

# A perioperatív vérgazdálkodási program alapelvei

Oláh Zsolt dr.<sup>1</sup> ■ Fülesdi Béla dr.<sup>1</sup> ■ Gál János dr.<sup>2</sup>  
Matusovits Andrea dr.<sup>3</sup> ■ Babik Barna dr.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Debrecen

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Budapest

<sup>3</sup>Országos Véréllátó Szolgálat, Budapest

<sup>4</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged

A perioperatív Patient Blood Management hazai adaptációja, a Nemzeti Véradó és Vérmentő Program átfogó, komplex megközelítést alkalmazó, multidiszciplináris konszenzuson alapuló és egyénre szabott klinikai gyakorlat, mely támogatja a vérkészítmények észszerű és indokolt alkalmazását, de megszünteti az irracionális transzfúziós gyakorlatot. A program gyakorlati megvalósítása három pilléren nyugszik: 1) a vérkép rendezése, lehetőleg transzfúzió nélkül; restriktív transzfúziós gyakorlat alkalmazása; 2) a vérvesztés minimalizálása; 3) az anaemiával szembeni tolerancia fokozása. A nagy vérzésveszéllyel járó műtétek előtt az anaemia mihamarabbi észlelése, az etiológia tisztázása és megfelelő kezelése a legfontosabb a vérkép rendezése érdekében. A vérvesztés minimalizálása a veleszületett vagy szerzett vérzékenységben szenvedő betegek kiszűrésével és megfelelő műtéti előkészítésével, az antikoaguláns, illetve thrombocytaaggregáció-gátló készítmények műtét előtti, az aktuális ajánlások szerint történő kihagyásával, szükség esetén hatásuk felfüggesztésével érhető el. Előnyben részesítendő a minimálinvazív eljárások. A műtét alatt a sebész részéről fontos az atraumatikus technika és a gondos lokális vérzéscsillapítás. Az autológ vérmentési technikák és ellenjavallat hiányában a kontrollált hypotensio szintén csökkenti az elvesztett vér mennyiségét. Perioperatív vérzés ellátása során a nemzetközi ajánlásokat tartalmazó, de a helyi viszonyokhoz adaptált kezelési protokoll alkalmazása szükséges, mely ideális esetben faktorkoncentrátum-alapú, viszkoelasztikus teszttel monitorozott, célvezérelt és egyénre szabott. A teljes perioperatív időszakban biztosítani kell az oxigén kereslet/kínálat ideális arányát, kerülve az oxigénadósság kialakulását. A homeostasis helyreállítása és fenntartása alapvető jelentőségű a haemostasisrendszer hatékony működéséhez és az oxigénadósság elkerüléséhez is. A Nemzeti Véradó és Vérmentő Program alkalmazása növeli a betegbiztonságot, csökkenti a betegellátás költségeit, és országos szinten elősegíti a vérkészítmény-ellátás biztosítását. Sikeres bevezetése mindannyiunk közös érdeke.

Orv Hetil. 2020; 161(37): 1554–1568.

**Kulcsszavak:** anaemia, masszív vérzés, masszív transzfúzió, Patient Blood Management, viszkoelasztikus véralvadási tesztek

## Principles of the perioperative Patient Blood Management

The perioperative Patient Blood Management (in Hungary National Blood Donation and Blood Saving Program) is an individualized clinical practice based on a multidisciplinary consensus with a comprehensive and complex approach. It supports the rational and judicious utilization of blood products and abolishes irrational transfusion policy. Its practical implementation is based upon three pillars: 1. anemia management without transfusion, if possible; restrictive transfusion strategy; 2. minimization of blood loss; 3. enhancement of anemia tolerance. Early detection, clarification of etiology and appropriate treatment are the most important tools for the management of preoperative anemia before surgeries with a high risk of bleeding. Minimization of blood loss can be achieved by identifying patients with congenital or acquired bleeding disorders, preparing them appropriately for surgery, discontinuing anti-coagulants and antiplatelet drugs for a sufficient time in the preoperative phase of surgery and reversing their effects to comply with current guidelines. Minimal-invasive approaches are preferable. Intraoperatively, atraumatic technique and accurate topical haemostasis should be provided by surgeons. Autologous blood salvage techniques and controlled hypotension in lack of contraindications can also reduce the amount of blood loss. In cases of perioperative bleeding, protocols based on international guidelines but adapted to local circumstances must be used. Ideally, it should be managed by viscoelastic test-guided, goal-directed, individualized and factor concentrate-based algo-

rhythm. Perioperatively, an ideal oxygen demand/supply ratio must be ensured to avoid oxygen debt. Restoration and maintenance of homeostasis are essential for both the effectively functioning haemostatic system and the avoidance of oxygen deficit. Implementation of the Patient Blood Management improves patient safety, reduces the cost of medical care and facilitates the national blood product supply. Its successful introduction is our common interest.

**Keywords:** anemia, massive bleeding, massive transfusion, Patient Blood Management, viscoelastic haemostatic tests

Oláh Zs, Fülesdi B, Gál J, Matusovits A, Babik B. [Principles of the perioperative Patient Blood Management]. Orv Hetil. 2020; 161(37): 1554–1568.

(Beérkezett: 2020. március 10.; elfogadva: 2020. április 20.)

## Rövidítések

APTI = aktivált parciális tromboplasztinidő; CRP = C-reaktív protein; EPO = eritropoetin; ESA = erythropoiesis stimuláló készítmények; EU = Európai Unió; FFP = friss fagyaszott plazma; fl = femtoliter ( $10^{-15}$  liter); Hb = hemoglobin; HTC<sub>min</sub> = a beteg által még tolerálható legkisebb hematokritérték; HTC<sub>preop</sub> = műtét előtti hematokrit; iCa = ionizált kalcium; INR = (international normalized ratio) nemzetközi normalizált ráta; MAITSZK = a Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság Szakmai Kollégiuma; MCV = (mean corpuscular volume) vörösvérsejtek átlagos térfogata; OVSZ = Országos Vérellátó Szolgálat; PBM = (Patient Blood Management) hazai adaptációja a Nemzeti Véradó és Vérmentő Program; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum; PI = protrombinidő; POC = (point-of-care) betegágy melletti; THR = thrombocyt; TI = trombinidő; TrfSAT = transzferrinszaturáció; TRIM = (transfusion-related immunomodulation) transzfúzióval kapcsolatos immunmoduláció; VV = vértérfogat; VVS = vörösvérsejt; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A klinikai gyakorlatban az anaemia/vérvesztés kezelésekor még mindig a – veszélyektől sem mentes – transzfúzió merül fel elsővonalbeli terápiaként. Az Európai Unióban évente kb. 5 millió beteg részesül transzfúzióban, összesen 25 millió egység labilis vérkészítmény felhasználásával, annak ellenére, hogy számos, evidenciákon alapuló terápiás lehetőség áll rendelkezésre az anaemia és a vérvesztés megelőzésére, rendezésére és a transzfúziók számának, mennyiségének csökkentésére [1]. A transzfúziós igényeknek és a donorok számának alakulása, illetve aránytalansága előrevetíti, hogy 2050-re a helyzet világszerte – így Európában is – kritikussá válhat.

A WHO 2011-ben szervezett globális fórumot a vérkészítmény-ellátás biztosítását és a jobb terápiás kimenetelt célzó alapelvek meghatározása érdekében, amelyen elfogadták a vérfelhasználás racionalizálását és a szükséges transzfúziós gyakorlat korlátozását célzó, multidiszciplináris konszenzuson alapuló komplex program bevezetésének szükségességét, mely a nemzetközi irodalomban a kifejező Patient Blood Management (PBM) néven vált általánosan elfogadottá [2, 3]. A fenti kifejezést és rövidítést így magunk is használjuk a továbbiakban. A PBM tehát egy evidenciákon alapuló, multidisz-

ciplináris, egyénre szabott, betegközpontú koncepció, amely az anaemia megelőzésével és kezelésével, a vérvesztés és a transzfúziók számának csökkentésével a jobb kimenetelt és a betegek biztonságát szolgálja [4]. Magyar nyelvű, hivatalos megfelelőjeként a Nemzeti Véradó és Vérmentő Program elnevezést javasoljuk. 2019-ben a Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság szervezésében a közép-európai régió szakértői Budapesten találkoztak, hogy megosszák egymással a PBM bevezetésével kapcsolatos szervezési és szakmai tapasztalataikat, illetve megvitassák ezzel kapcsolatos kérdéseiket [5]. A témában kiváló magyar nyelvű összefoglalók is megjelentek a közelmúltban [6, 7]. Az alábbiakban vázolt koncepciót – a Nemzeti Véradó és Vérmentő Programot – a PBM magyar viszonyokhoz adaptált szakmai ajánlásának, az irányelvek bemutatkozó vitanyagának szánjuk.

## Az anaemia, a vérvesztés és a transzfúzió triász: a kedvezőtlen kimenetel független kockázati tényezői

### Anaemia

Anaemia nagyon gyakran fordul elő a perioperatív időszakban, illetve súlyos betegségekhez társulva. Elektív sebészeti beavatkozásra váró betegek körében a különböző felmérések 5–75%-ban észlelték a jelenlétét, a legnagyobb arányban az idősebb betegeket érinti [8]. Az anaemia a kedvezőtlen műteti kimenetel jelentős és független kockázati tényezője: megnő a kórházi tartózkodási idő, valamint az összesített morbiditási és mortalitási ráta is [8, 9].

### Perioperatív vérvesztés

A perioperatív vérvesztés szintén a kedvezőtlen kimenetel független prediktora [9]. Az akut és/vagy jelentős vérzés nem anaemiás betegeknél is azonnali, súlyos következményekkel járhat: vérzésses sokk és szekunder coagulopathia révén további szövődmények, szervkárosodás és életet veszélyeztető állapot alakulhat ki [10, 11]. A súlyos, életveszélyes szövődmények gyakran gyógyítható

alapbetegségben szenvedő pácienseket érintenek, de fiatal, addig egészséges egyéneket is fenyegethet trauma vagy szülés kapcsán. A szívsebészeti betegellátásban a masszív vérzések előfordulása 2–24% [12–15]. Súlyos traumát szenvedett betegek 15%-ában fordul elő jelentős vérzés, mely a poszttraumás halálozás 40%-ért tehető felelőssé, és ezáltal a sérült betegek potenciálisan megelőzhető haláleseteinek vezető okává lépett elő [16]. A szülészeti masszív vérzések az anyai halálozás 25–30%-ához járulnak hozzá közvetlenül [17, 18].

### Transzfúzió

A vörösvérsejt (VVS)-koncentrátum alkalmazása hemodinamikailag instabil állapotú, vérző, anaemiás betegek-nél életmentő. Kevés evidenciával rendelkezünk azonban arról, hogy a VVS-transzfúzió előnyös lenne hemodinamikailag stabil állapotú és/vagy krónikus anaemiában szenvedő betegek esetén. A VVS-transzfúziók egy jelentős része mégis ebben a betegcsoportban történik [19]. A transzfúzió korrigált laboratóriumi eredményekhez vezet ugyan, de nem orvosolja az anaemia okait, és nem szünteti meg a vérzést, illetve a transzfundált VVS-koncentrátum oxigénszállító kapacitása is némileg korlátozott [20]. A transzfúzió okozta immunmoduláció (TRIM: transfusion-related immunomodulation) és a posztoperatív fertőzések, daganatos megbetegedések előfordulása közötti összefüggés napjainkban is klinikai és tudományos kutatások tárgyát képezi. Randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízise igazolta, hogy a liberális transzfúziós küszöbértékek alkalmazása növeli a kórházi tartózkodás alatt szerzett infekciók gyakoriságát [21, 22]. A vérkészítmények használatával kapcsolatban számos korai és késői transzfúziós reakció és szövőd-mény került leírásra. A transzfúzióval összefüggésbe hozható halálozás kétharmadért a transzfúzióval kapcsolatos akut tüdőkárosodás, keringés-túlterhelés és a fentebb említett immunmoduláció révén kialakuló, kórházban szerzett infekciók tehetőek felelőssé. Az allogén vérkészítmények indokolatlan alkalmazása tehát független, dóziszfüggő és additív morbiditási és mortalitási kockázati tényező [22–24].

### A Nemzeti Véradó és Vérmentő Program bevezetésének szervezési kérdései

A PBM sikeres bevezetése az előbbieken részletezett, a kedvezőtlen kimenetel valószínűségét fokozó triász kialakulásának megelőzése és kezelése révén csökkenti a mortalitást, a morbiditást, a kórházi tartózkodás időtartamát és költségeit [25–29].

A rendelkezésre álló szakmai evidenciák és az EU 2017-ben megjelentetett PBM-irányelvei [30] alapján az Egészségügyi Szakmai Kollégium és az Országos Vérellátó Szolgálat kezdeményezni kívánja a PBM bevezetését Magyarországon a következő célokkal:

- a kórlefolyás kimenetelének javítása a szükségtelen transzfúziók elkerülésével és így a transzfúzióhoz köthető szövőd-mények csökkentésével;
- mindenkor elegendő vérkészítmény biztosítása a transzfúziót ténylegesen igénylő betegek számára;
- a kórházi transzfúzióval összefüggésbe hozható költségek optimalizálása/csökkentése az allogén és stabil vérkészítmények alkalmazásának egységes szemléletével. A PBM bevezetése az egészségügyi ellátórendszer számos szereplőjét érinti:

- szakterületek: aneszteziológia és intenzív terápia, általános sebészet, szívsebészet, érsebészet, transzplantációs sebészet, traumatológia, sürgősségi ellátás, gasztroenterológia, szülészet-nőgyógyászat, hematológia, onkológia;
- vérellátó szolgálatok;
- transzfúzióért felelős orvosok és szervezeti egységek;
- kórházak vezetősége/gazdasági igazgatóság/főgyógy-szerész;
- és az egészségügyi kormányzati szervek egyaránt jelentős mértékben tudnak hozzájárulni a program elterjedéséhez, bevezetéséhez.

A PBM sikeres bevezetéséhez és elveinek a gyakorlatba történő átültetéséhez elengedhetetlen a PBM-hez kapcsolódó oktatási programok szervezése, a PBM multidiszciplináris, proaktív alkalmazása és hatékonyságának monitorozása.

A PBM-program bevezetéséhez az alábbi feltételek biztosítása szükséges:

- multidiszciplináris konszenzuson alapuló nemzeti PBM-ajánlás létrehozása;
- kórházi PBM-program bevezetése;
- kórházi PBM-munkacsoportok felállítása (aneszteziológus, sebész, traumatológus, szülészet-nőgyógyász, belgyógyász/hematológus, transzfuziológus, gyógyszerész és egyéb társszakmák képviselői önkéntes alapon), valamint a Vérellátó Szolgálat képviselői, egy koordinátor megnevezésével;
- a kórházi PBM-munkacsoport feladatai:
  - o széles körű tájékoztatás a PBM-program létrejöttéről, annak fontosságáról (szórolapok, média, online anyagok az orvostársadalom és a lakosság számára is),
  - o standard operációs protokollok kidolgozása és bevezetése,
  - o PBM-képzések szervezése a programban érintett résztvevők számára,
  - o nyomon követési kritériumok meghatározása és monitorozása,
  - o kapcsolattartás a kórházi osztályokkal, a kórház vezetőségével.

A PBM bevezetése által elért változások monitorozása a következő adatok követésével lehetséges:

- preoperatív időszak:
  - o a műtetre kerülő, nem kivizsgált és gyógyszeresen nem kezelt, illetve megfelelően kivizsgált és kezelt anaemiás betegek aránya,

- o az (elektív) műtét előtt transzfúzióban részesülő betegek aránya, az alkalmazott transzfúziók mennyisége;
- intrahospitális/intraoperatív időszak:
  - o a 'cell saver', faktorkoncentrátumok és transzfúzió alkalmazásának, illetve felhasznált mennyiségének aránya, elsősorban a major és masszív vérzéssel járó események során,
  - o transzfúzió előtti átlagos hemoglobinszint, thrombocytaszám,
  - o az indokolatlanul alkalmazott transzfúzió mennyisége (az ajánlástól eltérően adott transzfúzió),
  - o a lejárati időn belül fel nem használt, kidobott vérkészítmények mennyisége;
- posztoperatív időszak – klinikai kimenetel/eredmények, szövődmények értékelése:
  - o a transzfúziós reakciók és szövődmények száma,
  - o a kórházi, azon belül intenzív osztályos tartózkodás időtartama (napok),
  - o morbiditási adatok: elsősorban infekciók (szepszis, pneumonia stb.), akut veseelégtelenség, akut myocardialis infarctus, akut ischaemiás stroke,
  - o kórházi újrakezelés,
  - o reoperációs ráta,
  - o anaemia az elbocsátáskor,
  - o mortalitás:
    - a kórházi tartózkodás idején,
    - 30 napon és 1 éven belül;

1. táblázat | A Nemzeti Véraló és Vérmentő Program összefoglalása

	Preoperatív időszak	Intraoperatív időszak	Posztoperatív időszak
A vérkép rendezése, lehetőség szerint transzfúzió nélkül	Restriktív transzfúziós gyakorlat: az allogén vérkészítmények megfontolt használata (a transzfúziós trigger gondos, individuális meghatározása; tünetmentes és krónikus vagy hiányanaemiát ne kezeljünk transzfúzióval)  Az anaemia • korai felismerése • etiológiájának tisztázása • oki és gyógyszeres kezelése (vaspótlás, EPO, B <sub>12</sub> -vitamin, folsav stb.)  Elektív műtét tervezett időpontjának meghatározása a vérkép ismeretében (is) történjen	• Elsősorban a vérvesztés csökkentése (lásd a vérvesztés minimalizálása – intraoperatív időszak) • Gondos preoperatív előkészítés (lásd a preoperatív időszak oszlopban) révén érhető el	Az anaemia • etiológiájának tisztázása • oki és gyógyszeres kezelése (vaspótlás, EPO), megfelelő táplálás, vitaminok és nyomelemek bevitele  Infekciók megelőzése és kezelése
A vérvesztés minimalizálása	• A iatrogén vérvesztés minimalizálása: a vérvételek számának racionalizálása, kis mennyiségű frakciók levétele • A homeostasis fenntartása: normothermia, a sav-bázis háztartás egyensúlyának biztosítása, az iCa-szint fenntartása  • A haemostasis veleszületett és/vagy szerzett zavarainak időben történő felismerése (kérdőív, szükség esetén laborvizsgálat, szakkonzíliumok) • Az ok ismeretében a haemostasis-zavar rendezése • Indokolt esetben a haemostasisra ható gyógyszerek időben történő kihagyása vagy hatásuk felfüggesztése (faktorkoncentrátumok célzott használata preferált az allogén vérkészítmények alkalmazásával szemben)	• Atraumatikus sebészeti technika • Minimálinvazív beavatkozások preferálása • Gondos sebészi vérzéscsillapítás • Lokális hemosztriptikumok szükség szerinti alkalmazása • Autológ vérmentő technika alkalmazása (cell saver), autológ vér (re)transzfúziója • Kontrollált hypotensio megfontolt alkalmazása • Vérzés esetén VE POC-teszttel monitorozott célzott kezelés, faktorkoncentrátumok preferálása, a szekunder coagulopathia megelőzése, helyi protokoll alkalmazása • Regionális anesztézia preferálása	• A posztoperatív vérzés követése, kezelése • A szekunder coagulopathia megelőzése, kezelése (faktorkoncentrátumok preferálása) • Autológ vérmentési eljárások • A posztoperatív vérzés és anaemia kialakulásának megelőzése (stresszulus-profilaxis, egyénre szabott haemostasis/antikoaguláció biztosítása, anaemiát fokozó gyógyszerhatások felismerése és lehetőség szerinti megszüntetése)
Az anaemiával szembeni tolerancia fokozása	• Az O <sub>2</sub> kereslet/kínálat ideális arányának biztosítása, az O <sub>2</sub> -adósság elkerülése • A homeostasis fenntartása  • A fiziológiás tartalékok és rizikó tényezők felmérése, rendezése, a társbetegségek megfelelő kezelése • A várható és tolerálható vérvesztés összevetése • Individualizált kezelési terv előzetes készítése, majd alkalmazása, rendszeres revidálása	• Az O <sub>2</sub> -felhasználás minimalizálása: narkózis mélysége, fájdalomcsillapítás, szükség szerint izomrelaxáció stb. • Megfelelő O <sub>2</sub> -kínálat biztosítása: normovolaemia, O <sub>2</sub> , inotrop szerek stb.	• Az O <sub>2</sub> -felhasználás minimalizálása: légzéstimulálás, lázcsillapítás, fájdalomcsillapítás, szedáció stb. • Megfelelő O <sub>2</sub> -kínálat biztosítása

EPO = eritropoetin; iCa = ionizált kalcium; VE POC-teszt = viszkoelasztikus, betegágy melletti teszt

- rendszeres külső és belső audit a bevezetést követően: az adatok tükrében a rendszerszintű hibák felfedése, ajánlások azok megoldására és a szükséges további változtatásokra.

## A Nemzeti Véradó és Vérmentő Program gyakorlati megvalósítása

A PBM gyakorlati kivitelezése három fő pilléren nyugszik. A teendők didaktikus áttekintése érdekében a perioperatív időszakot műtét előtti, alatti és utáni periódusokra érdemes osztani (1. táblázat) [29].

### Első pillér: a vérkép rendezése

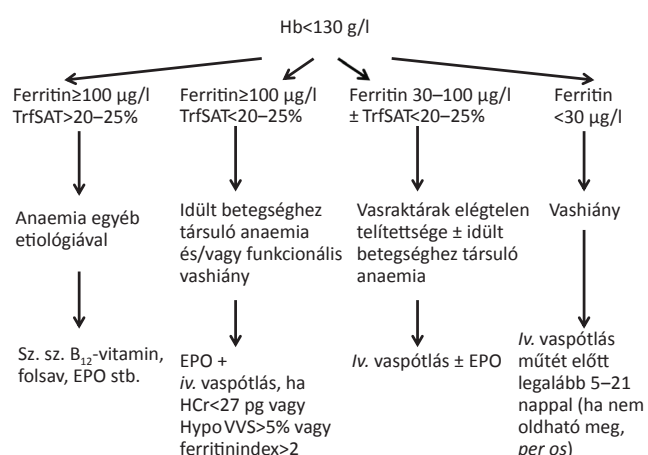
#### Az anaemia és a vashiány időben történő felismerése

A WHO meghatározása alapján anaemiának minősül, ha a hemoglobin (Hb) értéke <130 g/l férfiaknál, <120 g/l nem várandós és <110 g/l várandós nőknél. Az anaemia globális egészségügyi probléma, melyet az esetek jelentős részében vashiány okoz, preoperatív rendezése alapvető szakmai elvárás. A közepesen nagy vagy nagy vérzésveszéllyel járó és így a transzfúzió lehetőségét relatíve nagy valószínűséggel magában hordozó beavatkozások előtt elérendő Hb-célérték – nemtől függetlenül –  $\geq 130$  g/l, a vasraktárak telítettségét tükröző ferritincélérték pedig  $>100$   $\mu\text{g/l}$ . Elektív műtetre váró anaemiás beteg műteti felkészítése során az anaemia csökkentésére és/vagy megszüntetésére az aktuálisan érvényes Európai Aneszteziológiai Társaság ajánlásának alkalmazása javasolt [31]:

- Magas vérzési kockázattal bíró beteg/műtét esetén az anaemia igazolása és kivizsgálása a beavatkozás előtt 3–8 héttel történjen meg (1C ajánlás): ezekben az esetekben már a műtét indikációjának felállításakor javasolt a vérkép, ferritin, transferrinszaturáció (TrfSAT), CRP és vesefunkció vizsgálata a sebészeti ambulancián/osztályon.
- Anaemia esetén a kiváltó okok tisztázása szükséges (vashiány, veseelégtelenség, idült gyulladás, egyéb) (1C).
- A vashiányos anaemia azonnali kezelése indokolt: vaspótló terápia alkalmazása (1B) *per os* vagy intravénás (*iv.*) módon lehetséges, de a perioperatív időszakban általában az *iv.* vaskészítmény részesítendő előnyben (1C).
- Ha az anaemia a részletes kivizsgálás és kezelés ellenére terápiarezisztensnek bizonyul, ellenjavallat hiányában az erythropoiesist stimuláló ágensek (ESA) alkalmazása megfontolandó (1B).
- Szükség esetén *iv.* vaskészítmény és eritropoetin (EPO) együttes alkalmazása ajánlott, restriktív transzfúziós szemlélet mellett (1C).

Az anaemia megállapításához a teljes vérkép szolgáltat információt, a vashiány megállapításához és kezeléséhez a szérumszintű ferritin, -vas, -transzferrin, -TrfSAT és -CRP meghatározása szükséges (1. ábra):

- Szérumszintű ferritin <100  $\mu\text{g/l}$ : a vastartálekok kimerülésére (<30  $\mu\text{g/l}$ ), illetve a vasraktárak elégtelen telítettségére (<100  $\mu\text{g/l}$ ) utal, vaskészítmény alkalmazása indokolt.
- Szérumszintű ferritin  $\geq 100$   $\mu\text{g/l}$  és -TrfSAT >20%: az anaemia nem vashiányos eredetűre utal, vaskészítmény alkalmazása nem indokolt – az anaemia etiológiája tisztázandó és annak megfelelően kezelendő.
- Szérumszintű ferritin 30–100  $\mu\text{g/l}$  és -TrfSAT <20%: vashiányra ± idült gyulladásos kórképre (CRP >5–10 mg/l) utal. Az alapbetegség kezelése mellett *iv.* vaspótlás szükséges, válogatott esetekben megfontolást/konzultációt követően EPO alkalmazása megfontolható.
- Szérumszintű ferritin  $\geq 100$   $\mu\text{g/l}$  és -TrfSAT <20%: funkcionális vashiányra vagy idült gyulladásos kórképre (CRP >5–10 mg/l) utalhat, a vasfelhasználás zavara mellett a relatív vagy abszolút vashiány nem zárható ki biztonsággal. Mivel a ferritin akutfázis-fehérjeként viselkedik, diagnosztikus értéke gyulladásos folyamat esetén nem megbízható. Ilyenkor a reticulocyták alacsony Hb-tartalma (<28 pg), a hypochrom VVS-ek emelkedett aránya (>5%) vagy a ferritinindex (szérumszintű transferrinreceptor/log ferritin) >2 értéke segíthet a vashiány megállapításában és a vaspótló kezelés indikációjának felállításában. Az anaemiát kiváltó alapbetegség kezelése mellett megfontolást/konzultációt követően EPO és/vagy *iv.* vaspótlás, illetve a már alkalmazott EPO adagjának revideálása javasolható.
- Anaemia hiányában a VVS-ek mérete (mean corpuscular volume, MCV) és a ferritinszint segíthet a latens vashiány, illetve a nem kellően telített vasraktárak fel-



1. ábra

Az anaemia preoperatív kivizsgálásának és kezelésének egyszerűsített, vázlatos összefoglalása

EPO = eritropoetin; Hb = hemoglobin; HCr = a reticulocyták hemoglobintartalma; Hypo VVS = a hypochrom vörösvérsejtek aránya; *iv.* = intravénás; sz. sz. = szükség szerint; TrfSAT = transferrinszaturáció

fedésében: microcytás vércépzés (MCV<80 fl) esetén is érdemes a vasanyagcsere vizsgálatát elvégezni. Vashiány esetén az okot keresni és kezelni kell, illetve vaspótlást kezdeni, hogy elkerüljük az anaemia kialakulását a perioperatív időszakban, és optimalizáljuk a rendelkezésre álló vasraktárak telítettségét (cél: ferritin≥100 µg/l), különösen a nagy vérvesztés veszélyével járó beavatkozások előtt.

## Az anaemia és a vashiány preoperatív kezelése

### Vaspótlás

A vashiányos anaemia kezelésére a preoperatív időszakban az *iv.* vas alkalmazása preferált, mert az orális készítmények felszívódása lassú, illetve az alapbetegségtől függően zavart lehet, és még jól együttműködő betegeknél is több hónapot igényelhet a vérkép rendezése. Amennyiben az *iv.* vaspótlás nem vagy csak részben oldható meg, a *per os* adagolás elkezdése (is) szükséges. Minden esetben figyelni kell a megengedett maximális mennyiségre, de még biztonságosan alkalmazható vas bevitelére.

Terápiás ajánlás a preoperatív szakban:

- A vashiány diagnózisát követően azonnal vaspótlást kell kezdeni, lehetőleg *iv.* adagolással.
- *Per os* készítmény adható, ha a műtétiig elegendő idő (legalább 6–8 hét) áll rendelkezésre. Célszerű napi 40–60 mg vagy másnaponta 80–100 mg elemi vas bevitelére: ez a megközelítés maximalizálja a felszívódó vas arányát, és csökkenti a gastrointestinalis mellékhatások gyakoriságát.
- Abszolút vagy funkcionális vashiány, a *per os* vaskészítményekkel szembeni intolerancia, hatástalanság esetén, illetve ha a műtétiig kevés idő áll rendelkezésre (<6 hét), *iv.* vaskészítmény adagolása javasolt. *Iv.* vas adagolására lehetőség szerint legalább 5–21 nappal a sebészeti beavatkozás előtt kerüljön sor, sürgős esetben alkalmazni lehet a beavatkozás előtti napig is.
- A dózis és az adagolás tekintetében utalunk az egyes *iv.* vaskészítményekkel kapcsolatos hivatalos előírások-

ra. A vashiány mértékének és az összesített vasszükségletnek a megállapításában segítséget nyújt a Ganzoni-képlet, illetve az egyenlet alapján készített egyszerűsített táblázat (2. táblázat) [32].

Ganzoni-képlet:

Teljes vashiány, mg = testsúly, kg × (cél-Hb, g/dl – aktuális Hb, g/dl) × 2,4 + vasraktár, mg.

A vasraktár≥35 kg 500 mg-nak, <35 kg 15 mg/kg-nak vehető.

- A vas pótlása aktív infekció esetén kontraindikált.
- Amennyiben az *iv.* vaspótlás nem kivitelezhető, vagy csak részleges, *per os* szupplementáció megkísérélhető.

### Erythropoesist stimuláló készítmények

Az anaemia speciális formáinak kezelésére (veseelégtelenséghez, kemoterápiával kezelt daganatos betegségekhez, egyéb idült betegséghez társuló anaemia stb.) jó hatékonysággal alkalmazhatók erythropoesist stimuláló készítmények. Alapfeltétel a vércépzéshez szükséges építőelemek szükség szerinti biztosítása (vas, folsav, B<sub>12</sub>-vitamin stb.) az ESA indítása előtt vagy azzal párhuzamosan.

Magyarországon alkalmazásuk a következő indikációkban elfogadott és támogatott:

- tüneteket okozó anaemia kezelése krónikus veseelégtelenség esetén;
- tüneteket okozó anaemia kezelése kemoterápiában részesülő daganatos betegeknél, illetve a myelodysplasiás szindróma egyes eseteiben;
- a VVS-volumen növelése mérsékelt anaemiában, normális vasháztartásra jellemző paraméterek mellett, autológ VVS-donáció előkészítésére;
- a VVS-transzfúziós igény csökkentése mérsékelt anaemia esetén major ortopédiai műtét előkészítésekor.

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek tartós ESA-kezelését nefrológusok, a daganatos betegeket hematológus és/vagy onkológus irányítja. Az utóbbi években azonban a perioperatív időszakban, a PBM részeként átmenetileg alkalmazott EPO-kezelés is egyre szélesebb körben terjed.

Az Európai Unióban az elektív, nagy ortopédiai műtétek perioperatív időszakában a rekombinánt humán EPO-készítmények 100–130 g/l Hb-érték esetén alkalmazhatók a következő adagolási javaslattal: 300 NE/kg/nap a –10–+4. nap közötti időszakban vagy 600 NE/kg a –21., –14., –7. és 0. napon (a 0. nap a műtét napjának felel meg). Az USA-ban nemcsak ortopédiai, hanem egyéb elektív, nem szív- és érsebészeti műtétek esetében is törzskönyvezett az EPO perioperatív alkalmazása [33, 34].

A közeljövőben indokoltnak tűnik az EPO-készítmények felírhatóságának jogosultsági és indikációs körét a kormányzati egészségügyi szervekkel együttműködve áttekinteni a perioperatív időszakban történő szélesebb körű alkalmazásuk érdekében.

2. táblázat | A Ganzoni-képletből számított egyszerűsített táblázat az *iv.* vaskészítmény adagolásához, mely figyelembe veszi a beteg testsúlyát és a hemoglobin értékét

Hemoglobin (g/l)	A beteg testsúlya (kg)		
	35–60	60–80	80–100
A hiányzó, így a műtétiig pótlendő vas összmennyiségének (mg) becsült értéke			
70–80	900–1400	1200–1700	1400–2000
80–90	800–1200	1050–1500	1250–1700
90–100	750–1100	900–1250	1050–1500
100–110	650–950	750–1100	850–1250
110–120	600–800	650–900	700–1000
120–130	500–650	500–700	500–750

## A műtét időzítése az optimális hematológiai viszonyok függvényében

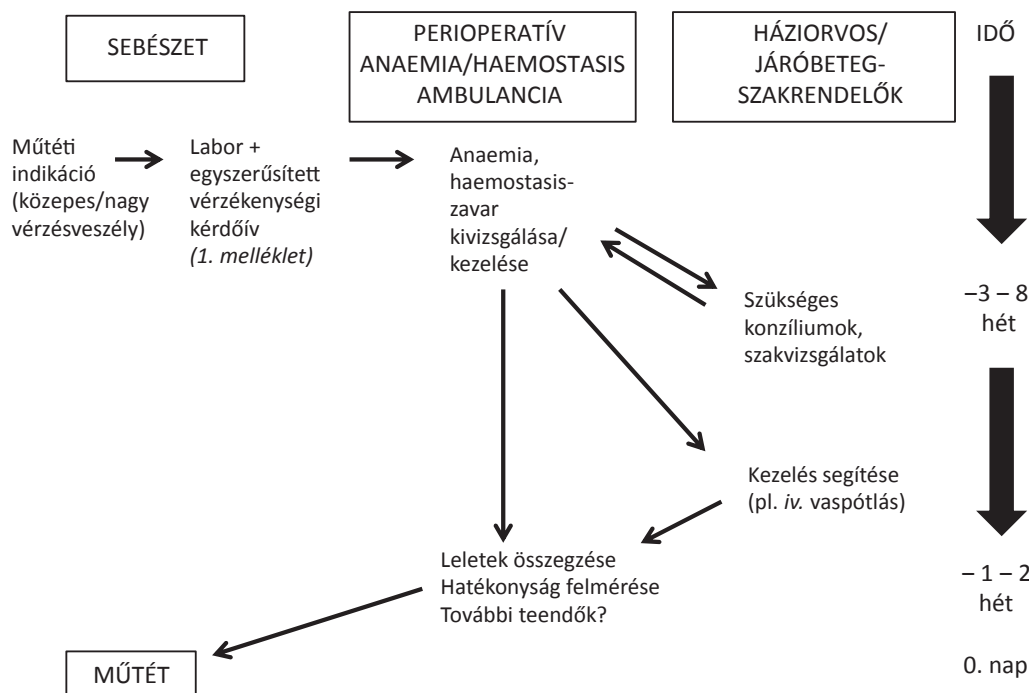
Az anaemia elektív műtétek esetén relatív kontraindikációt jelent, és a beavatkozás előtt annak oki és gyógyszeres kezelése szükséges. Transzfúzió alkalmazása csak ultimium refugiumként jön szóba. Az elektív műtét időpontját ezért úgy kell megállapítani, hogy elegendő idő álljon rendelkezésre a vérkép és szükség esetén a haemostasis zavarainak (lásd később) rendezéséhez. A PBM-program elemeit elsősorban az 500 ml-nél nagyobb vérvesztés kockázata esetén kell alkalmazni, így a tervezett sebészeti beavatkozás vérzési kockázatának elemzését minden esetben el kell végezni [29]. Magas vérzési kockázattal járó elektív műtétek előtt az anaemia és a haemostasis zavarainak mihamarabbi felismerése, majd hatékony rendezése kulcsfontosságú az idővesztés elkerülése érdekében. Mindez az aneszteziológiai ambulanciákon vagy – a leghatékonyabban – dedikált perioperatív anaemia/haemostasis ambulancia kialakításával oldható meg. Sürgősségi műtétek esetén a racionális transzfúzió elve követendő a transzfúziós trigger figyelembevételével és a restriktív transzfúziós gyakorlat alkalmazásával.

### Perioperatív anaemia/haemostasis ambulancia működtetése

A műtét előtt észlelt anaemia és/vagy haemostasiszavar kivizsgálása és kezelése a leghatékonyabban az erre a célra kialakított perioperatív anaemia/haemostasis ambulanci-

án lehetséges, mely – betegszámtól függően – legalább heti 2–4 óra rendelési idővel és a perioperatív hematológiában/haemostasisban járatos aneszteziológus és/vagy hematológus vezetésével működik (2/a ábra).

A közepesen nagy/nagy vérzésveszéllyel járó műtétek/betegek esetében célszerű a vérkép vizsgálatát és a potenciálisan vérékenységekben szenvedő betegek kiszűrését (1. melléklet) a műtét indikáció felállításakor azonnal – még a sebészeti osztályon/ambulancián – elvégezni. Amennyiben anaemia, micro-, esetleg macrocytás vérképzés (MCV alapján), a vasraktárak elégtelen telítettsége igazolódik, vagy vérékenység gyanúja merül fel, a beteget aneszteziológiai ambulanciára vagy ideális esetben perioperatív anaemia/haemostasis szakrendelésre kell irányítani. Amennyiben általános aneszteziológiai ambulanciára kerül a beteg, el kell végezni a vérékenységtípusú anamnézis felvételét is (a leghatékonyabban kérdőívek használatával), majd a beteget indokolt esetben a helyi protokoll szerint illetékes járóbetegszakrendelés(ek)re kell utalni a további szükséges vizsgálatok elvégzése és az anaemia/haemostasiszavar kezelésének mihamarabbi elkezdése, annak gyakorlati kivitelezése céljából (2/b ábra). Amennyiben perioperatív anaemia/haemostasis szakrendelés működik, az anaemia és a haemostasiszavar kivizsgálását és kezelését ennek keretében kell elvégezni és összefogni aneszteziológus és/vagy hematológus által. A műtét előtt legalább 1–2 héttel ismételt vizsgálat szükséges az aneszteziológiai ambulancián az elvégzett vizsgálatok és kezelés áttekintése, esetleges további vizsgálatok és kezelés indikálása céljából.



2/a ábra

Az anaemia preoperatív kivizsgálásának és kezelésének szervezése, a feladatok megosztása, ha perioperatív anaemia/haemostasis ambulancia rendelkezésre áll

iv. = intravénás

## 1. melléklet | Egyszerűsített kérdősor potenciálisan vérzékeny betegek kiszűrésére

Fogászati beavatkozás után szorult-e a beteg vérzés miatt ismételt ellátásra?

Bármilyen invazív beavatkozás után szorult-e a beteg vérzés miatt ismételt ellátásra?

Korábbi sérülés, trauma, beavatkozás kapcsán tapasztalt-e a beteg a sérülés mértékéhez képest egyértelműen aránytalan fokú vérzést?

Spontán vérzéseket tapasztalt-e már a beteg? (Egyértelmű ok, külső behatás nélkül jelentkező suffusiók, haematomák a bőrön, izomban, ízületi beverzés, nyálkahártyavérzések: orrvérzés, ínyvérzés, haematuria, nagyon elhúzódó, nagyon bőséges menstruáció stb.)

A vérrokonsgban van-e vérzékeny vagy arra gyanús beteg?

*Értékelés: Bármely kérdésre adott IGEN válasz esetén részletes vérzékenységi kérdőív kitöltése és indokolt esetben további kivizsgálás javasolt (lásd a szöveges részben)*

## Második pillér: a vérvesztés minimalizálása

### A haemostasis funkciózavarainak preoperatív észlelése és kezelése

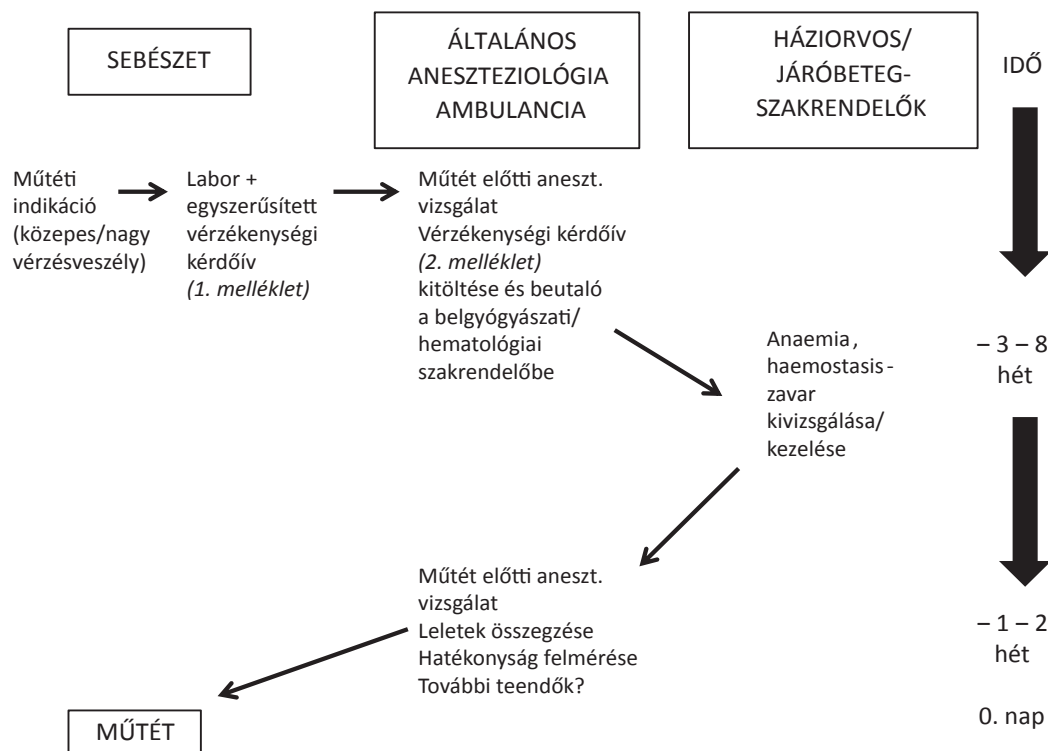
Műtét előtt a haemostasisrendszer elégtelen működéséhez vezető, veleszületett vagy szerzett állapotok és betegségek felismerése elengedhetetlen.

Irányelvek a potenciálisan vérzékeny betegek kiszűrésére és kezelésére [31, 35]:

- Sebészeti és invazív beavatkozások előtt fontos a haemostasis rendszerét érintő betegségek, illetve az annak működését befolyásoló tényezők feltárása az

anamnézis részletes felvételével, melyhez komoly segítséget nyújtanak a standardizált kérdőívek. Az anamnézis tisztázása során ki kell térni az egyéni és a családi anamnézisére, valamint a gyógyszerhasználatra is (1C).

- Az anamnézis, a standardizált haemostasis-kérdőívek (2. melléklet) [36] használata előnyösebb a hagyományos laboratóriumi vizsgálatok (APTI, PI/INR és thrombocyt) rutinszerű mérésével szemben elektív műtéti beavatkozások esetében (1C). A haemostasis alvadási tesztek rutinszerű, minden betegre kiterjesztett vizsgálata nem indokolt, de bizonyos betegcsoportokban és egyes műtéti beavatkozások előtt szük-



2/b. ábra

Az anaemia preoperatív kivizsgálásának és kezelésének szervezése, a feladatok megosztása, ha perioperatív anaemia/haemostasis ambulancia nem áll rendelkezésre

iv = intravénás

## 2. melléklet | A Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság Vérzékenységi kérdőíve (ISTH-BAT) [36]

	0 pont	1 pont	2 pont	3 pont	4 pont
Epistaxis	Nincs/ Jelentéktelen	>5 alkalom/év vagy >10 perc időtartamú	Csak orvosi vizsgálat és konzultáció	Tamponálás, kauterizá- ció, antifibrinolitikum	Transzfúzió vagy faktor- pótlás vagy DDAVP
Bőrvérzés/ Haematoma	Nincs/ Jelentéktelen	>5 db 1 cm-nél nagyobb kiterjedésű bőrvérzés	Csak orvosi vizsgálat és konzultáció	Kiterjedt vérzés	Transzfúziót igénylő spontán kialakuló haematoma
Kis sérülés okozta vérzés	Nincs/ Jelentéktelen	>5 alkalom/év vagy >10 perc időtartamú	Csak orvosi vizsgálat és konzultáció	Sebészeti ellátás/ haemostasis	Transzfúzió vagy faktor- pótlás vagy DDAVP
Szájüregi vérzés	Nincs/ Jelentéktelen	Előfordul(t)	Csak orvosi vizsgálat és konzultáció	Sebészeti ellátás/ haemostasis vagy antifibrinolitikum	Transzfúzió vagy faktor- pótlás vagy DDAVP
GI-vérzés	Nincs/ Jelentéktelen	Előfordult, de az ok NEM fekély, portalis hyper- tensio, nodus haemorrh. vagy angiodysplasia	Csak orvosi vizsgálat és konzultáció	Sebészeti ellátás/ haemostasis vagy antifibrinolitikum	Transzfúzió vagy faktor- pótlás vagy DDAVP
Haematuria	Nincs/ Jelentéktelen	Makroszkópos	Csak orvosi vizsgálat és konzultáció	Sebészeti ellátás, vaspótlás	Transzfúzió vagy faktor- pótlás vagy DDAVP
Fogextractio utáni vérzés	Nincs/ Jelentéktelen/ Nem történt	Az összes beavatkozás ≤25%-ában vérzés, nem történt intervenció	Az összes beavatkozás >25%-ában vérzés, nem történt interven- ció	Sutura/tartós tamponálás	Transzfúzió vagy faktor- pótlás vagy DDAVP
Sebészeti beavatkozás- hoz társuló vérzés	Nincs/ Jelentéktelen/ Nem történt	Az összes beavatkozás ≤25%-ában vérzés, nem történt intervenció	Az összes beavatkozás >25%-ában vérzés, nem történt interven- ció	Sebészi vérzéscsillapítás vagy antifibrinolitikum	Transzfúzió vagy faktor- pótlás vagy DDAVP
Menorrhagia	Nincs/ Jelentéktelen	– Orvosi vizsgálat/ konzultáció vagy – Tamponcsere <2 óránként vagy alvadék és elárasztásszerű vérzés vagy – PBAC-score>100	– Hiányzás munká- ból/iskolából >2 alkalom/év vagy – Antifibrinolitikum vagy hormon- vagy vaskezelés szükséges	– Antifibrinolitikum és hormonkezelés kombinációja szükséges vagy – A menarche óta és >12 hónapja fennáll	– Kórházi felvételt vagy sürgősségi ellátást igénylő akut menorrhagia vagy – Transzfúzió vagy faktorpótlás vagy DDAVP szükséges – Curettage vagy endometriumblatio vagy hysterectomia
Postpartum vérzés	Nincs/ Jelentéktelen Még nem szült	– Orvosi konzultáció vagy – Oxitocin használata postpartum vérzés miatt vagy – Lochia >6 hét után	– Vasterápia vagy antifibrinolitikum alkalmazása postpartum vérzés miatt	– Transzfúzió vagy faktorpótlás vagy DDAVP szükséges vagy – Anesztézia mellett vizsgálat és/vagy uterusballon/ tamponálás szükséges	Sürgős sebészi beavatkozás igénye (hysterectomia, arteria iliaca interna lekötés, arteria uterina embolisatio, uterus- varratok)
Izomhaema- toma	Soha	Poszttraumás, nincs kezelés	Spontán, nincs kezelés	Spontán vagy traumás + DDAVP- vagy faktorpótló kezelés	Spontán vagy traumás + sebészeti ellátás vagy transzfúzió
Haemar- throsis	Soha	Poszttraumás, nincs kezelés	Spontán, nincs kezelés	Spontán vagy traumás + DDAVP- vagy faktorpótló kezelés	Spontán vagy traumás + sebészeti ellátás vagy transzfúzió
KIR-vérzés	Soha	–	–	Subduralis + bármilyen beavatkozás	Intracerebrális + bármilyen beavatkozás
Egyéb vérzés	Nincs/ Jelentéktelen	Előfordul(t)	Csak orvosi vizsgálat és konzultáció	Sebészeti ellátás/ haemostasis vagy antifibrinolitikum	Transzfúzió vagy faktor- pótlás vagy DDAVP

[https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc\\_bleeding\\_assessment.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc_bleeding_assessment.pdf)

## 2. melléklet folyt.

## Az ISTH-BAT értékelése:

- Minden vérzéstípusnál a legsúlyosabb megnyilvánulási formát kell figyelembe venni
- A különböző vérzéstípusokra kapott pontszámot összesíteni kell. További vérzékenységirányú kivizsgálás javasolt, ha az összpontszám:
  - o nőknél >5 pont,
  - o férfiaknál >3 pont,
  - o gyermekeknél >2 pont.
- Az ISTH-BAT-vizsgálatot minden esetben ki kell egészíteni a családi anamnézissel és a beteg által szedett, a haemostasis-rendszer működését befolyásoló gyógyszerek és társbetegségek dokumentálásával:
  - o további kivizsgálás javasolt, ha a családi anamnézis pozitív örökletes, vérzékenységet okozó betegség tekintetében, vagy valószínűsíthető, hogy a családban ilyen betegség előfordult, de még nem vizsgálták ki, vagy nem született definitív diagnózis;
  - o amennyiben a beteg a haemostasisrendszer működésére ható gyógyszert szed, az érvényes ajánlások figyelembevételével kell a műtét előtt eljárni a gyógyszer kihagyását, felfüggesztését illetően

DDAVP = dezmopresszin; GI = gastrointestinalis; KIR = központi idegrendszer; PBAC = menstruációs vérzési napló

séges lehet (lásd alább). A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság a fenti megállapításokkal egyetért, de a műtétek előtt végzett alvadási szűrőtesztek liberálisabb alkalmazását sem tekinti hibának, és támogatja azt.

- Ha az anamnézis és a haemostasis-kérdőívek eredménye alapján felmerül a vérzékenység gyanúja, részletes haemostaseologiai kivizsgálás és szükség esetén kezelés szükséges a témában jártas hematológus bevonásával.
- Az alap-haemostasisparaméterek (APTI, PI, TI) és a thrombocytaszám rutinszerű vizsgálatának megfontolása javasolt a következő betegcsoportoknál:
  - o az egyén életében az első, szignifikáns vérzés veszélyével járó invazív/műtéti beavatkozás előtt,
  - o neuraxiális anesztézia/analgesia alkalmazása előtt,
  - o vérzéssel járó szemészeti, idegsebészeti beavatkozás, elsősorban craniectomia előtt,
  - o igen nagy vérzésveszéllyel járó beavatkozások előtt.
- A thrombocytafunkció perioperatív vizsgálata rutinszerűen nem ajánlott (2B).
- A thrombocytafunkció perioperatív vizsgálata segítheti a klinikai döntéshozatalt thrombocytaaggregáció-gátló kezelés esetén (2B).
- A vérzési időt számos tényező befolyásolja, nem alkalmas a vérzési kockázat megítélésére, használata nem javasolt (1C).
- Elektív műtétek előtt a haemostasisrendszer működésére ható gyógyszereket az aktuális ajánlások ismeretében kell kihagyni [37].
- Friss fagyasztott plazma (FFP) alkalmazása PI/INR korrekcióra a preoperatív szakban nem ajánlott (1C).
- A FFP önmagában nem alkalmas a hypofibrinogenemia korrekciójára (1C).

### A iatrogén vérvesztés mérséklése

A laboratóriumi vizsgálatok céljából végzett, nem megfelelően tervezett és sokszor indokolatlan vérvételek

iatrogén anaemiát okozhatnak, amely negatív hatással lehet a körlefolyásra. Racionalizálni és minimalizálni kell ezért a diagnosztikai célból levett vérmennyiséget [38]:

- Gyerek laboratóriumi vizsgálati csövek alkalmazása javasolt; a vérvételi csöveket kisebb mennyiségű vérral töltjük meg, ha az nem befolyásolja a diagnosztikus tesztek értékelhetőségét; fontos a különböző laboratóriumi alegységek működésének összehangolása, tehát egy mintából többféle vizsgálat végzése.
- A vérvételek racionalizálása, összehangolása és individualizálása a rutinszerűen végzett panelvizsgálatok helyett.
- Megfelelő indikáció esetén a point-of-care (POC-) tesztek alkalmazásának megfontolása, melyek az alvadás dinamikus monitorozását teszik lehetővé kis mennyiségű vér felhasználásával.
- Anaemia és/vagy magas vérzési kockázat esetén zárt öblítőrendszerek alkalmazása ajánlott artériás és centrális vénás katéterek használatakor.

### Az intraoperatív vérvesztés mérséklése

#### Sebészeti haemostasis/megengedő hypotensio

Az életet közvetlenül veszélyeztető sokkos állapot kialakulásához lumenes sebészi és szekunder coagulopathia következtében kialakuló diffúz vérzés egyaránt hozzájárulhat. A perioperatív vérzés csökkentése interdiszciplináris megközelítést igényel, melynek alapvető elemei a gondos sebészi vérzéscsillapítás, a homeostasis, valamint a haemostasis élettani működésének fenntartása a stabil faktorkoncentrációk allogén vérkészítményekkel szembeni preferálása mellett.

A vér- és volumenvesztés minimalizálásához elengedhetetlen a haemorrhagia fő forrásaként szolgáló lumenes vérzés mihamarabbi sebészi ellátása, illetve a műtét során mindvégig alkalmazott atraumatikus sebészi technika és gondos vérzéscsillapítás, mely magában foglalja a lokális

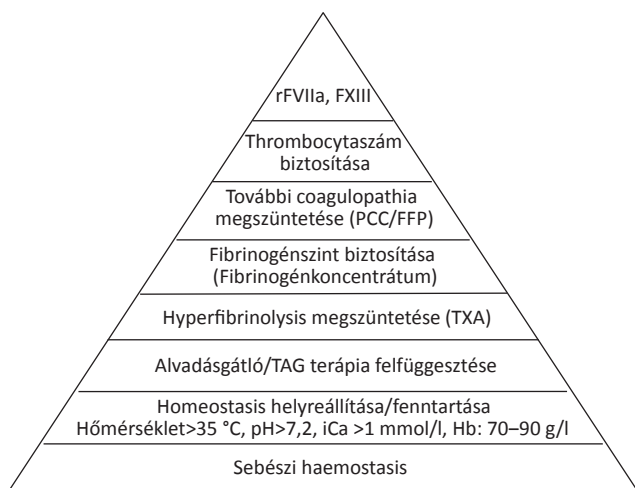
hemosztriptikumok szükség szerinti alkalmazását is. Előnyben részesítendő a minimálinvazív eljárások. A sokkos állapot megelőzése és a megfelelő szöveti perfúzió biztosítása krisztalloid ± kolloid oldatok infúzióját teszi szükségessé, amely egyéb tényezők (consumptio, alvadási faktorok vesztese stb.) mellett dilútiós, szekunder coagulopathiához vezethet. Ezért, ha nem ellenjavallt, restriktív volumenpótlás és permisszív hypotensio (artériás középnyomás  $\geq 60$  Hgmm, szisztolés artériás nyomás  $\geq 80$  Hgmm) alkalmazandó átmenetileg, a sebészeti vérzéscsillapítás megvalósulásáig.

### Vérmentő módszerek alkalmazása

Vérmentő módszerek, 'cell saver' használata javasolt a nagy vérvesztéssel járó műtétek esetén (elsősorban szívsebészet, ortopédia, májtranszplantáció, aortaaneurysma-műtétek stb.) kontraindikáció hiányában. Leukocytadepletáló filterek alkalmazása növelheti a betegbiztonságot, és szélesítheti az indikációs kört.

### Optimális fiziológiás körülmények fenntartása

- Sav-bázis háztartás: Az acidosis hátráltatja a trombin képződést és a primer haemostasist a thrombocytaadhézió és -aggregáció gátlásával. Az acidosis miatt a keletkező alvadék instabil lesz. Törekedni kell tehát a sav-bázis háztartás egyensúlyának biztosítására [39].
- Testhőmérséklet: A maghőmérséklet  $35^\circ\text{C}$  alá csökkenése szintén befolyásolja a plazma koagulációs po-



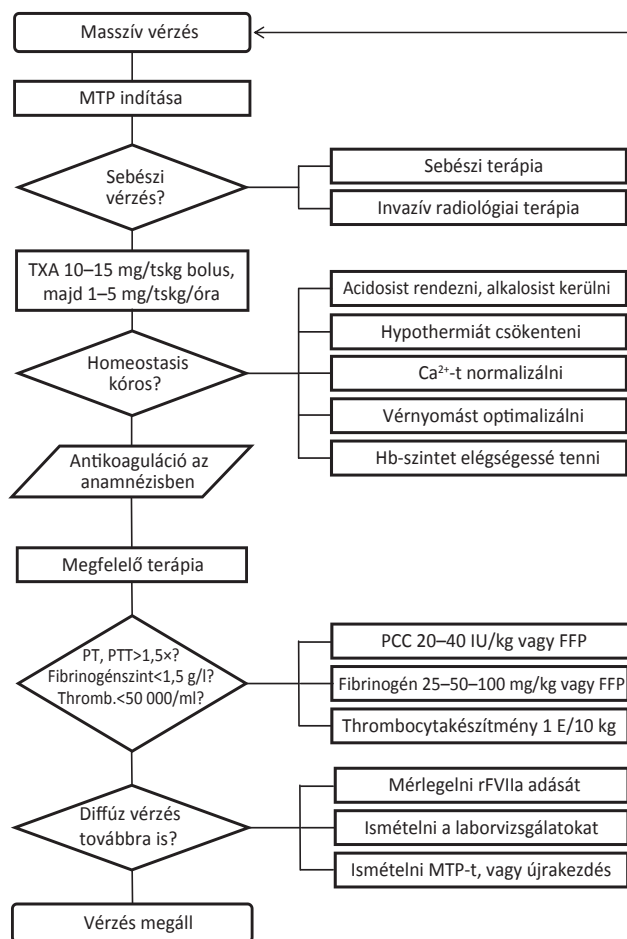
3. ábra

Intervenció piramis masszív vérzéshez társuló szekunder coagulopathia kezeléséhez (Görlinger után [41]). A beavatkozások sorrendje a piramis aljától indulva és felfelé haladva a megfelelően működő haemostasisrendszer biztosítása érdekében, ideális esetben viszkoeasztikus teszttel történő monitorozás mellett

FFP = friss fagyasztott plazma; FXIII = a XIII-as számú véralvadási faktor; Hb = hemoglobin; iCa = ionizált kalcium; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum; rFVIIa = a VII-es számú rekombináns aktivált alvadási faktor; TAG = trombocytáaggregáció-gátló; TXA = tranexámsav

tenciálját és a primer haemostasist is; alacsony testhőmérséklet esetén az alvadék később és lassabban képződik. A haemostasis megfelelő működéséhez fontos tehát a normothermia fenntartása a passzív és aktív melegítés módszereinek alkalmazásával [39].

- Kalcium: Az ionizált kalcium (iCa) – számos egyéb élettani funkciója mellett – nélkülözhetetlen bizonyos prokoaguláns faktorok (II., VII., IX., X.) aktivációjához és működéséhez is. Az iCa mennyisége fordítottan arányos a szérumlaktáttal, metabolikus acidosisban ezért jelentős hypocalcaemia alakulhat ki. A kalcium kötődhet az allogén vérkészítményekben található citráthoz is. A masszív vérzést és transzfúziót kísérő hypocalcaemia azonnali kezelésre szorul, a szérum-iCa-koncentráció célértéke  $>1$  mmol/l.



4/a ábra

Masszív vérzések ellátása viszkoeasztikus teszt hiányában

Ca = kalcium; FFP = friss fagyasztott plazma; Hb = hemoglobin; MTP = masszív transzfúziós protokoll; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum; PT = protrombinidő; PTT = parciális tromboplastinidő; rFVIIa = a VII-es számú rekombináns aktivált alvadási faktor; Thromb. = trombocytá; TXA = tranexámsav

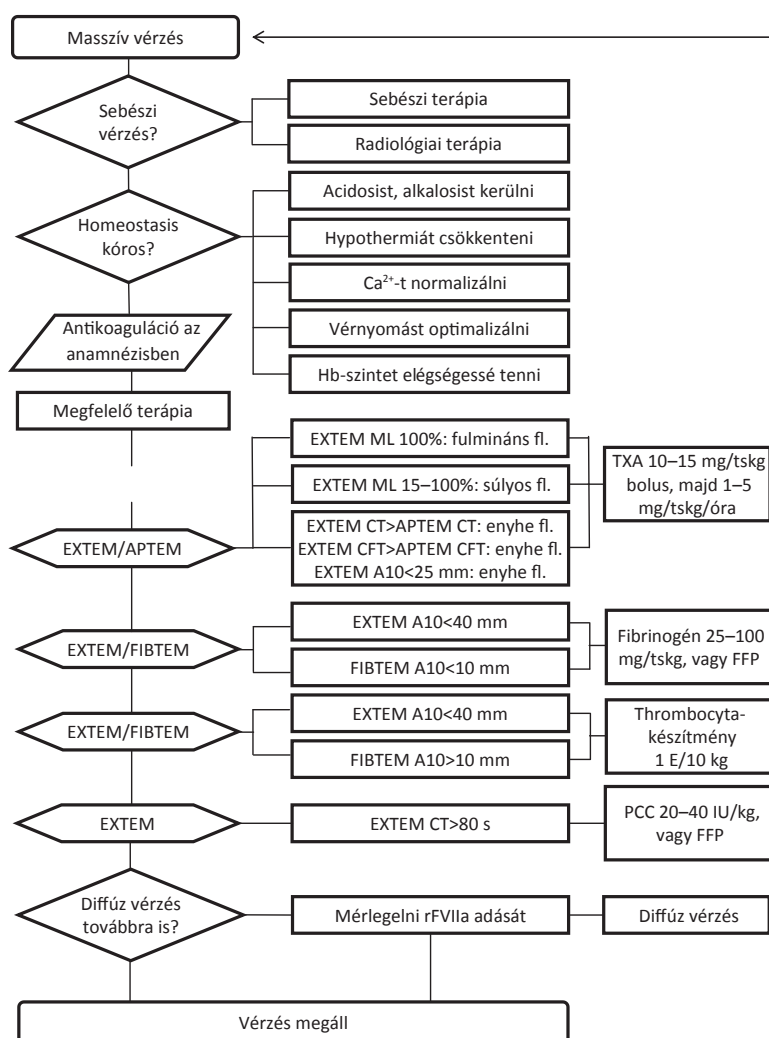
Forrás: Az életveszélyes perioperatív vérzések ellátása: A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság szakmai irányelve 2013; 43: 113–143.

### A masszív vérzés ellátásával kapcsolatos protokoll alkalmazása

Az akut masszív vérzés kezelésének multidiszciplináris megközelítése intézményenként megfelelő, a nemzetközi ajánlásokat tartalmazó protokoll kidolgozását és alkalmazását teszi szükségessé, mely azonban figyelembe veszi a helyi viszonyokat, és alkalmazkodik a helyi sajátosságokhoz is. Ezek folyamatos, rendszeres revideálása és kiegészítése szükséges a legújabb szakmai irányelveknek megfelelően [31, 35].

A masszív vérzés hatékony kezelése és a vérvesztés minimalizálása érdekében célvezérelt, faktorkoncentrációs-alapú terápia alkalmazása javasolt az intervenció piramis alkalmazásával (3. ábra), viszkoelasztikus POC-eszközökkel történő monitorozás mellett [40, 41]. Ez a fajta megközelítés igyekszik a masszív transzfúziót elkerülni, illetve megelőzni. A hagyományos értelemben vett

masszív transzfúziós protokollok alkalmazása tehát – amelyek előre meghatározottan, fix arányban alkalmaznak allogén vérkészítményeket (VVS : FFP : THR) – visszaszorulóban van, elsősorban a POC-eszközök hiányában lehet még létjogosultságuk, bár a FFP helyett és/vagy mellett már ezekben az esetekben is a faktorkoncentrátumok használata kerül előtérbe. A cél azonban egyértelműen a masszív transzfúziók megelőzése a korai célvezérelt kezelés széles körű használatával. Masszív vérzések kezelésekor a Magyar Aneszteziológiai Társaság Szakmai Kollégiumának (MAITSZK) ajánlása az irányadó, melynek frissítése a közeljövőben esedékes (4/a és 4/b ábra) [35]. A masszív vérzések modern ellátásához szükséges faktorkészítmények (elsősorban fibrinogén, protrombinkomplex-koncentrátum [PCC], FXIII.) a megfelelő mennyiségben, a nap 24 órájában rendelkezésre kell, hogy álljanak.



4/b ábra Masszív vérzések ellátása viszkoelasztikus teszttel történő monitorozás során

A = amplitúdó; Ca = kalcium; CFT = alvadásképződési idő; CT = alvadási idő; FFP = friss fagyasztott plazma; fl. = fibrinolysis; Hb = hemoglobin; ML = maximális lysis; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum; rFVIIa = a VII-es számú rekombináns aktivált alvadási faktor; TXA = tranexámsav

Forrás: Az életveszélyes perioperatív vérzések ellátása: A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság szakmai irányelve 2013; 43: 113–143.

### ***Harmadik pillér: az anaemiával szembeni tolerancia fokozása, az oxigén kínálat-kereslet megfelelő arányának biztosítása***

Az oxigénkínálat és -kereslet megfelelő arányának biztosítása segíti az anaemiával szembeni tolerancia növelését, ezért a teljes perioperatív időszakban javasoltak a következők:

- A kívánatos oxigénkínálat fenntartása a megfelelő perctérfogat, perfúziós nyomás, oxigénszállító kapacitás és oxigenizáció biztosításával.
- Az élettani tartalékok és rizikótényezők egyéni felmérése, rendezése, a társbetegségek megfelelő kezelése. A beteg a rendelkezésre álló idő alatt elérhető legjobb általános állapotban kerüljön a műtőbe. Ennek érdekében individualizált kezelési terv előzetes készítése, majd alkalmazása és rendszeres revideálása szükséges.
- A hemodinamikai stabilitás és normovolaemia biztosítása a teljes perioperatív szakban; ehhez élni kell a korszerű hemodinamikai monitorozás lehetőségeivel.
- Az oxigénigény csökkentése: többek között a megfelelően megválasztott és kivitelezett anesztézia a kellőképpen mély narkózis, fájdalomcsillapítás, légzés-támogatás, lázcsillapítás és szükség szerinti izomrelaxáció biztosításával.
- Masszív vérzés esetén az artériás vérben az oxigén 200 Hgmm parciális nyomásértékig emelhető, ennél magasabb érték, extrém hyperoxia nem javasolt [31, 35].
- A cardialis állapot, a szív tartalékainak, terhelhetőségének és alkalmazkodóképességének feltérképezése ajánlott magas vérzési kockázatú műtéti beavatkozások előtt.

### **A vérkészítmények észszerű és indokolt alkalmazásának támogatása mellett az irracionális transzfúziós gyakorlat megszüntetése**

#### ***Restriktív transzfúziós gyakorlat alkalmazása***

Az Európai Aneszteziológiai Társaság és a MAITSZK ajánlásainak ismeretében kijelenthető, hogy egyénre szabott restriktív transzfúziós stratégia alkalmazása javasolt, mely csökkenti a betegek expozícióját az allogén vérkészítményekkel szemben (1A), és ezáltal mérsékli a transzfúziós reakciók és a transzfúzióval kapcsolatos szövőd-mények számát.

A PBM keretein belül, vérigénylés előtt ellenőrző kérdőív (3. melléklet) [42] használata javasolt, amely segít elkerülni a vérkészítmények szükségtelen rendelését és felhasználását.

A vérkészítmények racionalizált alkalmazása elengedhetetlen a perioperatív ellátás minőségének javításához.

A Hb-érték egyedüli, önálló transzfúziós triggeri szerepe vitatott.

Az Országos Vérellátó Szolgálat Transzfúziós Szabályzata (OVSZ 2014) szerint és azzal egyetértésben:

- VVS-készítmények alkalmazása a szöveti oxigénkínálat, illetve oxigéntranszport javítása érdekében történhet.
- A VVS-transzfúzió szükségességét nem lehet kizárólag a beteg hemoglobin- vagy hematokritértékéhez kötni. Az indikáció felállításakor az anaemia klinikai jelei, a beteg aktuális klinikai állapota, a szöveti oxigenizáció, az alap- és társbetegségek és a vérvesztés mértéke együtt értékelendő.
- Akut vérvesztés esetén a teljes vértérfogat 30%-ának elvesztése a VVS-szubsztitúció relatív indikációja; a teljes vértérfogat 40%-ának elvesztésekor krisztalloid és kolloid adása mellett a VVS-eket is pótolni kell.
- Általános érvényű szabály nincs, de ha a hemoglobinszint 60 g/l alá csökken, szinte mindig, ha pedig 100 g/l felett van, akkor nagyon ritkán indokolt a VVS-transzfúzió [43].
- Krónikus, terápiarezisztens, normovolaemiás anaemia esetén a legtöbb betegnél 70 g/l alatti hemoglobintéknél jelentkeznek az anaemia tünetei, transzfúzió általában csak ezen érték alatt indokolt. Szív- vagy tüdőbetegségben szenvedőknél, a központi idegrendszer sérülésekor és egyénre szabottan, a klinikai képtől függően a hemoglobin-küszöbérték (a tünetektől függően) magasabb lehet.
- VVS-készítményeket kontraindikált alkalmazni, amíg a megfelelő szöveti perfúzió és oxigénkínálat biztosítható krisztalloid vagy kolloid oldatok adása mellett.
- VVS-készítményeket általában és relatíve kontraindikált alkalmazni a krónikus anaemia olyan eseteiben, amikor az más, gyógyszeres úton kezelhető (például vas, B<sub>12</sub>-vitamin, folsav, eritropoetin).

3. melléklet | Ellenőrző lista transzfúzió/vérrendelés előtt (Frankfurt University Hospital) [42]

#### **ELLENŐRZŐ LISTA TRANSZFÚZIÓ/VÉRRENDELÉS ELŐTT**

- ☐ Anaemia kivizsgálása, oki és gyógyszeres kezelése megtörtént
- ☐ Hb < 6 g/dl
- ☐ Hb 6–8 g/dl
- ☐ Tachycardia, hypotensio, EKG-n ischaemia, laktát ↑
- ☐ ISZB, szívelégtelenség, cerebrovascularis betegség
- ☐ Egyéb: .....
- Hb > 8 g/dl a transzfúzió haszna vitatott, előny/kockázat gondos mérlegelése után, egyéni döntés alapján lehetséges, indoklással**
- ☐ Hb > 8 g/dl
- ☐ Indikáció: .....

Hb = hemoglobin; ISZB = ischaemiás szívbetegség

## A várható vérvesztés/tolerálható vérvesztés becslése

Magas vérzési kockázattal járó beavatkozás előtt célszerű megbecsülni a beteg által még tolerálható vérvesztés mennyiségét, amiben az alábbi képlet nyújt segítséget:

Tolerált vérvesztés =  $VV \times (HTC_{\text{preop}} - HTC_{\text{min}}) \times 0,91$ ,

ahol a VV a vérvolumen, a  $HTC_{\text{preop}}$  a preoperatív, a  $HTC_{\text{min}}$  pedig a beteg által még tolerálható hematokritérték.

A minimális (még megengedett) hematokritérték meghatározását minden egyes betegnél egyénre szabottnak kell elvégezni [44].

A beavatkozásokhoz az alábbi egyenlet alapján becsült vérmennyiség tartalékolása, rendelkezésre állása szükséges:

Szükséges vérmennyiség = várható vérvesztés – VV  $\times (HTC_{\text{preop}} - HTC_{\text{min}}) \times 0,91$ .

## Külön központi egység működtetése a vérkészítmények racionális, szervezett elosztásához, felhasználásához

A nagy betegszámmal és transzfúziós igényrel rendelkező fekvőbeteg-intézményekben a vérkészítmények gazdaságos, összehangolt, hatékony és észszerű felhasználása, valamint biztonságos és szakszerű tárolása érdekében külön erre a célra létrehozott központi egység (vérdepó) működtetése javasolt a nap 24 órájában.

Magyarországon a PBM rendszerszintű alkalmazása még nem terjedt el. Mihamarabbi bevezetése és megvalósítása a betegbiztonság növelése és a hatékony nemzeti vérgazdálkodás érdekében elengedhetetlen. A fentiekben vázolt koncepciót – a Nemzeti Véradó és Vérmentő Programot – a PBM magyar viszonyokhoz adaptált szakmai ajánlásának, az irányelvek bemutatkozó vitaanyagának szánjuk. Bízunk abban, hogy alkalmazásával és további finomhangolásával Magyarországon is jelentős előrelépés érhető el az irracionális transzfúziós gyakorlat megszüntetése, a vértakarékosság és a betegbiztonság területén.

**Anyagi támogatás:** A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

**Szerzői munkamegosztás:** O. Zs., F. B., G. J., M. A. és B. B. a kézirat és az ábrák elkészítésében, az irodalomgyűjtésben és az egyes fejezetek elkészítésében egyaránt részt vett. A kézirat végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek a kézirat elkészítésével kapcsolatban nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] European Commission Directorate-General for Health and Food Safety. Summary of the 2016 annual reporting of serious adverse reactions and events for blood and blood components. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood\\_tissues\\_organs/docs/2016\\_sare\\_blood\\_summary\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2016_sare_blood_summary_en.pdf) [accessed: March 8, 2020].
- [2] World Health Organization. Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management. Available from: [https://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs\\_01\\_pbm\\_concept\\_paper.pdf](https://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf) [accessed: March 8, 2020].
- [3] Isbister JP. The paradigm shift in blood transfusion. *Med J Aus.* 1988; 148: 306–308.
- [4] Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, et al. Patient Blood Management is associated with a substantial reduction of red blood cell utilization and safe for patient's outcome: a prospective, multicenter cohort study with a noninferiority design. *Ann Surg.* 2016; 264: 203–211.
- [5] Consensus/Action plan, 1st Central Eastern Europe: Patient Blood Management Meeting (Budapest 01. 02. 2019). Available from: <http://newsletter.esahq.org/1st-central-eastern-europe-patient-blood-management-meeting-budapest-01-02-2019/> [accessed: 2020 March 8].
- [6] Reteghy TA. Perioperative patient blood management. [Vértakarékos betegellátás a perioperatív szakban.] *Hematol Transzfuz.* 2018; 51: 194–203. [Hungarian]
- [7] Babik B, Fazakas J, Matusovits A, et al. Forced steps for making improvements in severe perioperative haemorrhage. [Lépeskényszerben – új feladatok az életveszélyes perioperatív vérzések ellátásában.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 203–213. [Hungarian]
- [8] Baron DM, Hochrieser H, Posch M, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2014; 113: 416–423.
- [9] Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1396–1407.
- [10] Nemergut EC, Littlewood KE, de Souza DG. Perioperative haematocrit levels and outcomes after non-cardiac surgery. *JAMA* 2007; 298: 1512–1514.
- [11] Walsh M, Garg AX, Devereaux PJ, et al. The association between perioperative hemoglobin and acute kidney injury in patients having noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2013; 117: 924–931.
- [12] Hogervorst E, Rosseel P, van der Bom J, et al. Tolerance of intraoperative hemoglobin decrease during cardiac surgery. *Transfusion* 2014; 54: 2692–2704.
- [13] Petrou A, Tzimas P, Siminelakis S. Massive bleeding in cardiac surgery. Definitions, predictors and challenges. *Hippokratia* 2016; 20: 179–186.
- [14] Thiele RH, Raphael J. A 2014 update on coagulation management for cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 18: 177–189.
- [15] Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, et al. Point-of-care hemostatic testing in cardiac surgery: a stepped-wedge clustered randomized controlled trial. *Circulation* 2016; 134: 1152–1162.
- [16] Curry N, Hopewell S, Dorée C, et al. The acute management of trauma hemorrhage: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care* 2011; 15: R92.
- [17] Knapp J, Hofer S, Lier H. Anesthesiological approach to postpartum hemorrhage. [Anästhesiologisches Vorgehen bei peripartaler Blutung.] *Anaesthesist* 2016; 65: 225–240. [German]
- [18] Joseph KS, Rouleau J, Kramer MS, et al. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG* 2007; 114: 751–759.
- [19] Refaai MA, Blumberg N. The transfusion dilemma – weighing the known and newly proposed risks of blood transfusions

- against the uncertain benefits. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013; 27: 17–35.
- [20] Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *J Trauma* 2009; 67: 1439–1442.
- [21] Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 1317–1326. [Correction: *JAMA* 2014; 312: 2045.]
- [22] Isil CT, Yazici P, Bakir I. Risk factors and outcome of increased red blood cell transfusion in cardiac surgical patients aged 65 years and older. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 63: 39–44.
- [23] Carson JL. Blood transfusion and risk of infection: new convincing evidence. *JAMA* 2014; 311: 1293–1294.
- [24] Vörös K. Patient safety in clinical transfusion practice. [Betegbiztonság a klinikai transfuziólogiában.] *Hematol Transzfuz.* 2019; 52: 169–176. [Hungarian]
- [25] Theusinger OM, Kind SL, Seifert B, et al. Patient blood management in orthopaedic surgery: a four year follow-up of transfusion requirements and blood loss from 2008 to 2011 at the Balgrist University Hospital in Zurich, Switzerland. *Blood Transfus.* 2014; 12: 195–203.
- [26] Goodnough LT, Shieh L, Hadhazy E, et al. Improved blood utilization using real-time clinical decision support. *Transfusion* 2014; 54: 1358–1365.
- [27] Gross I, Seifert B, Hofmann A, et al. Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome. *Transfusion* 2015; 55: 1075–1081.
- [28] Trentino KM, Farmer SL, Swain SG, et al. Increased hospital costs associated with red blood cell transfusion. *Transfusion* 2015; 55: 1082–1089.
- [29] Farmer SL, Trentino K, Hofmann A, et al. A pragmatic approach to Patient Blood Management – reducing transfusions and improving patient outcomes. *Open Anesthesiol J.* 2015; 9: 6–16.
- [30] European Commission Directorate-General for Health and Food Safety. Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU. A practical implementation guide for hospitals. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood\\_tissues\\_organs/docs/2017\\_eupbm\\_hospitals\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2017_eupbm_hospitals_en.pdf) [accessed: March 8, 2020].
- [31] Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anesthesiology: first update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34: 332–395.
- [32] Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. [Eisen-Dextran intravenös: therapeutische und experimentelle Möglichkeiten.] *Schweiz Med Wochenschr.* 1970; 100: 301–303. [German]
- [33] Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Kozek-Langenecker S, et al. ‘Fit to fly’: overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *Br J Anaesth.* 2015; 115: 15–24.
- [34] Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the perioperative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017; 72: 233–247.
- [35] Babik B, Blaskó Gy, Fazakas J, et al. Management of life-threatening perioperative haemorrhages. [Az életveszélyes perioperatív vérzések ellátása. A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság szakmai irányelve, 2013.] *Aneszteziol Int Ter.* 2013; 43: 113–143. [Hungarian]
- [36] Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al., on behalf of the ISTH/SSC Joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 2063–2065.
- [37] Tafur A, Douketis J. Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy. *Heart* 2018; 104: 1461–1467.
- [38] Fowler RA, Berenson M. Blood conservation in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2003; 31(12 Suppl): S715–S720.
- [39] Thorsen K, Ringdal KG, Strand K, et al. Clinical and cellular effects of hypothermia, acidosis and coagulopathy in major injury. *Br J Surg.* 2011; 98: 894–907.
- [40] Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol.* 2019; 72: 297–322.
- [41] Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011; 115: 1179–1191.
- [42] Meybohm P, Fischer DP, Geisen C, et al. Safety and effectiveness of a Patient Blood Management (PBM) program in surgical patients – the study design for a multi-centre prospective epidemiologic non-inferiority trial. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14: 576.
- [43] Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 10: CD002042.
- [44] Inghilleri G. Prediction of transfusion requirements in surgical patients: a review. *Transf Alternat Transf Med.* 2010; 11: 10–19.

(Oláh Zsolt dr.,  
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032  
e-mail: zsolah@med.unideb.hu)