, Levy JH. Andexanet alfa or prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral factor Xa inhibitors: monitoring of antidote effects. *Br J Anaesth* 2024;132(2):215-17.
- [489.] <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/andexxa-phase-iv-trial-stopped-early-after-achieving-pre-specified-criteria-on-haemostatic-efficacy-versus-usual-care.html>.
- [490.] Graham MM, Sessler DI, Parlow JL et al. Aspirin in Patients With Previous Percutaneous Coronary Intervention Undergoing Noncardiac Surgery. *Ann Intern Med* 2018;168:237-44.
- [491.] Chu EW, Chernoguz A, Divino CM. The evaluation of clopidogrel use in perioperative general surgery patients: a prospective randomized controlled trial. *Am J Surg* 2016;211(6):1019-25.
- [492.] Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA et al. A Meta-analysis of the Impact of Aspirin, Clopidogrel, and Dual Antiplatelet Therapy on Bleeding Complications in Noncardiac Surgery. *Ann Surg* 2018;267(1):1-10.
- [493.] Soo CG, Della Torre PK, Yolland TJ et al. Clopidogrel and hip fractures, is it safe? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:136.
- [494.] Chemtob RA, Moeller-Soerensen H, Holmvang L et al. Outcome After Surgery for Acute Aortic Dissection: Influence of Preoperative Antiplatelet Therapy on Prognosis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31(2):569-74.
- [495.] Larsen JB, Hvas AM. Predictive Value of Whole Blood and Plasma Coagulation Tests for Intra- and Postoperative Bleeding Risk: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost* 2017;43(7):772-805.
- [496.] Li R, Grosser T, Diamond SL. Microfluidic whole blood testing of platelet response to pharmacological agents. *Platelets* 2017;28(5):457-62.
- [497.] Desborough MJ, Oakland KA, Landoni G et al. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2017;15(2):263-72.

- [498.] Altun G, Hemsinli D, Pulathan Z et al. Emergency coronary bypass surgery in patients under the influence of dualantiplatelet therapy: effects of tranexamic acid and desmopressin acetate. *Turk J Med Sci* 2017;47(6).
- [499.] Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Perioperative management of the bleeding patient. *Br J Anaesth* 2016;117(suppl 3):iii18-iii30.
- [500.] Martin AC, Houssany-Pissot S, Zlotnik D et al. [Management of the bleeding risk associated with antiplatelet agents]. *Rev Med Interne* 2017;38(7):467-73.
- [501.] Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20(7):463-5.
- [502.] Dobesh PP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel, a thienopyridine P2Y<sub>12</sub> inhibitor. *Pharmacotherapy* 2009;29(9):1089-102.
- [503.] Godier A, Fontana P, Motte S et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37(4):379-89.
- [504.] Baker P, Platton S, Gibson C et al. Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2020;191(3):347-62.
- [505.] Rengeine TK, Tihanyi E, Dinya E et al. Mapping nursing interventions using the Therapeutic Intervention Scoring System in bloodless liver transplantations. *Intensive Crit Care Nurs* 2020;61:102917.
- [506.] Camp MA. Hemostatic agents: a guide to safe practice for perioperative nurses. *AORN J* 2014;100(2):131-47.
- [507.] Lazure P, Munn J, Labbe S et al. Education needs of nurses in thrombosis and hemostasis: An international, mixed-methods study. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3(1):99-108.
- [508.] Rice TW, Morris S, Tortella BJ et al. Deviations from evidence-based clinical management guidelines increase mortality in critically injured trauma patients\*. *Crit Care Med* 2012;40(3):778-86.
- [509.] Besser MW, Ortmann E, Klein AA. Haemostatic management of cardiac surgical haemorrhage. *Anaesthesia* 2015;70 Suppl 1:87-95, e29-31.
- [510.] Munoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus* 2019;17(2):112-36.
- [511.] Lier H, Vorweg M, Hanke A et al. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. Essener Runde algorithm. *Hamostaseologie* 2013;33(1):51-61.
- [512.] Lier H, Schlembach D, Korte W et al. [The new German guideline on postpartum haemorrhage (PPH): essential aspects for coagulation and circulatory therapy]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2016;51(9):526-35.
- [513.] Maegele M, Nardi G, Schochl H. Hemotherapy algorithm for the management of trauma-induced coagulopathy: the German and European perspective. *Curr Opin Anaesthesiol* 2017;30(2):257-64.
- [514.] Monaco F, Nardelli P, Denaro G et al. First experience with a ROTEM-enhanced transfusion algorithm in patients undergoing aortic arch replacement with frozen elephant trunk technique. A theranostic approach to patient blood management. *J Clin Anesth* 2020;66:109910.
- [515.] Rigal JC, Boissier E, Lakhali K et al. Cost-effectiveness of point-of-care viscoelastic haemostatic assays in the management of bleeding during cardiac surgery (the IMOTEC study). *BMJ Open* 2019;9(11):e029751.
- [516.] Schaden E, Kimberger O, Kraincuk P et al. Perioperative treatment algorithm for bleeding burn patients reduces allogeneic blood product requirements. *Br J Anaesth* 2012;109(3):376-81.
- [517.] Baksaas-Aasen K, Gall L, Eaglestone S et al. iTACTIC - implementing Treatment Algorithms for the Correction of Trauma-Induced Coagulopathy Trials 2017;18(1):486.
- [518.] Scala E, Coutaz C, Gomez F et al. Comparison of ROTEM Sigma to Standard Laboratory Tests and Development of an Algorithm for the Management of Coagulopathic Bleeding in a Tertiary Center. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020;34(3):640-49.
- [519.] Valera MC, Parant O, Vayssiere C et al. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. *Platelets* 2010;21(8):587-95.
- [520.] Cerneca F, Ricci G, Simeone R et al. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73(1):31-6.
- [521.] Dalaker K, Prydz H. The coagulation factor VII in pregnancy. *Br J Haematol* 1984;56(2):233-41.
- [522.] Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119(2):185-8 doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.06.038.
- [523.] Stirling Y, Woolf L, North WR et al. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984;52(2):176-82.

- [524.] Beller FK, Ebert C. The coagulation and fibrinolytic enzyme system in pregnancy and in the puerperium. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1982;13(3):177-97.
- [525.] Faught W, Garner P, Jones G et al. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995;172(1 Pt 1):147-50.
- [526.] van Wersch JW, Ubachs JM. Blood coagulation and fibrinolysis during normal pregnancy. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991;29(1):45-50.
- [527.] Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. Semin Thromb Hemost 2003;29(2):125-30.
- [528.] Hupuczi P, Gal J. [Obstetrical aspects of perioperative medicine]. Orv Hetil 2014;155(29):1147-51.
- [529.] Carlin A, Alfirevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008;22(5):801-23.
- [530.] Vincent JL, Rossaint R, Riou B et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding--a European perspective. Crit Care 2006;10(4):R120.
- [531.] Moor E, Silveira A, van't Hooft F et al. Coagulation factor VII mass and activity in young men with myocardial infarction at a young age. Role of plasma lipoproteins and factor VII genotype. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15(5):655-64.
- [532.] Roberts H. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. Hematology: McGraw-Hill, 2006.

## X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

### 1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Jelen egészségügyi szakmai irányelv fejlesztőcsoport tagjai a felkérést követően, a fejlesztést többszöri konzultáció, közös, illetve egyéni munka során készítették el.

### 2. Irodalomkeresés, szelekció

A szakirodalom kutatás a PubMed felületén történt a MeSH terminológia használatával angol, német és magyar nyelven.

### 3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az eredeti tanulmány nem került kritikus értékelésre, a fejlesztőcsoport elfogadta az irányelvet kiadó nemzetközi szervezet feldolgozásának eredményét és szakértők véleményét.

### 4. Ajánlások kialakításának módszere

Jelen egészségügyi szakmai irányelv fejlesztőcsoport tagjai a felkérést követően, a fejlesztést többszöri konzultáció, közös, illetve egyéni munka során készítették el. Az ajánlásokat a fejlesztőcsoport tagjai megvitatták és informális szavazás útján fogadták el. A fejlesztőcsoport az ajánlások magyarázataként, edukációs céllal és az ajánlások alátámasztásának szándékával széles körű irodalmi hivatkozálistát jelenített meg az egészségügyi szakmai irányelv részeként

### 5. Véleményezés módszere

Az ellátásban érintett Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatai a tervezetet áttekintették, véleményezték. A véleményezést végző tagozatoktól beérkező módosítási javaslatokat a fejlesztőcsoport megvizsgálta és a szakmailag indokolt esetekben az irányelvtervezet konszenzusos alapon történő módosítása mellett döntött. A módosított verzió elfogadását a tagozatok egyetértési nyilatkozatban igazolták.

### 6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került bevonásra.

## XI. MELLÉKLET

### 1. Alkalmazást segítő dokumentumok

#### 1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

#### 1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

#### 1.3. Táblázatok

**1/A táblázat.** A bizonyítékok osztályozásának alkalmazott rendszere az Életveszélyes perioperatív vérzések egészségügyi szakmai irányelvben. [1]

Bizonyítékok szintje		Definíció
A	Erősen megbízható	A bizonyítékok összessége a kérdésre választ adó, jó minőségű tanulmányokból származik, nem valószínű, hogy a jövőben végzett kutatás ezeket megváltoztatja.
B	Közepesen megbízható	A bizonyítékok összessége a kérdésre választ adó, limitált minőségű tanulmányokból származik, az alábbi hibák, hiányosságok lehetnek a forrástanulmányokban: – a vizsgálati minta mérete, a tanulmány lefolytatásának minősége nem megfelelő, – nem eléggé egybehangzók az eredmények, – az eredmények nem teljesen alkalmazhatók a hazai környezetben. A jövőben folyó kutatások eredményei olyan mértékben eltérők lehetnek, hogy megváltoztathatják a konklúziót.
C	Nem, vagy alig megbízható	A bizonyíték elégtelen ahhoz, hogy annak alapján következtetést vonjanak le, mert – vizsgálati minta mérete, a támogató tanulmányok száma alacsony, – alapvető hiba lelhető fel a vizsgálati elrendezésben, módszertanban, – inhomogének a forrástanulmányok, – az eredmények nem általánosíthatók, – nincs információ fontos kimeneti eredményekre vonatkozóan, – csak szakértői véleményeken alapul. További kutatások nagy eséllyel megváltoztathatják a bizonyítékot.

**1/B táblázat.** Az ajánlások rangsorolásának alkalmazott rendszere az Életveszélyes perioperatív vérzések egészségügyi szakmai irányelvben. [1]

Ajánlások erőssége		Definíció
1	Erős ajánlás	Alkalmazása nagy bizonyossággal tényleges előnnyel jár.
2	Közepesen erős ajánlás	Alkalmazása nagy bizonyossággal mérsékelt előnnyel jár. Alkalmazása mérsékelt bizonyossággal tényleges, vagy mérsékelt előnnyel jár.
3	Gyenge ajánlás	Alkalmazása válogatott esetekben, a beteg-, vagy betegpreferencia függő körülmények mérlegelésével ajánlott.
4	Ajánlás az alkalmazás ellen	Alkalmazása nagy-, vagy mérsékelt bizonyossággal nem jár tényleges előnnyel, vagy alkalmazásának hátránya felülmúlja az előnyeit.
5	Állásfoglalás	Alkalmazásának megítéléséhez a jelenleg elérhető bizonyítékok nem elégségesek.

**2. táblázat.** Trauma, perioperatív, peripartum vérzések diagnosztikájára használt, véralvadásra irányuló standard laboratóriumi véralvadási koagulációs tesztek. [24, 42, 45, 85, 209, 210, 211, 224, 225, 226, 227, 355]

Teszt neve	Kivitelezés Vizsgálandó plazmához:	Normál érték	Diagnózis iránya	Pozitív eredmény oka lehet
Prothrombin idő (PT) (Quick idő, rekalcifikációs idő)	– Thromboplastin (fehérje, mely a FVII-t aktiválja és foszfolipid, mely gyorsítja a thrombin generációt) – Ca <sup>2+</sup>	– 12 s, – 100%, – 1 INR: (beteg PT/ref. PT <sup>50</sup> )	– Véralvadási cascade extrinszik és közös útja – Kumarin terápia	– Kumarin terápia, – FII-, FVII-, FX-, V-kofaktor, Fibrinogen hiány, – Vérzés-hígulás-felhasználás
Parciális thromboplastin idő (PTT)	– „Parciális thromboplastin” (csak foszfolipid, mely gyorsítja a thrombin generációt) – Ca <sup>2+</sup>	<60 s	– Véralvadási cascade intrinszik és közös útja – Heparin terápia	– Heparin terápia, – Alvadási faktor hiány, kivéve FVII, – Vérzés-hígulás-felhasználás
Aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT)	– „Parciális thromboplastin” (csak foszfolipid, mely gyorsítja a thrombin generációt) – Ca <sup>2+</sup> – negatív töltésű felületi aktivátor	<30–35s	– Véralvadási cascade intrinszik és közös útja – Heparin terápia	– Heparin terápia, – Alvadási faktor hiány, kivéve FVII, – Vérzés-hígulás-felhasználás
Thrombin idő (TT)	Thrombin (Alacsonyabb koncentrációban adott exogén thrombin hatására létrejött fibrinszálak kialakulása függ a thrombin gátlóktól is (vénás vagy orális DTI) vagy a természetes vagy farmakológiai antikoagulánsoktól.)	17–24 s	Thrombin hatásának vizsgálata	– Heparin terápia – Direkt thrombin gátlók – Hipo-fibrinogénémia – Fibrin-degradációs termékek
Fibrinogen-szint (Clauss)	Nagyobb mennyiségű thrombin (Magas koncentrációban adott exogén thrombin (100 U/ml), a fibrinszálak kialakulása a hígított plazmában a fibrinogen mennyiségétől függ.)	~ 3 g/l	Fibrinogen-szint	– Alacsony fibrinogen szint – Vérzés-hígulás-felhasználás, – Heparin – Fibrin-degradációs termékek
Thrombocyta szám		150–400 000/μl	Thrombocyta szám	Vérzés-hígulás-felhasználás

**3. táblázat.** A POC VE koagulációs vizsgálatokban használt reagensek, azok mechanizmusai, az általuk leképezett élettani és klinikai folyamatok, kóros eredményük okai, és az előbbiekkal kapcsolatos megjegyzések. [24, 31, 42, 45, 85, 182, 183, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 229, 230, 231, 243, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 368, 369]

Teszt	Reagens	Reagens mechanizmus	Léképezett élettani folyamat /gyógyszer hatás	Léképezett klinikai folyamat	Mikor kórjelző?	Megjegyzés
EXTEM EX-test	rTF	Extrinszik aktiváció indítása	Alvadék képződésének és stabilitásának kinetikája	Alvadék képződés potenciálja és dinamikája sérülés esetén	Extrinszik út faktorainak hiánya	PT-vel analóg Nagy dózis heparin mellett is elvégezhető (CPB, ECMO)
	Polybrene	Heparin semlegesít				
Rapid TEG (rTEG)	Kaolin	Extrinszik és intrinszik aktiváció együttes indítása				
	rTF					

Teszt	Reagens	Reagens mechanizmus	Leképezett élettani folyamat /gyógyszer hatás	Leképezett klinikai folyamat	Mikor kórjelző?	Megjegyzés
INTEM IN-test	Foszfolipid	Katalizátor felszín a thrombin generációhoz	Intrinszik (kontakt) aktiváció indukálta alvadék képződésének és stabilitásának kinetikája	Alvadék képződés potenciálja és dinamikája idegen felszín és vér találkozása esetén (pl. billentyű beültetés, CPB, ECMO)	Intrinszik út faktorainak hiánya semlegesítése (heparin terápia)	aPTT-vel analóg
	Ellagsav	Fémionokkal kapcsolódva aktiválja a FXII-t (intrinszik utat)				
Kaolinos TEG (kTEG)	Kaolin	A negatív töltésű felület képzésével aktiválja a FXII-t				
HEPTEM HI-test	Foszfolipid	Katalizátor felszín a thrombin generációhoz	Heparin hatás	Intrinszik út faktorainak hiánya vagy gátlása	Heparin jelenléte	INTEM-el összehasonlítva heparin hatást jelez
	Ellagsav	Fémionokkal kapcsolódva aktiválja a FXII-t (intrinszik utat)				
	Heparinase	UFH neutralizálása				
HTEG	Kaolin	Negatív töltésű felület				kTEG-el összehasonlítva heparin hatást jelez
	Liofilizált heparinase	UFH neutralizálás				
FIBTEM FIB-test	rTF	Extrinszik aktiváció indítása	Fibrinogen hozzájárulása az alvadékhoz, funkcionális fibrinogen	A szekunder véralvadásra korlátozott alvadék-képződés potenciálja és dinamikája sérülés esetén	Extrinszik út faktorainak hiánya (CT) és fibrinogen hiány (MCF) esetén	EXTEM/EX-test-tel a fibrinogen hozzájárulása az alvadékhoz felmérhető Heparin mellett is elvégezhető (CPB, ECMO) kTEG-gel a fibrinogen hozzájárulása felmérhető
	Polybrene	Heparint semlegesít				
	Cytochalasin D + GPIIb-IIIa blokkoló FIB-tesztnél	Thrombocyta gátlás				
ffTEG	rTF	Extrinszik aktiváció indítása				
	Abciximab	Thrombocyta GPIIb-IIIa receptor blokk				
APTEM AP-test	rTF	Extrinszik út indítása	Fibrinolízis	Fibrinolízis esetleges jelenléte	Fokozott fibrinolízis	EXTEM/EX-test-tel a fokozott lízis felismerhető
	Polybrene	Heparint semlegesít				
	Aprotinin	Fibrinolízis gátlása				
TPA-test	rTF	Extrinszik út indítása	Antifibrinolitikus hatás vagy túlsúly kimutatása	Exogén (TXA) vagy endogén (magas PAI-1 szint) fibrinolízis gátlás	Endogén vagy iatrogén kórosan magas fibrinolízis	Fibrinolízis elmaradása TXA hatást, vagy csökkent fibrinolízist jelez
	Polybrene	Heparint semlegesít				
	rtPA	Fibrinolízis indítása				
RVV-test	Russel vipera mérge	Koaguláció indítása FX aktiválással	Alvadási folyamat indítása a FXa-nál	Direkt orális antikoagulánsok hatásai	FXa-, és thrombin antagonisták hatása	
ECA-test	Ecarin	Koaguláció indítása thrombin aktiválással	Alvadási folyamat fő fázis indítása thrombin aktiválásával	Thrombin antagonisták hatása	Thrombin antagonisták hatása esetén	
	Polybrene	Heparint semlegesít				

EXTEM: Extrinszik véralvadási utat vizsgáló ROTEM mérés, EX-test: Extrinszik véralvadási utat vizsgáló ClotPro mérés, FIBTEM: fibrinogen hozzájárulását vizsgáló ROTEM mérés, APTEM: fibrinolízist vizsgáló ROTEM mérés, AP-test: fibrinolízist vizsgáló ClotPro mérés, rTEG: Rapid TEG, INTEM: Intrinszik véralvadási utat vizsgáló ROTEM mérés, IN-test: Intrinszik véralvadási utat vizsgáló ClotPro mérés, kTEG: kaolinos TEG, HTEG: heparinizált TEG, TPA-test: szöveti plazminogén aktivátor ClotPro mérés, RVV: Russel vipera mérgevel aktivált ClotPro mérés, ECA-teszt: arab efa vipera mérgevel aktivált ClotPro mérés, rTF: rekombináns szöveti faktor, GPIIb-IIIa: glikoprotein IIb-IIIa, rtPA: rekombináns szöveti plazminogén aktivátor, FXII: XII-s faktor, UFH: nem frakcionált heparin, FX: X-s faktor, CPB: kardiopulmonális bypass, ECMO: extrakorporális membrán oxigenizáció, TXA: tranexamsav, PAI-1: plazminogén aktivátor -1, CT: viszkoelasztikus teszt alvadási idő, MCF: viszkoelasztikus teszt során a görbe maximális kitérése, maximális alvadék erősség, PT: prothrombin idő, aPTT: aktivált parciális thromboplastin idő.

**4. táblázat.** A POC VE koagulációs vizsgálatok paramétereinek standard jelölése, normál értékei és jelentése a felnőtt populációra jellemző referencia értékekkel, a mérés technikai, élettani, klinikai jelentéssel. [24, 28, 42, 45, 85, 182, 183, 209, 212, 215, 229, 230, 238, 243, 252, 253, 255, 261]

Szakaszok jelölése	TEG®	R (Reaction time)	K	α-szög	A5, A10	MA (Maximum amplitude)	LY30, LY60 (Clot lysis 30 és 60 percnél)		
	ROTEM ClotPro	CT (Clotting time)	CFT (Clot formation time)	α-szög	A5, A10	MCF (Maximum clot firmness)	CLI30, CLI60 (Lysis 30 és 60 percnél) ML (Max. lysis)	LOT LT	
Szakaszok normál értékei	TEG kaolinosa	6–8 perc	4–6 perc	50–60°		50–60 mm	<7,5% (LY30)		
	rTEG	86–118 s	1–2 perc	64–80°		52–71 mm	<7,5% (LY30)		
	EXTEM EX-test	38–79 s 32–57 s	34–159 s 40–85 s	63–83°	43–65 mm (A10)	50–72 mm 57–68 mm	94–100% (CLI30) <15% (ML)	LOT: A clot kialakulásától MCF 15%-s csökkenéséig LT: A clot kialakulásától MCF 90/50%-s csökkenéséig (ROTEM / ClotPro)	
	INTEM IN-test	100–240 s 127–187 s	30–110 s 45–85 s	70–83°	44–66 mm (A10)	50–72 mm 55–67 mm	94–100% (CLI30) <15% (ML)		
	FIBTEM FIB-test	~ EXTEM, 51–75 s	~ EXTEM	~ EXTEM -	7–23 mm (A10)	9–25 mm 9–22 mm	-		
	APTEM AP-test	~ EXTEM, EX-test	~ EXTEM EX-test	~ EXTEM ~ EX-test	43–65 mm (A10)	Fibrinolízis esetén az EXTEM (normális) értékhez közelít			
Szakaszok jelentése	Mérés-technikai jelentés	A kitérés kezdetéig (2 mm) eltelt idő	2–20 mm kitérés közötti idő	CFT/K görbe tangense (vízszintessel bezárt szöge)	A kitérés amplitúdója 5 és 10 perc elteltével	A kitérés maximális amplitúdója	A kitérés amplitúdója az MA/MCF arányában 30/60 perc múlva		
	Élettani jelentés	Alvadási faktorok aktiválódása thrombin formáció	Alvadási faktorok amplifikációja, a fibrin polimerizáció dinamikája, a fibrinháló stabilizációja. Thrombocytá és thromboplastin függő		Alvadék kezdeti stabilizációja	További stabilizáció, fibrinogén és thrombocytá függő	Fibrinolysis dinamikája		
	Klinikai jelentés	Alvadási folyamat kezdete, a clot kialakulásának kezdete	Alvadék kialakulása és stabilizációja		Az alvadék viskoelasztikus erőssége („alvadék minőség”)		Alvadék oldódása		
		Alvadékképződés szakasza			Stabil alvadék kialakulása		Esetleges, korai oldódás ideje		

Az egyes populációkra (pl. felnőtt, gyerek) 95%-ban érvényesnek tartott értékek csak orientációra alkalmasak, nem terápiás célok kitzűzésére. Értéküket mindig össze kell vetni a klinikai paraméterek alakulásával és trendbe kell foglalni a monitorozás alapelvei szerint. TEG®: thromboelastogram, ROTEM®: rotációs thromboelastogram, ClotPro®: rotációs thromboelastográfia egyik típusa, rTEG: rapid TEG, EXTEM: Extrinszik véralvadási utat vizsgáló ROTEM mérés, EX-test: Extrinszik véralvadási utat vizsgáló ClotPro mérés, FIBTEM: fibrinogen hozzájárulását vizsgáló ROTEM mérés, APTEM: fibrinolízist vizsgáló ROTEM mérés, AP-test: fibrinolízist vizsgáló ClotPro mérés, R: reakció idő, CT: alvadási idő, CFT: alvadék kialakulásának ideje, A5: a görbe kitérésének amplitúdója az alvadék kialakulásától (a görbe 2 mm-s kitérésétől) 5 perc múlva, A10: a görbe kitérésének amplitúdója az alvadék kialakulásától (a görbe 2 mm-s kitérésétől) 10 perc múlva, MA: a görbe maximális kitérése, MCF: a görbe maximális kitérése, maximális alvadék erősség, LY30 A kitérés amplitúdója az MA/MCF arányában 30/60 perc múlva az MCF görbe kitérésének amplitúdója az alvadék kialakulásától (a görbe 2 mm-s kitérésétől) 10 perc múlva, LY60 a fibrinolízis %-s mértéke 60 perccel a CT után, CLI30 a fibrinolízis mértéke 30 perccel a CT után az MCF %-ban kifejezve, CLI60: a fibrinolízis mértéke 60 perccel a CT után az MCF %-ban kifejezve, LOT: A clot kialakulásától MCF 15%-s csökkenéséig eltelt idő percben kifejezve, LT: A clot kialakulásától MCF 90%-s (ROTEM) vagy 50%-s (ClotPro) csökkenéséig eltelt idő percben kifejezve.

**5. táblázat.** Magyarországon elérhető, masszív transfúzió kapcsán alkalmazható faktor tartalmú készítmények összetétele, felhasználhatósága (FI: fibrinogen; FII: II-s faktor; FVII: VII-s faktor; FIX: IX-s faktor; FX: X-s faktor; FXIII: XIII-s kofaktor; NE: nemzetközi egység) [84, 299, 305, 306, 311, 313, 314, 315]

Kiszerelesenként tartalmaz	Beriplex 500 NE	Octaplex 500 NE	Prothromplex Total 600 NE	Antithrombin III Takeda 500 NE	Atenatív 500NE	Kybernin 500 NE	Haemocompletan P 1g	Fybriga 1g	Fibrogammin 250 NE
<b>FI (fibrinogen)</b>	–	–	–	–	–	–	1g	1g	–
<b>FII</b>	400 – 960 NE	280 – 760 NE	450 – 850 NE	–	–	–	–	–	–
<b>FVII</b>	200 – 500 NE	180 – 480 NE	500 NE	–	–	–	–	–	–
<b>FIX</b>	400 – 620 NE	500 NE	600 NE	–	–	–	–	–	–
<b>FX</b>	440 – 1200 NE	360 – 600 NE	600 NE	–	–	–	–	–	–
<b>FXIII</b>	–	–	–	–	–	–	–	–	250 NE
<b>Protein C</b>	300 – 900 NE	260 – 620NE	400 NE	–	–	–	–	–	–
<b>Protein S</b>	240 – 760 NE	240 – 640 NE	–	–	–	–	–	–	–
<b>Heparin</b>	van	100 – 250 NE	120 – 300 NE	–	–	–	–	–	–
<b>ATIII</b>	van	nincs	15 – 30 NE	500 NE	500 NE	500 NE	–	–	–
<b>Lejárati</b>	3 év	3 év	3 év	3 év	3 év	3 év	5 év	2,5 év	3 év
<b>Tárolás – felbontás előtt</b>	max. 25 °C	max. 25 °C	2–8°C (lejárati időn belül 6 hónapig 25 °C fok alatt is tárolható, de ezt követően visszahűteni tilos)	2–8 °C	2–8 °C (lejárati időn belül 1 hónapig 25 °C fok alatt is tárolható, de ezt követően visszahűteni tilos)	max. 25 °C	2–8 °C	max. 25 °C	2–8 °C (lejárati időn belül 24 °C fok alatt is tárolható, de utána visszahűteni tilos)
<b>Stabil feloldva</b>	24 óra max. 25 °C-on	8 óra max. 25 °C-on	3 óra 20–25 °C-on (hűtőszekrényben nem tárolható feloldást követően)	azonnal felhasználható	12 óra 2–8 °C-on	8 óra max. 25 °C-on	8 óra max. 25 °C-on (hűtőszekrényben nem tárolható feloldást követően)	24 óra max. 25 °C-on (hűtőszekrényben nem tárolható feloldást követően)	4 óra max. 25 °C-on (hűtőszekrényben nem tárolható feloldást követően)
<b>Megjegyzés</b>	1000 NE-es kiszereelés is elérhető	1000 NE-es kiszereelés is elérhető	–	1000 NE-es kiszereelés is elérhető	1000 NE-es kiszereelés is elérhető	–	2 g-os kiszereelés is elérhető	–	–

**6. táblázat.** A DOAC farmakokinetikai és farmakodinamikai tulajdonságai, melyeknek a periprocedurális ellátás során jelentősége lehet. [440, 441, 444, 447, 449, 451, 455]

	<b>Dabigatran</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>	<b>Rivaroxaban</b>
Prodrug	Igen	Nem	Nem	Nem
Étrendi hatás	Nincs			Igen, étellel együtt bevéve 40%-al jobb felszívódás
Biológiai hozzáférhetőség (%)	3–7	~50	62	66–70, (100 étellel együtt bevéve)
Tmax (h)	0,5–2	~3	1–2	2–4
T½ (h)	12–14	12	10–14	5–9 (fiatal beteg), 11–13 (idős beteg)
Tartós szedés naponta	kétszer	kétszer	egyszer	egyszer
Völgy plazmaszint a bevétel után (h)	12	12	24	24
Hatástartam (h)	24–36	24	24	24
VD (l)	50–70	20–25	107	50
Plazmafehérje-kötés (%)	35	87	55	>90
Metabolizmus	Nem, 20% glükuronsavval kötődik	75%, Cytochrome P450 (CYP3A4 enzim)	50%, Cytochrome P450 (CYP3A4 enzim)	65%, Cytochrome P450 (CYP3A4 enzim)
Elimináció	80% renális, 20% hepatikus	25% renális, 75% hepatikus	50% renális, 50% hepatikus	33% renális, 66% hepatikus
Interakció	P-gp	P-gp, CYP3A4 enzim	P-gp, CYP3A4 enzim	P-gp, CYP3A4 enzim

DOAC: direkt orális antik oaguláns, Tmax: a bevételtől a maximális hatásig eltelt idő, VD: megoszlási térfogat, P-gp: permeabilitási glycoprotein.

**7. táblázat.** Az utolsó DOAC-bevétel után szükséges várakozási idő műtéti beavatkozások előtt különféle DOAC-szedés mellett a vesefunkció függvényében. DOAC: direkt orális antikoaguláns, CrCl: kreatinin clearance. [440, 462, 265, 451, 467]

<b>DOAC</b>	<b>Beteg CrCl (ml/min)</b>	<b>Várakozási idő alacsony vérzési rizikójú műtét előtt (h)</b>	<b>Várakozási idő magas vérzési rizikójú műtét előtt (h)</b>
Dabigatran (a dózis kor-, és vesefunkció-függő)	≥80	≥24	≥48
	50–79	≥36	≥72
	30–49	≥48	≥96
	15–29	Nem indikált	
	<15	Hivatalosan kontraindikált	
Apixaban (2x2,5 mg vagy 2x5 mg)	≥80	≥24	≥48
	50–79	≥24	≥48
	30–49	≥24	≥48
	15–29	≥36	≥48
	<15	Hivatalosan kontraindikált	

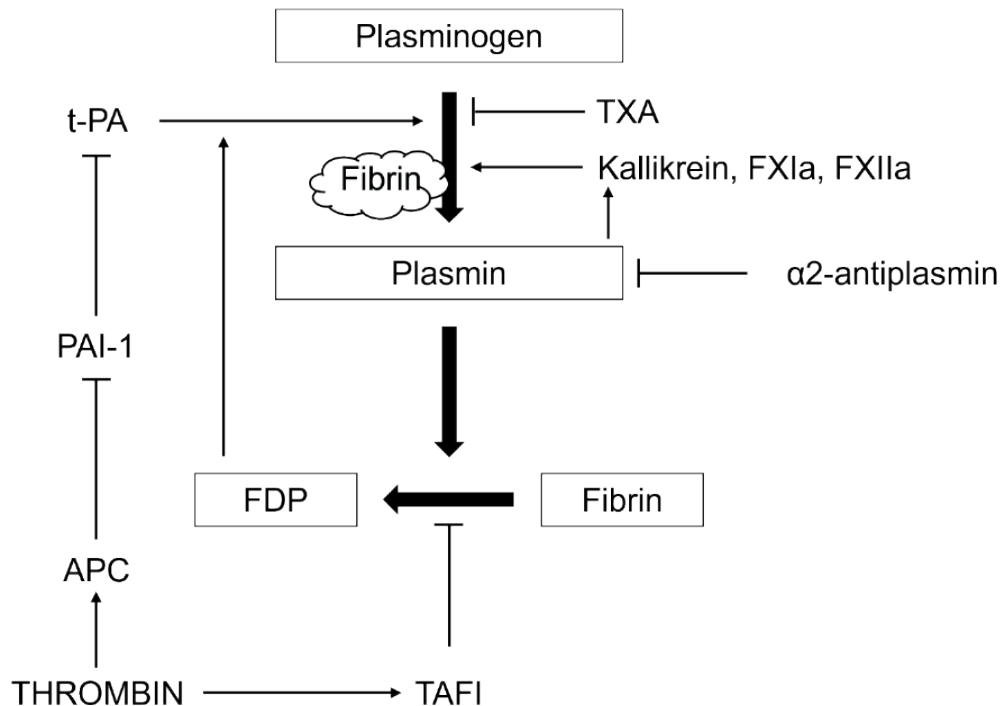
DOAC	Beteg CrCl (ml/min)	Várakozási idő alacsony vérzési rizikójú műtét előtt (h)	Várakozási idő magas vérzési rizikójú műtét előtt (h)
Edoxaban (a dózis kor-, testsúly- és vesefunkció-függő)	≥80	≥24	≥48
	50–79	≥24	≥48
	30–49	≥24	≥48
	15–29	≥36	≥48
	<15	Hivatalosan kontraindikált	
Rivaroxaban (1x15 mg vagy 1x20 mg)	≥80	≥24	≥48
	50–79	≥24	≥48
	30–49	≥24	≥48
	15–29	≥36	≥48
	<15	Hivatalosan kontraindikált	

**8. táblázat.** Gyakoribb elektív műtétek, műtéttípusok vérzési kockázata. [157] ERCP: endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia, EUH: endoszkópos ultrahang, PEG: perkután endoszkópos gasztrosztómia.

Magas kockázat	Közepes kockázat	Alacsony kockázat
Központi idegrendszeri műtétek	A legtöbb általános sebészeti műtét	Transurethralis sebészet
Kolonoszkópia polip reszekcióval, ERCP papillotómiával, EUH vezérelt mintavétel vagy más intervenció, PEG behelyezés, varix ligáció, tágítás		Nyelőcső-, gyomor-, nyombél és vastagbél endoszkópos vizsgálatok biopsziával, pancreatobiliaris stentelés
Kiterjesztett, testüreget érintő tumorsebészet		Bőrbiopszia
Szívsebészeti beavatkozások	Parenchymás szervek biopsziája	Periodontiális sebészet
Nagyobb pajzsmirigyműtétek	Bronchoszkópia biopsziával	Fogászati beavatkozások
Máj és hasnyálmirigy reszekció	Több fog kivétele, műtéti fogkivétel	
Intraocularis műtétek	Szájsebészeti beavatkozások	Nem nagy ízületi ortopédiai műtétek
	Nagy ízületet érintő ortopédiai műtétek	

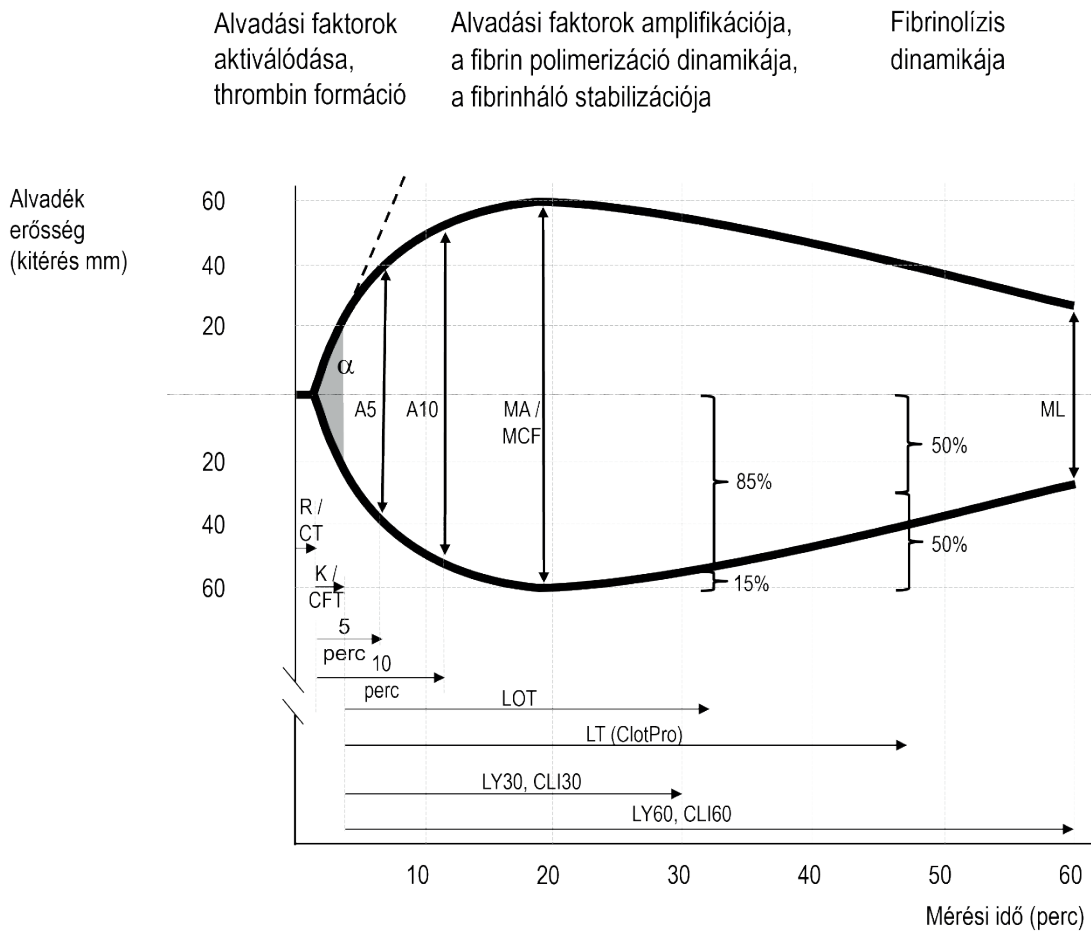
#### 1.4. Algoritmusok, ábrák

1. ábra. A fibrinolízis folyamata. [39, 40, 162, 163, 164, 165, 166, 167]



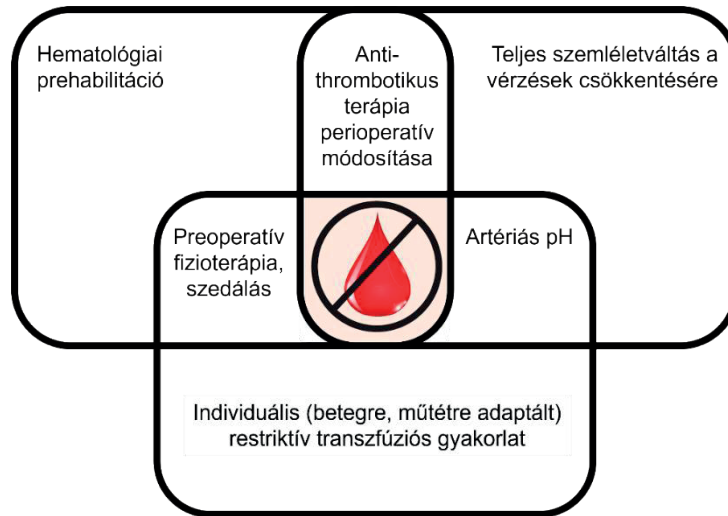
A fibrinolízis lényege a plasminogen plasmin átalakulás a fibrin felületén, mely a fibrin degradációjához vezet. A folyamatot a t-PA serkenti, járulékos aktivátor véralvadás intrinszik aktiváció során szerepet játszó FXIIa, a FXIa, és a kallikrein. A lízis természetes gátlója a PAI-1, mely a t-PA-t semlegesíti, az  $\alpha_2$ -antiplasmin, mely a plasminot köti meg, és a TAFI, mely levágja a fibrinről a C-terminális lysin oldalláncot és a plasminogen nem tud a fibrinhez kapcsolódni. A farmakológiai gátló TXA a lysin kompetitív gátlója, a plasminogen így sem tud a fibrinhez kapcsolódni. A thrombin központi modulátor szerepének megfelelően a fibrinolízist a TAFI révén gátolja keletkezésének környezetében, hiszen ott a véralvadás fontos, indirekt hatásként viszont, a keringés más részein, ahol ép az endothel, a thrombomodulin APC segítségével a PAI-1 gátlásán és így t-PA serkentésén keresztül lízist fokoz, hiszen ott a keringés fenntartása a fontos. A fibrin-degradációs termékek fokozzák a t-PA hatását. Két pozitív feedback kör is gyorsítja a fibrinolízist: a plasmin növeli a kallikrein szintézisét, az FDP-k fokozzák a t-PA hatását. t-PA: szöveti plasminogen aktivátor, PAI-1: plasminogen aktivátor inhibitor-1, APC: aktivált protein C, FDP: fibrin degradációs termékek, TAFI: thrombin-aktiválta-fibrinolízis inhibitor, TXA: tranexámsav, FXIa: aktivált XI-s faktor, FXIIa: aktivált XII-s faktor.

**2. ábra.** Viszkoelasztogram különböző idő-, és távolság paramétereit. [24, 31, 42, 45, 85, 182, 183, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 229, 230, 231, 243, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 368, 369].



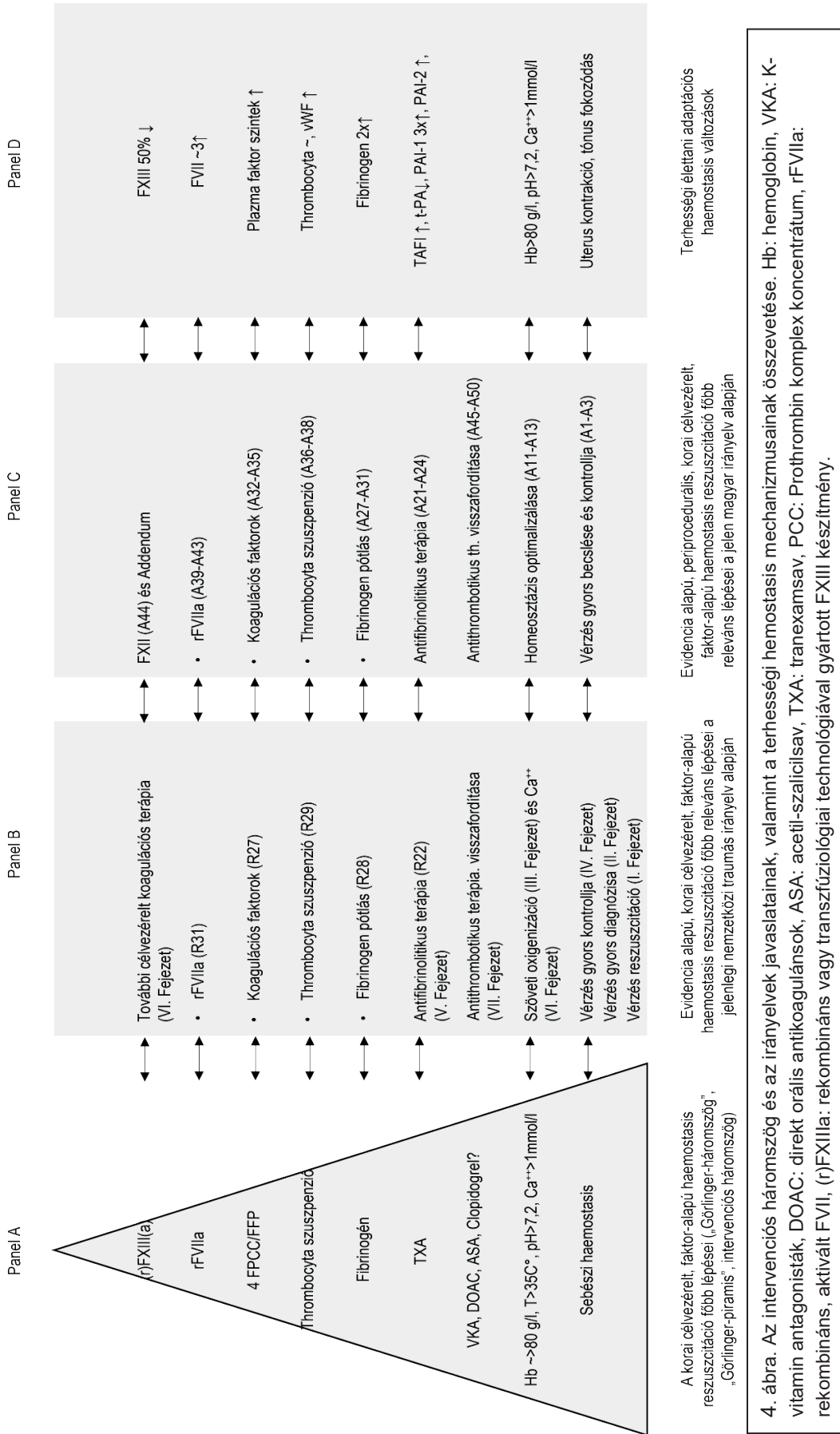
A POC VE tesztek időparamétereiket, és az ezeknél a pontoknál aktuális kitérésnek megfelelő távolság paramétereiket jelenítenek meg. A leképezés információt ad a koaguláció indulásáról, a thrombin generációról, az alvadék stabilizációjáról és a fibrinolitikus aktivitásról, melyek a különböző kórállapotokban, illetve farmakológiai modellezés folyamán módosulnak. A sémás ábrán a thrombin generáció és a fibrin erőssége normál állapotot tükröz, a fibrinolízis fokozott paramétereinek részleges bemutatása érdekében. R: reakcióidő, CT: alvadási idő, CFT: alvadék kialakulásának ideje, A 5: a görbe kitérésének amplitúdója az alvadék kialakulásától (a görbe 2 mm-s kitérésétől) 5 perc múlva, A10: a görbe kitérésének amplitúdója az alvadék kialakulásától (a görbe 2 mm-s kitérésétől) 10 perc múlva, MA: a görbe maximális kitérése, MCF: a görbe maximális kitérése, maximális alvadék erősség, LY30 a fibrinolízis %-s mértéke 30 perccel a CT után, LY60 a fibrinolízis %-s mértéke 60 perccel a CT után, CLI30: a fibrinolízis mértéke 30 perccel a CT után az MCF %-ban kifejezve, CLI60: a fibrinolízis mértéke 60 perccel a CT után az MCF %-ban kifejezve, LOT: A clot kialakulásától MCF 15%-s csökkenéséig eltelt idő percben kifejezve, LT: A clot kialakulásától MCF 90%-s (ROTEM<sup>®</sup>) vagy 50%-s (ClotPro<sup>®</sup>) csökkenéséig eltelt idő percben kifejezve.

**3. ábra.** A Patient Blood Management klasszikus három pilléren nyugvó, betegcentrikus koncepció a transfúzió csökkentésére. [7, 26, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 157, 157, 158, 159]

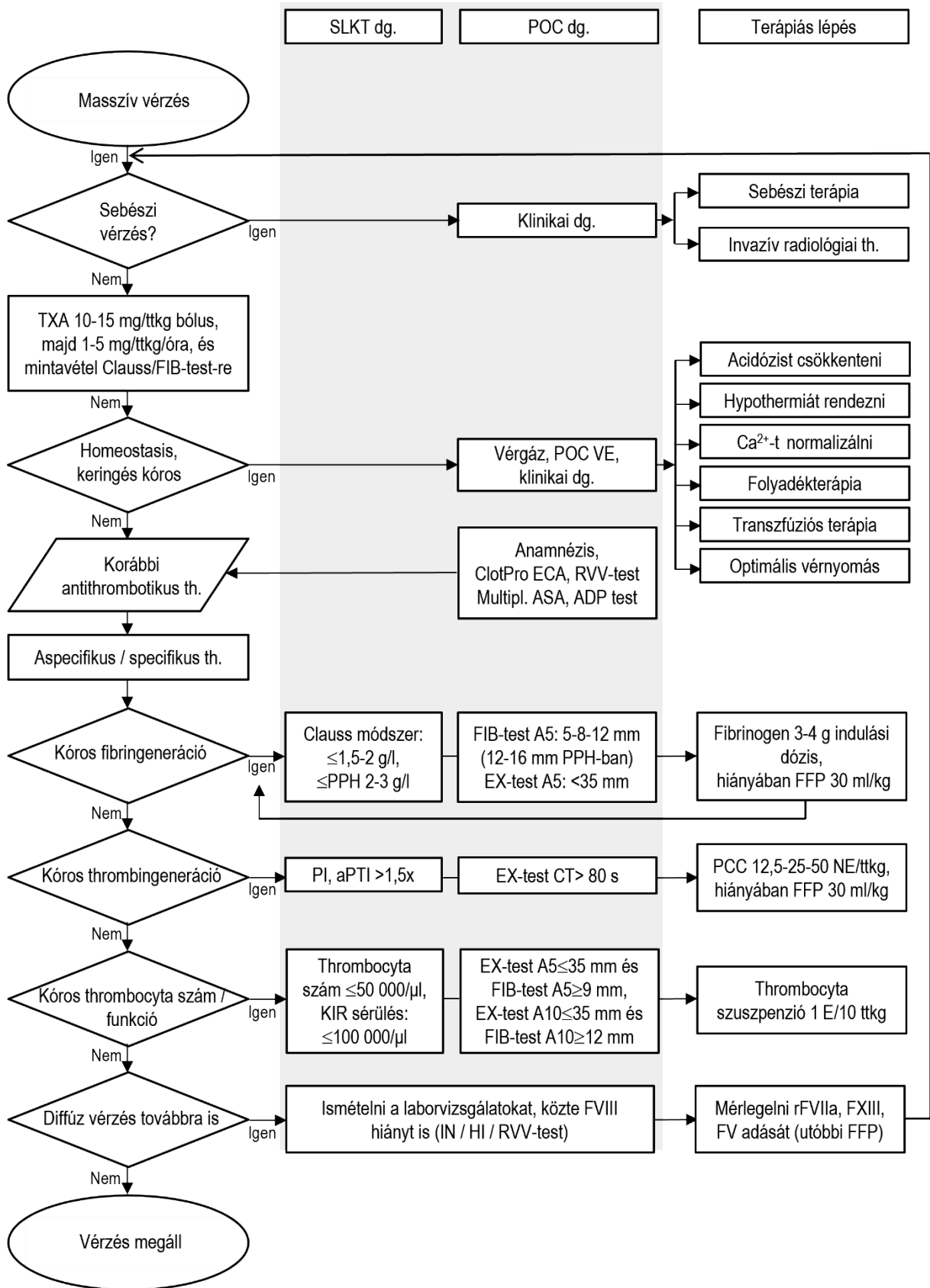


Az első pillér a beteg saját vörösvérsejt-mennyiségének optimalizálása elektív műtét előtt (hematológiai prehabilitáció). A második pillér a diagnosztikus, intervenciós, sebészi, aneszteziológiai vérzések csökkentése. A harmadik pillér a keringés, légzés, szedálás és egyéb vitális funkciók optimalizálása a beteg anémia-toleranciájának növelése céljából, másképpen; individuális (betegre, műtétre adaptált) restriktív transfúziós gyakorlat. Jól látható, ha a három pillért Venn diagramként ábrázoljuk, akkor az antithrombotikus terápia perioperatív monitorozása (POC tesztekkel), és módosítása fontos elemmé válik a vérzések és az allogén transfúzió csökkentésében.

4. ábra. Intervenciós háromszög. [28, 244, 252, 297]



5. ábra. Az életveszélyes perioperatív vérzések ellátásának folyamatábrája. [28, 45, 85, 244, 252, 297]



A bal oldali oszlop tartalmazza a klinikai helyzetből következő alapvető betegellátó lépéseket. A középső, szürke háttérű oszlopok jelzik a végrehajtandó diagnosztikus és monitorizálási elemeket, bal oldalán a standard laboratóriumi koagulációs tesztekkel, jobb oldalán a betegágy melletti vizsgálatokkal. A jobb oldali, fehér alapokon látható oszlop a diagnosztikus eljárások eredményeiből következő terápiás lépéseket mutatja, melyek lehetővé teszik a baloldali, fő folyamatsoron történő továbblépést. SLKT dg.: standard laboratóriumi koagulációs tesztek által végzett diagnosztika, POC dg.: Point-of-care tesztek által végzett diagnosztika, betegágy mellett elvégzett tesztek, TXA: tranexámsav, PI: prothrombin idő, aPTI: aktivált parciális thromboplastin idő, ClotPro ECA-teszt: Ecarinnal végzett viszkoelasztikus POV véralvadási idő, ClotPro RVV-teszt: Russel vípera mérgével, mint reagenssel végzett viszkoelasztikus POV véralvadási idő, Multipl. ASA teszt: POC impedancia aggregometriás thrombocytá funkció teszt aszpirin reagens használatával, Multipl. ADP teszt: POC impedancia aggregometriás thrombocytá funkció teszt ADP reagens használatával, FIB-test: thrombocytá funkciógátló reagens tartalmazó POC viszkoelasztikus koagulációs teszt, EX-test: extrinszik véralvadást indító küvetával végzett POC viszkoelasztikus koagulációs teszt, PPH: peripartum coagulopathia, A5: POC viszkoelasztikus koagulációs teszt során a vizsgálat megkezdése után 5 perccel mutatkozó alvadék amplitúdó, A10: POC viszkoelasztikus koagulációs teszt során a vizsgálat megkezdése után 10 perccel mutatkozó alvadék amplitúdó, FFP: friss fagyasztott plazma, rFVIIa: rekombináns, aktivált VII-s alvadási faktor. A folyamatábra grafikus alakzatainak jelentése: ellipszis: a folyamat lépéseinek indulása és befejezése, csúcsára állított rombusz: feltétel, mely olyan állítást tartamaz, mely a folyamat szempontjából vagy igaz, vagy nem, és ennek megfelelően mindig választás elé állítja a folyamatot irányítót, alapjain álló rombusz: bemeneti adat, mely a folyamatot egy adott ponton befolyásolja.

#### **1.5. Egyéb dokumentumok**

Nem készültek.

---