

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirna Petričević**

**ANALIZA IZRAVNIH TROŠKOVA TRANSFUZIJSKOG  
LIJEČENJA KARDIOKIRURŠKIH BOLESNIKA PRI  
OPERACIJI KORONARNOG PREMOŠTENJA**

**Doktorska disertacija**

**Split, 2023.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirna Petričević**

**ANALIZA IZRAVNIH TROŠKOVA TRANSFUZIJSKOG  
LIJEČENJA KARDIOKIRURŠKIH BOLESNIKA PRI  
OPERACIJI KORONARNOG PREMOŠTENJA**

**Doktorska disertacija**

**Mentori:**

**prof. dr. sc. Bojan Biočina**

**prof. dr. sc. Vesna Vašiček**

**Split, 2023.**

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Ekonomska razmatranja.....	2
1.2. Ekonomska razmatranja u transfuzijskoj medicini i gospodarenju krvnim resursima.....	3
1.3. Realna cijena troškova transfuzijskog liječenja.....	6
1.4. Principi davalaštva i cijena krvnih pripravaka u Republici Hrvatskoj.....	8
1.5. Varijabilnost troškova transfuzije.....	10
1.6. Troškovi komplikacija transfuzijskog liječenja.....	11
1.7. Razvoj i isplativost programa racionalnog gospodarenja krvnim pripravcima.....	13
<b>2. CILJEVI I HIPOTEZA.....</b>	<b>14</b>
2.1. Ciljevi istraživanja.....	14
2.2. Hipoteza.....	15
<b>3. METODE I MATERIJALI.....</b>	<b>16</b>
3.1. Ishod istraživanja.....	18
3.2. Ispitanici.....	20
3.3. Impedancijska agregometrija uzorka pune krvi (Multiplate®).....	21
3.4. Obrada podataka.....	24
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>28</b>
4.1. Razvoj SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulatora.....	35
4.2. Prikaz slučaja 1:.....	39
4.3. Prikaz slučaja 2:.....	40
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>42</b>
5.1. Procjena troškova transfuzijskog liječenja.....	42
5.2. Povezanost opsega poslijeoperacijskog krvarenja i potrebe za transfuzijskim liječenjem.....	43
5.3. Razmatranje računalnih aplikacija kao korisnih alata u kliničkoj praksi i analitici ishoda liječenja te troškova liječenja.....	47
5.4. Usporedba SHOULD-NOT-BLEED-SCORE-a i ostalih kalkulatora rizika krvarenja.....	48
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>53</b>
<b>7. SAŽETAK.....</b>	<b>54</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>55</b>
<b>9. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>56</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>64</b>

## POPIS OZNAKA I KRATICA

ABC model	engl. <i>Activity Based Costing Model</i>
AUC	površina ispod krivulje (engl. <i>Area Under Curve</i> )
CABG	operacija koronarnog premoštenja (engl. <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i> )
CHEERS	engl. <i>The Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
EACTA	Europsko udruženje za kardiotorakalnu anesteziologiju (engl. <i>The European Association of Cardiothoracic Anesthesiology</i> )
EACTS	Europsko udruženje za kardiotorakalnu kirurgiju (engl. <i>The European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i> )
GDP	bruto domaći proizvod (engl. <i>Gross Domestic Product</i> )
HZTM	Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu
HZZO	Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
ISPOR	Profesionalno društvo za zdravstvenu ekonomiju i istraživanje ishoda (engl. <i>The International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research</i> )
KE	koncentrat eritrocita
OECD	Organizacija za ekonomsku suradnju i razvoj (engl. <i>The Organization for Economic Co-operation and Development</i> )
PBM	racionalno gospodarenje krvnim resursima (engl. <i>Patient Blood Management</i> )
POC	engl. <i>Point-of-Care</i>
ROC	engl. <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
TRACK	engl. <i>Transfusion Risk and Clinical Knowledge</i>
TRUST	engl. <i>Transfusion Risk Understanding Scoring Tool</i>
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>The World Health Organization</i> )

# 1. UVOD

Kardijalna kirurgija dominantna je kirurška disciplina prema potrošnji krvnih pripravaka u SAD-u trošeći od 10% do 15% svih zaliha krvnih pripravaka [1]. Potrošnja krvnih pripravaka uglavnom je empirijska i značajno različita među zdravstvenim ustanovama, ordinirajućim liječnicima te ovisna o složenosti kardiokirurških postupaka [2-6]. Pri tome, treba istaknuti kako je navedena razlika u količini potrošenih krvnih pripravaka prisutna i u bolesnika koji se podvrgavaju manje složenim kardiokirurškim zahvatima kao što je operacija koronarnog premoštenja (CABG, engl. *Coronary Artery Bypass Grafting*). Kod tih bolesnika, stopa transfuzijskog liječenja varira među kardiokirurškim centrima u rasponu od 7,8% do 92,8% [2]. Tako širok raspon postotaka transfudiranih bolesnika, koji u homogenoj skupini izloženi operaciji niskog rizika kao što je CABG doseže i preko 90%, otvara pitanje u kojoj je mjeri bilo moguće izbjeći transfuziju, što uz utjecaj na klinički ishod liječenja nedvojbeno utječe i na cijenu liječenja.

Termin tzv. nepotrebna transfuzija je općeprihvaćen u transfuzijskoj praksi i literaturi, međutim ne postoji jasna definicija koja definira taj pojam egzaktno. U svakom slučaju, radi se o ordiniranju transfuzijskih pripravaka bolesnicima kod kojih bi se moglo razmotriti nedavanje tih istih pripravaka. Udio nepotrebne transfuzije u ukupnom iznosu transfuzijskog liječenja varira u rasponu od 7% do 43% [3]. Tzv. nepotrebne transfuzije generiraju troškove koji su u ukupnom trošku transfuzijskog liječenja zastupljeni s udjelom od 9% do 44%. Dakle, gotovo polovica svih troškova vezanih za transfuzijsko liječenje otpada na tzv. nepotrebne transfuzije [3, 7, 8]. Iz toga proizlazi pitanje na koji način analizirati prevalenciju nepotrebne transfuzije i njen udio u generaliziranim troškovima transfuzijskog liječenja. Sagledavajući navedeno, zasad se najlakše koristiti podacima koji su publicirani iz pojedinih centara, imajući na umu, da je iste metodološki teško uspoređivati jer ne postoji opći konsenzus u samoj definiciji. Nedostatak tog konsenzusa proizlazi dijelom i iz neprecizno definiranih indikacija za transfuzijsko liječenje. Dobrim dijelom, indikaciju postavlja ordinirajući liječnik na temelju vlastite individualne kliničke prosudbe što heterogenost u stopi transfuzijskog liječenja širi s interinstitucionalne na intrainstitucionalnu razinu.

Dosadašnji fokus istraživanja je bio usmjeren na izbjegavanje masivne transfuzije kod visokorizičnih kardiokirurških bolesnika s visokim rizikom krvarenja. Pitanje smanjenja do potpunog izbjegavanja transfuzijskog liječenja u niskorizičnoj grupi kardiokirurških bolesnika (CABG) ostaje neistraženo.

Nedavanje transfuzijskih pripravaka, ukoliko nisu potrebni, doprinosi optimizaciji samog transfuzijskog liječenja i posljedično, kliničkih ishoda liječenja uz istovremeno smanjivanje troškova liječenja. U tom cilju, neophodno je, kao prvi korak prepoznati bolesnike s niskim rizikom krvarenja te demografske, laboratorijske, operacijske i ostale parametre koji ukazuju na smanjeni rizik krvarenja. Nažalost, literatura koja na ovaj način pristupa problemu transfuzijskog liječenja kardiokirurških bolesnika je nedostatna.

Odnedavno, naša istraživačka grupa promijenila je paradigmu upravljanja hemostazom kardiokirurških bolesnika i usmjerila se prema prepoznavanju bolesnika u:

- *apriori* niskom riziku krvarenja,
- operacijama niskog rizika (*i.e.* CABG) [9].

Predmet disertacije je sagledati ekonomski aspekt transfuzijske prakse CABG bolesnika, prepoznati CABG bolesnike s niskim rizikom krvarenja te razviti računalni kalkulator rizika krvarenja koji je zasnovan na vlastitim institucionalnim podacima i rezultatima [9]. Kalkulator rizika krvarenja naslovljen je sa “SHOULD-NOT-BLEED-SCORE”, software je dizajniran kroz jednostavno korisničko sučelje na Windows platformi. Osnovni cilj “SHOULD-NOT-BLEED-SCORE” kalkulatora je prepoznati u grupi CABG bolesnika, podgrupu bolesnika s niskim inherentnim rizikom krvarenja, kod kojih bi se moglo razmotriti izbjegavanje transfuzijskog liječenja. Prema našim spoznajama, ovo je prvi put da se razvila aplikacija/software za stratifikaciju rizika krvarenja.

## **1.1. Ekonomska razmatranja**

U SAD-u troškovi povezani sa zdravstvom projicirano rastu godišnjom stopom od 5,4% za razdoblje od 2019. do 2028. godine [10]. Porast predviđen u ovom razdoblju doživio je povećanje stope u odnosu na razdoblje od 2016. do 2018. godine, kad je isti iznosio 4,5% [10]. Porast troškova u zdravstvu primarno nastaje zbog porasta cijene medicinskih dobara i usluga čija je godišnja stopa rasta 2,4% [10]. U ekonomskim razmatranjima, važno je usporediti razmjer porasta troškova u zdravstvu nasuprot porasta bruto domaćeg proizvoda po glavi stanovnika (GDP, engl. *Gross Domestic Product*) [10]. Spomenute brojke u SAD-u, treba sagledati u kontekstu godišnjeg porasta GDP-a od 4,3%.

Čak i u jednom jakom gospodarstvu (SAD), stopa porasta troškova vezanih za zdravstvo, veća je za 1,1% od stope porasta GDP-a što neminovno dovodi do porasta udjela troškova zdravstva u GDP-u s 17,7% u 2018. na 19,7% u 2028. godini [10, 11].

Globalna industrija medicinskih proizvoda čini udio vrijednosti medicinskih dobara manje-više istim u zapadnom svijetu dok se cijena usluge različito procijenjuje i tu se, naravno mogu uočavati značajne razlike među pojedinim zdravstvenim sustavima [10]. U dodatku ovome, vrijedi istaknuti različite GDP između država što objašnjava visoku varijabilnost u omjeru troškova u zdravstvu nasuprot GDP-a u različitim ekonomskim okvirima. Udio troškova u GDP-u zavisi primarno o samom GDP-u, a dinamika nesrazmjera ovisi o godišnjoj stopi porasta, kako godišnjeg GDP-a tako i troškova zdravstvene skrbi [10, 11].

## **1.2. Ekonomska razmatranja u transfuzijskoj medicini i gospodarenju krvnim resursima**

Transfuzija krvnih pripravaka kod CABG bolesnika je primarno empirijska i rezultira širokim rasponom transfuzijskog liječenja zabilježenog u različitim kardiokirurškim centrima (raspon od 7,8% do 92,8%) [2]. Ta visoka varijabilnost s rasponom do preko 90% transfundiranih bolesnika nedvojbeno dovodi i do značajnog ekonomskog opterećenja s nepotrebnim troškovima, bilo da se radi o troškovima same transfuzije ili o troškovima povezanim uz komplikacije transfuzije ili u konačnici, o popratnim troškovima primjene transfuzijskog liječenja (engl. *Overhead Expenses*) [9, 12].

Goodnough i suradnici istraživali su cijenu krvnih pripravaka danim CABG bolesnicima skupa s cijenom krvnih pripravaka čije je davanje ocijenjeno kao nepotrebno. Ispostavilo se da su nepotrebno ordinirani krvni pripravci zauzeli udio do 43% svih ordiniranih krvnih pripravaka. Taj udio nepotrebno transfundiranih pripravaka rezultirao je s 44% ukupnih troškova vezanih za transfuziju svih krvnih pripravaka [3].

Prepoznavanje bolesnika s visokim rizikom krvarenja i upravljanje hemostatskim menadžmentom u smjeru više efikasnog i personaliziranog pristupa u transfuzijskom liječenju predstavlja samo jedan od načina smanjenja nepotrebnih transfuzija. Drugi način smanjenja neželjenih kliničkih i ekonomskih efekta je u cijelosti izbjeći transfuziju bolesnika koji se podvrgavaju operacijama nižeg rizika kao što je CABG. Potonje se posebno odnosi na bolesnike u kojih se istovremeno utvrdi nizak rizik za krvarenje.

U vremenima konstantnog porasta troškova liječenja, važno je oprezno razmotriti generatore potrošnje ekonomskih resursa u medicini [13]:

- omjer cijene i efektivnosti (engl. *Cost-Effectiveness*),
- prikladnost medicinskih intervencija (engl. *Cost-Appropriateness*).

Transfuzija krvnih pripravaka spada u kliničku praksu koja je sveprisutna i kao takva je, podcijenjena u cijeni i troškovima, a precijenjena u efektivnosti [13]. Brojne studije pokazale su da, transfuzija krvi ima podcijenjen ekonomski aspekt rezultirajući znatno višim troškovima, nego je za pretpostaviti [13]. Visoka varijabilnost u primjeni te vrste liječenja rezultira s milijardama dolara nepotrebno potrošenih na liječenje diljem svijeta [13]. Sagledavajući transfuziju izvan samog ekonomskog konteksta, sve više literature potvrđuje da učinak transfuzije na morbiditet i mortalitet korelira s transfuzijskom dozom koja se primjenjuje [13]. S druge strane, publiciranih dokaza o koristi primjene transfuzijskog liječenja je nedovoljno u literaturi [13]. Transfuzijsko liječenje samo po sebi može biti generator produljenja trajanja hospitalizacije te generator povećane stope ponovljenih hospitalizacija uslijed primjene transfuzije [13].

Postoje jasni dokazi kako se kroz personalizirani pristup bolesniku može racionalno gospodariti krvnim pripravcima. Ta se inicijativa u anglosaksonskoj literaturi uvriježeno zove *Patient Blood Management* (PMB), a mi ovaj termin u hrvatskom jeziku možemo nasloviti kao racionalno gospodarenje krvnim resursima. Iz aspekta medicinske ekonomike, jasno je da treba implementirati proces racionalnog gospodarenja krvnim resursima. U procesu uvođenja PBM-a profitiraju kako bolesnici na kojima se primjenjuje ovaj pristup, tako i platitelji usluga koji na ekonomski racionalan način dobivaju maksimalnu uslugu (engl. *Cost-Benefit Ratio*) [13]. Omjer cijene i kvalitete usluge svakako je prioritet u vremenima kada se cijena zdravstvene usluge neprestano povećava [11].

U većini zemalja razvijenog svijeta, porast troškova u svezi pružanja zdravstvenih usluga konstantno nadilazi porast bruto domaćeg proizvoda (engl. *Health-Care Expenditure/Gross Domestic Product Ratio*) [11]. Omjer troškova zdravstvene skrbi nasuprot GDP-a, u razdoblju od 1970. do 2010. godine u Njemačkoj je porastao s 6% na 11,6%; u UK s 4,5% na 9,6% te u Francuskoj s 5,4% na 11,6% [13]. Ovaj trend i slične brojke bilježe se u gotovo svim zemljama, članicama Organizacije za ekonomski razvoj i suradnju (OECD, engl. *The Organization for Economic Co-operation and Development*) [11]. U SAD-u porast omjera koji bilježimo u istom razdoblju je s 7,1% na 19,6% [13-15].

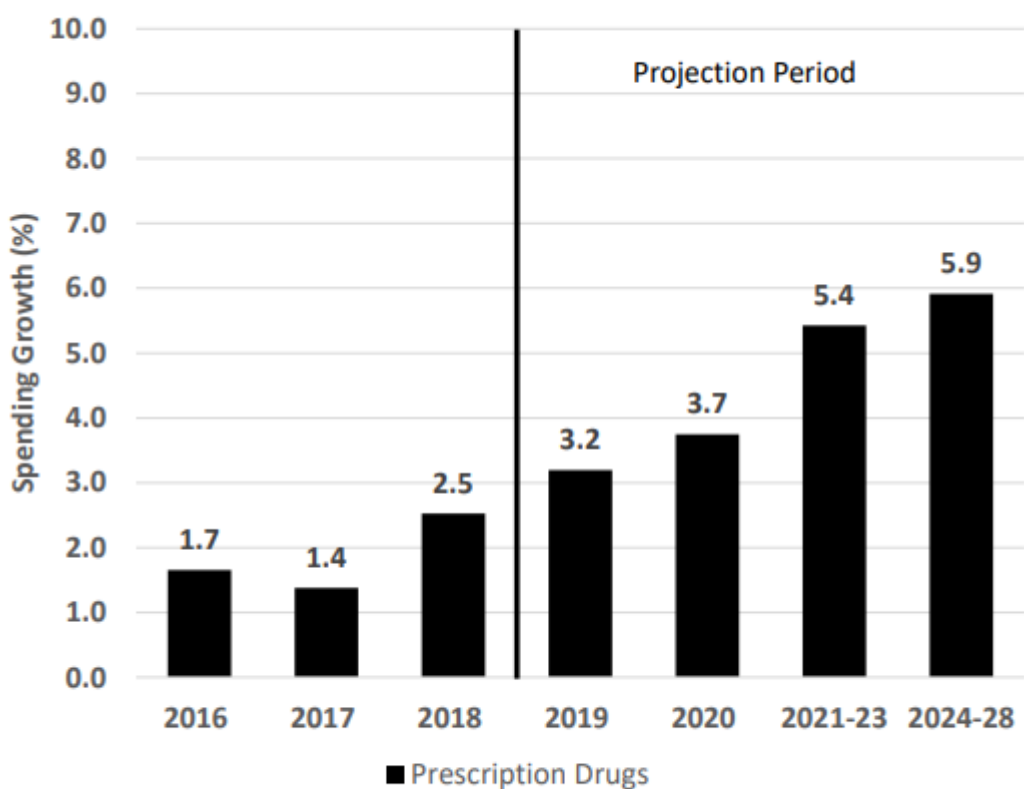


Eksperti iz područja ekonomike zdravstva slažu se da je ovakav rast neodrživ.

Dvije su mjere održavanja pod kontrolom stanja eskalacije troškova:

- 1) Kontinuirano procjenjivanje prikladnosti medicinskih intervencija. Svaka medicinska intervencija mora biti obrazloživa i utemeljena na dokazima efikasnosti i neštetnosti.
- 2) Procjena omjera cijene liječenja i efikasnosti za svako liječenje, posebice dugotrajna liječenja.

Na slici 1 vidi se trend porasta troškova liječenja terapijom koja se naručuje prethodno. U tu skupinu spada i transfuzijsko liječenje.



SOURCE Centers for Medicare and Medicaid Services, Office of the Actuary, National Health Statistics Group.

**Slika 1.** Grafički prikaz trenda godišnjeg porasta troškova liječenja (Izvor: <https://www.cms.gov/files/document/national-health-expenditure-projections-2019-28.pdf>)

### 1.3. Realna cijena troškova transfuzijskog liječenja

Transfuzija krvnih pripravaka, pogotovo koncentrata eritrocita (KE) jedna je od najčešće korištenih medicinskih intervencija [13]. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, engl. *The World Health Organization*), 92 milijuna jedinica krvi donirano je u 2011. godini [13]. Broj raste na 118,5 milijuna doniranih jedinica krvi prema zadnjem izvješću WHO-a iz 2020. godine [10]. Od 118 milijuna jedinica krvi prikupljenih diljem svijeta, 40% je prikupljeno u zemljama s visokim primanjima, u kojima živi ukupno 16% svjetske populacije [10]. U zemljama s niskim primanjima, do 54% svih transfuzija daje se djeci ispod pet godina starosti, dok se u zemljama s visokim primanjima najčešće transfundiraju bolesnici u dobi preko 60 godina na koje otpada do 75% svih transfuzija.

Broj donacija krvnih pripravaka ovisi nažalost i o ekonomskoj razvijenosti zemlje. Gledajući na 1000 stanovnika, stopa donacija u zemljama visokih primanja je 31,5; u zemljama viših do srednjih primanja 15,9; u zemljama nižih do srednjih primanja 6,8 i pet u zemljama s niskim primanjima [10]. Iako je jasan trend porasta broja donacija jedinica krvi, struktura donorstva je itekako varijabilna. Tako npr. u 79 država, preko 90% prikupljene krvi dolazi od dobrovoljnih davatelja dok se u 56 država više od 50% donirane krvi dobiva od obitelji potrebitih bolesnika ili od donora plaćenih za krv [10].

U većini slučajeva može se reći da je krv darovana od donora koji nisu plaćeni, iako proces proizvodnje krvnih pripravaka apliciranih u bolesnike ima visoku cijenu, i u konačnici, svaki krvni pripravak bio on deriviran od dobrovoljnog davatelja krvi ili ne, dolazi s pridruženom cijenom (engl. *Price Tag*) te pružatelji usluga ili vladine organizacije nakraju trebaju platiti račune za krvne pripravke.

U SAD-u srednja vrijednost akvizicijske cijene za KE u 2009. godini je iznosila 223,09 USD, u Australiji taj iznos je bio 339 AUD [16, 17]. U Europi su ove cijene u prosjeku nešto niže, dijelom radi niže cijene radne snage, subvencioniranja i dostupnih volontera u raznim službama povezanim s procesom produkcije krvnih pripravaka [13, 18].

U odnosu na prikupljanje krvnih pripravaka, ostali koraci u procesu transfuzije krvnih pripravaka su značajno skuplji. To se prije svega odnosi na bolničke resurse potrebne za održavanje samog odjela transfuzije, vađenje krvi, raspoređivanje, testiranje i pripremu bolesnika. Treba napomenuti i samo davanje transfuzijskog pripravka bolesniku, monitoriranje bolesnika tijekom samog transfudiranja, liječenje eventualnih reakcija na transfuziju te primjereno dokumentiranje relevantnih medicinskih informacija [13].

Standardna logističko administrativna rutina, IT potpora, ljudski resursi, knjigovodstvo, održavanje i čišćenje, upravljanje otpadom, upravljanje kvalitetom te trening i edukacija svih uključenih u ovaj proces generira troškove, a neophodno je za proces produkcije i primjene krvnih pripravaka. Ovi troškovi, bilo izravni ili neizravni (engl. *Direct and Indirect Costs*) povezani su sa samim transfuzijskim liječenjem te ih kao takve treba svakako izračunati, kad je to moguće [13].

Shander i suradnici proveli su studiju procjene troškova primjene KE kod kirurških bolesnika, u četiri različite bolnice diljem Europe i SAD-a [19]. Studija je pokazala kako trošak primjene jedne doze KE varira između 726 USD i 1183 USD te između 522 USD i 611 USD u Europi [19]. Uzimajući u obzir, prosječnu cijenu primjene jedne doze KE te godišnji iznos od 14,9 milijuna jedinica KE ordiniranih u SAD-u godišnje, dolazimo do 14 milijardi USD godišnjih troškova vezanih samo za primjenu KE [13, 19].

Kad analiziramo učinke transfuzijskog liječenja, klinički ishodi trebaju biti analizirani nerazdvojno s ekonomskim troškovima transfuzijskog liječenja.

Murphy i suradnici pokazali su povezanost između transfuzije koncentrata eritrocita i troškova hospitalnog liječenja CABG bolesnika [20]. Transfuzija koncentrata eritrocita bila je povezana s višim troškovima hospitalizacije ("*Adjusted Odds Ratio*" kod transfundiranih bolesnika 1,42 (95% CI 1,37 - 1,46), raspon od 1,11 za jednu jedinicu koncentrata eritrocita do 3,35 za > 9 jedinica koncentrata eritrocita) [20].

Rao i suradnici pokazali su da svaka transfuzija kod bolesnika u akutnom koronarnom sindromu podiže troškove hospitalizacije za 2080 USD [21].

Transfuzijsko liječenje kardiokirurških bolesnika ne odražava se samo na ekonomske aspekte u ranom poslijeoperacijskom razdoblju, nego i na troškove liječenja godinama nakon operacijskog zahvata.

Le Ganz i suradnici istraživali su povezanost transfuzijskog liječenja s kliničkim i ekonomskim ishodima kod bolesnika podvrgnutih CABG operaciji u SAD-u. Uspoređujući pacijente koji su primili i one koji nisu primili transfuziju, autori su pronašli statistički značajnu i jaku povezanost između primjene transfuzije i troškova liječenja u periodu od 45 mjeseci nakon otpusta iz bolnice (5779 USD po kvartalu godine kod transfundiranih bolesnika vs. 5197 USD kod netransfundiranih bolesnika) [22].

## 1.4. Principi davalatstva i cijena krvnih pripravaka u Republici Hrvatskoj

Učestalost darivanja kao i populacija potencijalnih darivatelja krvi u Republici Hrvatskoj je točno definirana. Tako krv mogu darivati punoljetni zdravi ljudi, životne dobi od 18 do 65 godina. Muškarci mogu darivati punu krv četiri puta godišnje, svaka tri mjeseca, a žene tri puta godišnje, odnosno svaka četiri mjeseca. Tjelesna težina osobe koja želi darovati krv treba biti iznad 55 kilograma. Sam čin darivanja traje manje od desetak minuta.

Davalatstvo krvi je bazirano na načelima dobrovoljnosti, anonimnosti, besplatnosti i solidarnosti.

Postupak darivanja krvi usmjeren je zaštiti zdravlja i sigurnosti darivatelja, a posredno, naravno, i primatelja krvi.

Sav pribor i materijal koji se koriste za venepunkciju je sterilan i za jednokratnu uporabu.

Ne postoji nikakva mogućnost zaraze darivatelja krvi.

Odlukom za darivanjem krvi osoba pristupa i provjeri svog trenutnog zdravstvenog stanja. Orijentacijskim brzim testom za provjeru hemoglobina (željeza u krvi) iz jagodice prsta sprječavaju se moguće štetne posljedice za zdravlje potencijalnih darivatelja da nakon darivanja ne bi postali slabokrvni. Slijedi pregled te razgovor s liječnikom radi zaštite zdravlja davatelja i sprječavanja bilo kakvog rizika za zdravlje primatelja krvi.

Uz dozu krvi pri svakom darivanju, uzimaju se uzorci za provjeru krvne grupe te serološko i molekularno testiranje na markere krvlju prenosivih zaraznih bolesti. Radi se o postupku kojim potvrđujemo zdravlje darivatelja, ali štitimo i potencijalne primatelje krvi. Testiranje je obvezno pri svakom darivanju na markere virusa hepatitisa B, hepatitisa C, HIV-a i sifilisa. Ako su rezultati serološkog testiranja na bilo koju od navedenih bolesti pozitivni, obvezno se obavještava darivatelj krvi, a doza se uništava po točno određenom postupku. Samo provjereno nereaktivne doze krvi mogu biti korištene za transfuzijsko liječenje bolesnika u zdravstvenim ustanovama.

Činom darivanja zdrava osoba daruje jednu dozu pune krvi iz koje se postupkom prerade na točno propisan način proizvode krvni pripravci, i to najčešće tri osnovna: koncentrat eritrocita, koncentrat trombocita i svježe smrznuta plazma.

Svaki od pripravaka mora biti čuvan u određenim i strogo kontroliranim uvjetima te ima ograničeno vrijeme kliničke uporabe. Koncentrati eritrocita se moraju čuvati u hladnjacima na temperaturi od 4 °C i mogu biti transfundirani unutar 35 dana. Plazma mora biti naglo zamrznuta na vrlo niskoj temperaturi i može se čuvati u ledenicama do dvije godine. Najkraći vijek trajanja unutar kojeg možemo postići očekivani terapijski učinak imaju koncentrati

trombocita. Njih u agitatorima na sobnoj temperaturi možemo čuvati samo pet dana. To je svakako jedan od razloga zašto svakodnevno treba imati dovoljan broj darivatelja krvi.

Potrebe bolesnika u RH su oko 190000 doza godišnje, i s krvnim pripravcima se uspijeva zadovoljiti princip samodostatnosti propisan Zakonom o krvi i krvnim pripravcima sukladno kojem je zabranjen uvoz i izvoz krvnih pripravaka.

Promidžba davalaštva odvija se putem Crvenog križa i Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu, a samo prikupljanje krvi odvija se putem transfuzijske službe.

Reorganizacijom transfuzijske službe i okrupnjavanjem je smanjen broj centara koje uzimaju krv, proizvode krvne pripravke, provode testiranje, čuvanje i distribuciju krvi (ovlaštene zdravstvene ustanove).

Istovremeno je umrežena cijela transfuzijska služba RH u jedinstveni informatički sustav (e-Delphyn) što je značajno podiglo standardizaciju rada i razinu sigurnosti transfuzijskog liječenja bolesnika. Umrežena je i većina bolničkih transfuzijskih jedinica što dovodi do lakšeg upravljanja zalihama, ali i reduciranju nepotrebnih ponavljanja tipiranja uzoraka krvi darivatelja i bolesnika.

Glede organizacije transfuzijske službe u RH, jedan je nacionalni centar (Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu – HZTM), tri regionalna centra (Osijek, Rijeka, Split) te tri subregionalna centra (Dubrovnik, Varaždin, Zadar).

U 2022. godini je prikupljeno 187021 doza pune krvi i 5041 procedura prikupljanja koncentrata trombocita na staničnom separatoru.

U izračunu cijena krvnih pripravaka uključeni su svi potrebni ulazni materijali i oprema za uzimanje krvi, proizvodnju, testiranje, kontrolu i čuvanje koji moraju biti validirani i koji su istovjetni ulaznim materijalima koji se koriste u razvijenim zapadnim zemljama. Unatoč tome, naše cijene osnovnih krvnih pripravaka su značajno niže od istih u tim zemljama. Cijene osnovnih krvnih pripravaka s liste Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) su: koncentrat eritrocita 48,50 EUR; koncentrat trombocita (pool od 4 doze) 33,62 EUR te svježe smrznuta plazma 24,50 EUR.

U samom postupku transfuzijskog liječenja, od prikupljanja krvi do primjene krvnog pripravka u bolesnika pa sve do izračuna troškova proizašlih iz komplikacija transfuzijskog liječenja, nalazimo niz koraka čiju je cijenu izrazito zahtjevno izračunati. Tu bi trebali dodati i sve druge popratne troškove koji izračun ukupnog troška transfuzijskog liječenja čine još zahtjevnijim.

Obzirom na široku varijabilnost u troškovima transfuzijskog liječenja te različitosti zdravstvenih i ekonomskih sustava, razvidno je kako usporedba transfuzijskih troškova iskazana kroz sumu novčane vrijednosti, ne odražava stvarne razlike u transfuzijskoj praksi. Stoga, iako u našem istraživanju iznosimo i izračune novčanih vrijednosti, postotci primjene različitih transfuzijskih pripravaka te usporedba istih vjerodostojnije odražava stanje transfuzijske prakse i omogućuje bolju usporedbu između različitih zdravstvenih sustava.

## **1.5. Varijabilnost troškova transfuzije**

U mikroekonomskim analizama, visoka varijabilnost u korištenju resursa pri pružanju standardiziranih usluga čisti je indikator rasipanja resursa [13].

Stopa transfuzije u Danskoj iznosi 60,2 jedinice na 100 stanovnika; u Njemačkoj 57,3 na 100 stanovnika; UK 36,1 i Francuskoj 35,4 [13]. Zemlje imaju sličnu demografsku sliku, slične zdravstvene sustave i sličan standard. Ipak, raspon transfuzijske varijabilnosti doseže gotovo 1:2 [13].

Europska komisija sponzorirala je 1994. godine (Sanguis studiju) u cilju istraživanja stope transfuzije pri šest standardiziranih kirurških intervencija u 43 klinička centra [23]. Stopa transfuzijskog liječenja CABG operacijskog zahvata varirala je od 0% do 96% [23]. Sličnu, impresivnu varijabilnost u transfuzijskoj praksi opisala je kanadska multicentrična studija izvedena na 5298 bolesnika liječenih u jedinici intenzivnog liječenja šest različitih tercijarnih centara [24]. Autori su otkrili značajne interinstitucionalne razlike u transfuzijskoj praksi koje su perzistirale čak nakon učinjene multivarijantne analize [24].

Multicentrična studija provedena radi istraživanja transfuzijske prakse kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom identificirala je značajnu varijaciju u transfuzijskoj praksi između bolesnika liječenih u SAD-u i izvan SAD-a [25]. Nadalje, studija izvedena na 48086 bolesnika liječenih u tercijarnom kliničkom centru u razdoblju od 18 mjeseci identificirala je značajne varijacije u transfuzijskoj praksi, ovaj put ne između različitih institucija, nego između pojedinih liječnika ordinarijusa unutar iste institucije [26]. Granična vrijednost za transfuziju KE varirala je između pojedinih liječnika (anesteziolozi i kirurzi) za 20 g/L [26]. Stopa transfuzije pojedinih kirurga varirala je između 28,3% i 55,4% za CABG operaciju [26].

## 1.6. Troškovi komplikacija transfuzijskog liječenja

Glavni problem vezan za transfuziju krvnih pripravaka je da postoji veliki broj opservacijskih studija [27 - 33], sistematskih pregleda i meta analiza [34 - 38] te randomiziranih studija [39] koje su identificirale povezanost transfuzije KE s povećanom stopom morbiditeta i mortaliteta [13]. U isto vrijeme, nedostaju dokazi o nedvojbenoj koristi od transfuzijskog liječenja [40].

Proučavajući troškove proizašle iz komplikacija vezanih uz transfuzijsko liječenje nabrojimo i potencijalne komplikacije: nozokomijalne infekcije, infarkt miokarda, srčani arrest, atrijska fibrilacija, vazospazam, trombotski događaji, zatajenje bubrega, moždani udar, ponovljeno krvarenje, odgođeno cijeljenje rane, oštećenje pluća povezano s transfuzijom, sistemski upalni odgovor organizma, akutni respiratorni distress sindrom, multiorgansko zatajenje, ponovno javljanje novotvorina i smrt [13].

Velika većina studija sugerira zavisnost efekta o dozi, na način da za svaku dodatnu jedinicu KE raste rizik nastajanja komplikacija [41, 42].

Bradford Hill i Richard Doll ispitivali su uzročno-posljedičnu vezu između pušenja cigareta i nastanka karcinoma pluća [43]. Koristeći se Bradford Hill kriterijima možemo zaključiti da se u literaturi utvrđuje povezanost između transfuzije i neželjenih zbivanja, odnosno komplikacija [13, 43].

Kad se uspoređi liberalna nasuprot konzervativne filozofije transfuzije krvnih pripravaka, pregled literature neupitno sugerira kako se liberalno transfundiranje krvnih pripravaka povezuje s 19% većom stopom infekcija i 23% većom stopom unutarbolničkog mortaliteta [44].

Neosporivo je da navedene činjenice imaju jasnu refleksiju u ekonomskom smislu.

Opseg komplikacija vezanih za transfuziju korelira s iznosom primijenjene transfuzije (engl. *Dose-Dependent Relationship*). Povećani troškovi liječenja transfundiranih bolesnika primarno proizlaze iz produljenog vremena trajanja hospitalizacije, produljenog vremena mehaničke ventilacije, produljenog vremena boravka u jedinici intenzivnog liječenja te opetovanog vraćanja u jedinicu intenzivnog liječenja i zadnje, ali ne najmanje važno, opetovanih hospitalizacija u ovoj skupini bolesnika [45].

U studiji Mortona i suradnika, provedenoj u SAD-u na bazi podataka bolesnika hospitaliziranih 2004. godine, od 38,66 milijuna otpusta, njih 5,8% (2,33 milijuna) bili su povezani s transfuzijom krvnih pripravaka [45]. Prosječno vrijeme hospitalizacije bilo je 2,5 dana duže, a troškovi liječenja za 17194 USD viši kod transfundiranih bolesnika ( $P < ,0001$ ) [45]. Rizik

smrtnog ishoda bio je 1,7 puta veći ( $P < ,0001$ ), dok je rizik infekcije bio 1,9 puta veći ( $P < ,0001$ ) kod transfundiranih bolesnika [45]. Kad 17194 USD više troškove hospitalizacije transfundiranog bolesnika multipliciramo s 2,33 milijuna transfundiranih bolesnika dolazimo do 64 milijarde dolara godišnjih troškova vezanih za transfuziju u SAD-u [45].

Povezanost između ekscesivnog poslijeoperacijskog krvarenja i loših ishoda liječenja je već opisana u literaturi [46-48].

Vlot i suradnici su objavili studiju analizirajući povezanost intraoperacijske transfuzije KE i mortaliteta nakon kardiokirurških procedura [49]. Intraoperativna transfuzija bila je povezana s više od trostruko većim rizikom 30-dnevnog mortaliteta [49]. Povezanost intraoperacijske transfuzije i mortaliteta perzistirala je nakon razmatranja poznatih rizičnih faktora (prilagođeni OR 2,6;  $P = 0,007$ ) [49]. Autori su zaključili da je intraoperativna transfuzija KE povezana s povećanim mortalitetom u bolesnika koji se podvrgavaju CABG operaciji [49].

Hua Chan i suradnici pronašli su slične rezultate u recentnoj studiji [50]. U njihovoj studiji, perioperativna transfuzija KE u bolesnika koji se podvrgavaju operaciji izoliranog CABG povezana je s povišenim rizikom razvoja neželjenih događaja kao što su produljena ventilacija, ozbiljna infekcija te morbiditet povezan sa srcem i bubrezima [50].

Iako KE nosi sam po sebi značajan rizik morbiditeta i mortaliteta u CABG bolesnika, opseg transfuzije je također jako značajan.

Koch i suradnici istraživali su povezanost transfuzije KE i drugih krvnih pripravaka s morbiditetom i rizikom mortaliteta kod CABG bolesnika [51]. Perioperativna transfuzija KE ispostavila se izoliranim faktorom koji je pouzdano povezan s povećanim rizikom za razvoj neželjenih događaja nakon izoliranog CABG-a [51]. Svaka transfundirana jedinica KE bila je povezana s povišenim rizikom za neželjene događaje u poslijeoperacijskom periodu [51].

Nerazdvojiva je poveznica transfuzijskog liječenja te komplikacija i s njima vezanih troškova. Upravo zato je bitno, kad je moguće, prepoznati rizične faktore za krvarenje te ih adekvatno adresirati. Mjere prevencije krvarenja i adekvatnog menadžmenta krvarenja, važne su kako bi rezultirale s minimalnim količinama transfuzije kao i maksimalnom efikasnošću u prevenciji i minimiziranju krvarenja.



## 1.7. Razvoj i isplativost programa racionalnog gospodarenja krvnim pripravcima

Europsko udruženje za kardiotorakalnu kirurgiju (EACTS, engl. *The European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) i Europsko udruženje za kardiotorakalnu anesteziologiju (EACTA, engl. *The European Association of Cardiothoracic Anesthesiology*) objavili su PBM smjernice (engl. *Patient Blood Management Guidelines*) za odrasle kardiokirurške bolesnike [52] s ciljem okupljanja znanja dostupnog iz literature i donošenja preporuka kroz grupu strategija za minimizaciju transfuzijskog liječenja uz istovremeno, jasno smanjenje stope komplikacija vezanih za opseg perioperacijskog krvarenja [52]. Sama inicijativa datira od ranijih vremena [53-55].

Napredak u transfuzijskom liječenju ima dva smjera:

- 1) redukcija masivne transfuzije kadgod je transfuzija potrebna i ako je isto moguće,
- 2) potpuno izbjegavanje transfuzije kad transfuzija nije potrebna.

Helm i suradnici proveli su studiju koja je ispitala isplativost primjene programa PBM kod CABG bolesnika [56]. Studija je uključivala 100 bolesnika podvrgnutih CABG operaciji bez transfuzijskog liječenja koji su uspoređeni s CABG bolesnicima koji su im bili komparabilni, a uz to su još i transfundirani [56]. Troškovi liječenja su bili 387070 USD niži kod bolesnika koji nisu bili transfundirani [56].

Moskowitz i suradnici uspoređivali su bolesnike podvrgnute CABG operaciji u centru s i bez razvijenog PBM programa [57]. Bolesnici su bili međusobno ujednačeni (engl. *Propensity Score Match*) po svemu osim po provođenju PBM inicijative. U centru koji je provodio inicijativu, stopa transfuzije bila je 10,6% nasuprot 42,5% u centru koji nije provodio PMB inicijativu ( $p < 0,0001$ ) [57]. Stopa mortaliteta bila je više no tri puta manja uz značajno manju stopu ozbiljnih komplikacija kao što su pneumonija, infekcija sternuma i septicemija u bolesnika s razvijenim PBM programom u odnosu na bolesnike bez PBM programa [57].

Vlada savezne države Ontario u Kanadi uložila je u razvoj PBM inicijative u kliničkoj praksi i došla do rezultata kako PBM smanjuje upotrebu krvnih pripravaka u CABG procedurama za 23%, uz značajno nižu stopu poslijeoperacijskih infekcija i značajno kraće vrijeme hospitalizacije [58]. S ekonomske točke gledišta, provođenje PBM programa koštalo je godišnje 1800000 USD uz ostvarene uštede od 8640000 USD na godišnjoj razini [58].

Sasvim je neupitno da racionalno gospodarenje krvnim pripravcima košta manje uz ostvarene kliničke dobrobiti bolesnika.

## 2. CILJEVI I HIPOTEZA

Visoka stopa transfuzijskog liječenja CABG bolesnika nedvojbeno nosi visok rizik za pojavnost nepotrebne transfuzije. Stratifikacija bolesnika prema riziku krvarenja može pomoći u prepoznavanju bolesnika s niskim rizikom krvarenja kod kojih se može razmotriti potpuno izbjegavanje transfuzijskog liječenja što posljedično rezultira s kliničkim i ekonomskim benefitom.

### 2.1. Ciljevi istraživanja

#### *Glavni cilj*

- Kvantifikacija troškova transfuzijskog liječenja kod CABG bolesnika uz analizu opsega troškova vezanih za primjenu tzv. nepotrebne transfuzije. Analizom se prepoznaju CABG bolesnici s niskim rizikom krvarenja te se istima analizira cijena transfuzijskog liječenja. U procjeni troškova analizira se samo nominalna cijena krvnih pripravaka bez analize neizravnih troškova proizašlih iz same primjene i komplikacija samog transfuzijskog liječenja.

#### *Sporedni ciljevi*

- Stratifikacija CABG bolesnika prema riziku krvarenja i transfuzije s posebnim naglaskom na identifikaciju bolesnika s niskim rizikom za krvarenje.
- Razvoj statističkog modela za predikciju bolesnika s niskim rizikom krvarenja.
- Razvoj računalne aplikacije (utemeljene na razvijenom vlastitom statističkom modelu) za prepoznavanje bolesnika s niskim rizikom krvarenja.
- Definicija pojma tzv. nepotrebne transfuzije. U skladu s modernom kardiokirurškom i transfuziološkom praksom, postupak niskog rizika kao što je CABG anticipiran je kao postupak s izrazito niskim rizikom za transfuziju. Ako ovoj tvrdnji dodamo multivarijantnom analizom izračunat nizak rizik krvarenja, možemo zaključiti da se transfuzija kod niskorizičnih kardiokirurških CABG bolesnika koji imaju nizak rizik krvarenja smatra “nepotrebnom transfuzijom”.

- Izračun troškova vezanih za primjenu tzv. nepotrebne transfuzije. U skladu s varijabilnošću u transfuzijskoj praksi, velika je i varijabilnost udjela tzv. nepotrebni transfuzija koja se kreće u rasponu od 7% do 43% [3]. Udio istih u ukupnom trošku transfuzijskog liječenja varira od 9% do 44% [3, 7, 8], dakle, gotovo polovica troškova može teoretski otpasti na nepotrebne transfuzije. Opseg troškova tzv. nepotrebne transfuzije ekvivalent je opsega ušteda koje se mogu ostvariti izbjegavanjem transfuzije u niskorizičnoj grupi bolesnika [7, 8].

## **2.2. Hipoteza**

U skupini bolesnika koji se podvrgavaju operacijskom zahvatu aortokoronarnog premoštenja, značajan udio transfuzijskih troškova otpada na tzv. nepotrebnu transfuziju tj. transfuzijsko liječenje bolesnika s niskim rizikom krvarenja. Kvantifikacija troškova vezanih za nepotrebnu transfuziju omogućuje nam procjenu razmjera potencijalnih ušteda u transfuzijskom liječenju u slučaju optimizacije procesa transfuzijskog liječenja.

### 3. METODE I MATERIJALI

Istraživanje je koncipirano kao retrospektivna ne-intervencijska studija.

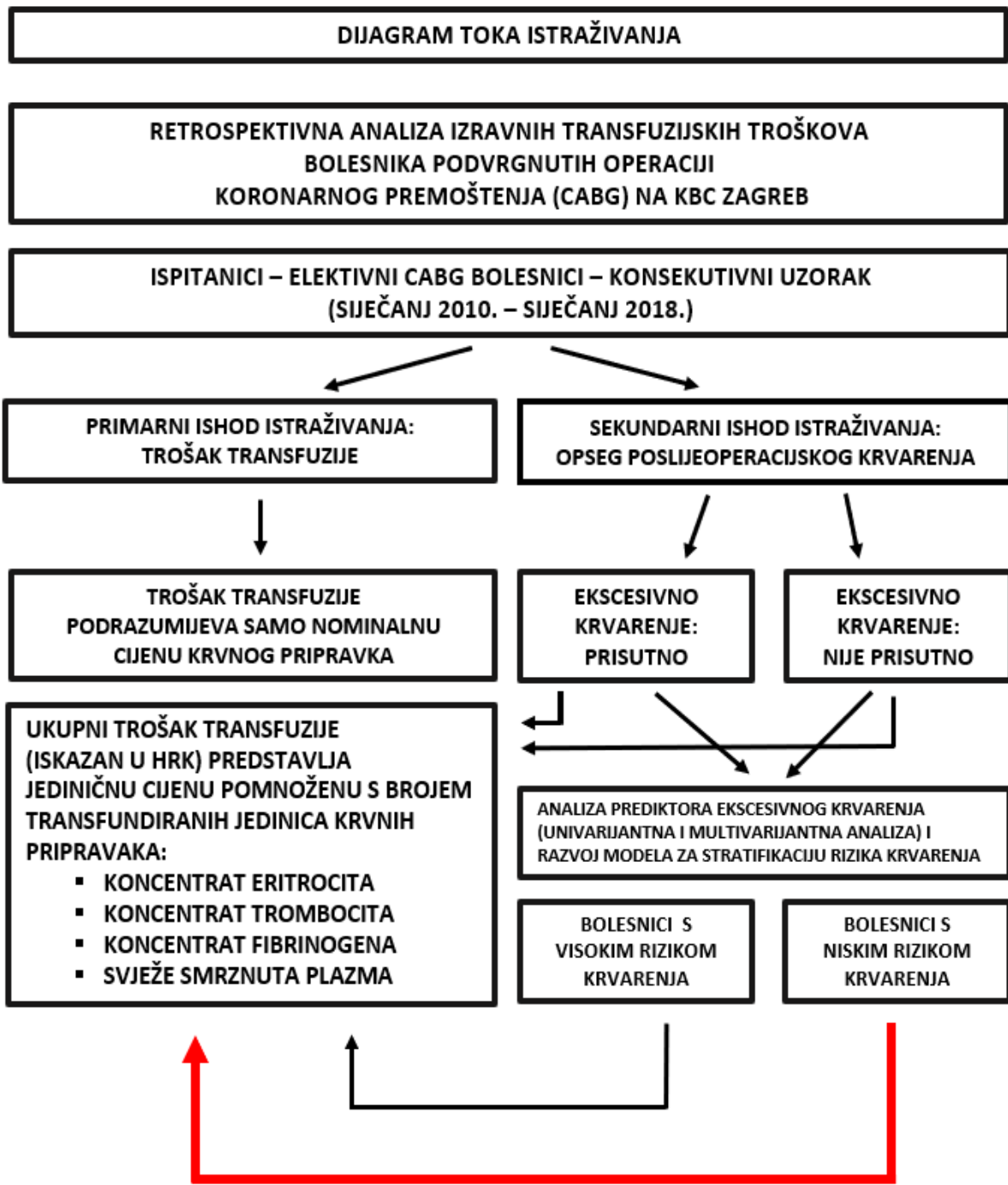
U predmetnoj disertaciji istraživanje je provedeno u kolaboraciji između Klinike za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb, Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb, Zavoda za transfuzijsku medicinu KBC-a Zagreb te Ekonomskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Istraživanje je dizajnirano u skladu s CHEERS pravilima pisanja koji opisuju i predlažu standarde analize i prikazivanja rezultata istraživanja iz oblasti medicinske ekonomike [59]. Smjernice za standardiziranu analizu i prikazivanje rezultata istraživanja iz područja medicinske ekonomike (CHEERS Statement, engl. *The Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) osmišljene su od strane eksperata iz područja medicine i medicinske ekonomike (ISPOR, engl. *The International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research*), radi standardiziranja procesa istraživanja, prijavljivanja dizajna studije te analize rezultata istraživanja [59].

#### *Etičko odobrenje*

Elektronska baza sadržava podatke o bolesnicima podvrgnutim elektivnoj operaciji izoliranog aortokoronarnog premoštenja na Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb. Ideja o provođenju istraživanja baziranog na retrospektivnoj analizi prikazana je Etičkom odboru KBC-a Zagreb. Etički odbor je odobrio istraživanje, uzimajući u obzir retrospektivnu opservacijsku narav istraživanja nije bilo potrebe za potpisanim informiranim pristankom bolesnika za sudjelovanje u istraživanju.

Dijagram toka istraživanja prikazan je na slici 2.



Slika 2. Dijagram toka istraživanja

Na Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb razvijena je elektronička baza podataka bolesnika podvrgnutih elektivnom CABG zahvatu u razdoblju od siječnja 2010. do siječnja 2018. godine.

Uzorak bolesnika je uzastopan (engl. *Consecutive*) prigodan uzorak. U bazu se upisuju demografski, laboratorijski i operacijski parametri kao i parametri opsega poslijeoperacijskog krvarenja i potrebe za transfuzijskim liječenjem. Detaljno je dokumentirana vrsta (koncentrat eritrocita, svježe smrznuta plazma, koncentrat fibrinogena, koncentrat trombocita) i količina primijenjenih transfuzijskih pripravaka. Za svaku vrstu transfuzijskog pripravka dokumentirana je jedinična nominalna cijena. Treba naglasiti kako u troškove transfuzijskog liječenja ne ulaze dodatni izračuni troškova primjene i možebitnih komplikacija vezanih uz transfuziju.

### **3.1. Ishod istraživanja**

#### *Primarni ishod razmatranja*

Glavna mjera ishoda u istraživanju je cijena transfuzijskog liječenja.

Troškovi transfuzije su strukturirani prema vrsti (koncentrat eritrocita, svježe smrznuta plazma, koncentrat fibrinogena, koncentrat trombocita) i količini pojedinog pripravka. Radi se isključivo o nominalnoj cijeni pripravka za transfuzijsko liječenje. Bolesnicima je precizno dokumentirana količina transfundiranih krvnih pripravaka, a ukupna cijena transfuzijskih troškova derivira se iz jedinične cijene svakog od pripravaka. Cijena transfuzijskih troškova iskazana je u hrvatskim kunama (HRK).

Govoreći o transfuzijskom liječenju i troškovima transfuzijskog liječenja, fokusirani smo primarno na proizvodnu cijenu krvnih pripravaka. Konačna cijena je izračunata na način da smo proizvodnu cijenu jednog pripravka tj. jediničnu cijenu multiplicirali s brojem jedinica pojedinog krvnog pripravka transfundiranog u bolesnika. Nismo razmatrali ishode koji bi se trebali razmatrati u dužem periodu. Također nismo analizirali komplikacije koje bi bile posljedica moguće primjene transfuzijskog liječenja. Kompleksna sveukupna procjena troškova vezanih za transfuzijsko liječenje, bilo da se radi o neizravnim troškovima ili popratnim troškovima nije bila izvediva u predmetnom istraživanju.

Na Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb, ne postoji strogo razrađen protokol transfuzije kojeg se treba pridržavati. U načelu, ordinarijus anesteziolog i ordinarijus kardiokirurg zajednički donose odluku o transfuziji krvnog pripravka. Odluke se donose kroz personalizirani pristup koji se mijenja od slučaja do slučaja (engl. *Case by Case Judgement Approach*). Postoje neka uopćena pravila transfuzije kojih se, ipak u principu pridržavaju nadležni ordinarijusi. Na primjer, KE se transfundira ako je hematokrit  $< 20\%$  za vrijeme operacije (ekstrakorporealna cirkulacija) i  $< 25\%$  za vrijeme operacije, ali nakon odvajanja od stroja za izvantjelesni krvotok. Nadoknada volumena provodila se u jedinici intenzivnog liječenja po procjeni nadležnog anesteziologa primjenom hydroxyethyl starch 6% 130/0.4 i Ringerove otopine. Nakon što se ordinira protamin po odvajanju od ekstrakorporalne cirkulacije primjenjivala bi se svježe smrznuta plazma, ukoliko bi protrombinsko vrijeme bilo ispod 45% ili pak po kliničkoj procjeni konzultanta anesteziologa. Koncentrat fibrinogena i koncentrat trombocita davali bi se u slučajevima prisutnog krvarenja u operacijskom polju koje ne bi bilo uvjetovano kirurški, nego alteracijom u hemostazi. Potonjih dvoje ordinirali bi se u konsenzusu kardiokirurga i anesteziologa.

### *Sekundarni ishod razmatranja*

U istraživanju su analizirane i zamjenske (sekundarne) mjere ishoda.

Opseg poslijeoperacijskog krvarenja (iznos drenaže na torakalne drenove u prva 24 sata nakon operacijskog zahvata) definiran je kao zamjenska mjera ishoda. Prema opsegu drenaže, bolesnici su kvalitativno podijeljeni u dvije grupe obzirom na prisutnost ekscesivnog krvarenja. Na temelju prisutnosti ekscesivnog krvarenja te prisutnosti faktora rizika za ekscesivno krvarenje izvršila se stratifikacija bolesnika prema riziku krvarenja. Iznos poslijeoperacijskog krvarenja i opseg potrebnog transfuzijskog liječenja su međusobno povezani. U tom odnosu jasna je i logična pozitivna sprega na način da veća količina poslijeoperacijskog krvarenja odražava veću potrebu za transfuzijom rezultirajući višim iznosom troškova transfuzijskog liječenja.

U kardiokirurškim procedurama, hemostaza se nikada ne ostvaruje u cijelosti što znači da se određeni volumen krvi izgubi u ranom poslijeoperacijskom periodu kroz sistem cijevi torakalnih drenova koji se u tijeku operacijskog zahvata postavljaju u torakalnu šupljinu kako

bi se ostatak krvarenja kanalizirao u drenažne rezervoare. Torakalni drenovi ostaju postavljeni u torakalnoj šupljini do vremena kad se smanji iznos poslijeoperacijske drenaže na manje od 100 mL u tijeku proteklih osam sati. Ukupno vrijeme u kojem poslijeoperacijski sistem drenova ostaje spojen s torakalnom šupljinom varira od bolesnika do bolesnika te zavisi o količini krvi koja se drenira kroz drenažni sistem. U načelu, drenovi se iz torakalne šupljine vade kroz 24 sata od operacijskog zahvata. Kod nekih bolesnika, torakalni drenovi ostaju spojeni u torakalnoj šupljini na dulje vremensko razdoblje povrh 24 sata jer se kroz drenove cijedi sukrvavi sadržaj. Sukrvavi sadržaj ne sugerira kirurško krvarenje, radi se o tekućini koja se cijedi u torakalnu šupljinu uslijed dekompenzacije srca. Uzimajući to u obzir, istraživački tim se odlučio mjeriti drenažu na torakalne drenove u vremenu od 24 sata iza operacijskog zahvata. Izmjereni iznos torakalne drenaže kroz 24 sata izražava se kao broj mililitara po kilogramu tjelesne težine (mL/kg). Iznos drenaže kroz 24 sata koji nadilazi 11,33 mL/kg tjelesne težine smatra se ekscesivnim krvarenjem [60]. Koristeći se tim iznosom drenaže kao graničnom mjerom za ekscesivno krvarenje podijelili smo kohortu bolesnika na dvije skupine:

- 1) bolesnici s drenažom na torakalne drenove u iznosu manjem od 11,33 mL/kg NISU imali ekscesivno krvarenje,
- 2) bolesnici s drenažom na torakalne drenove u iznosu većem od 11,33 mL/kg smatraju se bolesnicima kod kojih je zabilježeno ekscesivno krvarenje.

Nakon što smo podijelili bolesnike na dvije skupine s ili bez ekscesivnog krvarenja između te dvije skupine usporedili smo troškove transfuzijskog liječenja. Opseg transfuzijskog liječenja kao i pridruženi trošak transfuzijskog liječenja detaljno su analizirani za sve bolesnike te su uspoređene grupe podijeljene na osnovi prisutnosti ekscesivnog krvarenja.

### **3.2. Ispitanici**

Istraživanje je provedeno na uzastopnom uzorku bolesnika podvrgnutih elektivnom CABG zahvatu uz upotrebu stroja za izvantjelesni krvotok u razdoblju od siječnja 2010. do siječnja 2018. godine. Bazu podataka sačinjava homogena studijska populacija jer su svi bolesnici podvrgnuti identičnoj kardiokirurškoj proceduri. Homogenost skupine doprinosi dodatnoj vrijednosti studije budući da su na taj način izbjegnute zbunjujući čimbenici (engl. *Cofounding Variables*).



Na Klinici za kardiokirurgiju KBC-a Zagreb sve procedure revaskularizacije se odvijaju uz upotrebu stroja za izvantjelesni krvotok. Procedure revaskularizacije bez upotrebe stroja za izvantjelesni krvotok predstavljaju iznimku u navedenom centru. Upravo, imajući u vidu homogenost kohorte kao prioritet te činjenicu da se istraživanje izvodilo u kardiokirurškom centru u kojem se revaskularizacija provodi uz primjenu stroja za izvantjelesni krvotok, jasan je izbor CABG bolesnika koji su podvrgnuti proceduri revaskularizacije uz primjenu stroja za izvantjelesni krvotok.

Kriteriji uključivanja bolesnika su: podvrgavanje elektivnoj CABG operaciji uz upotrebu stroja za izvantjelesni krvotok te potpunost podataka koji se razmatraju.

Kriteriji isključenja iz procesa prikupljanja podataka su: hitan operacijski zahvat, operacijski zahvat bez potpore stroja za izvantjelesni krvotok, bolesnici mlađi od 18 godina, bolesnici s težim duševnim smetnjama te bolesnici lišeni slobode kao i nepotpunost dokumentacije koja je predmet analize.

Baza podataka sadržava sljedeće skupine parametara: bazične demografske podatke, laboratorijske podatke, podatke o operacijskom zahvatu te periproceduralne podatke vezane za primjenu transfuzijskih pripravaka i opsega poslijeoperacijskog krvarenja. Razmatrajući laboratorijske parametre vrijedi napomenuti da su uz konvencionalne laboratorijske podatke dostupni i podatci impedancijske agregometrije uzorka pune krvi. Ovi agregometrijski podatci su od posebne važnosti jer čine ovu bazu podataka jedinstvenom u literaturi.

### **3.3. Impedancijska agregometrija uzorka pune krvi (Multiplate®)**

Monitoriranje uloge trombocita u patogenezi bilo krvarenja, bilo neželjenih ishemijskih zbivanja zahtjeva pouzdan uređaj. Sve veći broj bolesnika je izložen inhibiciji trombocita putem lijekova koji inhibitorni učinak ostvaruju djelujući na specifične receptorske ili enzimske mehanizme, pa je razvidno da je u kliničkoj praksi potreban uređaj koji može kvantificirati funkciju trombocita na osnovi specifičnih receptorskih ili enzimskih mehanizama. Osim toga, uređaj mora biti kompaktnih dimenzija i korisnički prilagođen kako bi ga moglo koristiti ne-laboratorijsko osoblje u operacijskoj dvorani (u neposrednoj blizini bolesnika, mjesta gdje se donose odluke o načinu liječenja).

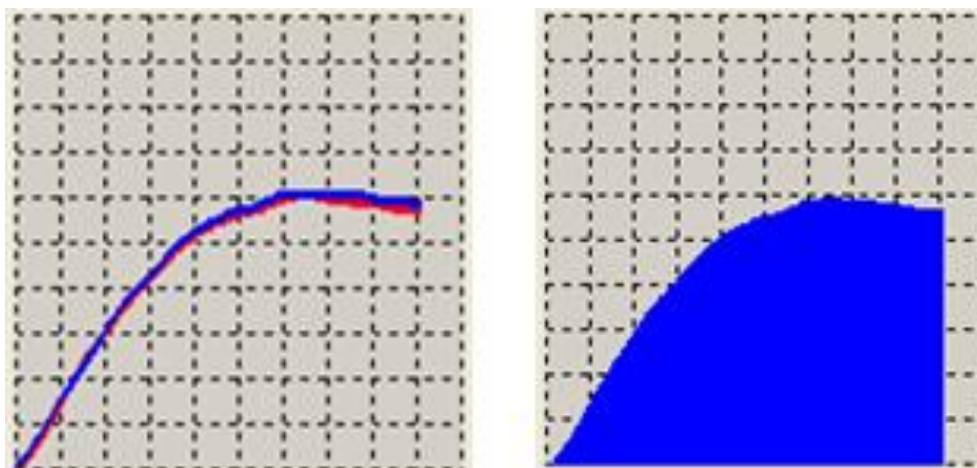
Zbog potrebe za kompaktnim uređajem koji bi se smjestio “uz bolesnika”, potrebe za korištenjem istog i od strane ne-laboratorijskog osoblja te potrebe za dobivanjem rezultata u nekoliko minuta radi kliničke relevantnosti i mogućnosti sugeriranja pravovremenih terapijskih odluka, tehnološki razvoj iznjedrio je uređaj za impedancijsku agregometriju uzorka pune krvi (Slika 3).



**Slika 3.** Uređaj impedancijske agregometrije uzorka pune krvi (Izvor: <https://diagnostics.roche.com>)

Tvornički naziv uređaja je Multiplate® (Multiplate® Analyser, Roche, Basel, Switzerland), naziv je deriviran iz opisa funkcije na engleskom jeziku “*Multiple Platelet Function Analyzer*”. Iz naziva indikativno je da uređaj posjeduje više kanala za mjerenje aktivnosti trombocita iz krvi, točnije pet kanala za paralelna testiranja. U svaki kanal postavljaju se jednokratne čašice s dva para elektroda (duljina elektrode koja je u kontaktu s krvi je tri mm, a širina elektrode je

0,3 mm). U čašice se aplicira uzorak pune krvi kojemu je dodana fiziološka otopina i agonist, stimulator agregacije trombocita (tzv. reagens). U samoj čašici nalazi se mali magnet koji levitira u magnetskom polju (rotacija 800/min) te se na taj način agitiraju trombociti koji se uz pomoć agonista prilipe uz elektrode. Priljepljivanjem trombocita za elektrode povećava se električna impedancija između svakog para elektroda, a parovi međusobno služe jedan drugome kao kontrola te elektronski i koreliraju. Odstupanje od 20% u vrijednostima dvaju parova elektroda, ukazuje na nepouzdan test odnosno potrebu za ponavljanjem istoga. Detaljan opis metode prethodno je publiciran [61]. Ukratko, koncept impedancijske agregometrije baziran je na tome da trombociti nisu trombogeni u stanju mirovanja, ali eksponiranje receptora na njihovoj površini prilikom aktivacije omogućuje “lijepljenje” za ozljeđena mjesta npr. u krvnoj žili, ali i “lijepljenje” na stranu površinu kao što su elektrode u čašici za krv. Kad se trombociti potaknuti agitiranjem magneta aktiviraju i zalijepe na elektrode, povećava se kontinuirano mjerena električna rezistencija između elektroda. Porast rezistencije između elektroda kontinuirano se mjeri i prikazuje grafički na ekranu (Slika 4). Porast impedancije između elektroda se mjeri kao površina ispod krivulje kojoj je odmak od apscise veći što je veći porast otpora na elektrodama (AUC, *engl. Area Under Curve*). Mjerna jedinica izražena kao površina ispod krivulje pokazala je svoju dijagnostičku snagu u procjeni funkcije trombocita [61, 62].



**Slika 4.** Grafički prikaz funkcije trombocita pomoću funkcije mjerenje površine ispod krivulje (Izvor: <https://diagnostics.roche.com>)

Uzorak krvi koji se aplicira u čašicu s elektrodama sastoji se od 300  $\mu\text{L}$  uzorka antikoagulirane krvi, 288  $\mu\text{L}$  fiziološke otopine zagrijane na 37 °C te 20  $\mu\text{L}$  otopine reagensa koji je agonist trombocitne agregacije. Postoji nekoliko vrsta dostupnih reagensa, naglasak je one korištene u istraživanju. Trombocitna agregacija bila je mjerena kao odgovor na stimulaciju (1) arahidonskom kiselinom s finalnom koncentracijom od 0,5 mM (ASPI test – dizajniran da bi evaluirao efekt acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita), (2) adenzin difosfatom (ADP) s finalnom koncentracijom od 6,4  $\mu\text{M}$  (ADP test – dizajniran radi evaluacije efekta tienopiridina, kao što je klopidogrel) i (3) trombinskim receptorom aktivirajućim peptidom (TRAP-6), TRAP test, 32- $\mu\text{M}$  konačne koncentracije. TRAP test je senzitivn na učinak GPIIb-IIIa inhibitora, ali u odsutnosti ovih lijekova, predstavlja prirodni agregacijski potencijal trombocita.

Impedancijska agregometrija uzorka pune krvi pruža informaciju o agregabilnosti trombocita. Kad je riječ o procjeni komplikacija vezanih uz krvarenje, iz literature je poznato da je dostatna funkcija trombocita procijenjena impedancijskom agregometrijom povezana s visokom negativnom prediktivnom vrijednošću. Po toj logici, rezultati impedancijske agregometrije sigurno mogu doprinijeti modelima stratifikacije rizika krvarenja. Upravo dobro poznate visoke negativne prediktivne vrijednosti povezane s rezultatima impedancijske agregometrije mogu pomoći u identifikaciji bolesnika s niskim rizikom krvarenja. Baza podataka iz koje se crpe dostupni podatci, prema našim spoznajama je najveća baza podataka te vrste na svijetu. Vrijednosti ovih podataka doprinosi i činjenica da impedancijska agregometrija uzorka pune krvi spada u POC (engl. *Point-of-Care*) uređaje koji su jednostavni za korištenje i čiji su rezultati dostupni u svega nekoliko minuta nakon uzorkovanja krvi.

### **3.4. Obrada podataka**

Inicijalna analiza sastoji se od deskriptivne statistike koja nam je dala uvid u kliničke, laboratorijske i kirurške karakteristike cjelokupne studijske kohorte. Istovremeno, fokus analize podataka je na analizi poslijeoperacijskog krvarenja i transfuzijskih potreba, i tome pridruženih ekonomskih troškova.

Prema sekundarnoj mjeri ishoda (opsegu poslijeoperacijskog krvarenja) bolesnici su bili podijeljeni u dvije grupe zavisno o prisutnosti ekscisivnog poslijeoperacijskog krvarenja.

Po podjeli, izvršena je usporedba opsega transfuzijskih potreba i posljedično troškova transfuzijskog liječenja.

Normalnost distribucije procijenjuje se Kolmogorov-Smirnov testom. Usporedbe između grupa izvode se Student t-testom i Mann Whitney U testom.

Kao što smo prethodno opisali, osnovna ideja istraživanja je u pretpostavci da se transfuzija krvnih pripravaka može smatrati nepotrebnom kod bolesnika koji se *a priori* smatraju bolesnicima s niskim rizikom krvarenja i koji se podvrgavaju operacijskom zahvatu nižeg stupnja složenosti. Drugim riječima, svi krvni pripravci koji se ordiniraju bolesnicima s niskim rizikom krvarenja mogu se smatrati suvišno transfundiranima. Isto tako, trošak tzv. nepotrebne transfuzije može se smatrati volumenom mogućih financijskih ušteda ako bi se promijenila transfuzijska praksa na način da se transfuzija krvnih pripravaka ne daje bolesnicima koji su:

- u niskom riziku krvarenja,
- podliježu manje kompleksnim kardiokirurškim procedurama.

Dvije grupe bolesnika podijeljene prema prisutnosti ekscesivnog krvarenja, zatim smo usporedili prema njihovim demografskim, kliničkim, laboratorijskim i kirurškim karakteristikama (Student-t test, Mann Whitney U test i  $\chi^2$  test), da detektiramo i kvantificiramo razlike u parametrima između te dvije grupe.

Analiza korelacije (Spearmanovom korelacijski test) izvedena je u svrhu identifikacije potencijalnih prediktora poslijeoperacijskog krvarenja (ekscesivno vs. ne-ekscesivno krvarenje). Po učinjenoj ekstenzivnoj univarijatnoj analizi, multivarijantna binarna logistička regresija korištena je da bi kreirali model predikcije CABG bolesnika s niskim rizikom krvarenja. Formirani modeli predikcije evaluirani su pomoću ROC analize (engl. *Receiver Operating Characteristic Curve*) radi prepoznavanja modela predikcije s najboljim svojstvima. Sukladno tome, najprecizniji model kalibriran je ostvarenjem visoke specifičnosti bez obzira na eventualno nisku senzitivnost. Ova kalibracija je u skladu s osnovnom premisom istraživanja o potrebi jasnog razdvajanja bolesnika s visokim rizikom krvarenja od bolesnika s niskim rizikom krvarenja kod kojih se transfuzijsko liječenje može u osnovi smatrati nepotrebim. Konačno, koristeći se modelom predikcije niskorizičnih bolesnika i kvantifikacijom transfuzijskih troškova kod tih bolesnika, u prilici smo izračunati moguće uštede koje proizlaze iz esencijalnog izbjegavanja primjene transfuzijskih pripravaka bolesnicima s niskim rizikom krvarenja. Vrijednost  $p < 0,05$  se smatra statistički signifikantnom.

Prema statističkom modelu stratifikacije rizika krvarenja razvijena je računalna aplikacija za stratifikaciju rizika krvarenja koja je naslovljena sa “SHOULD-NOT-BLEED-SCORE”. Kalkulator rizika krvarenja baziran je na uzorku od 1426 konsekutivnih bolesnika.

Razvijen je na pretpostavci da je transfuzija krvnih pripravaka nepotrebna kod bolesnika koji se podvrgavaju operaciji s anticipiranim malim rizikom krvarenja i uz to podliježu kardiokirurškoj proceduri procijenjenog niskog rizika kao što je operacija koronarnog premoštenja (CABG).

Primjena transfuzijskog liječenja u takvoj grupi bolesnika rezultira s tzv. nepotrebnom transfuzijom i nepotrebним financijskim troškovima koji se generiraju kako iz same transfuzijske terapije tako i iz komplikacija vezanih za transfuzijsko liječenje. Prema tome, svi krvni pripravci koji se daju bolesnicima s niskim rizikom krvarenja uklapaju se u općeprihvaćen termin tzv. nepotrebne transfuzije i kao takvi u osnovi, predstavljaju potencijal za uštede pod pretpostavkom izbjegavanja tzv. nepotrebne transfuzije.

Nakon opsežne univarijantne analize pristupili smo multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji pomoću koje se kreirani modeli predikcije CABG bolesnika s niskim rizikom krvarenja.

Primarni cilj je identificirati bolesnike s niskim rizikom krvarenja pa je razvijeni model imao specifičnost od 94% dok je senzitivnost bila 24%. Detekcija CABG bolesnika s niskim rizikom krvarenja je važna jer u osnovi identificira bolesnike kod kojih bi se u cijelosti mogla izbjeći primjena transfuzijskih pripravaka, dok je iznos transfuzijskih troškova u toj skupini ekvivalent ušteda koje bi se realizirale ako bi se izbjegla primjena tzv. nepotrebne transfuzije. Multivarijantna logistička regresija prikazana je u tablici 1.

**Tablica 1.** Model multivarijantne logističke regresije korišten je kao matematička platforma za razvoj “SHOULD-NOT-BLEED-SCORE” kalkulatora

	Exp (B)	95% C.I. for EXP (B)		Sig.
		Lower	Upper	
Dob (godine)	0,972	0,957	0,988	0,001
Indeks tjelesne težine	1,170	1,129	1,213	<0,001
Kronično bubrežno zatajenje	0,541	0,299	0,979	0,042
Izloženost klopidogrelu	0,627	0,463	0,850	0,003
Blokatori kalcijских kanala	1,371	1,050	1,788	0,020
ACE inhibitori	1,393	1,053	1,842	0,020
Eritrociti	1,319	1,015	1,715	0,039
Fibrinogen	1,321	1,162	1,503	<0,001
ASPI Multiplate	1,010	1,005	1,016	<0,001
agregometrijski test (AUC)				
Constant	0,012			<0,001

Skraćenice: ACE – engl. *Angiotensin-Converting Enzyme*, ASPI – engl. *ASpirin induced Platelet Inhibition*, AUC – engl. *Area Under the Curve*

## 4. REZULTATI

Predmetno istraživanje uključilo je ukupno 1426 bolesnika podvrgnutih operaciji koronarnog premoštenja u razdoblju između siječnja 2010. i siječnja 2018. godine.

Bazični demografski i laboratorijski podatci prikazani su u tablici 2a i tablici 2b.

**Tablica 2a.** Bazični demografski podatci (kategorijske varijable)

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sinus ritam</b>	Da	1388	97,3
	Ne	34	2,4
<b>Diabetes mellitus</b>	Da	524	36,7
	Ne	902	63,3
<b>Hiperlipidemija</b>	Da	1349	94,6
	Ne	77	5,4
<b>Hipertenzija</b>	Da	70	4,9
	Ne	1356	95,1
<b>Blokatori kalcijevih kanala</b>	Da	636	44,6
	Ne	790	55,4
<b>ACE inhibitori</b>	Da	475	33,3
	Ne	951	66,7
	Total	1426	100,0
<b>Aspirin</b>	Da	1327	93,1
	Ne	99	6,9
<b>Klopidogrel</b>	Da	289	20,3
	Ne	1137	79,7
<b>Kronično bubrežno zatajenje</b>	Da	70	4,9
	Ne	1356	95,1
<b>Reeksploracija poradi krvarenja</b>	Da	31	2,2
	Ne	1394	97,8

Skraćenice: ACE – engl. *Angiotensin-Converting Enzyme*



**Tablica 2b.** Bazični demografski podatci (kontinuirane varijable)

	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>
<b>Ejekcijska frakcija</b>	1426	15	81	53,99	11,095
<b>Eritrociti</b>	1423	2,24	6,70	45,349	,52687
<b>Hemoglobin</b>	1423	72	250	136,54	16,204
<b>Hematokrit</b>	1423	,22	,88	,4023	,04705
<b>Trombociti</b>	1422	64	991	219,35	65,868
<b>INR</b>	1423	,29	4,37	10,035	,14110
<b>Fibrinogen</b>	1407	1,00	9,90	40,671	109,025
<b>ASPI test (Multiplate)</b>	1411	1	163	31,16	24,233
<b>ADP test (Multiplate)</b>	1411	2	185	70,26	27,182
<b>Vrijeme strojne ventilacije (sati)</b>	1413	2	336	10,00	12,980
<b>24 satna drenaža na torakalne drenove (mL)</b>	1418	0	7650	851,60	512,257
<b>24 satna drenaža na torakalne drenove (mL/kg)</b>	1421	,00	78,95	103,114	665,916

Skraćenice: INR – engl. *International Normalized Ratio*, ASPI – engl. *ASpirin induced Platelet Inhibition*, ADP – engl. *Adenosine Di-Phosphate*

Ekscesivno poslijeoperacijsko krvarenja pojavilo se u 28,3% bolesnika (402 od 1426). Bolesnici s ekscesivnim poslijeoperacijskim krvarenjem bili su češće transfundirani i imali su značajno više troškove transfuzijskog liječenja (Tablica 3).

**Tablica 3.** Učestalost i opseg transfuzijskog liječenja u studijskoj kohorti podijeljenoj na osnovi prisutnosti ekscesivnog krvarenja

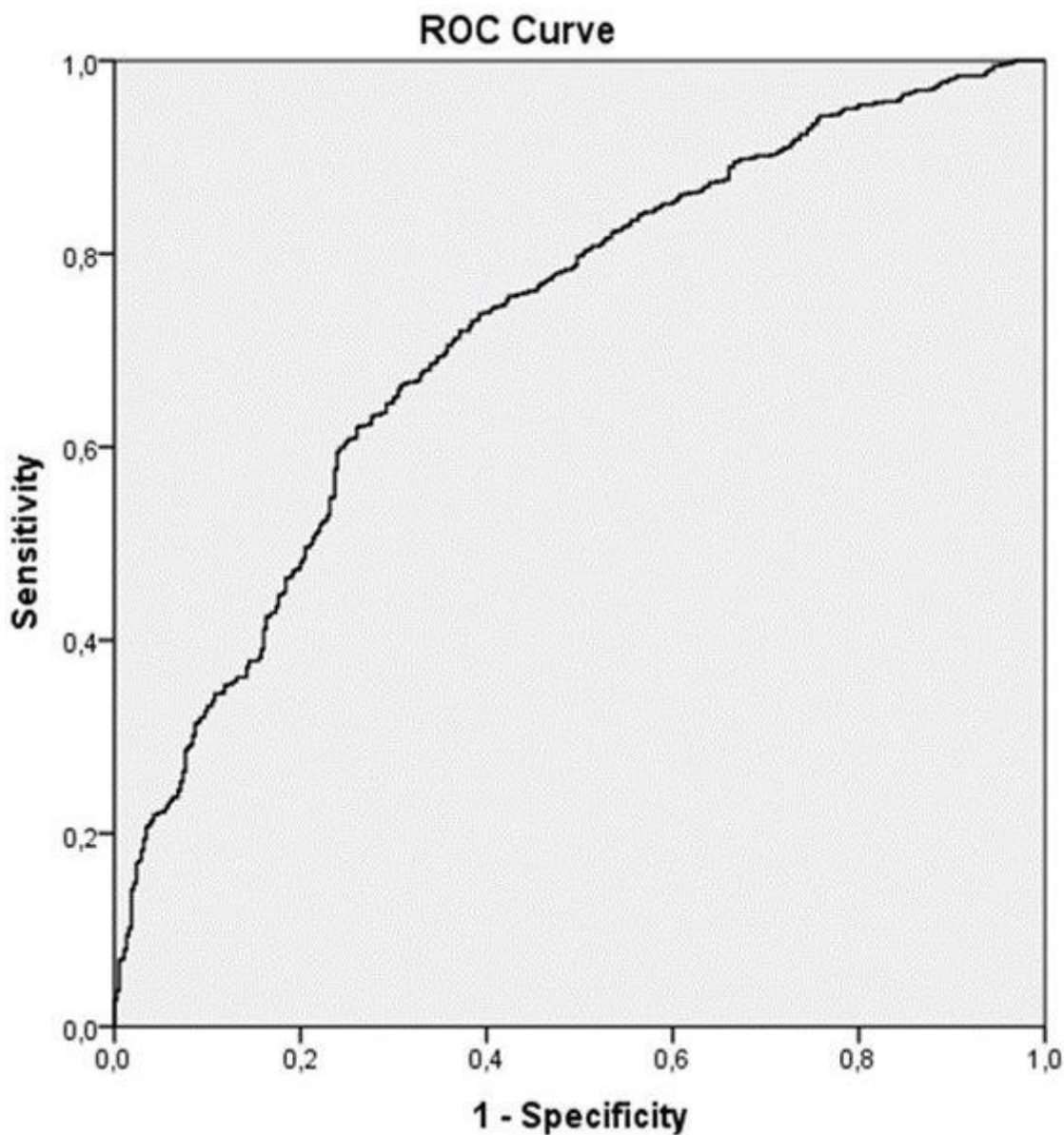
	<b>Ekscesivno krvarenje</b>	<b>Ukupan broj</b>	<b>% transfundirani</b>	<b>Mean ±S D</b>	<b>Sig.</b>
<b>Koncentrat eritrocita (mL)</b>	Ne	1014	66,1%	501,98±549,66	<0,001
	Da	402	90,7%	1115,27±920,58	
<b>Svježe smrznuta plazma (mL)</b>	Ne	1014	15,4%	120,02±301,66	<0,001
	Da	402	42,7%	438,23±673,01	
<b>Koncentrat trombocita (jedinica)</b>	Ne	1014	0,3%	0,02±0,33	<0,001
	Da	402	6,9%	0,52±2,23	
<b>Koncentrat fibrinogena (gram)</b>	Ne	1014	1,8%	0,04±0,35	<0,001
	Da	402	17,2%	0,54±1,57	
<b>Ukupan trošak transfuzije*</b>	Ne	1014	/	1447,92±2089,46	<0,001
	Da	402	/	5177,21±8046,97	

**\*isključivo nabavni troškovi krvnog pripravka**

Regresijska analiza je učinjena radi izračuna povezanosti između demografskih i preoperativnih laboratorijskih parametara te opsega poslijeoperacijskog krvarenja.

Razvijen je model multivarijantne logističke regresije te je izvedena ROC analiza. Varijable koje su ušle u prvi korak multivarijantne logističke regresije su: dob, indeks tjelesne težine, kronično bubrežno zatajenje, prijeoperacijska izloženost klopidogrelu, prijeoperacijska izloženost blokatorima kalcijских kanala, prijeoperacijska izloženost ACE inhibitorima, prijeoperacijska vrijednost eritrocita, prijeoperacijska razina fibrinogena, prijeoperacijska vrijednost testa impedancijske agregometrije Multiplate ASPI (AUC) (Tablica 1).

Model je kreiran s ciljem identifikacije bolesnika koji nisu ekcesivno krvarili. Specifičnost modela bila je 94% dok je senzitivnost bila 24%. Preciznost modela testirana je ROC analizom. Generirana površina ispod krivulje ROC analize bila je 72,3% ( $p < 0,001$ ) (Slika 5).



**Slika 5.** ROC analiza testirala je preciznost modela multivarijantne logističke regresije (AUC 0,723 (0,694 - 0,753;  $p < 0,001$ ))

Ishod izostanka ekcesivnog krvarenja analizirali smo na dva načina:

- 1) opservacijski – analizom postojećih podataka u bazi podataka,
- 2) predikcijski – temeljem predikcije ishoda upotrebom razvijenog matematičkog modela.

Presjek opservacije vs. predikcije ishoda definiranog kao izostanak eksczesivnog krvarenja prikazan je u tablici 4.

**Tablica 4.** Klasifikacijska tablica s presjekom ishoda eksczesivnog krvarenja

	Observed	Predicted		
		Non-excessive bleeder	1	Percentage Correct
	0	92	288	24,2
<b>Non-excessive bleeder</b>	1	55	888	94,2
				74,1
<b>Overall Percentage</b>				

Analizirali smo potrebu za transfuzijskim pripravcima te slijedom toga, transfuzijske troškove prikazali u formi klasifikacijskog stabla koje je pokazalo prisustvo eksczesivnog krvarenja opservirano iz baze podataka (stvarni podatci) nasuprot anticipiranog kroz razvijeni matematički model (model predikcije ishoda testiran na postojećoj bazi podataka) (Tablica 4).

**Tablica 5.** Potreba za transfuzijskim liječenjem i troškovi transfuzijskog liječenja prikazani u kontekstu prisutnosti ekscesivnog krvarenja

	<b>Izostanak ekscesivnog krvarenja</b>							
	Nije uočeno ne-ekscesivno krvarenje				Uočeno ne-ekscesivno krvarenje			
	Anticipirano ne-ekscesivno krvarenje				Anticipirano ne-ekscesivno krvarenje			
	Nije anticipirano		Anticipirano		Nije anticipirano		Anticipirano	
	Transfundirani		Transfundirani		Transfundirani		Transfundirani	
	Ne	Da	Ne	Da	Ne	Da	Ne	Da
	Sum	Sum	Sum	Sum	Sum	Sum	Sum	Sum
<b>Transfundirani (n)</b>	3	89	24	264	4	51	286	598
<b>Koncentrat eritrocita (jedinica)</b>	0	503	0	1145	0	194	0	1712
<b>Svježe smrznuta plazma (jedinica)</b>	0	184	0	467	0	28	0	432
<b>Koncentrat trombocita (jedinica)</b>	0	96	0	87	0	0	0	20
<b>Koncentrat fibrinogena (gram)</b>	0	51	0	124	0	4	0	39
<b>Ukupan trošak transfuzije</b>	0,00	564.539,77	0,00	1.280.833,51	0,00	137.625,88	0,00	1.271.038,87

Ekscesivno krvarenje prikazano je na dvojak način:

- 1) stvarna pojavnost kod bolesnika zabilježena u bazi podataka,
- 2) predikcija pojavnosti zasnovana na razvijenom modelu stratifikacije rizika za ekscesivno krvarenje.

Kao što je prikazano u tablici 5, nisu svi bolesnici koje je model anticipirano da nisu ne-ekscesivno krvarili bili transfundirani. Bolesnici koji su bili izloženi transfuzijskom liječenju, a model ih je anticipirao kao bolesnike koji imaju ne-ekscesivno krvarenje (niski rizik za krvarenje) naša su ciljana populacija za ostvarenje ušteda u transfuzijskom liječenju, što smo shematski prikazali u tablici 6.

**Tablica 6.** Tablični shematski prikaz financijskih ušteda u transfuzijskom liječenju

		EKSCESIVNO KRVARENJE											
		PRISUTNO EKSCESIVNO KRVARENJE - NE				PRISUTNO EKSCESIVNO KRVARENJE - DA							
		PREDIKCIJA EKSCESIVNOG KRVARENJA				PREDIKCIJA EKSCESIVNOG KRVARENJA							
		NE		DA		NE		DA					
		TRANSFUZIJA		TRANSFUZIJA		TRANSFUZIJA		TRANSFUZIJA					
NE		DA		NE		DA		NE		DA			
Sum		Sum		Sum		Sum		Sum		Sum			
<b>TRANSFUNDIRANI (n)</b>													
<b>KONCENTRAT ERITROCITA (jedinica)</b>		<b>UŠTEDA U TROŠKOVIMA TRANSFUZIJE</b>											
<b>SVJEŽE SMRZNUTA PLAZMA (jedinica)</b>													
<b>KONCENTRAT TROMBOCITA (jedinica)</b>													
<b>KONCENTRAT FIBRINOGENA (gram)</b>													
<b>UKUPNI TROŠAK TRANSFUZIJE (HRK)</b>													

Broj bolesnika izloženih transfuzijskom liječenju, ukupni trošak transfuzijskog liječenja te specificirana analiza transfundiranih krvnih pripravaka, u kontekstu stvarne prisutnosti ekscesivnog krvarenja na temelju podataka iz računalne baze nasuprot prisutnosti ekscesivnog krvarenja anticipirane kroz razvijeni matematički model stratifikacije rizika krvarenja prikazani su u tablici 5.

Cijene osnovnih krvnih pripravaka s liste HZZO-a su: koncentrat eritrocita 48,50 EUR; koncentrat trombocita (pool od 4 doze) 33,62 EUR te svježe smrznuta plazma 24,50 EUR.

Koristeći razvijeni model stratifikacije rizika krvarenja te uzevši u obzir pretpostavku kako bolesnici stratificirani u grupu niskog rizika krvarenja i podvrgnuti kardiokirurškoj operaciji najnižeg reda složenosti kao što je CABG, ne bi trebali biti transfundirani, dobili smo izračun financijskih ušteda. Upotrebom modela 1.271.038,87 od ukupno 3.254.038,03 HRK (39,1%) iznosa transfuzijskih troškova, bilo bi uštedeno ako bi se transfuzijsko liječenje u cijelosti izbjeglo kod CABG bolesnika predviđenih kao niskorizičnih za ekscesivno krvarenje.

Gledajući detaljnije prema pojedinim krvnim pripravcima:

- za koncentrat eritrocita, ušteda bi iznosila 48,2% (1712 od 3554 doze),
- za svježu smrznutu plazmu, ušteda bi iznosila 38,9% (432 od 1111 doze),
- za koncentrat trombocita, ušteda bi iznosila 9,8% (20 od 203 doze),
- za koncentrat fibrinogena, ušteda bi iznosila 17,9% (39 od 218 grama).

#### **4.1. Razvoj SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulatora**

##### *Metodologija i statistika*

U sklopu metodologije uvijek je važno istaknuti glavni cilj istraživanja, a to je definirati nepotrebnu transfuziju i identificirati u bazi podataka bolesnike koji su bili transfundirani pri niskom riziku krvarenja i kod kojih se moglo izbjeći transfuzijsko liječenje.

Deskriptivna statistika dala je uvid u osnovne kliničke, laboratorijske i kirurške karakteristike, kao i podatke vezane za opseg poslijeoperacijskog krvarenja, opseg transfuzijskog liječenja te troškove vezane uz transfuzijsko liječenje.

Prema opsega poslijeoperacijskog krvarenja, bolesnici su bili podijeljeni u dvije grupe:

- 1) bolesnici s ekscesivnim krvarenjem kod kojih je opseg krvarenja u torakalne drenove bio u gornjoj najvišoj kvartili u cijeloj studijskoj kohorti (11,33 mL/kg ili više),
- 2) bolesnici bez ekscesivnog krvarenja (ne-ekscesivno krvarenje) kod kojih je opseg krvarenja ispod nivoa s kojim počinje najviša kvartila distribucije opsega krvarenja u kohorti.

U cilju usporedbe bolesnika s i bez prisutnog ekscesivnog krvarenja korišten je Student t-test, Mann Whitney U test i  $\chi^2$  test. Rizik bolesnika za ekscesivno krvarenje bio je u osnovi povezan s prisutnošću ekscesivnog krvarenja. Korelacijski testovi (Spearman) inicijalno su izvršeni u cilju identifikacije prediktora krvarenja. Nakon ekstenzivne univarijantne analize izvršena je multivarijantna binarna logistička regresija u cilju kreiranja modela predikcije rizika krvarenja. Preciznost modela evaluirana je ROC analizom. Konačno, definiranjem niskorizičnih bolesnika te izračunom troškova transfuzije u toj grupi bolesnika došli smo do uštede koja bi se ostvarila primjenom statističkog modela i po njemu izrađenog SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulatora.

Upotrijebivši najprecizniji matematički model predikcije razvijen je kalkulator rizika krvarenja. Kalkulator sadržava devet nezavisnih parametara koji su prethodno identificirani kao faktori s najjačom povezanošću s ishodom opsega poslijeoperacijskog krvarenja. Parametri su uključivali pet skalarnih (mjerjenje) i četiri nominalne (grupe) varijable.

Skalarni parametri bili su: dob, indeks tjelesne težine, prijeoperacijska vrijednost eritrocita, prijeoperacijske vrijednosti fibrinogena i prijeoperacijske vrijednosti ASPI Multiplate agregometrijskog testa.

Nominalni parametri bili su: prisustvo prijeoperacijskog kroničnog oštećenja bubrega, prijeoperacijska izloženost klopidogrelu i prijeoperacijska arterijska hipertenzija povezana s korištenjem blokatora kalcijevih kanala ili ACE inhibitora.

Kalkulator računa rizik prisustva ekscesivnog krvarenja kroz zadana svojstva. Model stratifikacije rizika krvarenja zatim stratificira bolesnike u četiri grupe rizika prema kvartilama raspona regresijske analize. Te četiri grupe oslovljene su prema vjerojatnosti krvarenja: niska vjerojatnost, umjerena vjerojatnost, umjerena prema visokoj vjerojatnosti te visoka vjerojatnost.



Naposljetku, razvijena je računalna aplikacija bazirana na kalkulatoru predikcije rizika krvarenja. Računalna aplikacija kreirana je za Microsoft Windows platformu. Radi ostvarenja jednostavnog unosa podataka i jednostavnog prikaza rezultata kreirano je grafičko korisničko sučelje koje je u cijelosti prilagođeno korisniku “*User Friendly Interface*”.

U aplikaciju se unose parametri koje su prethodno definirani kao najvjerojatniji prediktori pojavnosti ekscesivnog krvarenja. Dob bolesnika, indeks tjelesne težine, prijeoperacijski broj eritrocita ( $N \times 10^9/L$ ), prijeoperacijski nivo fibrinogena (gram/L) te ASPI agregacijski test trebaju biti upisani u formi egzaktnog broja.

Prisutnost kroničnog bubrežnog zatajenja, prijeoperacijska ekspozicija klopidogetre, prisutnost arterijske hipertenzije povezane kroz prizmu korištenja blokatora kalcijevih kanala ili ACE inhibitora se u slučaju prisutnosti, upisuje kao kvačica u zadanu kućicu.

Aplikacija izdaje rezultat stratifikacije rizika na dva načina:

- 1) kao vrijednost apsolutnog rizika,
- 2) u formi svrstavanja u određenu grupu rizika.

Grupe rizika kolor kodirane su:

- nizak rizik – zelena boja,
- umjeren rizik – žuta boja,
- umjeren-visok rizik – narančasta boja,
- visoki rizik – crvena boja.

Analiza podataka izvršena je koristeći se IBM SPSS statističkim softwareom (verzija 21). Računalna aplikacija izvedena je programom Embarcadero RAD Studio paketom za razvoj softvera (XE5 verzija). URL web-link za preuzimanje SHOULD-NOT-BLEED-SCORE aplikacije prikazan je QR kodom na slici 6.

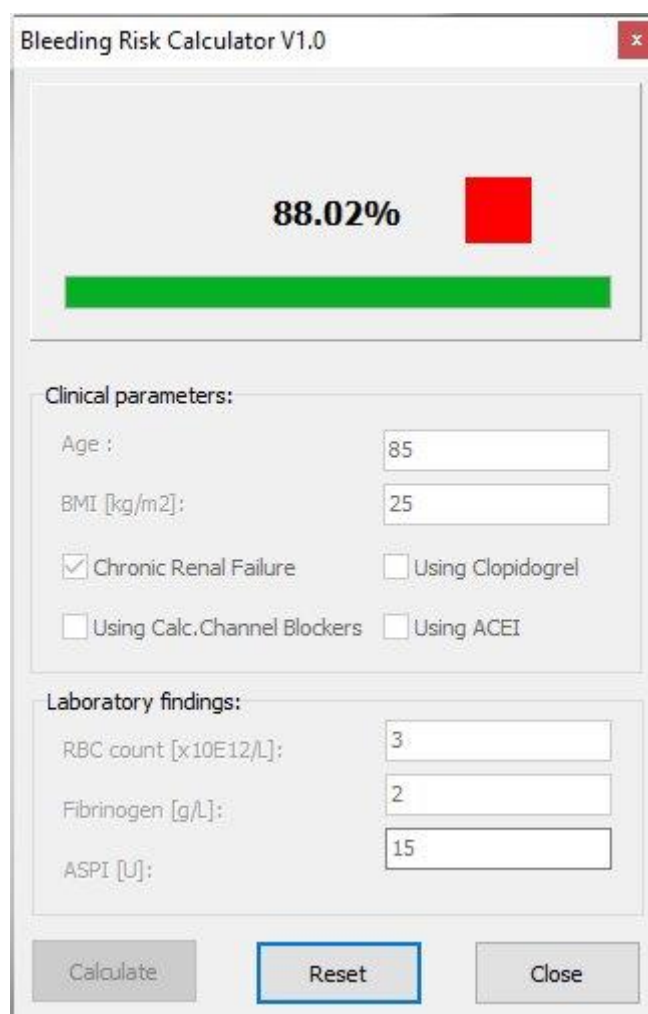


**Slika 6.** QR kod vodi korisnika direktno na oblak za pohranu podataka s kojeg se može besplatno preuzeti

QR kod vodi korisnika direktno na oblak za pohranu podataka i može se besplatno preuzeti. Korisničko sučelje je samo po sebi objašnjivo, korisnik može jednostavno pristupiti i izračunati rizik krvarenja. Kao što je opisano, računalni kalkulator daje egzaktan postotak rizika krvarenja koji je uparen s odgovarajućim kolor kodiranjem. U tekstu ispod navodimo dva primjera izračuna rizika krvarenja.

## 4.2. Prikaz slučaja 1:

Muškarac starosne dobi 85 godina, referira se kroz hitnu službu s bolovima u prsima i nedostatkom daha. Dijagnostička koronarna angiografija prikazuje značajnu stenozu glavnog debla lijeve koronarne arterije. Bolesnik je na dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji (Aspirin 100 mg i klopidogrel 75 mg) poradi dokumentirane vaskularne intervencije na donjem desnom ud. Bolesnik od prije ima prisutno kronično bubrežno zatajenje, indeks tjelesne težine 25 kg/m<sup>2</sup>, prijeoperacijsku vrijednost eritrocita  $3 \times 10^{12}$ , prijeoperacijsku vrijednost fibrinogena 2 g/L i Multiplate® ASPI test vrijednost 15 AUC jedinica (Slika 7).



The screenshot shows a software window titled "Bleeding Risk Calculator V1.0". At the top, it displays a large green progress bar and the text "88.02%" next to a red square. Below this, there are two sections: "Clinical parameters" and "Laboratory findings".

**Clinical parameters:**

- Age: 85
- BMI [kg/m<sup>2</sup>]: 25
- Chronic Renal Failure
- Using Clopidogrel
- Using Calc.Channel Blockers
- Using ACEI

**Laboratory findings:**

- RBC count [x10E12/L]: 3
- Fibrinogen [g/L]: 2
- ASPI [U]: 15

At the bottom, there are three buttons: "Calculate", "Reset" (highlighted with a blue border), and "Close".

**Slika 7.** Prikaz slučaja 1 kroz sučelje SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulatora

SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulator je izračunao rizik krvarenja od 88,02% što je udruženo s okvirom obojanim u crvenu boju sugerirajući visok rizik krvarenja.

*Interpretacija slučaja 1:*

Ovaj bolesnik ima visok rizik za ekscesivno krvarenja. Pojedini parametri SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulatora koji doprinose riziku krvarenja su nepromjenjivi (*i.e.* dob i bubrezna funkcija) dok su drugi parametri promjenjivi (npr. period od isključenja klopidozola do operacije, isključenje Aspirina potaknuto dokumentiranom lošom funkcijom trombocita mjerenom Multiplate ASPI testom, i upravljanje prijeoperacijskom anemijom (prvi PBM stup)).

Računalni kalkulator SHOULD-NOT-BLEED-SCORE nije razvijen za donošenje kliničkih odluka, već da bi služio kao koristan alat u procesu stratifikacije rizika krvarenja te isticanju faktora koji su doprinijeli tom prikazanom riziku.

### **4.3. Prikaz slučaja 2:**

Muškarac starosne dobi 44 godine, predviđen je za operacijski zahvat revaskularizacije miokarda uslijed prisutne trožilne koronarne bolesti koja je netom dijagnosticirana. Bolesnikov indeks tjelesne težine iznosi 41 kg/m<sup>2</sup> i ima dijagnosticiranu hipertenziju za liječenje koje uzima ACE inhibitore i blokatore kalcijevih kanala. Iz laboratorijskih nalaza izdvaja se prijeoperacijska vrijednost eritrocita  $5 \times 10^{12}$  te fibrinogena 4 g/L. Bolesnik nije izložen antiagregacijskoj terapiji te Multiplate® ASPI test vrijednost 56 AUC jedinica što sugerira normalnu trombocitnu funkciju (Slika 8).

Bleeding Risk Calculator V1.0

**1.16%**

Clinical parameters:

Age : 44

BMI [kg/m<sup>2</sup>]: 41

Chronic Renal Failure       Using Clopidogrel

Using Calc.Channel Blockers       Using ACEI

Laboratory findings:

RBC count [x10E12/L]: 5

Fibrinogen [g/L]: 4

ASPI [U]: 56

Calculate      **Reset**      Close

**Slika 8.** Prikaz slučaja 2 kroz sučelje SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulatora

SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulator je izračunao rizik ekscesivnog krvarenja od 1,16% što je upareno s kolor kodiranjem u zelenu boju sugerirajući nizak rizik krvarenja.

*Interpretacija slučaja 2:*

Bolesnik iz slučaja 2 ima nizak rizik ekscesivnog krvarenja. Svi demografski i laboratorijski podatci sugeriraju nizak rizik za ekscesivno krvarenje. Ovo je primjer bolesnika kod kojeg bi se trebala izbjeći transfuzija krvnih pripravaka. Međutim, ovaj bolesnik može doživjeti ekscesivno krvarenje. Kad je prisutno ekscesivno krvarenje uz izračunat nizak rizik krvarenja, posebna pažnja treba biti na mogućem kirurškom uzroku krvarenja.

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Procjena troškova transfuzijskog liječenja

Egzaktna kvantifikacija transfuzijskih troškova (jedinična cijena i ukupna cijena) prvi je korak u procjeni sveukupnih troškova transfuzijskog liječenja.

Procjena troškova je kompleksna te obuhvaća sljedeće:

- nabavnu cijenu,
- trošak primjene transfuzijske terapije,
- neizravne troškove povezane s primjenom transfuzijske terapije kao što je trošak koji proizlazi iz liječenja komplikacija transfuzijskog liječenja.

Neizravni troškovi znatno doprinose uočenoj varijabilnosti u samoj procjeni troškova transfuzije. Literatura je pokazala da neizravni troškovi transfuzijskog liječenja dosežu preko 65% svih troškova vezanih za transfuzijsko liječenje [7, 63].

Visok stupanj varijabilnosti primjene i načina izračuna troškova transfuzijskog liječenja onemogućuju direktne usporedbe između institucija, osobito između institucija iz različitih država u kojima funkcioniraju različiti sustavi zdravstvene skrbi, zdravstvenog osiguranja, a time i različiti načini izračuna i naplate zdravstvenih usluga.

Cijena jedinice koncentrata eritrocita snažno varira između različitih zemalja. Na primjer, srednja cijena koncentrata eritrocita u SAD-u procijenjena je na  $210,74 \pm 38$  USD [64]. Cijena jedne doze u Turskoj iznosi 50 USD; Hrvatskoj 48,50 EUR; Sloveniji 98 EUR; Austriji 109 EUR; Italiji i Njemačkoj 150 EUR; a u Irskoj 240 EUR [10]. Čak i unutar istog zdravstvenog sustava, visoka interinstitucionalna varijabilnost u transfuzijskoj praksi nedvojbeno rezultira varijabilnošću u samim troškovima proizašlim iz transfuzijske prakse.

U studiji Goodnough-a i suradnika, u kojoj je uključeno 18 tercijarnih centara SAD-a, srednja vrijednost transfuzijskih troškova iznosila je  $397 \pm 244$  USD [3] uz dokumentirani raspon iste od 84 USD do 862 USD [3]. Autori su analizirali ukupan trošak i procijenili trošak tzv. nepotrebne transfuzije u 30 konsektivnih CABG procedura, u svakoj od tercijarnih bolnica koje su bile dio mreže bolnica s naprednim akademskim pristupom transfuzijskoj praksi [3]. Zapanjujuća je varijabilnost u rasponu transfuzijskih troškova prikazana u studiji s prepoznatom ekspertizom transfuzijske prakse u kohorti bolesnika podvrgnutih niskorizičnim kardiokirurškim procedurama [3]. Druga izrazito bitna informacija elaborirana u tom znanstvenom radu odnosi se na analizu između ukupnih transfuzijskih troškova i troškova tzv.

nepotrebne transfuzije. Ukratko, što su bili viši troškovi transfuzije, viši je bio udio troškova koji su se odnosili na tzv. nepotrebnu transfuziju [3]. Ovaj trend u odnosu opsega transfuzijskih troškova s udjelom troškova tzv. nepotrebne transfuzije nije uočen samo u analizi cjelokupnih transfuzijskih troškova, već i u separatnim subanalizama koje su se odnosile na troškove pojedinačnih krvnih pripravaka [3].

## **5.2. Povezanost opsega poslijeoperacijskog krvarenja i potrebe za transfuzijskim liječenjem**

Prisutna je nerazdvojna povezanost s jedne strane te uzročno-posljedična povezanost s druge strane između opsega periproceduralnog krvarenja i opsega transfuzijskog liječenja.

U SAD-u kardiokirurški bolesnici u kojih je dokumentirano ekscesivno krvarenje imali su istodobno i visoke troškove transfuzijskog liječenja (troškovi po bolesniku su iznosili: 1034 USD za koncentrat eritrocita, 323 USD za krioprecipitat fibrinogena te 1281 USD za koncentrat trombocita) [63].

Kad transfuzijskim troškovima dodamo troškove hospitalizacije bilježimo 128% više troškove hospitalnog liječenja bolesnika kod kojih je utvrđeno ekscesivno krvarenje u usporedbi s bolesnicima kod kojih nije zabilježeno ekscesivno krvarenje.

U našoj studiji, potreba za transfuzijskim liječenjem razmotrena je kao primarni ishod, dok je opseg poslijeoperacijskog krvarenja razmotren kao sekundarni ishod. Uzevši u obzir, povezanost poslijeoperacijskog krvarenja i potrebe za transfuzijskim liječenjem zvuči razumno stratificirati bolesnike prema riziku krvarenja i obzirom na isti, procijeniti potrebu za transfuzijskim liječenjem.

Fokus istraživanja bio je izračunati trošak transfuzijskog liječenja CABG bolesnika s niskim rizikom krvarenja. Osnovna pretpostavka je da bolesnici koji se podvrgavaju kardiokirurškoj proceduri niskog rizika kao što je CABG i koji su primarno prepoznati kao bolesnici s niskim rizikom krvarenja, transfuzijsko liječenje u osnovi nije potrebno. Dakle, obzirom na retrospektivnu opservacijsku narav istraživanja, izračunati transfuzijski troškovi CABG bolesnika s niskim rizikom krvarenja predstavljaju opseg ušteda koje bi se realizirale u slučaju optimizacije transfuzijske prakse.

Znanstvena vrijednost je u činjenici da centri s visokom stopom transfuzijskog liječenja mogu relativno jednostavno, koristeći naš model prepoznati bolesnike s primarno niskim rizikom krvarenja u kojih bi potpuno izostavljanje transfuzijskog liječenja bilo u skladu s modernom kardiokirurškom dogmom i praksom, što bi omogućilo dvojaku korist:

- 1) unaprijeđenje kliničkih ishoda izostavljanjem nepotrebnog transfuzijskog liječenja s pridruženim nuspojavama,
- 2) uštedu financijskih sredstava neprovođenjem nepotrebnog liječenja.

Uštede je bilo moguće izračunati jedino kroz prizmu nabavne cijene krvnih pripravaka.

Nismo bili u prilici izračunati neizravne troškove vezane za transfuzijsku terapiju kao i ostale troškove. Neizravni troškovi kao što su troškovi proizašli iz same primjene transfuzijskih pripravaka te troškovi liječenja komplikacija uvjetovanih transfuzijskom terapijom nisu bili predmet analize. Bazirano na trenutno dostupnoj literaturi, pretpostavljamo da su uštede izračunate samo na temelju nabavne cijene tek vrh sante leda.

Transfuzijska terapija ne povećava kratkoročno cijenu liječenja, već se troškovi liječenja povećavaju dugoročno nadilazeći razdoblje hospitalizacije te ulazeći u dugo razdoblje nakon otpusta iz bolnice. Imajući u vidu dugotrajne efekte na troškove liječenja, važnost izbjegavanja transfuzijskog liječenja u CABG bolesnika s niskim rizikom krvarenja su još više značajne [65, 66].

Moehle i suradnici su pronašli povezanost između postoperativne transfuzije koncentrata eritrocita i stope morbiditeta u niskorizičnoj grupi kardiokirurških bolesnika kod kojih nije zabilježeno ekscesivno krvarenje. Budući da transfuzija koncentrata eritrocita poskupljuje proces liječenja dvojako (kroz trošak primjene same transfuzije te kroz trošak liječenja komplikacija vezanih za transfuziju), studija Moehle i suradnika potvrđuje našu tezu o važnosti identifikacije bolesnika u niskom riziku krvarenja.

Izbjegavanje transfuzijskog liječenja kod tih pacijenata rezultira uštedama, bilo da se radi o uštedama u samoj primjeni transfuzijskog liječenja ili uštedama u svezi liječenja komplikacija transfuzijskog liječenja.

Razmatrajući ekonomski aspekt transfuzijskog liječenja, sveukupan izračun troškova vezanih za transfuzijsko liječenje je izrazito složen i najčešće se računa:

- Analizom tijeka procesa (engl. *Process Flow Analysis*),
- ABC modelom (engl. *Activity Based Costing Model*) [8, 67, 68].



Analiza tijeka procesa uključuje devet koraka koji obuhvaćaju proces od prikupljanja donora, skupljanja krvi, transporta krvi, transfuzije krvi u primaoca te proces praćenja ishoda u kontekstu transfuzijskog liječenja. Nedostatak modela je da svaki proces transfuzijskog liječenja ne obuhvaća svih devet koraka. Tako npr. ponekad se proces primjene krvnog pripravka otkaže nakon laboratorijskog probira (engl. *Screening*), što znači da su određeni troškovi generirani bez krajnje transfuzije u primatelja, što poskupljuje transfuziju iz razloga da se ne transfundiraju svi krvni pripravci koji se prikupe i laboratorijski testiraju u procesu probira.

Društvo za napredno upravljanje krvnim resursima, formirano od multidisciplinarnog tima eksperata iz područja transfuzijske medicine predložilo je ABC model procjene transfuzijskih troškova. Riječ je o metodi izračuna troškova u kompleksnim procesima, posebno u slučajevima kada su ti procesi rašireni kroz nekoliko različitih pružatelja usluga što je svakako slučaj u transfuzijskom liječenju. ABC model sumira šest aktivnosti u samom transfuzijskom procesu. Kao takav, ABC model jednostavniji je za implementaciju u različitim institucijama jer svaka od šest aktivnosti ima svoju jediničnu cijenu koja je pak specifična za svaku instituciju. Takav pristup dozvoljava izračun transfuzijskih troškova u pojedinom centru na općeprihvaćen način [69].

Dva modela važna su u procesu razumijevanja složene naravi izračuna troškova transfuzijskog liječenja. Nažalost, primjena tih modela ograničena je na zdravstveni sustav prisutan u SAD-u te u određenoj mjeri i na druge sustave razvijenih država u kojima zdravstveni sustav funkcionira tržišno. ABC analiza troškova transfuzije kod kirurških bolesnika ostaje izazov dandanas u svijetu. Nasuprot metodama prethodno korištenim za složenu analizu troškova transfuzije [3, 8, 67, 70 - 77], ABC model precizno dokumentira sve tehničke, administrativne i kliničke procese koji se u stvarnoj kliničkoj praksi odvijaju bilo paralelno, bilo u sekvencijalnom nizu.

Cijena koju smo mi analizirali je nabavna cijena krvnih pripravaka pa shodno tome, valja obratiti pažnju kako je opseg troškova vezanih za transfuzijsko liječenje bitno viši od prikazanog u istraživanju.

Nije bilo izvedivo provesti ABC analizu troškova transfuzije, međutim, način na koji smo pristupili analizi transfuzijskih potreba i troškovima transfuzije te analizi rizika za ekscesivno krvarenje čini ovo istraživanje lako reproducibilnim. U tom smislu, vjerujemo da će istraživanje služiti kao poticaj daljnjim istraživanjima iz ovog područja i da će rezultati potaknuti daljnju inicijativu prema minimalizaciji nepotrebnih transfuzija.

Studija je iznjedrila model stratifikacije CABG bolesnika prema riziku ekscesivnog krvarenja s osnovnim ciljem identifikacije podgrupe CABG bolesnika s niskim rizikom krvarenja kod kojih bi se transfuzijsko liječenje u cijelosti trebalo izbjeći.

Istraživanje je pokazalo da koristeći se razvijenim modelom, može se reducirati trošak transfuzije za 39,1% [9]. Da smo bili u mogućnosti, analizirati neizravne troškove te ostale popratne troškove povezane s transfuzijskim liječenjem, izračunate uštede bile bi znatno više jer smo kroz nabavnu cijenu krvnih pripravaka analizirali samo manji dio troškova.

Više puta smo istaknuli da stopa transfuzijskog liječenja CABG bolesnika varira između različitih kardiokirurških centara u rasponu od 7,8% do 92,8% [2], samim time upotreba našeg matematičkog modela kroz računalnu aplikaciju zvuči razumno i može osigurati značajne (potrebne) financijske uštede te još važnije unaprijediti kliničke ishode. Ovakav pristup upotrebi ove računalne aplikacije dakako, treba biti validiran kroz prospektivne observacijske studije.

Istraživanje predstavlja multidisciplinarni pristup u području istraživanja transfuzijske prakse niskorizičnih bolesnika. Obzirom na multidisciplinarnost te da su istraživači različitih struka, u razmatranjima smo analizirali ekonomsku i medicinsku točku gledišta.

Analiza transfuzijskih troškova nema za cilj i namjeru utjecati na proces donošenja kliničkih odluka, već povećati svijest o mogućem nepotrebnom transfuzijskom liječenju tijekom hospitalizacije koja ne poboljšava ishod liječenja, ali itekako može isprovocirati neželjene događaje i s njima pridružene dodatne troškove liječenja. Svijest o tzv. nepotrebnom transfuzijskom liječenju je potrebno i treba biti, inkorporirano u moderne koncepte razmatranja suvremenog liječenja kardiokirurških bolesnika.

Složeni sveobuhvatni pristup bolesniku kroz prizmu opsežne baze podataka i analize ishoda bolesnika kojoj je pridružena i ekonomska analiza proširuje naš horizont i povećava svijest o važnosti izvrsnosti u kliničkoj praksi te racionalnom gospodarenju financijskim resursima.

### **5.3. Razmatranje računalnih aplikacija kao korisnih alata u kliničkoj praksi i analitici ishoda liječenja te troškova liječenja**

Do danas su u literaturi prisutni brojni kalkulatori rizika krvarenja kardiokirurških bolesnika [46, 78 - 82]. Svi osim WILL-BLEED kalkulatora [46] su nespecifični te adresiraju opću kardiokiruršku populaciju.

CABG je jedna od najčešće izvođenih procedura na svijetu s iznimno etabliranim simptomatskim i prognostičkim benefitima kod bolesnika s višezilnom bolesti te bolesnika sa stenozom glavnog debla lijeve koronarne arterije [83]. U prosjeku se izvodi u stopi od 44/100000 stanovnika [83]. Broj izvedenih CABG procedura na 100000 stanovnika visoko varira od četiri u Meksiku; 79 u SAD-u i 91 u Mađarskoj [83]. Publicirane stope transfuzijskog liječenja za operaciju izoliranog CABG (stope idu preko 90% s velikim udjelom tzv. nepotrebnih transfuzija) zahtijevaju jednostavan korisnički alat za stratifikaciju rizika krvarenja i identifikaciju bolesnika s niskim rizikom za ekscesivno krvarenje, u kojih bi se moglo razmotriti kompletno izbjegavanje transfuzijskog liječenja.

Nekoliko je ključnih razmatranja u razvoju kalkulatora rizika krvarenja:

- Homogenost analizirane populacije čini pouzdanijim sami proces razvoja kalkulatora rizika. Znamo i bez upotrebe kalkulatora da kompleksne kardiokirurške procedure imaju pridružen značajno veći rizik krvarenja od CABG operacija.
- Neki parametri koje razmatramo u izračunima rizika krvarenja su promjenjivi, dok su drugi pak perzistentni.

Razumijevanje rizika krvarenja i upravljanja transfuzijskim liječenjem evoluirala.

Prvotani fokus bio je na bolesnicima s visokim rizikom krvarenja, kod kojih je cilj bio izbjeći masivnu transfuziju te uvesti ciljanu transfuziju krvnih pripravaka navođenu POC dijagnostikom primarne i sekundarne hemostaze [84]. Visokorizični bolesnici su bitno manje zastupljeni u kliničkoj praksi u odnosu na niskorizične bolesnike koji su pak transfuzijski liječeni, i to u izrazito visokim postotcima za koje smo naglašavali da idu i blizu 100%. Stoga smo istraživanje preusmjerili na niskorizične procedure u kojima se transfuzijsko liječenje smatra u osnovi nepotrebnim što postavlja novi cilj, odnosno potpuno izbjegavanje transfuzijskog liječenja.

Naš SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulator rizika krvarenja identificira bolesnike s niskim rizikom krvarenja sa specifičnošću od 94% i senzitivnošću od 24%.

#### 5.4. Usporedba SHOULD-NOT-BLEED-SCORE-a i ostalih kalkulatora rizika krvarenja

ROC analiza SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulatora pokazala je izvrstan diskriminatorski potencijal (AUC 0,723; 95% CI 0,694 - 0,753;  $p > 0,001$ ). Taj diskriminatorski potencijal je usporediv s WILL-BLEED kalkulatorom (AUC 0,725; 95% CI 0,686 - 0,763;  $p = 0,033$ ) [46]. Ovdje je važno istaknuti da je SHOULD-NOT-BLEED-SCORE dizajniran za prepoznavanje bolesnika s niskim rizikom krvarenja, dok je WILL-BLEED, kao i ostali kalkulatori kao što su: ACTION [85], CRUSADE [86], PAPWORTH [78], TRUST (engl. *Transfusion Risk Understanding Scoring Tool*) [79] i TRACK (engl. *Transfusion Risk and Clinical Knowledge*) [80], u osnovi dizajnirani da bi identificirali bolesnike s visokim rizikom krvarenja.

Do sada je WILL-BLEED kalkulator rizika krvarenja [46] bio, prema našem znanju, jedini kalkulator baziran na bolesnicima podvrgnutim izoliranom CABG-u.

SHOULD-NOT-BLEED-SCORE je sada drugi kalkulator baziran na CABG bolesnicima.

Budući da *off-pump* CABG bolesnici nisu bili uključeni u analizu podataka [9], SHOULD-NOT-BLEED-SCORE ne može biti apliciran za tu vrstu bolesnika.

U istraživanju smo isključili *off-pump* CABG bolesnike jer se razlikuju od *on-pump* CABG bolesnika, u tome da sistem ekstrakorporalne cirkulacije alterira hemostatska svojstva krvi što bi s jedne strane podrazumijevalo veći rizik krvarenja kod *on-pump* CABG bolesnika, a s druge strane izgubila bi se homogenost studijske kohorte stavljajući u istu analizu *on-pump* i *off-pump* bolesnike. Razlog za uključenje CABG bolesnika koji se podvrgavaju revaskularizaciji uz pomoć stroja za izvantjelesni krvotok leži u činjenici da je kardiokirurški centar čiji su bolesnici uključeni u studiju mjesto u kojem se kardiokirurške revaskularizacije izvode gotovo isključivo uz pomoć stroja za izvantjelesni krvotok. Uključenje *off-pump* procedura predstavljalo bi zbunjujući čimbenik obzirom da stroj za izvantjelesni krvotok sigurno alterira hemostazu. Iako isključenje *off-pump* populacije suzuje primjenu rezultata ove studije samo na *on-pump* populaciju, ističemo da je prioritet studije na homogenosti populacije, posebno u kontekstu da je centar u kojem je provedeno istraživanje mjesto u kojem se gotovo isključivo izvode *on-pump* procedure.

Glede udjela *off-pump* procedura u razvijenom svijetu, maksimalni udio ostvaren je 2002. godine s 25% CABG operacija učinjenih *off-pump* [87, 88]. Cochrane pregledni rad usporedio je dva pristupa revaskularizaciji srca te se pokazalo kako *off-pump* procedura ne ostvaruje benefit nasuprot *on-pump* procedure u smislu mortaliteta, moždanog udara te infarkta miokarda [89, 90].

Nedostatak kalkulatora razvijenih za opću kardiokiruršku populaciju je da ne mogu prepoznati stupanj složenosti kardiokirurške procedure, a složenost procedure je neupitno povezana s rizikom krvarenja.

Također, gotovo je nezamislivo koristiti isti kalkulator procjene rizika krvarenja za *off-pump* CABG, *on-pump* CABG te bolesnike s kompleksnom aortalnom patologijom.

Naš koncept s prioritetom danim homogenosti populacije predstavlja iskorak prema razvoju preciznog, više fokusiranog personaliziranog pristupa.

SHOULD-NOT-BLEED-SCORE omogućuje detaljan uvid u hemostatska svojstva. Diskriminatorna sposobnost SHOULD-NOT-BLEED-SCORE (AUC 0,723) usporediva je s WILL-BLEED kalkulatorom (AUC 0,725) [46]. U WILL-BLEED kalkulatoru, nekoliko bazičnih karakteristika bolesnika skupa s informacijom o korištenju potentnih antiagregacijskih lijekova omogućuje preciznu stratifikaciju rizika krvarenja [46]. Naš kalkulator izvršava još precizniju procjenu prijeoperacijskih hemostatskih svojstava. Koristi se parametar koji se odnosi na recentnu prijeoperacijsku ekspoziciju klopidogetrelu što je, manje-više slučaj i kod WILL-BLEED kalkulatora. Za razliku od našeg kalkulatora, WILL-BLEED dokumentira ekspoziciju potentnim antiagregacijskim lijekovima unutar pet dana od operacijskog zahvata. Naša baza podataka bolesnika podvrgnutih izoliranom CABG-u omogućuje jedino podatak o recentnoj ekspoziciji klopidogetrelu. To je više precizna informacija, dok izostaje podatak o ekspoziciji drugim antiagregacijskim lijekovima. Međutim, izgledi da elektivni bolesnici budu podvrgnuti operaciji izloženi npr. Tikagreloru ili Prasugrelu su doista male budući da se naš centar strogo pridržava smjernica o antiagregacijskoj terapiji u elektivnoj grupi bolesnika. Kalkulator se temelji na bazi podataka jednog centra, u kojem je svim bolesnicima prijeoperacijski ordiniran Aspirinu. Prema tome, nije bilo potrebe specificirati u kalkulatoru je li bolesnik bio izložen Aspirinu. Naša grupa prethodno je potvrdila postojanje određene podgrupe bolesnika koji imaju prolongirani i pojačani inhibitorni učinak Aspirina na trombocite [91], što se sigurno reflektira kroz tendenciju krvarenja. Istraživačka grupa je nedavno pokazala da bolesnici s adekvatnim trombocitnim inhibitornim odgovorom na Aspirin imaju sklonost ekscesivnom krvarenju [91]. Multiplate ASPI test vrijednost AUC < 25 jedinica je bio prediktor ekscesivnog krvarenja (OR 2,82; 95% CI 1,43 - 5,55; p = 0,003)

što generira ideju o određenoj podgrupi bolesnika koji imaju produžen i pojačan inhibitorni odgovor trombocita na Aspirin te kod kojih bi se posljedično moglo razmotriti ukidanje Aspirina [91].

Matematička platforma za modeliranje rizika krvarenja korištena u SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulatoru također je pokazala da je Multiplate ASPI test nezavisni prediktor krvarenja [9]. SHOULD-NOT-BLEED-SCORE prvi je kalkulator te vrste koji koristi lijek specifičnu trombocitnu reaktivnost u izračunu rizika krvarenja. Trenutne smjernice o dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji sugeriraju periproceduralnu kontinuiranu primjenu Aspirina [92]. Naš pristup sigurno nadopunjuje trenutno znanje u tom području te je mali pomak u mijenjanju aktualne paradigme. Očito je da određeni bolesnici liječeni Aspirinom imaju povišen rizik za krvarenje (OR 2,82), pa bi uključenje Aspirin senzitivnog testa trombocitne aktivnosti predstavljalo daljnji iskorak i napredak.

Homogenost studijske kohorte isključuje neke zbunjujuće parametre i otvara prostor za druge nove prediktore.

WILL-BLEED kalkulator je dizajniran za detekciju CABG bolesnika s visokim rizikom krvarenja te za možebitnu modifikaciju antitrombocitnog liječenja, ako bi isto bilo moguće [46]. Drugim riječima, WILL-BLEED kalkulator uglavnom je vođen idejom o određenoj podgrupi CABG bolesnika koji su u visokom riziku krvarenja i kao takvi mogu biti objekti za moguće dodatne hemostatske intervencije, preoperativne ili pak intraoperativne. Nasuprot tome, SHOULD-NOT-BLEED-SCORE vođen je idejom kako je velika količina transfuzije (do 93% prema literaturi) niskorizičnih kardiokirurških procedura kao što je CABG – zapravo nepotrebna.

Prvi korak u rješavanju problema nepotrebne transfuzije kod bolesnika podvrgnutih niskorizičnoj kardiokirurškoj proceduri (CABG) identificirati je unutar istih podgrupu bolesnika za koje je utvrđen nizak rizik za ekscesivno krvarenje.

Paradigma grupe je da svi bolesnici s visokim rizikom za krvarenje trebaju biti liječeni na identičan/sličan način upotrebom POC navođenih transfuzijskih algoritama za optimizaciju hemostaze. Glavne kliničke i ekonomske štete u osnovi proizlaze iz nepotrebnih transfuzija, a kad iste razmatramo, trebamo početi s bolesnicima koji se podvrgavaju niskorizičnim kardiokirurškim procedurama kao što je CABG i kod kojih je u isto vrijeme izračunat nizak rizik krvarenja. Druga prednost SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulatora je jednostavnost u korištenju, lako je razumljiv.

Razvoj ove aplikacije je baziran i validiran na podacima iz primarnog izvora, tako da se može smatrati korisnim alatom kliničarima za prijeoperacijski probir procjene rizika krvarenja, uz napomenu da sama ideja nije navoditi ili mijenjati klinički proces donošenja odluka. Činjenica da je kalkulator baziran i primarno fokusiran na elektivnim bolesnicima čini ga korisnim, ne samo za prijeoperacijsku stratifikaciju rizika za krvarenje, nego nam je omogućeno modificirati parametre koje je moguće modificirati, a koji su doprinijeli izračunatom riziku krvarenja prije operacije. Na primjer, ako je pojedini bolesnik bio izložen klopidogrelu u kratkom vremenu pred operaciju te istodobno ima nizak ASPI test, odgađanje kardiokirurškog zahvata s isključenjem Aspirina može nedvojbeno promijeniti (smanjiti) rizik krvarenja. Isti slučaj je s anemičnim bolesnicima prije operacije. Optimizacija mase crvenih krvnih zrnaca prije operacijskog zahvata je prvi stup PBM, i ako je primjenjiv postupak kod bolesnika kojima anemija doprinosi visokom riziku krvarenja. S druge strane, ukoliko visokom riziku krvarenja doprinosi nizak nivo Fibrinogena, rana nadoknada istog ima smisla, bilo preventivno prije operacije ili u neposrednom poslijeoperacijskom tijeku.

Kad smo statistički model SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulatora primijenili na postojeću bazu podataka, simulacijom je otkrivena mogućnost redukcije transfuzijskih potreba za 39,1%. Materijalne uštede dosežu 48,2% za koncentrat eritrocita; 38,9% za svježe smrznutu plazmu; 9,8% za koncentrat trombocita i 17,9% za fibrinogen [9]. Za ove postotke, uštede možemo izračunati jedino računajući nabavnu cijenu krvnih pripravaka [9]. Uz nabrojene pripravke vežu se i dodatni troškovi same primjene te neizravni troškovi vezani, između ostalog i za same komplikacije transfuzijske terapije. Time postaje više nego očigledno da su uštede u višim postotcima od izračunatih u ovoj studiji.

SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulator služi istraživačima kao poticaj za daljnji napredak u razvoju hemostatskog menadžmenta. Istraživačka grupa poziva na multicentričnu kolaboraciju u daljnjem razvoju te napretku hemostatskog menadžmenta. Prvo, predlažemo vanjsku validaciju kalkulatora kroz multicentričnu kolaboraciju. Drugo, analiza učinka i troškova takvog kalkulatora može biti provedena u prospektivnom multicentričnom istraživanju izvedenom u formi “*Stepped Wedge*” dizajna samog istraživanja [23]. Multicentrična kolaboracija doprinosi velikom bazom podataka koja omogućuje kompleksnu statistiku. Što je više bolesnika uključeno u istraživanje, više se parametara uključuje u statistička razmatranja. Iz kliničke prakse znamo za neke dodatne faktore koji mogu biti implementirani u razmatranja studija s većim brojem ispitanika. Treba računati na više parametara koji doprinose riziku krvarenja. Jedno od glavnih ograničenja kalkulatora je da su za izračun rizika krvarenja mandatorni svi parametri, a uvođenje novih parametara bi, smanjilo

moćnost reprodukcije kroz vanjsku validaciju jer je lako moguće da se u svim centrima ne vade svi isti parametri prije samog operacijskog zahvata.

Iduća generacija kalkulatora rizika krvarenja trebala bi izračunati rizik krvarenja čak i kada nedostaju vrijednosti pojedinih parametara. Za novu generaciju, potrebna nam je multicentrična kolaboracija radi uključivanja većeg broja bolesnika neophodnih za tako kompleksne statističke analize.



## 6. ZAKLJUČAK

SHOULD-NOT-BLEED-SCORE kalkulator jednostavan je alat za stratifikaciju bolesnika prema riziku krvarenja s naglaskom na prepoznavanje CABG bolesnika s niskim rizikom krvarenja. Razvijeni računalni kalkulator predstavlja korak naprijed u kliničkoj praksi jer se stratifikacija rizika krvarenja odvija prijeoperacijski na različitim mjestima s mogućnošću modifikacije rizika. Kroz razvoj matematičkog modela, računalne aplikacije te unutarnju validaciju kalkulatora na postojećoj bazi podataka dokazano je kako primjena ovog koncepta može rezultirati značajnim smanjenjem transfuzijskog liječenja i značajnim uštedama vezanim za izbjegavanje primjene nepotrebne transfuzije.

## 7. SAŽETAK

**Uvod:** Kod bolesnika koji se podvrgavaju operaciji koronarnog premoštenja (CABG), velika varijabilnost u stopi transfuzijskog liječenja (7,8% - 92,8%) postavlja pitanje u kojoj je mjeri transfuzijsko liječenje zapravo nepotrebno. Cilj ovog istraživanja je: 1) prepoznati CABG bolesnike s niskim rizikom krvarenja kod kojih bi se trebalo razmotriti potpuno izbjegavanje transfuzijskog liječenja te 2) izračunati iznos potencijalnih financijskih ušteda koje bi se realizirale, ako bi se izbjegla tzv. nepotrebna transfuzija kod CABG bolesnika s niskim rizikom krvarenja.

**Metode:** Retrospektivna opservacijska studija uključila je elektivne CABG bolesnike na Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb u razdoblju od siječnja 2010. do siječnja 2018. godine. Bolesnici su inicijalno podijeljeni u dvije grupe prema prisutnosti ekscesivnog poslijeoperacijskog krvarenja te su troškovi transfuzijskog liječenja uspoređeni između dvije grupe. Prediktori ekscesivnog poslijeoperacijskog krvarenja su potom identificirani, kreiran je model analize rizika krvarenja pomoću multivarijantne logističke regresije. Model prepoznaje pacijente s niskim rizikom krvarenja i pretpostavlja da ti pacijenti ne bi trebali biti transfudirani.

**Rezultati:** Ukupan broj od 1426 bolesnika je uključen u završnu analizu. Od njih, 28,3% su imali prisutno ekscesivno poslijeoperacijsko krvarenje. Model multivarijantne logističke regresijske analize je razvijen s ciljem identifikacije/predikcije bolesnika bez prisutnog ekscesivnog krvarenja (ROC analiza AUC 72,3%;  $p < 0,001$ ). Primjena modela na postojećoj bazi podataka (unutarnja validacija), rezultira s 39,1% uštede u transfuzijskim troškovima. Preciznije, uštede bi iznosile 48,2% za koncentrat eritrocita, 38,9% za svježe smrznutu plazmu, 9,8% za koncentrat trombocita i 17,9% za koncentrat fibrinogena.

**Zaključak:** Nepotrebne transfuzije rezultiraju s negativnim kliničkim reperkusijama i troškovima. Izbjegavanje transfuzije kod CABG bolesnika s niskim rizikom krvarenja nedvojbeno će smanjiti stope transfuzijskog liječenja te troškove vezane za primjenu transfuzijske terapije.

## 8. SUMMARY

**Background:** In patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG), wide variability in transfusion rate (7.8% - 92.8%) raises the question of the amount of unnecessary transfusions. The aim of the study was: 1) to identify CABG patients at low risk of bleeding to whom transfusion treatment should be avoided and 2) to calculate the amount of possible cost savings that would be achieved by avoiding transfusion in low bleeding risk patients.

**Methods:** This retrospective observational study enrolled patients undergoing isolated elective CABG at University Hospital Center Zagreb from January 2010 to January 2018. Patients were divided with respect to the presence of excessive bleeding and transfusion costs were compared between the two groups. Predictors for postoperative excessive bleeding were defined and multivariable logistic regression analysis and risk modelling were performed. The use of a model to predict patients at low risk of bleeding allowed for the estimation of transfusion cost savings assuming the patients who were found to be at low risk of bleeding should not be transfused.

**Results:** A total number of 1426 patients were enrolled in the analysis. Of those, 28.3% had excessive postoperative bleeding. The multivariate logistic regression analysis model was developed to identify/predict patients without excessive bleeding (ROC analysis AUC 72.3%;  $p < 0.001$ ). When applied to the existing database, the use of the developed model identifying patients at low risk of bleeding may result in a 39.1% reduction of transfusions. Specifically, cost savings would be 48.2% for packed red blood cells, 38.9% for fresh frozen plasma, 9.8% for platelets concentrate and 17.9% for fibrinogen concentrate.

**Conclusion:** The clinical and economic burden associated with unnecessary transfusions is significant. Avoiding transfusion in CABG patients found to be at low risk of bleeding may result in significant reduction of transfusion rate and transfusion associated costs.

## 9. POPIS LITERATURE

- [1] Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP *et al.* 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91:944-82.
- [2] Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB, Jr., Peterson ED, Gammie JS *et al.* Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *Jama* 2010;304:1568-75.
- [3] Goodnough LT, Soegiarso RW, Birkmeyer JD, Welch HG. *Economic impact of inappropriate blood transfusions in coronary artery bypass graft surgery.* *The American journal of medicine* 1993;94:509-14.
- [4] McQuilten ZK, Andrianopoulos N, Wood EM, Cole-Sinclair MF, McNeil JJ, Cameron PA *et al.* Transfusion practice varies widely in cardiac surgery: Results from a national registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1684-90 e1.
- [5] Snyder-Ramos SA, Mohnle P, Weng YS, Bottiger BW, Kulier A, Levin J *et al.* The ongoing variability in blood transfusion practices in cardiac surgery. *Transfusion* 2008;48:1284-99.
- [6] Goodnough LT, Johnston MF, Toy PT. *The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery.* *Transfusion Medicine Academic Award Group.* *Jama* 1991;265:86-90.
- [7] Varney SJ, Guest JF. *The annual cost of blood transfusions in the UK.* *Transfus Med* 2003;13:205-18.
- [8] Cremieux PY, Barrett B, Anderson K, Slavin MB. *Cost of outpatient blood transfusion in cancer patients.* *J Clin Oncol* 2000;18:2755-61.
- [9] Petricevic M, Petricevic M, Pasalic M, Cepulic BG, Raos M, Dujmic D *et al.* *Cost Analysis of Transfusion Therapy in Coronary Artery Surgery.* *Thorac Cardiovasc Surg* 2019.
- [10] [www.poslovni.hr](http://www.poslovni.hr)
- [11] OECD. <https://www.oecd-ilibrary.org/>
- [12] Petricevic M, Petricevic M, Biocina B. *Aspirin Resistance Significantly Influences Clinical and Economic Burden in Cardiac Surgery Patients.* *Ann Thorac Surg* 2020;109:1627.
- [13] Hofmann A, Ozawa S, Farrugia A, Farmer SL, Shander A. *Economic considerations on transfusion medicine and patient blood management.* *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013;27:59-68.

- [14] OECD. *OECD Health Data*. <https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm>
- [15] Keehan SP, Cuckler GA, Poisal JA, Sisko AM, Smith SD, Madison AJ *et al*. *National Health Expenditure Projections, 2019-28: Expected Rebound In Prices Drives Rising Spending Growth*. *Health Aff (Millwood)* 2020;39:704-14.
- [16] Services TUSDoHaH. *The 2009 national blood collection and utilization survey report*. <http://www.hhs.gov/ash/bloodsafety>
- [17] Leahy MF, Mukhtar SA. *From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice*. *Intern Med J* 2012;42:332-8.
- [18] Thomson A, Farmer S, Hofmann A, Isbister J, Shander A. *Patient blood management - a new paradigm for transfusion medicine?* *ISBT Sci Ser* 2009;4:423-35.
- [19] Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. *Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals*. *Transfusion* 2010;50:753-65.
- [20] Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. *Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery*. *Circulation* 2007;116:2544-52.
- [21] Rao SV, Kaul PR, Liao L, Armstrong PW, Ohman EM, Granger CB *et al*. *Association between bleeding, blood transfusion, and costs among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. *Am Heart J* 2008;155:369-74.
- [22] Ganz ML, Wu N, Rawn J, Pashos CL, Strandberg-Larsen M. *Clinical and economic outcomes associated with blood transfusions among elderly Americans following coronary artery bypass graft surgery requiring cardiopulmonary bypass*. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* 2014;12 Suppl 1:s90-9.
- [23] *Use of blood products for elective surgery in 43 European hospitals. The Sanguis Study Group*. *Transfus Med* 1994;4:251-68.
- [24] Hebert PC, Wells G, Martin C, Tweeddale M, Marshall J, Blajchman M *et al*. *Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study*. *Crit Care* 1999;3:57-63.
- [25] Rao SV, Chiswell K, Sun JL, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F *et al*. *International variation in the use of blood transfusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. *Am J Cardiol* 2008;101:25-29.

- [26] Frank SM, Savage WJ, Rothschild JA, Rivers RJ, Ness PM, Paul SL *et al.* *Variability in blood and blood component utilization as assessed by an anesthesia information management system.* *Anesthesiology* 2012;117:99-106.
- [27] Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB. *Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients.* *J Am Coll Surg* 2009;208:931-7, 37 e1-2; discussion 38-9.
- [28] Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. *Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer.* *Arch Intern Med* 2008;168:2377-81.
- [29] Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A *et al.* *Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study.* *Lancet* 2011;378:1396-407.
- [30] Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A, Abrams J, Habermann EB. *Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern.* *Surgery* 2012;152:344-54.
- [31] Jakobsen CJ, Ryhammer PK, Tang M, Andreasen JJ, Mortensen PE. *Transfusion of blood during cardiac surgery is associated with higher long-term mortality in low-risk patients.* *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:114-20.
- [32] Alfievic A, Xu M, Johnston D, Figueroa P, Koch CG. *Transfusion increases the risk for vasoplegia after cardiac operations.* *Ann Thorac Surg* 2011;92:812-9.
- [33] Greenblatt DY, Weber SM, O'Connor ES, LoConte NK, Liou JI, Smith MA. *Readmission after colectomy for cancer predicts one-year mortality.* *Ann Surg* 2010;251:659-69.
- [34] Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. *Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis.* *JAMA Intern Med* 2013;173:132-9.
- [35] Marik PE, Corwin HL. *Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature.* *Crit Care Med* 2008;36:2667-74.
- [36] Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. *Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis.* *Ann Surg* 2012;256:235-44.
- [37] Amato A, Pescatori M. *Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer.* *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005033.

- [38] Castillo JJ, Dalia S, Pascual SK. *Association between red blood cell transfusions and development of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies*. Blood 2010;116:2897-907.
- [39] Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C *et al*. *Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding*. N Engl J Med 2013;368:11-21.
- [40] Shander A, Fink A, Javidroozi M, Erhard J, Farmer SL, Corwin H *et al*. *Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: the international consensus conference on transfusion outcomes*. Transfus Med Rev 2011;25:232-46 e53.
- [41] Isbister JP, Shander A, Spahn DR, Erhard J, Farmer SL, Hofmann A. *Adverse blood transfusion outcomes: establishing causation*. Transfus Med Rev 2011;25:89-101.
- [42] Isbister AP, Klarkowski D. *Adverse reactions to blood transfusion*. Anaesth Intensive Care 1980;8:111.
- [43] Hill AB. *The Environment and Disease: Association or Causation?* Proc R Soc Med 1965;58:295-300.
- [44] Carson JL, Carless PA, Hebert PC. *Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion*. Cochrane Database Syst Rev 2012:CD002042.
- [45] Morton J, Anastassopoulos KP, Patel ST, Lerner JH, Ryan KJ, Goss TF *et al*. *Frequency and outcomes of blood products transfusion across procedures and clinical conditions warranting inpatient care: an analysis of the 2004 healthcare cost and utilization project nationwide inpatient sample database*. Am J Med Qual 2010;25:289-96.
- [46] Biancari F, Brascia D, Onorati F, Reichart D, Perrotti A, Ruggieri VG *et al*. *Prediction of severe bleeding after coronary surgery: the WILL-BLEED Risk Score*. Thromb Haemost 2017;117:445-56.
- [47] Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. *Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes*. Circulation 2006;114:774-82.
- [48] Dixon B, Santamaria JD, Reid D, Collins M, Rechnitzer T, Newcomb AE *et al*. *The association of blood transfusion with mortality after cardiac surgery: cause or confounding? (CME)*. Transfusion 2013;53:19-27.
- [49] Vlot EA, Verwijmeren L, van de Garde EMW, Kloppenburg GTL, van Dongen EPA, Noordzij PG. *Intra-operative red blood cell transfusion and mortality after cardiac surgery*. BMC Anesthesiol 2019;19:65.

- [50] Chan CH, Ziyadi GM, Zuhdi MA. *Adverse Outcomes of Perioperative Red Blood Cell Transfusions in Coronary Artery Bypass Grafting in Hospital Universiti Sains Malaysia*. Malays J Med Sci 2019;26:49-63.
- [51] Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD *et al*. *Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting*. Crit Care Med 2006;34:1608-16.
- [52] Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic S, the European Association of Cardiothoracic A, Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U *et al*. *2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth 2018;32:88-120.
- [53] Gorlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, Hanke AA, Rahe-Meyer N, Tanaka KA. *Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth 2013;27:S20-34.
- [54] Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A *et al*. *Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients*. Anesthesiology 2012;117:531-47.
- [55] Gorlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. *Potential value of transfusion protocols in cardiac surgery*. Curr Opin Anaesthesiol 2013;26:230-43.
- [56] Helm RE, Rosengart TK, Gomez M, Klemperer JD, DeBois WJ, Velasco F *et al*. *Comprehensive multimodality blood conservation: 100 consecutive CABG operations without transfusion*. Ann Thorac Surg 1998;65:125-36.
- [57] Moskowitz DM, McCullough JN, Shander A, Klein JJ, Bodian CA, Goldweit RS *et al*. *The impact of blood conservation on outcomes in cardiac surgery: is it safe and effective?* Ann Thorac Surg 2010;90:451-8.
- [58] Freedman J, Luke K, Escobar M, Vernich L, Chiavetta JA. *Experience of a network of transfusion coordinators for blood conservation (Ontario Transfusion Coordinators [ONTraC])*. Transfusion 2008;48:237-50.
- [59] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D *et al*. *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement*. BMC medicine 2013;11:80.
- [60] Petricevic M, Biocina B, Milicic D, Konosic S, Ivancan V, Milosevic M *et al*. *Bleeding risk assessment using multiple electrode aggregometry in patients following coronary artery bypass surgery*. J Thromb Thrombolysis 2013;35:31-40.



- [61] Toth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. *Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood*. *Thromb Haemost* 2006;96:781-8.
- [62] Calatzis A WB, Krueger. *A new approach to platelet function analysis in whole blood-the multiplate analyzer*. *Platelets* 2004.;15:479-517.
- [63] Zbrozek A, Magee G. *Cost of Bleeding in Trauma and Complex Cardiac Surgery*. *Clinical therapeutics* 2015;37:1966-74.
- [64] Toner RW, Pizzi L, Leas B, Ballas SK, Quigley A, Goldfarb NI. *Costs to hospitals of acquiring and processing blood in the US: a survey of hospital-based blood banks and transfusion services*. *Applied health economics and health policy* 2011;9:29-37.
- [65] Shaw RE, Johnson CK, Ferrari G, Zapolanski A, Brizzio M, Rioux N *et al*. *Balancing the benefits and risks of blood transfusions in patients undergoing cardiac surgery: a propensity-matched analysis*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:96-102.
- [66] Whitson BA, Huddleston SJ, Savik K, Shumway SJ. *Bloodless cardiac surgery is associated with decreased morbidity and mortality*. *J Card Surg* 2007;22:373-8.
- [67] Cantor SB, Hudson DV, Jr., Lichtiger B, Rubenstein EB. *Costs of blood transfusion: a process-flow analysis*. *J Clin Oncol* 1998;16:2364-70.
- [68] Vasicek V, Drazic Lutilsky I, Dragija M, Bertoni M, De Rossa B, Grisi G, Rebelli A, Osmancevic J, Juros L. *Procesni pristup obračunu troškova u sustavu zdravstva*. tim4pin.doo, 2016.
- [69] Asadi MJ, Baltz WA. *Activity-based costing for clinical paths. An example to improve clinical cost & efficiency*. *Journal of the Society for Health Systems* 1996;5:1-7.
- [70] Etchason J, Petz L, Keeler E, Calhoun L, Kleinman S, Snider C *et al*. *The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations*. *N Engl J Med* 1995;332:719-24.
- [71] Fergusson D, Hebert PC, Barrington KJ, Shapiro SH. *Effectiveness of WBC reduction in neonates: what is the evidence of benefit?* *Transfusion* 2002;42:159-65.
- [72] Forbes JM, Anderson MD, Anderson GF, Bleecker GC, Rossi EC, Moss GS. *Blood transfusion costs: a multicenter study*. *Transfusion* 1991;31:318-23.
- [73] Grimm AM, Flaharty KK, Hopkins LE, Mauskopf J, Besarab A, Vlasses PH. *Economics of epoetin therapy*. *Clinical pharmacy* 1989;8:807-10.
- [74] Jackson BR, Umlas J, AuBuchon JP. *The cost-effectiveness of postoperative recovery of RBCs in preventing transfusion-associated virus transmission after joint arthroplasty*. *Transfusion* 2000;40:1063-6.
- [75] Mohandas K, Aledort L. *Transfusion requirements, risks, and costs for patients with malignancy*. *Transfusion* 1995;35:427-30.

- [76] Sheingold SH, Churchill DN, Muirhead N, Laupacis A. *Recombinant human erythropoietin: factors to consider in cost-benefit analysis*. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1991;17:86-92.
- [77] Wayne AS, Schoenike SE, Pegelow CH. *Financial analysis of chronic transfusion for stroke prevention in sickle cell disease*. Blood 2000;96:2369-72.
- [78] Vuylsteke A, Pagel C, Gerrard C, Reddy B, Nashef S, Aldam P *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;39:924-30.
- [79] Alghamdi AA, Davis A, Brister S, Corey P, Logan A. *Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs*. Transfusion 2006;46:1120-9.
- [80] Ranucci M, Castelvechio S, Frigiola A, Scolletta S, Giomarelli P, Biagioli B. *Predicting transfusions in cardiac surgery: the easier, the better: the Transfusion Risk and Clinical Knowledge score*. Vox sanguinis 2009;96:324-32.
- [81] Madhu Krishna NR, Nagaraja PS, Singh NG, Nanjappa SN, Kumar KN, Prabhakar V *et al*. *Evaluation of risk scores in predicting perioperative blood transfusions in adult cardiac surgery*. Ann Card Anaesth 2019;22:73-78.
- [82] Salsano A, Dominici C, Nenna A, Olivieri GM, Miette A, Barbato R *et al*. *Predictive scores for major bleeding after coronary artery bypass surgery in low operative risk patients*. J Cardiovasc Surg (Torino) 2020;61:234-42.
- [83] Head SJ, Milojevic M, Taggart DP, Puskas JD. *Current Practice of State-of-the-Art Surgical Coronary Revascularization*. Circulation 2017;136:1331-45.
- [84] Petricevic M, Biocina B, Milicic D, Konosic S, Svetina L, Lekic A *et al*. *Bleeding risk assessment using whole blood impedance aggregometry and rotational thromboelastometry in patients following cardiac surgery*. J Thromb Thrombolysis 2013;36:514-26.
- [85] Mathews R, Peterson ED, Chen AY, Wang TY, Chin CT, Fonarow GC *et al*. *In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry(R)-GWTG*. Am J Cardiol 2011;107:1136-43.
- [86] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK *et al*. *Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score*. Circulation 2009;119:1873-82.

- [87] Shaefi S, Mittel A, Loberman D, Ramakrishna H. *Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting-A Systematic Review and Analysis of Clinical Outcomes*. J Cardiothorac Vasc Anesth 2019;33:232-44.
- [88] Bakaeen FG, Shroyer AL, Gammie JS, Sabik JF, Cornwell LD, Coselli JS *et al*. *Trends in use of off-pump coronary artery bypass grafting: Results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database*. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148:856-3, 64 e1; discussion 63-4.
- [89] Moller CH, Steinbruchel DA. *Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting*. Curr Cardiol Rep 2014;16:455.
- [90] Moller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbruchel DA, Gluud C. *Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease*. Cochrane Database Syst Rev 2012:CD007224.
- [91] Petricevic M, Knezevic J, Biocina B, Mikus M, Konosic L, Rasic M *et al*. *Association among Clopidogrel Cessation, Platelet Function, and Bleeding in Coronary Bypass Surgery: An Observational Trial*. Thorac Cardiovasc Surg 2019.
- [92] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A *et al*. *2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur Heart J 2018;39:213-60.

## 10. ŽIVOTOPIS

Mirna Petričević, univ. spec. oec.

Ured za znanost, nastavu i međunarodnu suradnju

Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija

E-mail: mirna.petricevic@ozs.unist.hr

### OBRAZOVANJE

2022. – CERGE-EI Foundation – Health Economics Course

2017. - danas – Poslijediplomski doktorski studij “Translacijska istraživanja u biomedicini”

Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

2009. - 2014. – Specijalistički poslijediplomski studij “Financijsko izvještavanje, revizija i analiza” Ekonomski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2000. - 2005. – Studij Poslovne ekonomije – smjer Trgovina, Ekonomski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

### Objavljeni znanstveni članci na kojima se temelji doktorska disertacija:

1. Petričević M, Petričević M, Pašalić M, Golubić Čepulić B, Raos M, Dujmić D, et al. Cost Analysis of Transfusion Therapy in Coronary Artery Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2021 Oct;69(7):621-629. DOI:10.1055/s-0039-1697600
2. Petričević M, Petričević M, Pašalić M, Golubić Čepulić B, Raos M, Vašiček V, et al. Bleeding risk stratification in coronary artery surgery: the should-not-bleed score. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2021 Apr 21;16(1):103 DOI:10.1186/s13019-021-01473-3
3. Petričević M, Petričević M, Piljić D, Rotim K. The Association Between Perioperative Point-of-Care Platelet Function Analyses and Transfusion Requirements in Cardiac Surgery: Methodological Considerations. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2021 Feb 18. DOI:10.1055/s-0040-1716325
4. Petričević M, Petričević M, Biočina B. Aspirin Resistance Significantly Influences Clinical and Economic Burden in Cardiac Surgery Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020 May;109(5):1627. DOI:10.1016/j.athoracsur.2019.08.084