Az új, szájon át szedhető véralvadásgátlók és a tranexámsav hatása a csípőprotézis beültetést követő perioperatív vérvesztésre és kis vérzéses szövődményekre

Ph.D. tézis összefoglalója

Dr. Gombár Csaba

Témavezető: Dr. habil. Sisák Krisztián Ph.D.

Ortopédiai Klinika
Általános Orvostudományi Kar, Szegedi Tudományegyetem

Klinikai és Kísérletes Kutatás a Helyreállító és Szervkímélő Sebészetben
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola
Általános Orvostudományi Kar, Szegedi Tudományegyetem

Szeged
2021

1. Bevezető

A csípőízületi teljes endoprotézis (csípő TEP) beültetés az egyik leggyakoribb ortopédiai beavatkozás, évente több százezer ilyen műtétet végeznek el világszerte. Végstádiumú degeneratív csípőízületi betegség esetén nagy mértékben javítja a betegek életminőségét. A csípő TEP beültetés fő szövődményei között találjuk a közel azonos gyakorisággal előforduló trombotikus és vérzéses eseményeket.

A Virchow-triász foglalja össze azokat a faktorokat, melyek a vénás trombózis kialakulását elősegíthetik. Ortopédiai betegek esetében a perioperatív időszakban a Virchow-triász mindhárom faktora fennállhat: 1) vértelenség, immobilizáció és az ágynyugalom vénás pangást okoz; 2) a végtag sebészi beavatkozása során az erek endothel rétege sérül; 3) a műtéti trauma miatt az emelkedett tromboplasztin koncentráció és a csontcement használata is fokozza a vér alvadékonyságát. Perioperatív komplikációk szempontjából az ortopédiai betegeknél a legmagasabb a vénás tromboembólia (VTE) kockázata. Trombózis kialakulását megelőző módszerek nélkül a nagy ortopédiai beavatkozásokat követően az esetek akár 40-60%-ban mélyvénás trombózis (MVT), míg 2-3%-ban halált okozó tüdőembólia, vagy más néven pulmonális embólia (PE), alakulhat ki. Gyógyszeres tromboprofilaktikus módszerek használatával több, mint 60%-kal csökkenthető a VTE rizikója.

Az elmúlt évtizedekben klinikai kutatásokra, irányelvekre és szakmai gyakorlatra alapozva a kis molekulasúlyú heparinok (low molecular weight heparin, LMWH) váltak a standard tromboprofilaktikus gyógyszerekké az ortopédiában. Enoxaparin az egyik legkedveltebb bőr alá adható LMWH Európában, így az új direkt szájon át szedhető véralvadásgátlókkal (direct oral anticoagulant, DOAC) kapcsolatos klinikai vizsgálatok során összehasonlító szerként használták. Az utóbbi időben az új DOAC-ok kedvelt VTE profilaktikus szerek lettek csípő TEP beültetés esetében. Magyarországon az érvényes irányelvek és forgalomba hozatali engedélyek szerint a csípő TEP beültetés során használható DOAC-ok a direkt Xa faktor gátló rivaroxaban és apixaban, illetve a direkt trombin gátló dabigatran etexilate.

Habár a véralvadásgátlók ortopédiai szempontból hasznosak, mert jelentősen a csökkentik a VTE kockázatot, azonban a hemosztatikus egyensúly másik oldaláról nézve, a gyógyszeres véralvadásgátló hatóanyagok fokozzák a perioperatív vérzéses szövődmények kockázatát. Az allogén transzfúzió egy hagyományos és gyakran használt módszer a tünetekkel járó posztoperatív alacsony hemoglobin (Hb) szint rendezésére. Jól ismert azonban, hogy alkalmazásakor elhúzódhat a rehabilitáció és megnőhet a korházban töltött idő, ill. ismerten gátolja az immunrendszert, így potenciálisan fokozhatja a fertőzéses szövődmények kialakulásának gyakoriságát. Az elmúlt évtizedben számos kutatás bizonyította ortopédiai

betegek esetében, a perioperatív időszakban alkalmazott fibrin térszerkezet lebomlását gátló hatóanyagok vérveszteség csökkentő hatását. Az ún. antifibrinolítikus szerek közül, az olcsón és biztonságosan használható tranexámsav (TXA) az alsó végtagi ízületi protézis beültetések műtéti protokolljainak általános részévé vált. Számolnunk kell a lehetséges vérzéses szövődményekkel és azok következményeivel, amikor a véralvadásgátlás módjáról, és megkezdésének időpontjáról döntünk. Így, a személyre szabott kockázatbecslés a VTE megelőzés új korszakának fontos részévé vált, hogy a perioperatív időszakban jelentkező vérzési szövődmények kockázatát a lehető legalacsonyabb szintre csökkentsük.

A műtéti seb és a környező lágyrészek kis vérzéses szövődményei és azok hatása a későbbi funkcionális eredményekre, ugyanolyan fontos az ortopéd sebészek számára, mint a nagy vérzéses szövődmények. A ízületi protézis beültetést követően kialakuló seb hematóma akár periprotetikus ízületi fertőzést és az ízület használhatóságát korlátozó ízületi mozgáskorlátozottságot is okozhat. Korábban az ilyen típusú szövődmények vizsgálata a háttérbe szorult, azonban az elmúlt időszakban ezek a megelőzhető szövődmények, kifejezett figyelmet kaptak.

2. Célkitűzés

Gyógyszerfejlesztési klinikai vizsgálatok adatai szerint az új DOAC hatóanyagok trombózist megelőző hatása egyenlő, vagy még akár jobb is, mint az összehasonlító szerként használt LMWH-é, az enoxapariné. Ugyanakkor ezek az új hatóanyagok nagyobb vérzési tendenciával is társulhatnak. Számos összefoglaló közlemény és klinikai vizsgálat figyelmeztet a DOAC-ok használatakor nagyobb számban jelentkező posztoperatív vérzési és infekciós szövődményekre. Mindennapos klinikai gyakorlatunkban a DOAC-ok használata során nagyobb mértékű sebváladékozást tapasztaltunk. Emiatt döntöttünk a prospektív klinikai vizsgálatunk megkezdése mellett, hogy alaposabban megismerjük a DOAC-ok valós vérzéses szövődmény rátáját, kifejezett figyelmet fordítva a kis vérzési szövődményekre. Dabigatran etexilate-tal végzett klinikai vizsgálatokban a csípő TEP beültetés esetében a nagy, klinikailag jelentős mértékű vérzési szövődményeket, mint biztonsági végpontokat vizsgálták, azonban a sebészi szempontból fontos eredmények megfigyelése, mint például a sebgyógyulás, váladékozás és műtéti sebfertőzés a háttérbe szorult.

1. Az első vizsgálatunk célja volt összehasonlítani a dabigatran és enoxaprin biztonsági profilját a klinikai gyakorlatban, különös figyelmet fordítva a kis vérzéses szövődményekre és sebgyógyulást befolyásoló hatásokra a korai posztoperatív időszakban.

A legtöbb klinikai vizsgálatban, amikor a TXA perioperatív nagy vérzéses szövődményeket és vérveszteséget csökkentő hatását figyelték, LMWH-t használtak trombózismegelőzés céljából. Kevés olyan közlemény található, amiben TXA jótékony hatását DOAC-ok használatával kombinálva vizsgálják cementes csípő TEP beültetés esetében. A TXA-val kapcsolatos klinikai vizsgálatok során is a kis vérzéses és seb gyógyulási szövődmények megfigyelése háttérbe szorult.

2. A második vizsgálatban célunk volt prospektív módon megfigyelni a tranexámsav posztoperatív vérveszteségre kifejtett hatását, amikor véralvadásgátlóként rivaroxabant használtunk cementes csípő TEP beültetés után. Kifejezett figyelmet fordítottunk a tranexámsav kis vérzéses szövődményekre kifejtett hatására.

3. Módszer

A műtét előtti rutin kivizsgálás során vérvizsgálatot is végeztünk, melyben ellenőriztük a vese- és májfunkciót, ill. a véralvadási paramétereket. Vizsgálatunkba nem vontuk be azokat a betegeket, akiknek vese és/vagy májfunkció zavara volt, anamnézisben korábbi véralvadási zavar, tromboembóliás esemény, kardiovaszkuláris implantátum beültetés vagy bypass műtét szerepelt, illetve akik állandó antikoaguláns terápiát kaptak és/vagy thrombocytagátlást igényeltek (pl. acenocoumarol, warfarin, clopidogrel, ≥100 milligramm acetilszalicilsav), továbbá az ismert epilepsziás betegeket, vagy akinek ismert allergiája volt a tranexámsavval és/vagy az alkalmazott antikoagulánssal szemben. Revíziós műtétre kerülő betegeket sem vontuk be. A nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek és az acetilszalicilsav ≤100 milligramm adagolását egy héttel a műtét időpontja előtt leállítottuk.

A műtéti beavatkozásokat általános, vagy regionális, vagy a kettőt kombináló anesztézia alatt végeztük, attól függően, hogy az aneszteziológus melyiket tartotta az adott beteg esetében a legmegfelelőbbnek. A műtéteket összesen hét ugyanabban az ortopédiai intézetben dolgozó ortopéd sebész végezte el, direkt laterális vagy Bauer-féle feltárásból. Minden beteg cementes csípő TEP-et kapott. A műtétek során és a korai posztoperatív időszakban nem használtunk cell-savert vagy egyéb újra transzfundálható vérgyűjtő rendszert. A műtéteket antibiotikumos védelemben végeztük: cefuroximot adtunk, esetleges penicillin allergia esetén clindamycint használtunk. A műtét alatti vérveszteség mennyiségét műtői szívókészülék gyűjtőtartályából számítottuk ki. A műtéti területet az első vizsgálat során kettő darab, majd az intézeti protokollunk változásával összhangban, a második vizsgálat alatt már csak egy darab szívódrén felett zártuk, mely(ek)et a műtét után 24 órával távolítottunk el. A drénváladékot kalibrált és

milliliter beosztással rendelkező palackokban gyűjtöttük, mennyiséget pontosan mértük. A dréncső eltávolítása után műtéti sebet és a szívócsövek kilépési helyét Mepore®-típusú kötszerrel fedtük.

Szükség szerinti fájdalomcsillapítóként paracetamolt, tramadolt és metamizole-t adtunk. A gyógytornát az első műtét utáni napon kezdtük, addukciót és kirotációt tiltva, teljes testsúlyterheléssel a műtött végtagon.

A teljes megfigyeléses vizsgálati periódus során az intézetünkben újonnan használatba vett véralvadásgátlók és fibrinolízist gáltó hatóanyagok trombotikus és vérzéses szövődményekre kifejtett hatását vizsgálatuk. Vizsgálatunk során a perioperatív vérveszteséget és a kisvérzési szövődményeket vizsgálatuk, amelyen a műtéti sebvonalon keresztüli vérzést és váladékozást, a műtéti seb körül a bőrfelszínen látható hematóma területe és a perioperatív combtérfogat növekedését értettük. A kis vérzéses szövődményeket és a nagy, illetve klinikailag jelentős mértékű szövődményeket korábbi publikációk és irányelvek szerint figyeltük.

3.1. Trombózis és tromboembólia

MVT gyanú esetén (duzzanat, jelentős ödéma, livid elszíneződés, pozitív Mayer- és Homans-tünet) színkódolt Doppler ultrahangos vizsgálatot végzetünk az érintett végtagon. PE gyanú esetén az intézeti protokollunk szerint, mellkas computer tomográfiás, angiográfiás (CTA) vizsgálatát végeztük el.

3.2. Nagy és klinikailag jelentős vérzéses szövődmények definíciója

Nagy vérzéses szövődménynek tekintjük a halált okozó vérzést, a 20 g/L-nél nagyobb Hb-szint esést okozó vérzést, az azonnali kettő vagy annál több egység vörösvértest (vvt) koncentrátum transzfúzióját igénylő vérzést, a retroperitonealis, intracranialis, intraocularis vagy intraspinalis vérzéseket, illetve a kezelés felfüggesztését igénylő vagy reoperációhoz vezető, nem szűnő vérzéseket. Klinikailag jelentős vérzésnek tekintjük a 25 cm^2 vagy annál nagyobb testfelületen spontán jelentkező bőr hematómát, a 100 cm^2 vagy annál nagyobb műtéti seb körül kialakuló bőr felszíni hematómát, a spontán orr-és ínyvérzéseket, amik 5 percnél hosszabb ideig fennállnak, a 24 óránál hosszabb ideig tartó spontán és/vagy beavatkozás során kialakuló makroszkópos hematúriát, illetve minden egyéb, klinikailag jelentősnek véleményezett vérzéses eseményt.

3.3. Kis vérzéses szövődmények

Kis vérzéses szövődménynek tekintettük a műtéti seb vérzését, majd szerózus váladékozását, illetve a seb körüli bőrfelszínen látható 100 cm^2-nél kisebb hematómát.

3.4. A műtéti seb vérzése és szerózus váladékozása

Sebvérzésnek tekintettük a műtéti sebek vérzését a fedőkötésbe a posztoperatív első 24 órában, egészen a dréncsövek eltávolításáig. Ennek intenzitását az általunk meghatározott kategóriák szerint osztályoztuk.

Szerózus sebváladékozásnak tekintettük a csövek eltávolítása után a műtéti seb és a dréncsövek kilépési helyének savós váladékozását. Ennek a pontos mennyiségét, azaz fedőkötés átnedvesedés mértékét, a műtét utáni harmadik és hetedik napon ellenőriztük, és az általunk meghatározott kategóriák szerint osztályoztuk. A váladékozás megszűnését minden nap ellenőriztük, megszűnését pontosan feljegyeztük.

3.5. Bőr hematóma

A műtéti seb körüli hematóma (szuffúzió) kiterjedését megmértük a bőrfelszínen, majd a méret alapján kategorizáltuk a betegeket.

3.6. A combtérfogat változása

Csípő TEP beültetés után a fokozott szerózus váladéktermelődés a comb lágyrészei között felhalmozódva, annak térfogat növekedésével is okozhatja. Jones és Pearson által kifejlesztett antropometriai módszer az alsó végtagot hat csonka gúlára osztja fel, így igen pontosan kiszámítható annak térfogata. A combtérfogat kiszámításához a legfelső három csonka gúla adatai elegendőek. A csonka gúlák térfogatát kiszámítottuk, majd azokat összeadva megkaptuk a combtérfogatot. Műtét előtt és műtét utáni hetedik napon a méréseket elvégezve kiszámítható a posztoperatív térfogatváltozás.

3.7. A teljes perioperatív vérveszteség számítása

I. vizsgálat: Összehasonlításra került a két csoport között a számított perioperatív vérveszteség (V, ml). E számításhoz ismernünk kell a beteg magasságát (H, cm), testtömegét (G, kg), műtét előtti hematokrit értékét (Hct_0) és a műtét utáni első napon mért hematokrit értéket (Hct_1). Azok a betegek, akik a műtét utáni első 24 órában transzfúziót kaptak, nem kerültek bele ebbe az összehasonlításba. A Nadler-képletet használva kaptuk meg a számított perioperatív vérveszteséget:

$$\mathbf{V = EBV \times \ln(Hct_0/Hct_1)}$$

A becsült vér térfogatot (estimated blood volume, EBV) a következő képlettel számítottuk ki:

$$\mathbf{EBV = A \times H^{0,725} \times G^{0,425} - B}$$

ahol A = 0,0236 a férfiaknál; A = 0,0248 a nőknél; B = 1,229 a férfiaknál; B = 1,954 a nőknél.

II. vizsgálat: A második vizsgálatunk során, amikor a TXA vérveszteséget csökkentő hatását vizsgálatuk, más számítási módot alkalmaztunk, ami számításba vette a műtétet követő hemodilúciót és a transzfúziós szükségletet is. A műtét előtt, a műtét utáni első, második és ötödik napon ellenőriztük a hematokrit (Hct) és hemoglobin (Hb) szinteket. Feltételeztük, hogy a vértérfogat és hemodilúció a műtét utáni ötödik napra rendeződik, így a teljes perioperatív vérveszteséget a műtét előtti és a műtét utáni ötödik napon mért hematokrit különbségből számítottuk. A beteg teljes vér térfogatát (patient's blood volume - PBV) a Nadler-egyenlet segítségével számítottuk ki:

$$\mathbf{PBV\ (liter) = (k1 \times magasság^3\ (m)) + (k2 \times testtömeg\ (kg)) + k3,}$$

ahol a k1= 0.3669, k2 = 0.03219 és k3 = 0.6041 a férfiaknál, és k1 = 0.3561, k2 = 0.03308 és k3 = 0.1833 a nőknél.

Ha a PBV-t megszorozzuk a hematokrit értékkel, akkor megkapjuk a vvt térfogatot. Így a vvt térfogat változást kiszámíthatjuk a hematkorit szint változásból:

$$\mathbf{Teljes\ vvt\ térfogat\ csökkenés = PBV \times (Hct_{pre\text{-}op} - Hct_{post\text{-}op})}$$

A kórházi bennfekvés alatt feljegyzésre kerültek a transzfundált vvt egységek száma. Egy transzfundált egység átlagos térfogata 280 ml, míg az átlagos hematokrit értéke 0,55. Ezeket az adatokat ismerve a transzfúzió térfogatát is beleszámítottuk a teljes vérveszteségbe:

$$\mathbf{Teljes\ vérveszteség\ (liter) = (Teljes\ vvt\ térfogat\ csökkenés + (beadott\ vvt\ egységek\ száma \times 0{,}28 \times 0{,}55)) / ((Hct_{pre\text{-}op} + Hct_{post\text{-}op}) / 2)}$$

3.8. Kezelési protokollok

I. vizsgálat: 2011 márciusától 2012 májusáig prospektív módon gyűjtöttük és vontunk be minden beteget, akik primer cementes csípő TEP beültetésen esett át coxarthrosis vagy a combfej avaszkuláris nekrózisa miatt. E betegeket két csoportra osztottuk az alkalmazott perioperatív antikoaguláns szerint. Egyik csoportban a LMWH-k csoportjába tartozó enoxaparint (Clexane®, Sanofi-Aventis), a másik csoportban a szájon keresztül alkalmazható direkt trombin inhibitor dabigatran etexilátot (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim International)

kapták. A betegek bevonása az egyes csoportokba a hetenként változó gyógyszerellátmány szerint történt: a páros héten műtött betegek enoxaparint, míg a páratlan heteken dabigatrant kaptak az operáltak. A választott véralvadásgátlókat jelenleg érvényes ortopédiai és a gyártók hatóanyagokra vonatkozó felhasználási előírásai szerint alkalmaztuk. Az enoxaparin csoportban, subcutan 40 mg enoxaparint kezdtünk a műtét előtt 12 órával, majd a műtét napjától kezdve minden este 8 órakor adtuk 28-35 napig. A dabigatran csoportban a 75 éves kor alatti betegek 220 mg dabigatran etexilátot, míg a 75 év felettiek 150 mg dabigatran etexilátot kaptak. E gyógyszer adagolását műtét után 4 órával fél dózissal (110 mg illetve 75 mg) kezdtük, majd a műtét utáni első naptól kezdve napi egyszer reggel 8 órakor a teljes dózist kapták 28-35 napig.

II. vizsgálat: Intézetünkben 2013 végén kezdtük meg a tranexámsav használatát alsó végtagi protézis beültetések esetében, a várható perioperatív vérveszteség csökkentő hatása miatt. TXA csoportba 2014 január és november között, cementes csípő TEP beültetésen átesett betegeket vontunk be, akik perioperatívan tranexámsav kezelésben részesültek. Az érvényben lévő ajánlásokat figyelembe véve alkalmaztunk 500 mg TXA-t intravénásan a bemetszés előtt és ezt a dózist 3 órával később megismételtük. A kontrol csoportot mindenben azonos módon kezelt olyan betegek alkották, akik 2012 február és december között cementes csípő TEP beültetésben részesültek, még a tranexámsav bevezetése előtt. Az egyes vizsgálati periódusokban prospektív módon követtük a betegeket, akik artrózis vagy avaszkuláris combfej nekrózis miatt primer cementes csípő protézist kaptak. Mindkét csoportban perioperatív véralvadásgátlóként rivaroxabant (Xarelto®, Bayer Schering Pharma) kezdtünk műtét után 6 órával, majd naponta egyszer este nyolc órakor a műtétet követő 28-35 napig, a jelenleg is érvényben levő ortopédiai szakmai ajánlás és gyártói előírásoknak megfelelően.

3.9. Statisztika

Az első vizsgálatunk során a statisztikai elemzéshez a StatSoft® Statistica v.9 programot használtuk, melyben az adatok feldolgozásához t-próbát, Chi^2-próbát és ANOVA-tesztet alkalmaztunk.

A második vizsgálatunkban statisztikai számításokhoz az SPSS 16.0 szoftvert használtuk. Az adatok normálitását Shapiro-Wilk teszttel vizsgálatuk. A parametrikus értékek esetében Student-féle t-próbát, a nem-parametrikus értékeknél pedig Mann-Whitney próbát alkalmaztuk. A kategorikus változók értékeléséhez a Khí-négyzet próbát, illetve a Fisher-féle egzakt próbát használtunk, ha szükség volt rá.

Az eredmények és az adatok a dolgozatban, mint átlag (±standard deviáció (SD)), vagy mint mediánérték (interkvartilis tartomány) lettek feltüntetve. A különbségeket szignifikánsnak tekintettük, ha a p-érték kisebb, mint 0,05.

3.10. Etikai engedély

Klinikai etikai bizottság jóváhagyta a vizsgálatunkat, minden résztvevőtől írásos beleegyezést kértünk.

4. Eredmények

I. vizsgálat: Vizsgálatunkba összesen 122, mindkét csoportba 61 beteget vontunk be. Betegeket leíró adatok hasonlóak, nem volt közöttük szignifikáns különbség.

Egyetlen betegnél sem alakult ki MVT-ra utaló tünet a kórházi bentfekvés és az utánkövetési időszakban sem, így színkódolt Doppler ultrahangos vizsgálatot ilyen indikációval nem végeztünk. PE és/vagy haláleset a megfigyelési időszakban nem történt.

A dabigatran csoportban 22 beteg, míg az enoxaparin csoportban 21 beteg kapott transzfúziót a műtét utáni időszakban. A műtéti alatti vérveszteséget vizsgálva, nem találtunk különbséget a két csoport között: 300 ml (±137,23) a dabigatran csoportban és 314 ml (±197,32) az enoxaparin csoportban. Nincs jelentős különbség a műtét utáni drénváladék mennyiség tekintetében, mely 470,82 ml (±276,85) volt a dabigatran csoportban és 471,64 ml (±253,3) az enoxaparin csoportban. Hasonló volt a számított perioperatív vérveszteség mennyisége is a két csoportban, mely átlagosan 1072,4 ml (±586,6) volt a dabigatran csoportban és 1152,3 ml (±486) az enoxaparin csoportban. A műtét utáni első napon mért Hb csökkenés mértéke nem különbözött a két csoportban, melynek mértéke 30,7 g/l (±13,5) a dabigatrannal kezelt, és 28,3 g/l (±12,7) az enoxaparinnal kezeltek között. Az enoxaparin csoportban 8 beteg és a dabigatran csoportban 3 beteg kapott transzfúziót a műtét utáni első 24 órában, ezért őket nem vettük be a Hb esést a műtét utáni első napon vizsgáló elemzésünkbe. Sebvérzés tekintetében nem találtunk különbséget. A seb körüli hematómák előfordulási gyakorisága és megoszlása a statisztikai elemzések során nem mutatott különbséget a csoportok között.

Mindkét csoporton belül a műtét utáni hetedik napra szignifikánsan megnövekedett a combtérfogat a műtét előtt mért értékekhez hasonlítva, de a növekedés mértéke megegyezett a két csoport között. Mindezek ellenére, a két csoport között a fő különbség a szerózus sebváladékozás időtartama és intenzitása. A dabigatran csoportban a dréncsövek kilépési helyén 2,2 napig (±2,7), míg az enoxaparin csoportban csupán 1,2 napig (±1,9) volt savós váladékozás a csövek eltávolítása után ($p<0,05$) (4.ábra). A seb váladékozás intenzitása is jelentősen nagyobb volt dabigatran csoportban ($p<0,05$).

II. vizsgálat: A bevonási kritériumok alapján a TXA csoportba 81 beteg került, akik a perioperatív időszakban tranexámsavat kaptak. A kontrol csoportban 87 beteg adatait összegeztük. A leíró adatok alapján a két csoport hasonló, statisztikailag azonosnak tekinthető.

Három betegnél alakultak ki MVT-ra utaló klinikai tünetek a kórházi benntartózkodás alatt, azonban színes Doppler ultrahangvizsgálat ezt nem igazolta. VTE, vagy halált okozó szövődmény nem történt a vizsgálat alatt és a megfigyelési időszakban.

Nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a műtét alatti vérveszteség mennyiségében: 306,4 ml (±126,6 ml) volt a TXA csoportban és 316,7 ml (±170,5 ml) a kontrol csoportban (p=0,957). A műtét utáni drénváladék mennyisége szignifikánsan kevesebb, 280 ml (170-350 ml) volt a TXA csoportban, míg 400 ml (300-550 ml) volt a kontrol csoportban (p<0,001). A számított perioperatív vérveszteség szignifikánsan kevesebb 1150 ml (780-1496 ml) volt a TXA csoportban, összehasonlítva a kontrol csoport 1579 ml (1313-2074 ml) értékeivel (p<0,001). Műtét utáni időszakban a TXA csoportban 12 (15%) betegnek, míg a kontrol csoportban 34 (39%) betegnek volt szüksége transzfúzióra. Összesen 26 egység vvt koncentrátumot kaptak a TXA csoportban a betegek, szemben a kontrol csoportban összesen felhasznált 82 egységgel. Az átlagos transzfúziós igény szignifikánsan kisebb volt azok a betegek között, akik perioperatívan tranexámsavat kaptak (0,32 egység (±0,09 egység), szemben a 0,94 egységgel (±0,15 egység), p=0,003). A posztoperatív első 24 órában a műtéti seb vérzése szignifikánsan különbözött a két csoportban: 1,71 (±0,083) a kontrol csoportban, szemben a 0,35 (±0,086) TXA csoport értékével.

A combtérfogat növekedés mértéke szignifikánsan különbözött a műtét utáni hetedik napon a két csoportban: 270,3 ml (129-449 ml) a TXA csoportban és 539,8 ml (350-865ml) a kontrol csoportban (p<0,001). A hematóma mérete szignifikánsan kisebb volt a TXA csoportban (0,64 (±0,21) vs. 2,46 (±2,13), p<0,001). A szerózus sebváladékozás időtartama a drén eltávolítása után, rövidebb ideig tartott a TXA csoportban (0,56 nap (±0,97 nap)), összehasonlítva a kontrol csoporttal (1,15 nap (±1,86 nap), azonban ez statisztikailag nem mutatott szignifikáns különbséget (p=0,064). Szignifikánsan nagyobb comb térfogat növekedést találtunk a kontrol csoportban a műtét utáni 7. napon (p <0,001).

5. Megbeszélés

I. vizsgálat: Klinikai gyakorlatunkban gyakrabban előforduló nagyobb mennyiségű szerózus sebváladékozás miatt döntöttünk a dabigatran vérzési szövődmény rátáját leíró, a kis vérzéses szövődményekre fókuszáló prospektív vizsgálat megkezdése mellett. Korábban a dabigatrannal ilyen részletes, a klinikai szempontból igen fontos kis vérzéses szövődményeket megfigyelő vizsgálat nem készült. Az Egyesült Királyságban egy központi kórház ortopédiai osztályán retrospektív vizsgálattal a műtétet követő elhúzódó sebváladékozást figyeltek meg dabigatran használatakor. Vizsgálatukra alapozva a korai műtét utáni időszakban nem adnak többé dabigatrant, hanem dalteparinnal (LMWH) kezdik meg a véralvadásgátlást, amíg a seb szárazzá válik, majd csak hazabocsájtáskor kezdik el a dabigatrant alkalmazni.

Vizsgálatunk során mindkét megfigyelt csoportban a nagy és a klinikailag jelentős mértékű vérzéses események is nagyobb előfordulási gyakoriságot mutattak, mint amiket a dabigatran fejlesztése során leírtak, pedig ugyanazokat az irányelveket és protokollokat használatuk. Annak ellenére, hogy a vizsgálatunkban viszonylag kis esetszámmal dolgoztunk, mégis szignifikáns különbéget találtunk a sebváladékozás mértékében. Azonban műtéti seb körül kialakult hematóma szempontjából nem találtunk ilyen különbséget. Eddig csak néhány tanulmány vizsgálta a dabigatran használatakor jelentkező műtéti seb szövődményeit, a vizsgálatunk az elsők között volt. Nem volt célunk, hogy farmakológiai magyarázatot adjunk a kis vérzéses szövődmények okaira, azonban feltételezhetjük, hogy műtéti után a dabigatran alkalmazásának túl korai megkezdése (fél dózis, a műtét után 1-4 órával) állhat a nagyobb gyakorisággal kialakuló sebváladékozás háttérben. Az érvényben levő Mellkas Gyógyászok Amerikai Kollégiumának (American College of Chest Physicians, ACCP) irányelvei szerint, a műtét előtt legalább 12 órával, vagy a műtét után leghamarabb csak 12 órával ajánlott az antikoagulánsok beadása, sokkal inkább, mint 4 órával, vagy még kevesebb idővel műtét előtt, vagy után indítani a prophylaxist. Ugyanezt az elméletet támogatják azok a publikációk is, amelyek rivaroxaban (műtét után 6-10 órával indítotjuk) használata során találtak nagyobb gyakoriságban előforduló vérzéses és seb infekciós szövődményeket.

Mindkét csoportban azonos mértékű, szignifikáns combtérfogat növekedést találtunk a műtét előtti és a műtét utáni hetedik napon mért értékeket összehasonlítva, a két antikoaguláns között különbség nem volt. A combtérfogat növekedést a normál sebgyógyulási folyamatok is okozhatják, amelyeket a helyi proinflammatorikus citokinek, növekedés foktorok és szöveti válasz folyamatok szabályoznak, azonban szerepe lehet a nagy ortopédiai beavatkozások esetében megjelenő rejtett vérveszteségnek is. Egy mostanában megjelent vizsgálat szövettani szinten vizsgálta az enoxaparin, rivaroxaban és dabigatran sebgyógyulásra kifejtett hatását

patkány modellben, és nem talált sem jótékony, sem káros befolyást egyik hatóanyag esetében sem. Egy 1981-ben megjelent publikációban a csípő TEP posztoperatív fertőzés rizikó faktorai között szerepel az antikoaguláns terápia okozta elhúzódó savós váladékozás és nagyobb kiterjedésű hematóma. Ellentmondásos, hogy az elhúzódó sebváladékozás okozhat-e késői periprotetikus fertőzéses szövődményt, azonban néhány szerző talált összefüggést a kettő között. Az első publikáció az enoxaparin kis mértékű, de klinikailag jelentős mellékhatásairól, nagyobb gyakorisággal előforduló seb körüli hematómáról és dréncsövek kilépési helyének elhúzódó váladékozásáról számolt be enoxaparin használata során, amikor az eredményeket antikoaguláns kezelés nélküli kontrol csoporthoz hasonlította. Az elmúlt két évtizedben elfogadottá váltak az enoxaparin kismértékű mellékhatásai. Az új dabigatran etexilate ehhez viszonyítva még nagyobb gyakorisággal okoz még hosszabb ideig elhúzódó és még nagyobb mennyiségű váladékozást a dréncsövek kilépési és műtéti seb helyén. Nem biztonságos váladékozó műtéti sebbel vagy dréncső kilépési hellyel otthonába bocsájtani a beteget, annak ellenére, hogy a műtéti utáni állapota ezt lehetővé tenné. Emiatt ezek a betegek esetében megnő a kórházban töltött napok száma és a műtéti seb infekció megelőzése céljából többen elhúzódó antibiotikum profilaxist alkalmaznak, megnövelve az ellátás költségeit.

II. vizsgálat: Számos ortopédiai tanulmány vizsgálta már a tranexámsav peri- és posztoperatív vérveszteség csökkentő hatását csípő TEP beültetése során. Cementes csípő TEP beültetés esetében a cement lezárja a femorális csatornát és az acetabuláris csontos ágyat, így az a nyomás révén csökkenti a vérzést az intramedulláris keringés felől. Ezt figyelembe véve, indokolt a cementes és cement nélküli rögzülésű protézisek esetében külön vizsgálni a perioperatív vérveszteség mértékét, illetve a tranexámsav vérveszteségre kifejtett hatását is. Az első ortopédiai vizsgálatok között publikáltunk eredményeket a TXA hatásairól csípő TEP beültetés esetében, amikor antikoagulánsként az új szájon át szedhető rivaroxaban-t használtuk. Tudomásunk szerint ez az első prospektív tanulmány, amely a tranexámsav hatását vizsgálja elektív cementes csípő TEP beültetés esetében, tromboprofilaxisként rivaroxabant alkalmazva, ahol a vizsgálat középpontjában a perioperatív kis vérzéses szövődmények és sebváladékozás állnak.

Cementes csípő TEP esetében a TXA alkalmazásának optimális időpontjával és a dózis mennyiségével kapcsolatban napjainkban is aktív kutatások folynak. Magyarországon a helyi fibrinolízis kezelésére napi 500-1000 mg tranexámsav engedélyezett, lassú, intravénás injekció formájában.

Egy mostanában megjelenet meta-analízis vizsgálat 25 randomizált vizsgálat összesen 1608 csípő TEP beültetésen átesett betegének adatait összegezve azt találta, hogy a TXA kis mértékben csökkenti sebszövődmények kialakulásának kockázatát kontrol csoporthoz

viszonyítva. A mi eredményeink is hasonlóak, a tranexámsavval kezelt betegeknél a sebvérzés mértékében szignifikáns csökkenést találtunk. Ezeknél a betegeknél kötéscserére is ritkábban volt szükség, valamint rövidebb idő alatt alakult ki a száraz műtéti seb a kontrol csoporthoz hasonlítva. A TXA csoportban a comb duzzanat kb. 50%-kal kisebb mértékű a műtét utáni hetedik napon, amit a csökkent mértékű mély hematóma kialakulás eredményezhet. Vizsgálatunkban a bőr felszínén kialakuló felszínes hematóma szignifikánsan kisebb méretű lett a vizsgált csoportban a kontrol csoporthoz viszonyítva. Egy korábbi randomizált, kettős-vak vizsgálatban a műtét utáni hetedik napon ultrahang vizsgálattal mérték a mély hematóma térfogatát, ahol a betegek egy része tranexámsavat kapott a csípő TEP beültetéskor. A szerzők nem találtak szignifikáns különbséget, azonban a hematóma átlagos térfogata 28%-al kisebb lett a TXA csoportban a kontrol csoporthoz viszonyítva (270 ml (CI 209-331) vs. 376 ml (CI 257-494)). Az előbbieket a TXA farmakológiai hatásával magyarázhatjuk, amit egy korábbi in vitro vizsgálat igazolt, hogy a TXA hatékonyabban gátolja vérrög lebomlását, ha már a jelen volt véralvadáskor is.

Korábbi tanulmányok olyan tényezőket vizsgáltak, melyek elhúzódó sebgyógyulást és protézis beültetés követő fertőzést okozhatnak. Ezek alapján a műtét utáni hematóma és combtérfogat növekedése későbbi fertőzéses szövődmények forrása lehet. Vizsgálatunk beteganyaga kevés ahhoz, hogy definitív következtetéseket vonhasson le olyan ritka szövődményekről, mint a protézis beültetés követő fertőzés, azonban statisztikailag bizonyítottan csökkent a fertőzéses szövődményekre hajlamosító tényezők előfordulási gyakorisága a tranexámsavat kapó betegek körében.

A tanulmányunkkal kapcsolatban esetleg felmerülhet, hogy az összesen alkalmazott 1000 mg TXA kisebb dózis, mint amit egyes más vizsgálatokban alkalmaztak. Ennek ellenére is szignifikánsan csökkent a perioperatív vérveszteség, transzfúziós igény és a seb vérzés mértéke TXA-val kezeltek körében. A randomizáció hiánya kétség nélkül csökkentheti a vizsgálatunk értékét, azonban a két vizsgált csoport időben jól elhatárolódott egymástól és az egyetlen változó közöttük a TXA alkalmazása volt. A transzfúziós igény csökkenése mellett vizsgálatunk bizonyította a TXA kis vérzési szövődményeket csökkentő hatását is, mely ezáltal közvetlenül csökkenti a sebgyógyulást zavaró tényezőket, így akár csökkentheti a periprotetikus fertőzések számát is.

6. Következtetések

A bemutatott munkák új eredményei az alábbiakban foglalhatóak össze:

1. Dabigatran használata során nagyobb gyakorisággal alakult ki elhúzódó időtartamú váladékozás a dréncsövek helyén és nagyobb mennyiségű szerózus sebváladékozás, enoxaparinhoz hasonlítva.

2. Ugyanolyan mértékű comb térfogat növekedést találtunk a csípő TEP beültetés után a műtét utáni hetedik napon enoxaparin, dabigatran és rivaroxaban használata során.

3. Tudomásunk szerint mi közöltük az első klinikai vizsgálatot a perioperatívan alkalmazott tranexámsav hatásairól olyan jól meghatározott alcsoportban, ahol tisztán csak cementes csípő TEP beültetésen átesett betegek adatait vizsgáltuk, amikor antikoagulánsként rivaroxabant használtuk.

4. A comb duzzanat kb. 50%-kal kisebb mértékű a műtét utáni hetedik napon, amikor TXA-t használatunk csípő TEP beültetés során.

5. A már jól ismert perioperatív vérveszteség és transzfúziós igény csökkentő hatásain túl, eredményeink bizonyították a tranexámsav posztoperatív kisvérzéses szövődményeket csökkentő hatását is, több szempontból is vizsgálva azt. Használatával csökkenthető a vérzés és váladékozás mértéke a műtéti környezetben, a seb körüli hematóma mérete kisebb és korábban válik szárazzá a műtéti seb.

7. Köszönetnyilvánítás

Először is szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek és oktatómnak, Dr. Sisák Krisztiánnak (habil., Ph.D., egyetemi docens, SZTE Ortopédiai Klinika megbízott intézetvetője) az értékes tudományos iránymutatásaiért, a kutatásaim és szakmai fejlődésem folyamatos támogatásáért. Megtanulhattam Tőle az ortopéd sebészet alapjait, az igényes és precíz munka értékét. Mindig hálás leszek a tudományos publikálásaimhoz és a tézisem elkészítéshez adott hasznos tanácsaiért.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Tóth Kálmánnak (SZTE Ortopédiai Klinika korábbi tanszékvezető egyetemi tanára, a Magyar Tudományos Akadámai korábbi tagja), aki lehetőséget adott, hogy diplomám megszerzése után megkezdjem a klinikai és tudományos munkámat az Ortopédiai Klinikán. Hálás vagyok, hogy dolgozhattam mellette és tanulhattam Tőle, hogy megmutatta a kutatás klinikusok életében betöltő fontos szerepét, illetve a klinikai és a magán életben nyújtott támogatásáért.

Lekötelezettje vagyok Prof. Dr. Horváth Gyöngyinek (SZTE Élettan Intézet), aki lehetőséget adott, hogy megismerkedjem a statisztikai módszerek rejtelmeivel, és a publikálásaimhoz adott támogatásáért és tanácsaiért.

Továbbá köszönetemet szeretném kifejezni minden egyes Ortopédiai Klinikán dolgozó kollégámnak, különösen Dr. Sohár Gellértnek (habil., Ph.D., egyetemi docens) és Dr. Gálity Hristifornak, a mindennapi munkám és a közös publikációk során nyújtott tanácsaikért és önzetlen segítségükért. Kifejezetten nagyra becsülöm minden egyes társszerző munkatársam publikációkhoz nyújtott segítségét.

Hálával tartozom Szüleimnek és Nagyszüleimnek akik szeretetben felneveltek és támogattak a tanulmányaim során, nélkülük ez a munka nem jött volna létre.

Végül, de nem utolsó sorban hálás vagyok a feleségemnek, Reginának, a türelmes szeretetéért, támogatásáért és segítségéért, ami lehetőséget adott, hogy megcsináljam ezt a tudományos munkát, és kislányomnak Olíviának a csodálatos mosolyáért ami mindig felvidított, amikor már elvesztem a sorok között.

Munkámat Tóth Kálmán Professzor Úr emlékének ajánlom.

A PhD tézis alapjául szolgáló tudományos közlemények listája:

I. **Gombár C.,** Horvath G., Gálity H., Sisák K., Tóth K. Comparison of minor bleeding complications using dabigatran or enoxaparin after cemented total hip arthroplasty. **Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, 2014;134(4): 449-457.**

IF: 1,597 Q1

II. **Gombár C.,** Gálity H., Győrfi G., Sohár G., Sisák K., Tóth K. Dabigatran és enoxaparin használata során nyert tapasztalataink csípőprotézis beültetést követően [Our experiences with the use of dabigatran and enoxaparine as thromboprophylactic agents following primary total hip replacement] **Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2015;58(1):51-62.**

III. **Gombár C.,** Gálity H., Bácsi M., Sisák K. A tranexámsav vérvesztést és kis vérzéses szövődményeket befolyásoló hatása cementes csípő protézis beültetés után [Effect of tranexamic acid on blood loss and soft-tissue swelling following cemented total hip replacement] **Orvosi Hetilap 2019;160(12): 456–463.**

IF: 0,497 Q3

A PhD tézis alapját jelentő publikációk összegzett impakt faktor értéke: 2,094

A tézis témájához nem kapcsolódó tudományos közlemények listája:

I. **Gombár C**, Tóth K, Kellermann P. Effect of calcaneal-stop procedure on load conditions of pediatric flexible flatfoot **Fiziologia-Physiology, Official Journal of the Romanian Society of Physiological Sciences**, 2011. supplement, Abstract volume ISSN 1223-2076

II. Sohár G, **Gombár C**, Gálity H, Tóth K. Veleszületett dongaláb Ponseti szerinti kezelésével elért kezdeti eredményeink [Early results of the Ponseti method for the treatment of congenital clubfoot disease] **Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet** 2012;55:(1-2) pp. 67-72.

III. **Gombár C**, Janositz G, Friebert G, Sisák K. The DePuy Proxima™ short stem for total hip arthroplasty – Excellent outcome at a minimum of 7 years **Journal of Orthopaedic Surgery** 2019;27(2):1–6. *DOI: 10.1177/2309499019838668*

IF: 1,095 Q2

IV. Friebert G, **Gombár C**, Sisák K. Kiterjedt acetabularis csontdefektusok (Paprosky 3B medence diszkontinuitással) kezelése impaktált csont allograft és ilioischialis cage használatával [Treatment of extensive acetabular bone defects (Paprosky 3B with pelvic discontinuity) with the use of impaction bone grafting and ilioischial cage] **Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet**, 2020. 63. évf. 1–2. (accepted, in press)

V. Sisák K, **Gombár C**, Friebert G, Koós Z. Modern treatment of recurrent patellofemoral instability - combined medial patellofemoral ligament reconstruction and tibial tubercle transfer **Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae čechoslovaca** 2020; 87(6) p. 396 – 403 PMID: 33408004.

IF(2019): 0,198 Q4

VI. Friebert G, **Gombár C**, Bozó A, Polyák I, Brzózka Á, Sisák K. Differences between proximal bone remodeling in femoral revisions for aseptic loosening and periprosthetic fractures using the Wagner SL stem **BMC Musculoskeletal Disorders** 2021 Feb 17;22(1):201. doi: 10.1186/s12891-021-04062-6.

IF(2019): 1,879 Q2

Összesített impakt faktor: 5,266