

CAT
Critically Appraised Topic**Titel: Het effect van de introductie van trombo-elastometrie (ROTEM) op het
verbruik van bloedproducten bij cardiale heelkunde in het Imeldaziekenhuis
Bonheiden.**

Author: Emma Claes

Supervisor: Marieke Criel, Inge Geerts

Search/methodology verified by: Marieke Criel, Inge Geerts, Luana Marinho

Date: 09/09/2025

CLINICAL BOTTOM LINE

Trombo-elastografie is een vaak gebruikte methode in cardiale heelkunde om een globaal inzicht te krijgen in de coagulatie op een bepaald moment in de procedure. Deze methode werd in meerdere studies effectief bevonden voor de diagnostiek en adequate behandeling van coagulatiestoornissen bij cardiochirurgie-patiënten. Coagulatiestoornissen en daarmee gepaard gaande bloedingen veroorzaken meer morbiditeit, mortaliteit en hospitalisatiekosten. Rotatiethromboelastometrie-gebaseerde transfusie-algoritmen hebben verschillende voordelen met onder andere een mogelijke daling van het transfusieverbruik voor patiënten binnen cardiale heelkunde.

Rotatiethromboelastometrie (ROTEM) werd in 2020 geïntroduceerd in het Imeldaziekenhuis in Bonheiden. We bekijken het effect van het al dan niet gebruik van ROTEM op verschillende eindpunten, waaronder het verbruik van bloedproducten. Er werd een retrospectieve studie opgezet waarbij alle patiënten die een cardiale ingreep ondergingen in 2019 (vóór de introductie van ROTEM) en in 2023 (na de introductie van ROTEM en na de Covid pandemie) geïncludeerd werden.

We zien een significante toename van erythrocyten- en trombocytengebruik bij patiënten, waarbij werd beslist om ROTEM te gebruiken. Ook wordt er meer fresh frozen plasma toegediend aan de patiënten die ROTEM krijgen, alhoewel dit niet significant is. Dit is enigszins onverwacht, aangezien er in 2023 een significant lager verbruik van de 3 bloedproducten is t.o.v. 2019. Dit verschil kan mogelijks verklaard worden door bijkomende veranderingen gedurende deze periode: meer aandacht voor PBM, restrictiever transfusiebeleid, betere preoperatieve patiëntenevaluatie, toegenomen inzicht over hemostase door ROTEM-ervaring, terugbetaling van fibrinogeenpreparaten (2020).

We stelden vast dat ROTEM vaker werd toegepast bij aortachirurgie, gecombineerde ingrepen en bij een langere CPB-pompduur (≥ 180 minuten). Gezien de complexiteit van deze operaties hebben deze patiënten a priori al een verhoogde kans op een hogere transfusiebehoefte. De mogelijke relatie tussen het verhoogde gebruik van bloedproducten en het inzetten van ROTEM dient daarom met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Het gebruik van ROTEM brengt – helaas – ook een hoge kost met zich mee. De terugbetaling van visco-elastische testen is in België ruimschoots onvoldoende, hetgeen al enige tijd wordt aangekaart bij het RIZIV door de beroepsvereniging klinische biologie. We willen aantonen aan het RIZIV dat de introductie van ROTEM een meerwaarde biedt voor patiënten met uitgebreide coagulatiestoornissen (bv. bij complexere cardiale heelkunde, nabloedingen intensieve zorgen, ernstige trauma...) én het herbekijken van de terugbetaling in beweging zetten zodat deze methode voor patiënten in deze setting mogelijk blijft

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

De afgelopen jaren heeft een verschuiving plaatsgevonden in het transfusiebeleid: van een productgerichte transfusiepraktijk naar Patient Blood Management (PBM). Het doel van PBM is het verminderen of zelfs vermijden van transfusie van allogene bloedproducten en meer de eigen bloedvoorraad van de patiënt versterken en ondersteunen. Dit wordt ook aanbevolen in de richtlijnen van de European and American Society of Cardiothoracic surgeons and Anesthesiologists (EACTS). (Görlinger et al., 2013; Pearse et al., 2015)

Het begrip Patient Blood Management wordt door de WHO gedefinieerd als “a patient-centered, systematic, evidence-based approach to improve patient outcomes by managing and preserving a patient's own blood, while promoting patient safety and empowerment”. De drie pijlers van PBM bestaan uit het optimaliseren van de eigen rode bloedcelmassa, het minimaliseren van bloedverlies en het optimaliseren van de tolerantie aan anemie, dit in een pre-, intra- en postoperatieve setting. (WHO, 2024)

	PILLAR ONE Optimise RBC mass	PILLAR TWO Minimise blood loss	PILLAR THREE Manage anemia
preoperative	• detect and treat – anemia – iron deficiency • cease medications	• detect and treat – bleeding – bleeding risk • minimise phlebotomy • timing of procedure	• bleeding history and management plan • estimate anemia tolerance • optimise cardio-pulmonary function
intraoperative	• time surgery for optimisation of erythropoiesis and red cell mass	• meticulous haemostasis (surgical + anaesthetic) • cell salvage • avoid coagulopathy • patient positioning / warming • pharmacological agents	• optimise cardio-pulmonary function • optimise oxygenation • restrictive transfusion strategies
postoperative	• manage anemia and iron deficiency • manage medications and potential interactions	• monitor and manage post OP bleeding • patient warming • minimise phlebotomy • treat infections	• maximise O₂ – delivery • minimise O₂ – consumption • restrictive transfusion strategies

Figuur 1: The three pillar model van PBM. Elke pijler is verdeeld in een pre-, per- en postoperatieve fase. (Mahecic et al., 2022)

Thromboelastografie/-metrie (TEG/TEM) methodes worden steeds vaker opgenomen in richtlijnen betreffende transfusie in kader van cardiochirurgie. Het gebruik van TEG/TEM voor het optimaliseren van bloedverbruik is een belangrijk deel geworden van ‘patient blood management’ beleid.

Rotatiethromboelastometrie (ROTEM) werd in 2020 geïntroduceerd in het Imeldaziekenhuis in Bonheiden. ROTEM wordt daar hoofdzakelijk gebruikt peroperatief tijdens cardiale heekunde of postoperatief op intensieve zorgen. Heden, na drie jaar gebruik, wensen we het effect van de ROTEM analyse op verschillende eindpunten, waaronder het verbruik van bloedproducten, in kaart te brengen.

Het gebruik van ROTEM brengt helaas ook een hoge kost met zich mee. De terugbetaling van visco-elastische testen is in België ruimschoots onvoldoende, hetgeen al enige tijd wordt aangekaart bij het RIZIV door de beroepsvereniging klinische biologie. We willen nakijken of de ROTEM-voordelen, zoals uitgebreid beschreven worden in internationale literatuur, ook in een praktijksetting in het Imeldaziekenhuis kunnen teruggevonden worden.

We wensen te argumenteren aan het RIZIV dat het uitgebreider toegankelijk maken van trombo-elastografische technieken met correcte terugbetaling een meerwaarde biedt voor patiëntenzorg in een setting van uitgebreide coagulatiestoornissen (bv. bij complexere cardiale heekunde, nabloedingen intensieve zorgen, ernstige trauma...).

QUESTION(S)

- 1) Wat zijn de voordelen van ROTEM bij patiënten die een cardiale ingreep ondergaan?
- 2) Bij welke cardiochirurgie-patiënten wordt er ROTEM gebruikt in het Imeldaziekenhuis in Bonheiden?
- 3) Is er een effect te zien op het verbruik van bloedproducten (erythrocyten, trombocyten en Fresh Frozen Plasma) tussen 2019 (zonder ROTEM) en 2023 (met de mogelijkheid van ROTEM)?
- 4) Is er een verschil tussen de totale hospitalisatieduur en de ligduur op intensieve zorgen tussen 2019 en 2023?

SEARCH TERMS**Deel 1: literatuurstudie**

Er werd een literatuurstudie uitgevoerd van augustus 2024 tot en met mei 2025. Er werd gezocht in PubMed met de Mesh-termen "Point-of-Care Systems, Point-of-Care Testing, Blood Transfusion, Cardiac Surgical Procedures, Blood Coagulation Tests, Hemorrhage, Cardiopulmonary Bypass, thromboelastography". Daarnaast werd er ook gebruik gemaakt van de 'related articles' functie van PubMed om relevante studies te identificeren die mogelijk niet via de primaire zoekstrategie werden gevonden. In de referentielijst van de gekozen artikels werd via een waterval systeem verder gezocht naar bijkomende relevante artikels.

Deel 2: retrospectief onderzoek

Er werd een retrospectieve studie opgezet waarbij alle patiënten die een cardiale ingreep ondergingen in 2019 (vóór de introductie van ROTEM) en in 2023 (na de introductie van ROTEM en na de Covid-pandemie) geïnccludeerd werden.

Ethische goedkeuring werd gekregen door het Ethisch Comité van het Imeldaziekenhuis in Bonheiden.

In de controlegroep (2019) werden 243 patiënten geselecteerd versus 212 patiënten in de 'experimentele groep' (2023). Bijkomende informatie werd opgezocht in het elektronisch patiëntendossier (Klinisch Werkstation, KWS), bij ziekenhuisapotheek, dienst medische registratie, extracorporele pomp-database en uit het Laboratorium Informatie Systeem (Glms).

Volgende zaken werden opgezocht: aantal bloed- en stollingsproducten die toegediend werden tijdens de hospitalisatie (erythrocyten, trombocyten, fresh frozen plasma (FFP), fibrinogeen, stollingsfactoren...), totale ligduur en ligduur op intensieve zorgen, gebruik van ROTEM, type operatie, leeftijd en geslacht van de patiënt, gebruik van andere bloedsparende methoden, urgentiegraad, vloeidigheid van de procedure, chirurg en anesthesist, voorgeschiedenis van dezelfde cardiale ingreep, revisie binnen 24 uur en binnen 30 dagen na de operatie, DRG groepen (diagnostic related groups) met bijhorende verwachte en effectieve hospitalisatiedagen, koelingstemperatuur peroperatief, pomptijd, gewicht en lengte van de patiënt en gebruik van niet-invasieve methoden peroperatief.

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

- 1) World Health Organization. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation. Geneva: World Health Organization; 2024. 136 p. Available from: <https://www.centronazionalesangue.it/wp-content/uploads/2025/03/9789240104662-eng.pdf>
- 2) Rigal J, Boissier E, Lakhal K, et al. Cost-effectiveness of point-of-care viscoelastic haemostatic assays in the management of bleeding during cardiac surgery: protocol for a prospective multicentre pragmatic study with stepped-wedge cluster randomised controlled design and 1-year follow-up (the IMOTEC study). *BMJ Open*. 2019 Nov;9(11):e029751. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31694845/>
- 3) Karkouti K, Callum J, Wijesundera DN, et al. Point-of-care hemostatic testing in cardiac surgery: a stepped-wedge clustered randomized controlled trial. *Circulation*. 2016 Nov;134(16):1152–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27654344/>
- 4) Wikkelso A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 22;2016(8):CD007871. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27552162/>
- 5) Herruzo R, Carrasquilla D, Gómez-Luque A, Vidal M, Nassar-Mansur MI, Pérez-Flores C, et al. Thromboelastometry as part of a multidisciplinary, algorithm-based approach to reduce blood product usage in cardiac surgery. *Perfusion*. 2021 Okt;36(7):667–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33839299/>
- 6) Whiting P, Al M, Westwood M, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2015 Jul;19(58):1–228. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215747/>
- 7) Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in non-cardiac surgical settings: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus*. 2018 Mei;16(3):235–243. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29517967/>
- 8) Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, Kuhn EW, Slottosch I, Liakopoulos OJ, et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res*. 2016 Nov;203(2):424–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363652/>

- 9) Khan U, Coca S, Hong K, et al. Blood transfusions are associated with urinary biomarkers of kidney injury in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Aug;148(2):726–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24820190/>
- 10) Freeland K, Jahromi A, Duvall L, et al. Postoperative blood transfusion is an independent predictor of acute kidney injury in cardiac surgery patients. *J Nephropathol.* 2015 Okt;4(4):121-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457259/>
- 11) Boer C, Meesters M, Milojevic M, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Feb;32(1):88-120. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029990/>
- 12) Meco, M., Montisci, A., Giustiniano, E., Greco, M., Pappalardo, F., Mammana, L., Panisi, P., Roscitano, C., Cirri, S., Donatelli, F., & Albano, G. Viscoelastic Blood Tests Use in Adult Cardiac Surgery: Meta-Analysis, Meta-Regression, and Trial Sequential Analysis. *Journal Of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia.* 2020 Jan;34(1), 119–127. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.06.030>
- 13) Herruzo, A., Hinojosa, R., Adsuar, A., Noval, J. A., Smani, T., & Ordoñez, A. (2021). Clinical impact of rotational thromboelastometry in cardiac surgery. *Transfusion Clinique Et Biologique*, 2021 Aug;28(3), 276–282. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2021.03.003>
- 14) Görlinger, K., Pérez-Ferrer, A., Dirkmann, D., Saner, F. H., Maegele, M., Calatayud, Á. A. P., & Kim, T. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean Journal Of Anesthesiology.* 2019 Mei;72(4), 297–322. <https://doi.org/10.4097/kja.19169>
- 15) Li, C., Zhao, Q., Yang, K., Jiang, L., & Yu, J. Thromboelastography or rotational thromboelastometry for bleeding management in adults undergoing cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal Of Thoracic Disease.* 2019 Apr;11(4), 1170–1181. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.39>
- 16) Hartert H. Thromboelastography, a method for physical analysis of blood coagulation. *Z Gesamte Exp Med.* 1951; 117(2):189-203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14836887/>
- 17) Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, et al. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J CardioThorac Vasc Anesth.* 2013 Aug;27(4 suppl):S20-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23910533/>
- 18) Buscher H, Zhang D, Nair P. A pilot, randomized controlled trial of a rotational thromboelastometry-based algorithm to treat bleeding episodes in extracorporeal life support: the TEM Protocol in ECLS Study (TEMPEST). *Crit Care Resusc.* 2017 Okt;19(Suppl 1):29-36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29084499/>
- 19) Laine A, Niemi T, Suojäranta-Ylinen, et al. Decreased maximum clot firmness in rotational thromboelastometry (ROTEM ®) is associated with bleeding during extracorporeal mechanical circulatory support. *Perfusion.* 2016 Nov;31(8):625-633. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27125829/>
- 20) Görlinger K, Zavatti L, Gabbieri D, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology.* 2011 Dec;115(6):1179-91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21970887/>
- 21) Pearse B, Smith I, Faulke D, et al. Protocol guided bleeding management improves cardiac surgery patient outcomes. *Vox Sang.* 2015 Okt;109(3):267-79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25930098/>
- 22) Mahecic T, Brooks R, Noitz M, et al. The limits of acute anemia. *J of Clin Med.* 2022 Sep;11(18):5279. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36142930/>
- 23) Bolliger D, Tanaka K. Roles of thromboelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. *Transfus Med Rev.* 2013 Okt;27(4):213-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075802/>
- 24) ROTEM (R) sigma Whole Blood Haemostasis System using Thromboelastometry. User Manual. Tem Innovations GmbH. 2018. Nr. 000316001.
- 25) Toulon P, Ozier Y, Ankri A, et al. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost.* 2009 Feb; 101(2):394-401. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19190827/>

APPRAISAL

Literatuurstudie: Wat zijn de voordelen van ROTEM bij patiënten die een cardiale ingreep ondergaan?

Viscoelastische testen zoals (rotatie)tromboelastometrie ((RO)TEM) en –elastografie (TEG) nemen steeds vaker een plaats in naast de standaard stollingstesten PT, aPTT en fibrinogeen. Visco-elasticietstesten brengen het coagulatieproces ‘real-time’ in beeld, gaande van trombocytenactivatie, stollingscascade tot klontervorming en –lyse. In een acute setting kan stollingscorrectie van een coagulopathie door massaal bloedverlies gebeuren op geleide van de resultaten van deze visco-elasticietstesten. Bij TEG/TEM wordt de vorming van bloedstolsels en fibrinolyse dynamisch geëvalueerd, door continu de kinetiek van alle stadia van de bloedstolling (initiatie, propagatie, sterkte en oplossing) te meten en grafisch weer te geven. Hierbij worden het temogram en de numerieke parameters bepaald. (Franchini et al., 2018)

Standaard stollingstesten als PT, aPTT, fibrinogeen en het bloedplaatjesaantal geven voornamelijk informatie over de initiatie van de stollingscascade. Ze houden geen rekening met de interactie tussen de stollingsfactoren, bloedplaatjes en andere cellulaire elementen in het volbloed. Het geeft ook geen weergave van de sterkte van het gevormde stolsel.

Ook is er een groot verschil in snelheid van resultaten: bij de standaard stollingstesten kan de Turn Around Time (TAT) oplopen van 29 tot 235 minuten, terwijl een ROTEM-analyse peroperatief na 5-10 minuten al belangrijke informatie geeft over de bloedingsoorzaak. (Toulon et al., 2009) Tijdens hartchirurgie is het tijdsvenster voor hemostatische interventies beperkt tot 30–45 minuten tussen de heparine-omkering met protamine en de sluiting van de borst/transport van de patiënt naar de intensieve zorgafdeling. Een korte doorlooptijd van POC-testen zijn zeer belangrijk in deze setting waardoor snel handelen op geleide van de resultaten mogelijk is. (Görlinger et al., 2019)

ROTEM-geleide algoritmen implementeren het concept van gepersonaliseerde geneeskunde in het bloedingsmanagement. De implementatie van ROTEM in het PBM-concept vereist echter voldoende technische en interpretatieopleiding, logistiek, interdisciplinaire communicatie en samenwerking. (Görlinger et al., 2019). Het primaire doel van het gebruik van deze point-of-care visco-elastische testen is het selecteren van het optimale allogene bloedproduct of stollingsfactorconcentraat bij klinische bloedingen. Een tijdige beslissing tot transfusie en een juiste selectie van hemostatische componenten zijn essentieel binnen het PBM, aangezien er tegenwoordig in veel landen een breed scala aan allogene bloedproducten en stollingsfactorconcentraten beschikbaar is. (Bolliger et al., 2013)

Alle aanwezige ROTEM-geleide algoritmen zijn gebaseerd op een vergelijkbare structuur. Het doel van de algoritmen is het toedienen van de juiste hemostatische interventie(s), in de juiste dosis, op het juiste moment, en in de juiste volgorde. ROTEM is niet ontworpen om de vraag te beantwoorden ‘Zal deze patiënt bloeden?’, maar wel ‘Waarom bloedt deze patiënt?’. De eerste vraag die men zich moet stellen is of er diffuse (coagulopathische/microvasculaire) bloeding aanwezig is en of bloedtransfusie moet worden overwogen. Zo niet, dan stopt het ROTEM-algoritme onmiddellijk. (Görlinger et al., 2019)

Europese, Amerikaanse en Australische instanties bevelen de perioperatieve bloedingsbeheer- en trauma-richtlijnen aan om PBM te implementeren, inclusief POC-geleide algoritmen. (Görlinger et al., 2019). Verschillende richtlijnen bevelen TEG/TEM aan bij het analyseren van hemostatische defecten bij patiënten met massale bloedingen (EACT, ESA ...). (Boer et al., 2017)

De resultaten van de ROTEM sigma[®] mogen niet uitsluitend gevolgd worden voor de diagnose van een patiënt. De resultaten moeten steeds bekeken worden in combinatie met een klinische beoordeling en eventueel bijkomende laboratoriumtesten. (ROTEM manual, 2018)

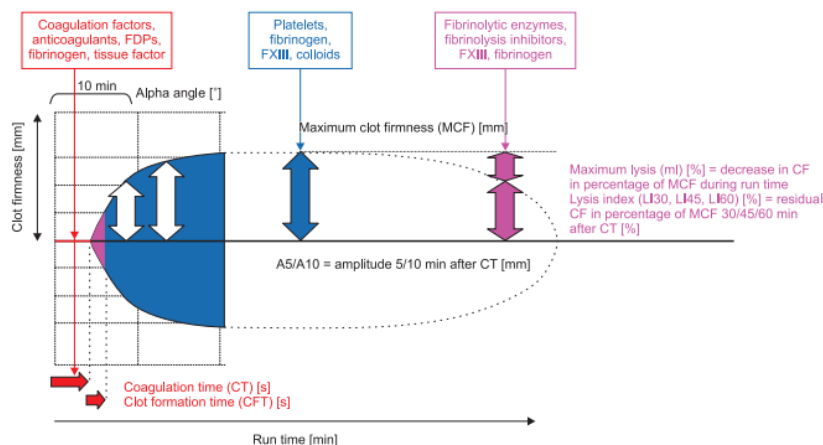


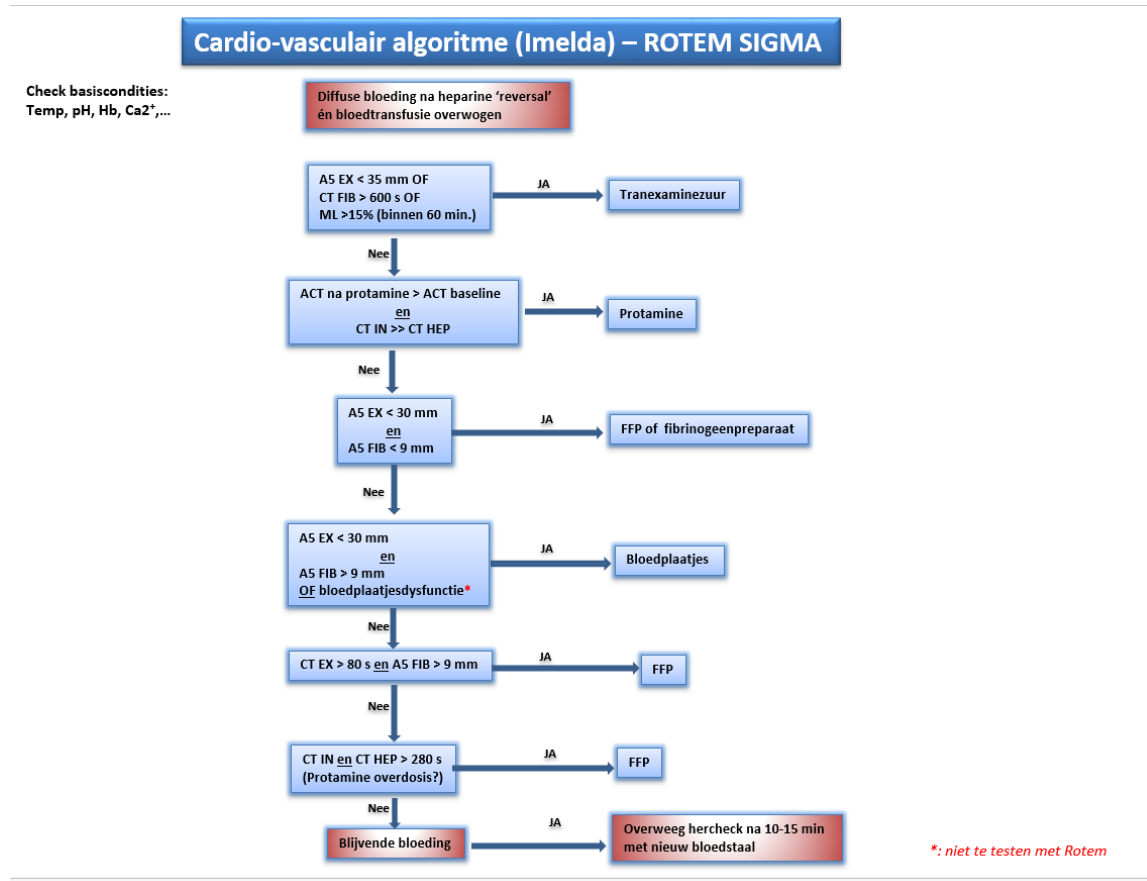
Fig. 1. ROTEM trace ('temogram') displaying the clinically most important parameters and their informative value. FDPs: fibrin (ogen) split products. Courtesy of Klaus Görlinger, Germany.

Figuur 2: ROTEM sigma[®] temogram met de belangrijkste numerieke parameters. (Görlinger et al, 2019)

ROTEM sigma® numerieke parameters:

- Clotting time (CT): tijd van de start van de meting tot de start van het stolsel
- Clot formation time (CFT): tijd van de start van het stolsel tot de stolselsterkte van 20mm
- Maximum clot firmness (MCF): sterkte van het stolsel
- Maximum lysis (ML): relatieve reductie van de stolselsterkte (na bereiken van de MCF) in relatie tot de MCF
 - o Stabiliteit van het stolsel (ML < 15%)
 - o Fibrinolyse (MF > 15% binnen 1 uur)
- A5: amplitude van de stollingssterkte na 5 minuten
- A10: amplitude van de stollingssterkte na 10 minuten
- A20: amplitude van de stollingssterkte na 20 minuten

Onderstaand transfusie-algoritme werd gemaakt in samenspraak met de dienst anesthesie bij de aankoop van ROTEM sigma® in het Imeldaziekenhuis.



Figuur 3: ROTEM sigma® algoritme bij cardio-vasculaire chirurgie in het Imeldaziekenhuis Bonheiden.

Bloedingen en ROTEM bij cardiale ingrepen

Binnen de cardiale chirurgie zijn bloedingen een belangrijk probleem. Tot 10% van de patiënten die een hartoperatie met cardiopulmonale bypass (CPB) ondergaan, ervaart ernstige bloedingen. Dit kan tot complicaties en negatieve uitkomsten leiden. (Pearse et al., 2015)

Volgens de literatuur wordt ongeveer 20% van alle allogene transfusieproducten bij cardiochirurgie-patiënten gebruikt. In het Imeldaziekenhuis nemen ze ongeveer 23% van de transfusieproducten voor hun rekening. Bloedingen bij cardiale chirurgie zijn meestal multifactorieel. Comorbiditeiten en ingenomen medicatie beïnvloeden het bloedingsrisico (bijvoorbeeld diabetes mellitus, nier- of leverinsufficiëntie, bloedplaatjesaggregatiemmers, anticoagulantia, pijnstillers, antidepressiva, antibiotica). De patiënten die een cardiale operatie ondergaan zijn meestal patiënten met ernstige en/of chronische ziekten, waardoor bloedings- en stollingsproblemen een risico vormen. Hartfalen kan levercongestie veroorzaken met hierdoor verminderde productie van stollingsfactoren. Chronische ziekte kan anemie in de hand werken. (Laine et al. 2016) Het type cardiovasculaire ingreep, de cardiopulmonale bypass, de operatietechniek, volumevervangende therapie en perioperatieve hemostatische behandeling hebben allemaal invloed op de uiteindelijke bloedingsdiathese van de patiënt. (Görlinger et al., 2013; Pearse et al., 2015)

Diverse hematologische oorzaken van verhoogde bloedingsneiging zijn geïdentificeerd, waaronder duale antiplaatjetherapie, verminderde trombinegeneratie als gevolg van orale anticoagulantia (zoals warfarine en dabigatran) en hypofibrinogenemie. Daarnaast dragen resterend heparine, hyperfibrinolyse, verlengde cardiopulmonale bypass en intra-operatieve hypothermie bij aan abnormale bloedingen na cardiale heeldkunde. (Bolliger et al., 2013)

Bloedingscomplicaties worden geassocieerd met slechtere uitkomsten voor de patiënt. Specifiek voor patiënten die een hartoperatie ondergingen met nood aan CPB werden volgende complicaties geassocieerd met overmatige postoperatieve bloedingen: massieve transfusienood, meer re-exploratie, cerebrovasculaire accidenten (CVA), nood aan mechanische beademing, verhoogde mortaliteit, verhoogde ziekenhuiskosten... Ook de allogene bloedproducten zelf zijn een onafhankelijke risicofactor voor verhoogde morbiditeit, mortaliteit, ziekenhuiskosten en verlengd ziekenhuisverblijf. Transfusiegerelateerde acute longschade (TRALI), transfusiegerelateerde circulatoire overbelasting (TACO), transfusiegerelateerde immunomodulatie, acuut nierfalen, trombotische en thrombo-embolische voorvallen, nosocomiale infecties en sepsis zijn ernstige complicaties die kunnen ontstaan door de transfusie van erythrocyten, trombocyten of Fresh Frozen Plasma. (Görlinger et al., 2013; Görlinger et al., 2011; Deppe et al., 2016; Meco et al., 2020)

Veel cardiale operaties vereisen extracorporele circulatieondersteuning aan de hand van cardiopulmonale bypass. CPB geeft pro-inflammatoire en pro-trombotische reacties door de interactie van het bloed met de oppervlakken van het circuit. Er is een correcte anticoagulatie nodig om trombose in de canules, oxygenator en tubes te voorkomen. Anderzijds moet deze anticoagulatie tegengehouden worden door het risico op bloedingen. (Laine et al. 2016)

Om deze redenen worden diverse strategieën voor bloedbesparing aanbevolen voor het perioperatief bloedmanagement bij cardiale chirurgie. Voorbeelden van dergelijke strategieën zijn het vroegtijdig staken van trombocytenaggregatiemmers en antitrombotische middelen, normovolemische hemodilutie, intra-operatieve cell-saver en het profylactisch gebruik van tranexaminezuur. Bovendien is herhaaldelijk aangetoond dat het implementeren van transfusie-algoritmen leidt tot een verminderd gebruik van allogene bloedproducten. (Bolliger et al., 2013)

Transfusie-algoritmes op geleide van TEG/TEM zorgen voor standaardisatie van het gebruik van bloedproducten. Een meta-analyse heeft aangetoond dat TEG/TEM-geleide transfusietherapie superieur is aan laboratoriumtesten gebaseerde algoritmen. TEG/TEM-gebaseerd algoritme werd geassocieerd met significante vermindering van transfusie van bloedproducten, lagere kans op re-exploratie, verminderde incidentie van postoperatieve acute nierinsufficiëntie en trombo-embolische complicaties bij patiënten met hartchirurgie. (Deppe et al., 2016) Andere studies toonden ook aan dat TEG/TEM-gebaseerde algoritmen zorgen voor significant minder bloedverlies (na 12 en 24 uur), postoperatieve complicaties en mortaliteit. (Meco et al., 2020; Herruzo et al., 2021; Görlinger et al., 2019)

Om morbiditeit/mortaliteit te voorkomen is het uiterst belangrijk om bloedingsrisico tijdig te herkennen, objectiveren door correcte diagnostische tools (positionering van TEG/TEM), de oorzaak te achterhalen en bijgevolg snel een correcte behandeling in te stellen

Kosteneffectiviteit

Het is nog onduidelijk of visco-elasticiteitstesten (VE-testen) helpen bij een optimale inzet van de gezondheidszorgmiddelen. Voor een optimale beoordeling van kosteneffectiviteit van ROTEM is een lange termijn opvolging nodig, inclusief een evaluatie van de levenskwaliteit. Hiervoor wordt er aangeraden een periode van 1 jaar te volgen met de metingen van QALI (quality adjusted life years) aan de hand van vragenlijsten. Volgende zaken moeten mee in rekening gehouden worden: kostprijs van het toestel (inclusief aankoopprijs, kwaliteitscontroles, reagentia...), hospitalisatiekost, operatieve kost, kosten gedurende 1 jaar postoperatief (inclusief opvolgconsultaties, postoperatieve complicaties en infecties), kost van bloedproducten, RIZIV-terugbetaling voor ROTEM en transfusieproducten...

In de systematische review van Whiting et al. werd geconcludeerd dat VE-testen waarschijnlijk kosteneffectief zijn ten opzichte van standaard laboratoriumtesten. De kostenbesparing per patiënt was iets kleiner voor ROTEM (£43) dan voor TEG (£79) of Sonoclot (£132). Dit verschil komt volledig doordat materiaalkosten voor ROTEM hoger zijn. De drie VE-apparaten werden als even effectief beschouwd en de gezondheidsresultaten waren gelijk. VE-testen waren niet langer kostenbesparend wanneer het aantal testen per apparaat per jaar minder dan 326 was. Wanneer het aantal testen per apparaat per jaar werd verlaagd tot 152, was de incrementele kosteneffectiviteitsverhouding ongeveer £30.000. (Whiting et al., 2015)

In het Imeldaziekenhuis werd ROTEM sigma® aangekocht in 2020. Gezien het retrospectieve karakter van de analyse en de studieopzet, is het niet mogelijk een volledige kosten-effectiviteitsstudie te maken. Er wordt een kostenraming gemaakt om een beeld te krijgen van de verschillende kosten waar rekening mee gehouden dient te worden.

Bloedproducten (erythrocyten, trombocyten en FFP) worden door de mutualiteit volledig terugbetaald bij toediening aan een patiënt. De ziekteverzekering (via het ziekenfonds) betaalt menselijk bloed en zogenaamde labiele bloedproducten (zoals bloedplaatjes) volledig terug als de behandeling plaatsvindt in een erkend ziekenhuis of bloedtransfusie-instelling en aan de wettelijke voorwaarden wordt voldaan. De patiënt betaalt dus niets zelf voor deze bloedproducten. Het ziekenhuis factureert het bloed of de bloedproducten op naam van de patiënt rechtstreeks aan het ziekenfonds. Het ziekenfonds krijgt vervolgens 100% van de kostprijs terugbetaald door het RIZIV. Indien er bloedproducten vervallen en niet aan de patiënt toegediend werden, wordt deze kost door het laboratorium gedragen.

Het Rode Kruis bepaalt jaarlijks de kostprijs die gehanteerd wordt. De prijs van de bloedproducten verschillen in 2019 t.o.v. 2023.

Trombocyten

De prijs van trombocyten verschilt per zak, naargelang het aantal eenheden bloedplaatjes er in het trombocytenconcentraat zitten. Er is een vaste prijs per eenheid bloedplaatjes die wordt aangerekend. In 2019 was de kostprijs voor 1 eenheid bloedplaatjes (1 EEE) 69.58 euro; in 2023 was dit 78.11 euro/EEE. Per zak trombocyten zitten er 6 tot 13 eenheden in. Voor een trombocytenconcentraat met 13 EEE betekende dit in 2019 een kostprijs van 904.54 euro en in 2023 1015.43 euro.

Trombocyten kunnen maximaal 5 dagen bewaard worden op kamertemperatuur. Het beheer de voorraad bloedplaatjes vormt een grote uitdaging, wat leidt tot intermitterende tekorten (met als gevolg geannuleerde operaties) en hoge verspillingstarieven. Het laboratorium beslist wanneer er trombocyten aangekocht worden bij het Rode Kruis en moet rekening houden met de aanwezige patiënten/geplande operaties/oncologische dagcentra/... De artsen kunnen trombocyten bestellen en op voorhand reserveren voor hun patiënt. Deze worden dan op naam aan de kant gelegd zodat er onmiddellijk bloedplaatjes ter beschikking zijn indien nodig.

Cave: er zijn licht verschillende prijzen in geval van gepoold vs. single donor trombocyten concentraat en bij gedeleucocyteerde trombocytenconcentraten.

Erythrocyten

De prijs voor 1 zak erythrocyten bedroeg in 2019 €121.75 en in 2023 €136.65. Erythrocyten kunnen gedurende 28 dagen gekoeld bewaard worden. Dit zorgt voor minder minutieus stockbeheer dan trombocyten.

Cave: er zijn licht verschillende prijzen in geval van gedeleucocyteerde erythrocytenconcentraat of CMV negatieve erythrocytenconcentraten.

Fresh Frozen Plasma (FFP)

Fresh Frozen Plasma is het goedkoopste bloedproduct en kan het langst (diepgevroren) bewaard blijven. De prijs voor één zak FFP in 2019 was €94.6 en in 2023 €106.17.

ROTEM

De RIZIV-terugbetaling van ROTEM werd aangepast op 01/03/2024. Hierin wordt gesteld dat éénmalig 4.33 euro/test zal terugbetaald worden voor 4 testen bij het gebruik van ROTEM (nomenclatuur 4*B500). Aangezien een ROTEM cartridge 4 testen omvat, komt dit op een éénmalige terugbetaling van 17.32 euro voor 4 testen. De rest van de kost van de analyse wordt door het laboratorium en/of ziekenhuis gedragen.

De kostprijs van ROTEM werd berekend aan de hand van verschillende factoren: kostprijs van de aankoop van het toestel, onderhoud (wekelijks, maandelijks, 3-maandelijks en jaarlijks door de firma), kwaliteitscontroles (zowel interne kwaliteitscontrole (QC) wekelijks, maandelijks en jaarlijkse (externe) controle: ongeveer 121 euro per iQC analyse) en de cartridges (82 euro per cartridge).

De prijs voor éénmalig gebruik van ROTEM in het Imeldaziekenhuis is berekend op 152.28 euro.

In 2023 zijn er 220 ROTEM-analysen uitgevoerd voor patiënten en 14 iQC-analysen in het Imeldaziekenhuis.

Ligduur in het ziekenhuis of op intensieve zorgen

De prijs per dag hospitalisatie is steeds hetzelfde (36.57 euro) op intensieve zorgen en op een gewone afdeling. Indien er gekozen werd voor een éénpersoonkamer komt er een supplement van 52 euro per dag bovenop de dagprijs en wordt dit in totaal 88.57 euro per dag.

De patiënt wordt door de dienst medische registratie ingedeeld in een bepaalde DRG-groep (Diagnosis Related Group) aan de hand van alle co-morbiditeiten, complicaties, ingrepen die er tijdens de hospitalisatie plaatsvonden. Aan de hand van deze DRG-groep wordt een bepaalde verwachte hospitalisatieduur toegekend door het RIZIV en hieraan een bepaald bedrag gekoppeld. Het gemiddelde aantal ligdagen van de voorbije drie jaar wordt gebruikt als norm voor het komende jaar. BLOS (built length of stay) is het aantal gefactureerde hospitalisatiedagen aan de patiënt. JLOS (justified length of stay) is het aantal hospitalisatiedagen verwacht voor deze patiënt met deze pathologie. Het RIZIV kent budgetten toe per patiënt aan de hand van deze berekende JLOS. De PALNAL-score is het verschil van BLOS – JLOS. Negatieve PALNAL scores betekenen dus 'winst' voor het ziekenhuis: er werden meer dagen verwacht voor deze patiënt en dus was er een groter budget voorzien.

De gefactureerde ligduur wordt bepaald aan de hand van de uren van opname en ontslag (vóór 12:00 opname is een volledige extra dag; ná 14:00 ontslag is ook een volledige extra dag).

Bijkomende kosten

Hospitalisatiekosten houden ook een éénmalige opnamekost van 160 euro in, een forfait klinische biologie per verpleegdag (24.59 euro/dag) en een farmaceutisch forfait per verpleegdag (0.62 euro/dag).

Verder betalen patiënten nog supplementen tijdens hun verblijf (bv. parkeerkaart, mortuarium, drankenforfait, kamercomfort, forfait voor éénpersoonkamer (52 euro extra/dag), variabele persoonlijke kosten, variabele maaltijdkosten, variabele onderzoeks- en ingrepenkosten, ziekenvervoerkosten...

Conclusie

Hoewel de kosten kunnen variëren, schatten we de kosten van de ROTEM-testmaterialen die worden gebruikt op ongeveer 152 euro per patiënt, wat vergeleken kan worden met andere modaliteiten die routinematig in de hartchirurgie worden gebruikt.

	Kostprijs 2019	Kostprijs 2023	Terugbetaling	Kost laboratorium/ Ziekenhuis	Kost patiënt
Fresh Frozen Plasma	€94.6	€106.17	Volledig	0	0
Erythrocytenconcentraat	€121.75	€136.65	Volledig	0	0
Trombocyten (1 EEE)	€69.58	€78.11	Volledig	0	0
ROTEM	/	€152, 28	4*€4.33=€17.32	€134.96	0

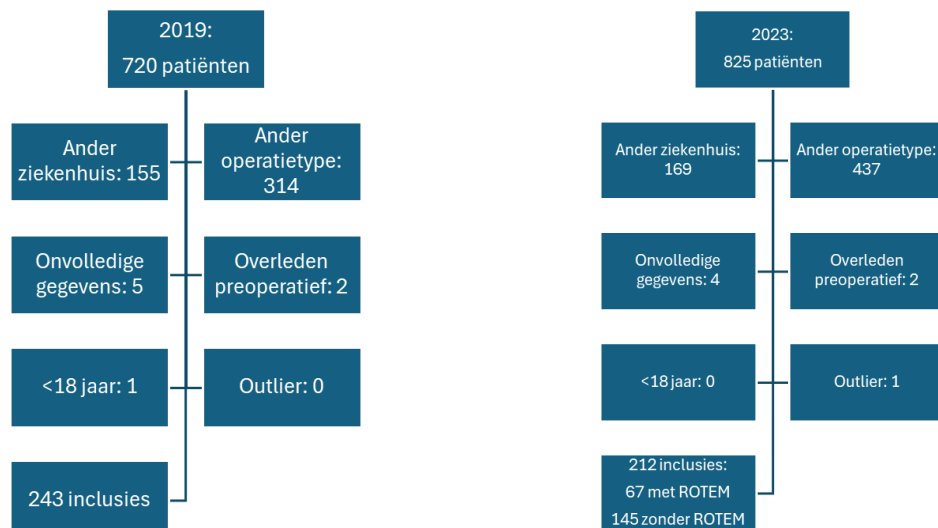
Tabel 2: kostprijzen bloedproducten en ROTEM vergelijking in het Imeldaziekenhuis Bonheiden.

Retrospectief onderzoek: Bij welke cardiochirurgie-patiënten wordt er ROTEM gebruikt in het Imeldaziekenhuis in Bonheiden?

Op 03/02/2020 werd het toestel ROTEM sigma® (firma Werfen) in het Imeldaziekenhuis Bonheiden opgestart. Er werd gekozen voor het jaar 2019 als controlejaar, aangezien dit het laatste volledige jaar zonder mogelijkheid van ROTEM was. Tijdens de COVID-pandemie was er een duidelijke daling in aantal geplande cardiale operaties, waardoor er ook een duidelijke daling in het transfusieverbruik is. Hierdoor hebben we 2023 als 'experimentele groep' gekozen, zodat er geen invloeden meer zouden zijn van de COVID-pandemie op het aantal patiënten en het aantal toegediende transfusieproducten.

Er werden in totaal 720 cardiale operaties uitgevoerd in 2019 in het Imeldaziekenhuis en 825 in het jaar 2023. Hiervan werden de verschillende in- en exclusiecriteria nagekeken. Alleen patiënten van cardiochirurgen van het Imeldaziekenhuis werden geïncludeerd. Cardiale operaties, uitgevoerd in het Imeldaziekenhuis, maar voor patiënten afkomstig uit een extern ziekenhuis werden niet geïncludeerd. Patiënten onder 18 jaar werden geëxcludeerd uit de dataset. Volgende operatietypes werden geëxcludeerd uit de studie door grote heterogeniteit en te kleine populaties: staaldraad verwijderen/refixatie sternum, pericardvenster, TAVI, wondrevisie, (ver)plaatsing/extractie pacemaker/intracardiaal device, batterijvervanging, pectus excavatum, resectie lipoma/fibro-elastoom/myxoma, operatie voor hypertrofe cardiomyopathie en PAPVU. Patiënten overleden vóór de operatie en patiënten met onvolledige klinische gegevens werden niet opgenomen. Één outlier uit 2023 werd geëxcludeerd uit de dataset.

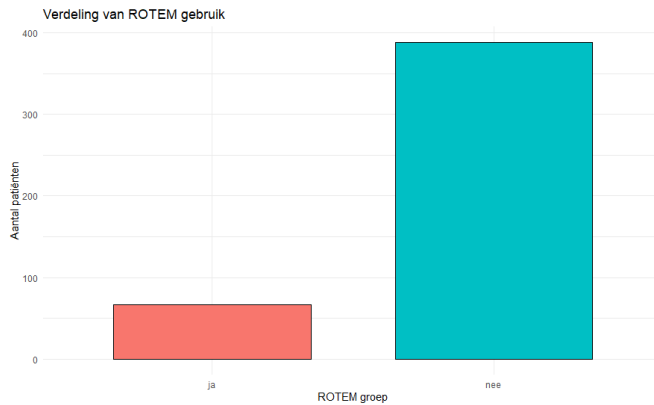
Uiteindelijk hebben we een controlegroep van 243 patiënten in 2019 en een experimentele groep van 212 patiënten in 2023, waarvan er 67 patiënten ROTEM gebruikt hebben.



Grafiek 1: Hiërarchielijst exclusies patiëntenpopulatie 2019 en 2023.

De outliers in het aantal toegediende transfusieproducten (FFP, erythrocyten en trombocyten) werden berekend aan de hand van de interkwartielafstand. Hierbij werden 29 outliers gevonden voor FFP, 20 outliers voor erythrocyten en 17 outliers voor aantal toegediende trombocytenconcentraten. Er werd één outlier uit de dataset gehaald wegens klinische irrelevantie voor dit onderzoeksopzet in samenspraak met de klinisch biologen, anesthesisten en cardiochirurgen van het Imeldaziekenhuis. Deze patiënte kreeg 50 zakken FFP toegediend tijdens deze hospitalisatie in kader van een atypische HUS reactie waarvoor meerdere dagen plasmaferese werd uitgevoerd, alvorens de patiënt overgebracht werd naar het Universitair Ziekenhuis in Leuven. Aangezien plasmaferese en atypische HUS geen deel uitmaken van het studie-opzet zal deze data een vertekend beeld van de realiteit geven.

De verdeling van de data is niet Gaussiaans. Er moet rekening gehouden worden met niet-normaal verdeelde data doordat een zeer grote groep patiënten geen ROTEM gehad heeft: met name alle patiënten in 2019 en twee derde van de patiënten in 2023 (in totaal 388 patiënten zonder ROTEM en maar 67 patiënten met ROTEM). Dit geeft een scheve verdeling van de data en moet mee in rekening gebracht worden bij de analyse en interpretatie van de resultaten.



Grafiek 2: Histogram verdeling ROTEM in volledige studiepopulatie (2019 + 2023).

Om een gestandaardiseerde keuze te maken voor al dan niet gebruik van ROTEM, moet er een duidelijk neergeschreven protocol gebruikt worden. Er bestaan meerdere gevalideerde protocollen voor de keuze van transfusie en het gebruik van ROTEM, ook in het Imeldaziekenhuis is er één beschikbaar. Dit algoritme werd uitgewerkt samen met de dienst anesthesie. Gezien de hoge kostprijs van ROTEM werd besloten tot een eerder restrictief beleid van ROTEM in het Imeldaziekenhuis. Dit algoritme wordt jammer genoeg in de praktijk veel te weinig gebruikt. De keuze en de interpretatie worden gemaakt door de anesthesist en/of cardio-vasculair chirurg. Het visuele temogram in combinatie met de inschatting van coagulatie/bloeding door anesthesist/chirurg worden hierbij gebruikt als leidraad voor de keuze, meer dan de numerieke getallen in de algortimes. Standaardisatie blijft een aandachtspunt.

Om toch een correcte inschatting te kunnen maken van de transfusiedrempels in het Imeldaziekenhuis, werd er uitvoerig met de cardiochirurgen en anesthesisten gesproken over deze beslissingen.

Bij navraag werden volgende transfusiekeuzen gebruikt:

- Bij een massief transfusieprotocol wordt eerst getransfundeerd en nadien ROTEM gebruikt om te zien of er nog extra transfusieproducten bijgegeven moeten worden.
- De standaardtransfusietriggers werden gehanteerd voor toediening van erythrocytenconcentraat.
- Bij toediening van 4 of meer zaken erythrocyten, wordt er ook FFP bijgegeven.
- Fibrinogeen toediening geniet de voorkeur boven FFP aangezien dit even werkzaam is en er geen verdunningsfactor meegesleurd wordt.
- Er werd bij elke operatie gebruik gemaakt van de Cell Saver.

Samen met de klinisch biologen, cardiochirurgen, anesthesisten en perfusionisten van het Imeldaziekenhuis werd een lijst opgesteld met mogelijke beïnvloedende factoren voor het gebruik van ROTEM. De indeling van de patiënten in verschillende subcategorieën gebeurde in samenspraak met hen om klinisch relevante groepen te maken.

Onderstaande variabelen werden bekeken, de verdeling hiervan kan u in bijlage terugvinden.

- Geslacht
- Leeftijd
 - o In twee leeftijdscategorieën: <75 jaar en ≥75 jaar
- Lengte en gewicht van de patiënt, waarmee de BMI (Body Mass Index) berekend werd
 - o In twee groepen ingedeeld: ≤25 kg/m² en >25 kg/m²
- Urgentiegraad
 - o Electieve chirurgie of urgente ingreep (binnen 24uur door kritisch letsel)
- Operatietype
 - o CABG: coronaire bypassoperatie
 - o Klepoperatie: operatie van één hartklep
 - o Aortachirurgie: operatie aan de aorta
 - Met of zonder bijkomende klepoperaties / CABG / MAZE procedure, LAA procedure (linker harttoorsluiting), ASD (atrium septum defect) / VSD (ventrikel septum defect) / PFO (patent foramen ovale) sluiting, CEA (carotis endarterectomie)
 - o Gecombineerde chirurgie: operatie van meer dan één afzonderlijk onderdeel
 - Kleppen, CABG, MAZE procedure, LAA procedure, ASD/VSD/PFO sluiting, CEA
 - o Minimaal invasieve chirurgie: operatie uitgevoerd zonder cardiopulmonale bypass of met de robot uitgevoerd: bv. OPCABG, MIDCAB
- Minimaal invasief
 - o Operatie uitgevoerd zonder cardiopulmonale bypass (bv. MIDCAB, OPCABG), operatie met mini-J sternotomie, portal access
- Redo-operaties
 - o Indien deze operatie bij deze patiënt in het verleden reeds gebeurd was en het herdaan moest worden. Dit werd geteld vanaf één maand na de voorgaande operatie.
- Cardiopulmonale bypass-duur

- ≤ 120 , 121–179, ≥ 180 minuten en 0 minuten indien operatie zonder cardiopulmonale bypass
- Klemtijd van de aorta (aortaocclusietijd)
 - ≤ 60 , 61–119, ≥ 120 minuten en 0 minuten indien operatie zonder cardiopulmonale bypass
- Thermie peroperatief
 - Normothermie, milde (34°C), matige (32°C) en diepe hypothermie ($<32^{\circ}\text{C}$)
- Gebruik van bijkomende medicatie als stollingscorrectie:
 - Riastap (fibrinogeen, gebruikt in 2019) en Fibclot (fibrinogeen, gebruikt in 2023)
 - Cave: er zit een verschil in dosis fibrinogeen bij deze twee merken. Riastap bevat 1 gram fibrinogeen, terwijl Fibclot 1.5 gram fibrinogeen bevat.
 - Cofact (stollingsfactoren)
 - Trasylol (aprotinine)
 - Exacyl (tranexaminezuur): dit is geen standaardtherapie
- Ligduur (geteld in aantal nachten)
 - Zowel de volledige hospitalisatieduur als de ligduur op intensieve zorgen. De hospitalisatieduur werd geteld vanaf de eerste dag van opname in het ziekenhuis.
- Revisie van de operatie
 - Zowel binnen 24 uur als binnen 30 dagen postoperatief.
- Postoperatieve acute nierinsufficiëntie
- PALNAL-scores
 - BLOS: built length of stay, aantal gefactureerde hospitalisatiedagen aan de patiënt
 - JLOS: justified length of stay, aantal hospitalisatiedagen verwacht voor deze patiënt met deze pathologie en dus binnen het verwachte budget gekregen door het RIZIV
 - PALNAL= BLOS – JLOS
- Het gebruik van ROTEM

We hebben geen gegevens over:

- Laboratoriumparameters
 - Preoperatieve hemoglobineconcentratie
 - Bloedplaatjestelling
 - INR
 - eGFR
- Frailty score
 - Dit werd vroeger nog niet goed genoteerd in de verslagen. Ondertussen is hier al veel meer informatie over te vinden. We hebben geprobeerd dit probleem deels te compenseren door lengte en gewicht van de patiënt mee in rekening te nemen.
- Gebruik van anticoagulantia preoperatief
 - Bij alle geplande operaties is de gewoonte de anticoagulantia preoperatief te stoppen. Bij urgente operaties kan het zijn dat sommige patiënten nog onder anticoagulerende therapie stonden. Dit zou eerder de minderheid zijn. Indien de operatie niet urgent was en de patiënt nog onder anticoagulerende therapie stond, werd de operatie uitgesteld.

Er werd een logistische regressie opgesteld met alle patiënten van 2023 met ROTEM als afhankelijke variabele. Dit model voorspelt de log-odds van een binaire outcome. Er is voldaan aan de assumpties van de distributie van Bernoulli en de onafhankelijkheid van de observaties. Alle testen hebben een betrouwbaarheidsinterval van 95% en een P-waarde $< 0,05$ die statistische significantie aanduidt. De statistische analyse werd uitgevoerd met R-Studio versie 4.3.2 (2023-10-31 ucrt). Het script voor de R-analyse is terug te vinden in de bijlage. De odds ratio is de $\exp(\log\text{-dds})$ van elke variabele. Voor vergelijkingen t.o.v. de intercept wordt β_1 van de variabele opgeteld met β_0 van de intercept en hieruit worden de kans ($\text{odds}/1+\text{odds}$) en probabiliteitsratio (kans β_1 /kans β_0) berekend voor de interpretatie.

Voor een correcte logistische regressie mag de verdeling van de subgroepen maximaal een 10/90 verhouding hebben bij een 2-zijdige verdeling en de standaardfout niet te hoog zijn (i.e. rond 1). Volgende zaken konden niet meegenomen worden in de logistische regressie doordat er een scheve verdeling is binnen de subgroepen en hoge standaardfout binnen de statistische analyse: leeftijdscategorieën, revisie binnen 24 uur en binnen 30 dagen, vlotheid van de procedure en thermie peroperatief.

Binnen de groep diepe hypothermie zijn er 2 patiënten die gekoeld werden tot $<32^{\circ}\text{C}$. Deze 2 patiënten kregen beiden ROTEM. Diepe koeling geeft meer stollingsstoornissen, waardoor dit in de verwachte lijn ligt. Doordat er maar 2 patiënten zijn, werden deze bij de matige hypothermie gerekend voor statistische berekeningen.

Binnen de subgroep minimaal invasieve operaties zijn er maar 2 patiënten waarbij ROTEM gebruikt werd van de 54 minimaal invasieve operaties in 2023. Door het risico op overfitting kan dit resultaat niet in rekening gebracht worden. Er werd in een afzonderlijk model getest of de categorie minimaal invasief beter uit de dataset werd gelaten en dit gaf een betere fit voor de statistische analyse. Hierdoor werd besloten deze subgroep bij deze analyse niet mee in rekening te nemen.

Pomptijd en klemtijd zijn collineair met elkaar. Dit betekent dat ze hetzelfde verklaren in het statistische model. Hierdoor kunnen we niet beiden gebruiken in het model en kiezen we voor pomptijd.

Voor de opbouw van het model werd gekozen voor verschillende parameters die mogelijk een effect hebben op de keuze van ROTEM: geslacht, operatietype, redo, urgentie, pomptijd, BMI en minimaal invasiviteit.

De determinantiecoëfficiënt ($R^2 = 1 - (\text{residual deviance} / \text{null deviance})$) geeft aan dat ongeveer 20% van onze data de keuze van ROTEM kan verklaren. Er zijn dus er nog hiaten in de teststatistiek voor de keuze van ROTEM die we niet kunnen verklaren aan de hand van ons model.

Voor een logistische regressie wordt steeds een referentiecategorie bepaald:

- Geslacht: man
- Operatietype: CABG
- BMI: $\leq 25 \text{ kg/m}^2$
- Urgentiegraad: niet urgent
- Redo-operatie: neen
- Pomptijd: ≤ 120 minuten
- Minimaal invasief: nee

Coëfficiënten	Schatting	Standaardfout	Z score	P-waarde	95% CI	OR= exp(schatting)	Odds vs intercept (B0+B1)	Kans (probabiliteit) vs intercept	Probabiliteits-ratio vs intercept
(Intercept)	-1.95619	0.55826	3.504	0.000458	0.92; 3.13	0.14	/	12.4%	/
Geslacht vrouw	0.40459	0.39488	-1.025	0.305558	-1.18; 0.37	1.50	0.212	17.5%	141%
Operatie: klepoperatie	1.30766	0.72898	-1.794	0.072842	-2.78; 0.10	3.70	0.523	34.4%	277%
Operatie: aortachirurgie	2.06551	0.87271	-2.367	0.017944	-3.91; -0.41	7.89	1.115	52.7%	426%
Operatie: gecombineerde chirurgie	1.27643	0.63431	-2.012	0.044189	-2.57; -0.06	3.58	0.507	33.4%	272%
Urgentie: ja	-0.08225	0.55010	0.150	0.881144	-0.98; 1.20	0.92	0.130	11.5%	93%
Redo-operatie: ja	1.10541	0.71647	-1.543	0.122869	-2.60; 0.27	3.02	0.427	29.9%	256%
Pomptijd: 121-179 minuten	0.16450	0.47497	-0.346	0.729091	-1.10; 0.77	1.18	0.167	14.3%	132%
Pomptijd: ≥ 180 minuten	1.67981	0.61387	-2.736	0.006211	-2.94; -0.51	5.37	0.759	43.0%	364%
BMI: $> 25 \text{ kg/m}^2$	0.11292	0.38257	-0.295	0.767867	-0.87; 0.64	1.12	0.158	13.6%	129%
Minimaal invasief: ja	-0.62548	0.56109	1.115	0.264949	-0.46; 1.76	0.54	0.076	7.1%	57%

Tabel 3: resultaten van logistische regressie met verwachte coëfficiënten, standaardfout, Z-score en p-waarde met 95% betrouwbaarheidsinterval. De variabelen in het groen zijn statistisch significant, de variabelen in het rood kunnen geen significantie aantonen.

De intercept is ongeveer gelijk aan -2 en significant met een p-waarde < 0.05 , wat betekent dat de geschatte kans (probabiliteit) op ROTEM-gebruik bij een patiënt met alle referentiecategorieën ongeveer 12.4% is ($\exp(-1.956) \approx 0.14$).

Voor de verschillende operatietypes hebben zowel aortachirurgie als gecombineerde ingrepen een significant hogere kans op het gebruik van ROTEM ten opzichte van CABG (de referentiecategorie). Patiënten die aortachirurgie ondergaan hebben bijna 4.3 keer hogere kans op ROTEM-gebruik en bij gecombineerde chirurgie 2.7 keer hogere kans dan bij CABG.

In de subgroep aortachirurgie zit een laag aantal observaties: in 2023 zijn er 8 patiënten die ROTEM gekregen hebben bij een ingreep aan de aorta en maar 3 patiënten die geen ROTEM gekregen hebben. Doordat de verdeling hier duidelijk positief is in het voordeel van ROTEM (8/11 patiënten ROTEM versus 3/11 patiënten geen ROTEM in 2023) en de significantie zeer sterk is, kunnen we toch aannemen dat dit een correcte weergave is van de realiteit.

Er is geen significant verschil voor het geslacht of de urgentiegraad bij het al dan niet krijgen van een ROTEM-analyse. Ook redo-operaties en operaties die een eerste maal gebeuren zijn niet significant verschillend in de keuze van ROTEM in onze dataset. Binnen de groep redo-operaties is er ook een scheve verdeling die de target van 10/90 verhouding niet haalt. De verdeling binnenin is sterk, waardoor er hier geen risico op overfitting is: 10 patiënten kregen ROTEM van de 14 redo-operaties in 2023. Hierdoor werd er besloten dit resultaat wel mee te nemen in de bespreking.

Patiënten met een CPB-pomptijd van ≥ 180 minuten hebben een 3.6 keer hogere kans op ROTEM-gebruik dan bij een pomptijd ≤ 120 minuten.

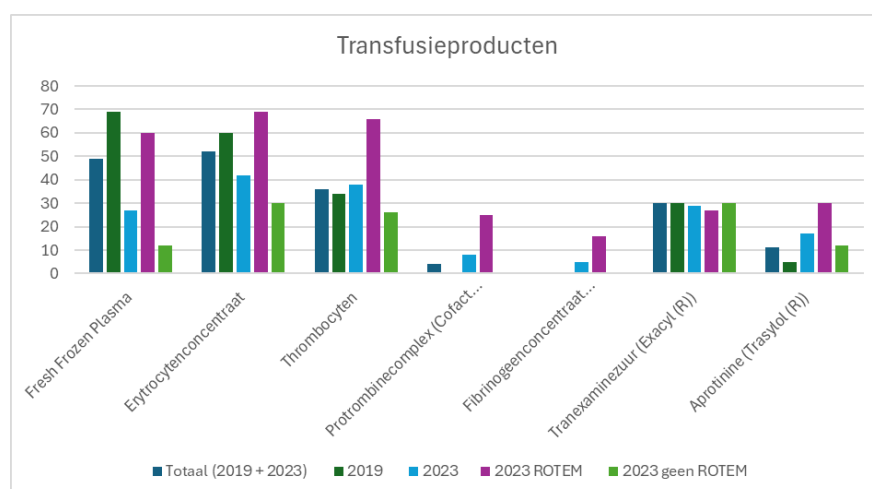
Hieruit kunnen we concluderen dat de odds op ROTEM significant hoger is bij aortachirurgie, gecombineerde chirurgie en bij een pomptijd ≥ 180 minuten ten opzichte van hun referentiecategorie.

Retrospectief onderzoek: Is er een effect te zien op het verbruik van bloedproducten (erythrocyten, trombocyten en Fresh Frozen Plasma) tussen 2019 (zonder ROTEM) en 2023 (met de mogelijkheid van ROTEM)?

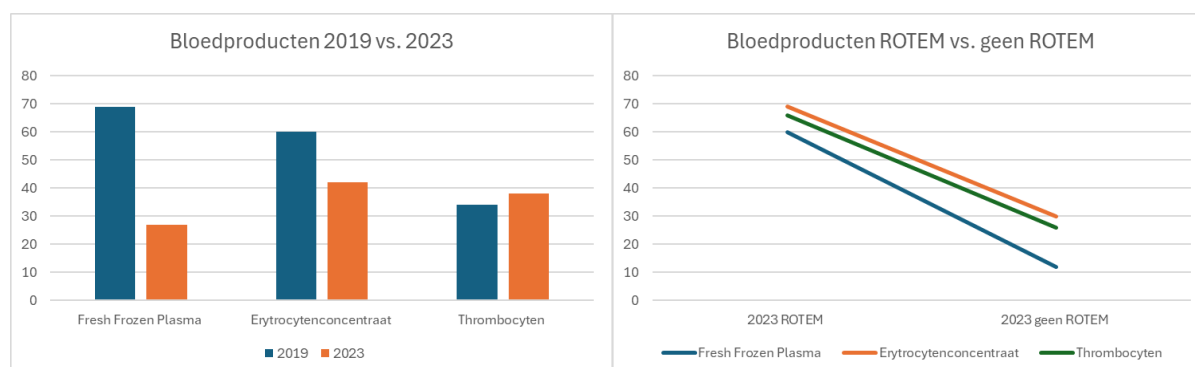
Het aantal erythrocyten, trombocyten en FFP werd geteld gedurende de volledige hospitalisatieduur van de patiënt. Over het algemeen werd bij 237 (52%) patiënten een transfusie erythrocytenconcentraat uitgevoerd, bij 164 (36%) patiënten een transfusie van bloedplaatjes, bij 224 (49 %) patiënten een transfusie van FFP. Factorconcentraten werden zelden gebruikt; slechts 18 (4%) patiënten ontvingen protrombinecomplexconcentraat. 135 patiënten ontvingen tranexaminezuur (30%) en 48 (11%) ontvingen aprotinine. Fibrinogeenconcentraat was nog niet beschikbaar in 2019, waardoor we geen evolutie kunnen aantonen. In 2023 kreeg 5% van de patiënten fibrinogeen toegediend (11/212 patiënten).

	Fresh Frozen Plasma (FFP)	Erythrocyten-concentraat	Trombocyten-concentraat	Protrombine-complex (Cofact [®])	Fibrinogeen-concentraat (Fibclot [®])	Tranexamine-zuur (Exacyl [®])	Aprotinine (Trasylol [®])
Totaal (2019 + 2023)	49% (224/455)	52% (237/455)	36% (164/455)	4% (18/455)	/ (nog niet beschikbaar in 2019)	30% (135/455)	11% (48/455)
2019	69% (167/243)	60% (147/243)	34% (83/243)	0% (0/243)	/ (nog niet beschikbaar)	30% (73/243)	5% (11/243)
2023	27% (57/212)	42% (90/212)	38% (81/212)	8% (18/212)	5% (11/212)	29% (62/212)	17% (37/212)
2023 ROTEM	60% (40/67)	69% (46/67)	66% (44/67)	25% (17/67)	16% (11/67)	27% (18/67)	30% (20/67)
2023 geen ROTEM	12% (17/145)	30% (44/145)	26% (37/145)	0.7% (1/145)	0% (0/145)	30% (44/145)	12% (17/145)

Tabel 4: Berekende procentuele verdeling van toegediende transfusieproducten.



Grafiek 3: Stafdiagram van procentuele verdelingen van toegediende transfusieproducten



Grafiek 4: Stafdiagram van procentuele verdelingen van toegediende bloedproducten in 2019 en 2023.

Grafiek 5: Lijndiagram met procentuele verdelingen van toegediende transfusieproducten in 2023 bij het al dan niet gebruik van ROTEM.

Voor de bepaling van het verwachte aantal transfusieproducten in functie van ROTEM werd een Poisson regressie opgesteld met de belangrijkste bepalende variabelen voor het aantal transfusieproducten. De assumpties van overdispersie en afwezigheid van nulinflatie werden beiden getest voor de drie afzonderlijke regressie-analysen: voor verwachte aantal FFP, erythrocyten en trombocyten. De assumptie voor afwezigheid van overdispersie wordt bepaald aan de hand van de overdispersietest met $p < 0.05$ voor significantie. Voor de drie bloedproducten werd overdispersie significant bewezen en wordt daardoor verder gewerkt met een negatief binomiaal model. De Vuong test wordt gebruikt om twee modellen met elkaar te vergelijken en te bepalen welk model een betere fit is voor onze dataset: een zero inflated negatief binomiaal model of een gewoon negatief binomiaal model. Zowel de raw Vuong als AIC en BIC (gecorrigeerde, strengere Vuong p-waarde resultaten) worden bekeken. De Vuong test geeft aan dat het model dichter bij de realiteit ligt, maar niet of dit het perfecte model is.

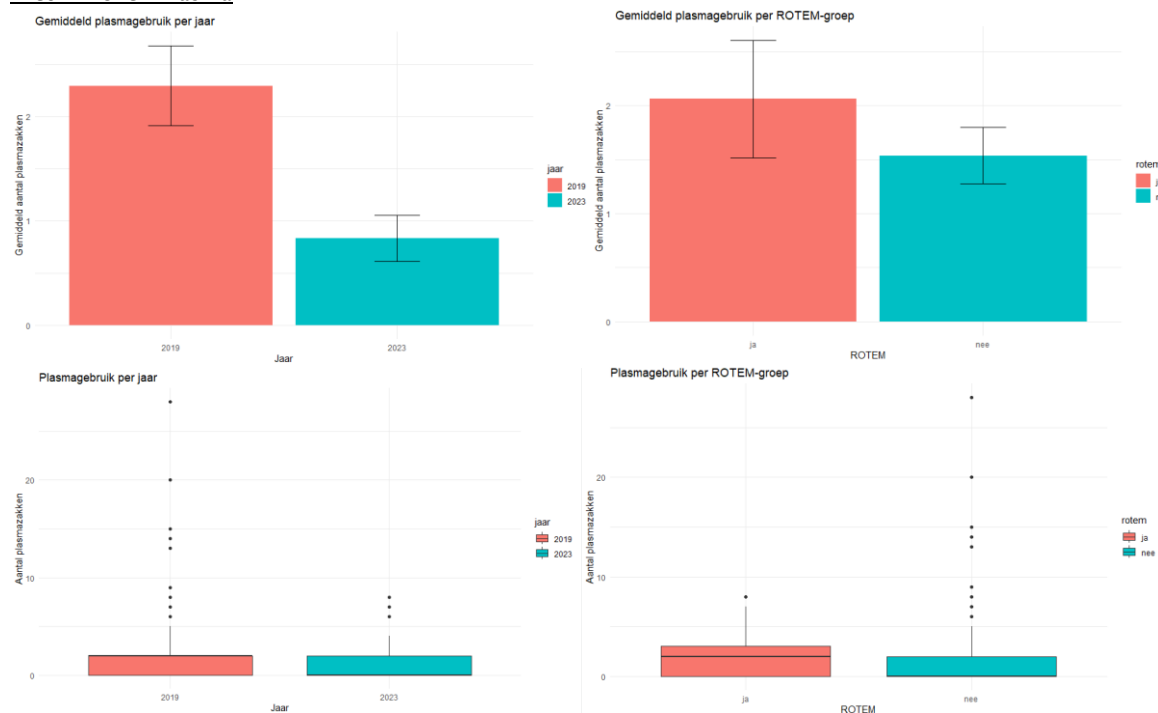
Een zero inflated negatief binomiaal model bestaat uit twee delen: een count model (negatief binomiaal) dat het aantal transfusiehoeveelheden modelleert voor de niet-structurele nullen en een zero inflated model dat de kans op een structurele nul modelleert (dus een extra kans op nul bovenop wat het count model al voorspelt). Een gewoon negatief binomiaal model voorspelt alleen het count model. Negatieve coëfficiënten betekenen een lagere kans, positieve coëfficiënten betekenen een hogere kans op het transfusieproduct.

Er werd een betrouwbaarheidsinterval van 95% gehanteerd met bijhorende p-waarde van < 0.05 voor significantie. De resultaten worden vergeleken ten opzichte van de ingestelde referentiecategorieën. Afwezigheid van het gebruik van ROTEM, het jaar 2019 en normothermie worden hierbij als bijkomende referentiecategorieën gehanteerd. De andere referentiecategorieën zijn dezelfde als bij de logistische regressie.

In het model hebben we gekozen voor parameters die op zichzelf reeds een groot verschil konden betekenen voor het aantal toegediende transfusieproducten. ROTEM en jaar werden beiden in het model gestoken, aangezien dit niet volledig collineair loopt. Het verschil in aantal transfusie-eenheden in 2019 en 2023 zal niet volledig te wijten zijn aan het gebruik van ROTEM. Ook thermie, pompduur en minimaal invasiviteit werden gekozen als parameters. De verschillende operatietypes werden niet mee in rekening gebracht, doordat dit in de logistische regressie reeds bewezen verschil in ROTEM-keuze geeft en we geen collineaire resultaten willen creëren.

De intercept geeft de baseline kans op het toegediend krijgen van het bloedproduct (bij het count model) en de baseline kans op een structurele nul (bij het zero inflated model) indien alle variabelen nul zijn (i.e. ROTEM niet gebruikt met alle referentiecategorieën).

Fresh Frozen Plasma



Grafiek 6: Barplots (bovenaan): gemiddeld plasmagebruik per jaar (links) en per ROTEM-groep (rechts). Boxplots (onderaan) met totaal aantal plasmazakken per jaar (links) en per ROTEM-groep (rechts).

De raw Vuong test, AIC en BIC hebben allen een significantie $p < 0.5$, waardoor we kunnen stellen dat het zero-inflated negatief binomiaal model (ZINB-model) beter past.

Het aantal toegediende FFP-zakken is niet significant verschillend voor patiënten met of zonder ROTEM indien de patiënt mogelijks FFP krijgt (en dus niet in de "altijd 0" categorie zit van het zero inflated model). In het count model betekent dit dat er bij gebruik van ROTEM bij patiënten die mogelijks FFP krijgen, 71% meer FFP gebruikt wordt dan indien er geen ROTEM gebruikt wordt, maar dit verschil is niet significant (borderline met een p-waarde=0.055). In het zero inflated model is ROTEM significant geassocieerd met een lagere kans op structurele

nul. De odds op een structurele nul nemen af met 0.21. Dit betekent dat de kans op het niet krijgen van FFP ongeveer 71% lager is bij gebruik van ROTEM.

Het jaar 2023 is significant geassocieerd met minder FFP gebruik bij patiënten die mogelijks FFP krijgen en een hogere kans op helemaal geen FFP gebruik ten opzichte van 2019. Het verwachte aantal FFP-eenheden in 2023 ligt rond 0.6 zakken FFP bij een patiënt die niet in de structurele nulgroep zit. De kans op een structurele nul is ongeveer 2.5 keer hoger in 2023 t.o.v. 2019.

Bij afkoeling peroperatief is er een significant lagere kans op helemaal geen FFP-gebruik dan wanneer de operatie normotherm zou gebeuren. Dit is zowel voor afkoeling tot 34°C als ≤32°C.

Bij minimaal invasieve operaties worden significant minder zakken FFP gebruikt dan bij de referentiecategorie, bij patiënten die mogelijks FFP krijgen.

Pomptijd meer dan of gelijk aan 180 minuten is ook significant geassocieerd met meer FFP verbruik in de groep met mogelijks FFP-toediening, dan pomptijd van ≤120 minuten. Lange pomptijd (≥180 minuten) geeft 46% meer plasma-gebruik. Patiënten die geen CPB nodig hebben (i.e. pomptijd 0 minuten), hebben een zeer sterk verhoogde kans op structurele nul. Dit resultaat is significant, maar hierbij is een hoge standaardfout te zien waardoor we deze resultaten niet kunnen interpreteren.

De andere resultaten zijn niet significant verschillend ten opzichte van hun referentiecategorie.

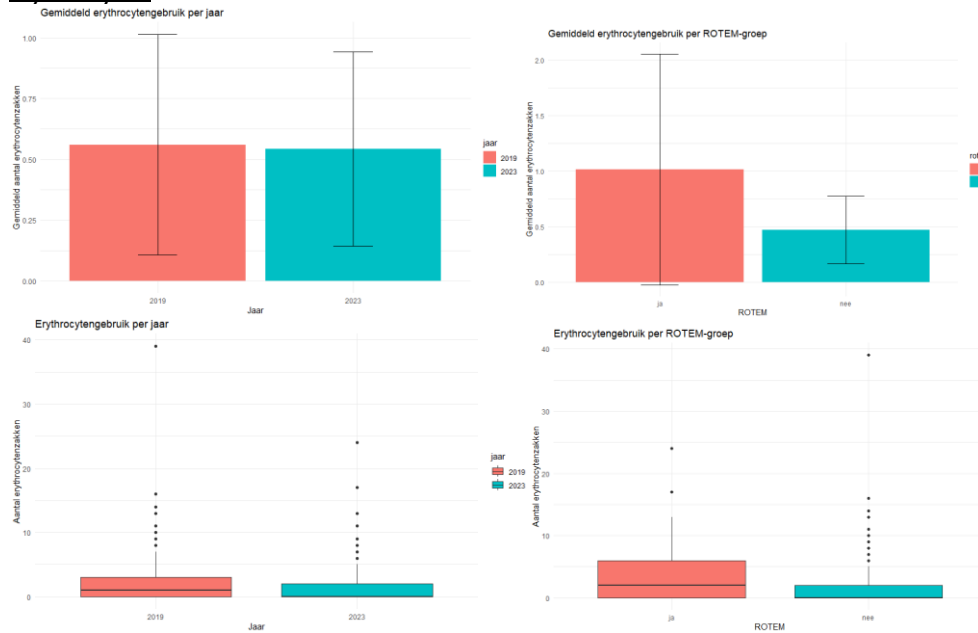
Model	Coëfficiënten	Schatting	Rate ratio/Odds ratio	Standaard-fout	Z score	P-waarde	OR vs intercept	Kans vs intercept	Probabiliteitsratio
Count model	(Intercept)	0.95309	Exp(0.95) ≈ 2.59	0.15483	6.156	7.47e-10			
	ROTEM ja	0.53566	Exp(0.54) ≈ 1.71	0.27957	1.916	0.0554			
	Jaar 2023	-0.52773	Exp(-0.53) ≈ 0.59	0.26059	-2.025	0.0429			
	Thermie mild	0.32962	Exp(0.33) ≈ 1.39	0.22106	1.491	0.1359			
	Thermie matig	0.08969	Exp(0.09) ≈ 1.09	0.17767	0.505	0.6137			
	Pomptijd 0	0.82186	Exp(0.82) ≈ 2.27	0.78203	1.051	0.2933			
	Pomptijd 121-179	0.17208	Exp(0.17) ≈ 1.19	0.15972	1.077	0.2813			
	Pomptijd ≥180	0.38179	Exp(0.38) ≈ 1.46	0.17218	2.217	0.0266			
	Minimaal invasief ja	-0.47905	Exp(-0.48) ≈ 0.62	0.12262	-3.907	9.36e-05			
Zero Inflated model	(Intercept)	-0.5788	Exp(-0.58) ≈ 0.560	0.3638	-1.591	0.11160	/	35.9%	/
	ROTEM ja	-1.5595	Exp(-1.56) ≈ 0.210	0.5232	-2.981	0.00288	0.11786	10.54%	0.294
	Jaar 2023	2.8818	Exp(2.88) ≈ 17.83	0.4844	5.949	2.69e-09	10.00415	90.91%	2.531
	Thermie mild	-2.3755	Exp(-2.38) ≈ 0.093	0.8330	-2.852	0.00435	0.05212	4.95%	0.138
	Thermie matig	-1.3183	Exp(-1.32) ≈ 0.267	0.5121	-2.575	0.01004	0.15	13.04%	0.363
	Pomptijd 0	3.6163	Exp(3.62) ≈ 37.25	1.1621	3.112	0.00186	20.85305	95.42%	2.657
	Pomptijd 121-179	-0.2559	Exp(-0.26) ≈ 0.774	0.4906	-0.522	0.60198	0.43400	30.27%	0.843
	Pomptijd ≥180	-0.6771	Exp(-0.68) ≈ 0.508	0.5780	-1.171	0.24142	0.28482	22.17%	0.617
	Minimaal invasief ja	0.1061	Exp(0.12) ≈ 1.112	0.4379	0.242	0.80852	0.62332	38.40%	1.069

Tabel 5: Resultaten output ZINB-model voor FFP.

Conclusie:

- ROTEM: minder kans op geen plasmagebruik
- 2023: minder plasmagebruik en meer kans op geen plasmagebruik
- Thermie: minder kans op geen plasmagebruik dan normotherm
- Minimaal invasief: minder plasmagebruik dan niet minimaal invasief
- Pomptijd: meer plasmagebruik bij ≥180 minuten

Wanneer we een analyse maken met alleen de gegevens van 2023 en ROTEM-gebruik, zien we dat bij gebruik van ROTEM het aantal plasma-eenheden significant hoger is dan bij afwezigheid van ROTEM en er significant minder kans is op het helemaal niet krijgen van FFP (i.e. structurele nul).

Erythrocyten

Grafiek 7: Barplots (bovenaan): gemiddeld erythrocytegebruik per jaar (links) en per ROTEM-groep (rechts). Boxplots (onderaan) met totaal aantal erythrocytenzakken per jaar (links) en per ROTEM-groep (rechts).

Hierbij zien we ook dat er overdispersie is ($p=0.008$), maar geen nulinflatie (het model voor zero inflated negative binomial model is niet significant beter in de Vuong test dan het gewone negative binomial model). We gaan hier verder met het gewone negatief binomiaal model (NB-model). Het NB-model is eenvoudiger, heeft minder parameters, en is daardoor robuuster en makkelijker te rapporteren.

Model	Coëfficiënten	Schatting	Rate Ratio	Standaardfout	Z score	P-waarde
Count model	(Intercept)	0.7416	$\text{Exp}(0.74) \approx 2.099$	0.1464	5.067	4.05e-07
	ROTEM ja	1.1296	$\text{Exp}(1.13) \approx 3.094$	0.2222	5.084	3.70e-07
	Jaar 2023	-0.6179	$\text{Exp}(-0.62) \approx 0.539$	0.1784	-3.463	0.000535
	Thermie mild	0.242	$\text{Exp}(0.24) \approx 1.275$	0.2519	0.964	0.335277
	Thermie matig	0.3118	$\text{Exp}(0.31) \approx 1.366$	0.2050	1.521	0.128255
	Pomptijd 0	-2.3622	$\text{Exp}(-2.36) \approx 0.094$	0.5119	-4.615	3.94e-06
	Pomptijd 121-179	0.1038	$\text{Exp}(0.10) \approx 1.109$	0.1876	0.553	0.579990
	Pomptijd ≥ 180	0.1123	$\text{Exp}(0.11) \approx 1.119$	0.2256	0.498	0.618736
	Minimaal invasief ja	-0.7712	$\text{Exp}(-0.77) \approx 0.462$	0.1621	-4.756	1.97e-06

Tabel : Resultaten output NB-model voor erythrocyten.

De baseline aantallen erythrocytenconcentraat zijn ongeveer 2.1 eenheden indien alle referentiecategorieën gehanteerd worden.

Als ROTEM gebruikt wordt, is de berekende odds ratio ongeveer gelijk aan 3.01. Bij patiënten met ROTEM is het verwachte aantal erythrocytenconcentraten ongeveer 3 keer zo hoog als bij patiënten die geen ROTEM krijgen. Ook het jaar 2023 is significant geassocieerd met minder erythrocytegebruik dan in 2019. $OR \approx 0.54$ wat betekent dat het verwachte aantal gebruikte erythrocyten 46% lager is dan in 2019.

De patiënten die geen operatie met cardiopulmonale bypass ondergaan (pomptijd = 0 minuten), krijgen significant minder aantal eenheden erythrocyten: ongeveer 90% minder dan bij een pomptijd ≤ 120 minuten.

Minimaal invasieve operaties krijgen 53.8% minder erythrocytenconcentraat-eenheden dan bij klassieke ingrepen ($p < 0.001$).

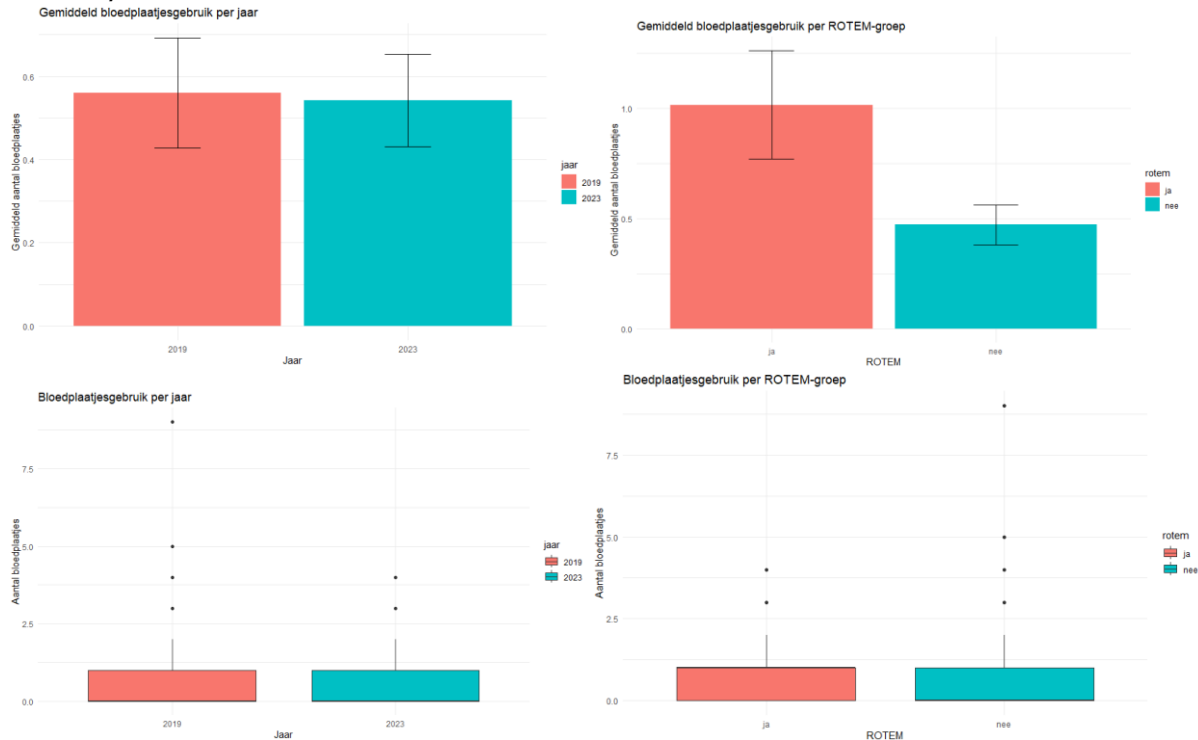
De andere resultaten zijn niet significant verschillend ten opzichte van de referentiecategorie.

Ook als we alleen data van 2023 ROTEM en zonder ROTEM vergelijken is het verwachte aantal erythrocytenzakken ruim 5 keer zo hoog bij ROTEM als bij patiënten die geen ROTEM krijgen ($\text{exp}(1.6193) \approx 5.05$; $p < 0.05$).

Conclusie:

- ROTEM: meer erythrocytenverbruik
- 2023: minder erythrocytenverbruik
- Minimaal invasief: minder erythrocytenverbruik
- Pomptijd: minder erythrocytenverbruik bij 0 minuten

Trombocyten



Grafiek 8: Barplots (bovenaan): gemiddeld trombocytengebruik per jaar (links) en per ROTEM-groep (rechts). Boxplots (onderaan) met totaal aantal trombocytenzakken per jaar (links) en per ROTEM-groep (rechts).

Ook bij trombocyten is er overdispersie ($p=0.02$). De Vuong test toont geen significant verschil ($p>0.5$) tussen het negatief binomiaal (NB-model) en het zero inflated negatief binomiaal model (ZINB). We gebruiken het NB-model verder.

De intercept is significant met OR ongeveer gelijk aan 0.47. Een patiënt met alle referentiecategorieën krijgt ongeveer 0.47 bloedplaatjestransfusies bij een cardiale operatie.

Bij patiënten met ROTEM is het verwachte aantal bloedplaatjes bijna 2,3 keer zo hoog als bij patiënten die geen ROTEM krijgen. In het jaar 2023 is er geen significant verschillend aantal bloedplaatjestransfusies dan in het jaar 2019. Minimaal invasieve operaties hebben ongeveer 64.3% minder bloedplaatjestransfusies dan niet minimaal invasieve ingrepen.

Model	Coëfficiënten	Schatting	Rate Ratio	Standaardfout	Z score	P-waarde
Count model	(Intercept)	-0.745499	$\text{Exp}(-0.75) \approx 0.474$	0.176063	-4.234	2.29e-05
	ROTEM ja	0.814969	$\text{Exp}(0.81) \approx 2.26$	0.239865	3.398	0.00068
	Jaar 2023	-0.176292	$\text{Exp}(-0.18) \approx 0.839$	0.202667	-0.870	0.38438
	Thermie mild	0.467474	$\text{Exp}(0.47) \approx 1.596$	0.281051	1.663	0.09625
	Thermie matig	0.4088754	$\text{Exp}(0.41) \approx 1.505$	0.238498	1.714	0.08646
	Pomptijd 0	0.477399	$\text{Exp}(0.48) \approx 1.612$	0.346202	1.379	0.16791
	Pomptijd 121-179	-0.006857	$\text{Exp}(-0.01) \approx 0.993$	0.217509	-0.032	0.97485
	Pomptijd ≥ 180	0.394678	$\text{Exp}(0.39) \approx 1.484$	0.249475	1.582	0.11364
	Minimaal invasief ja	-1.030284	$\text{Exp}(-1.03) \approx 0.357$	0.195252	-5.277	1.32e-07

Tabel 7: Resultaten output NB-model voor trombocyten.

Conclusie:

- ROTEM: meer trombocytenverbruik
- Minimaal invasief: minder trombocytenverbruik

Ook als we alleen data van 2023 met en zonder ROTEM vergelijken is het verwachte aantal trombocytenzakken ruim 3 keer zo hoog bij ROTEM als bij patiënten die geen ROTEM krijgen ($\text{exp}(1.1414) \approx 3.131$; $p<0.05$).

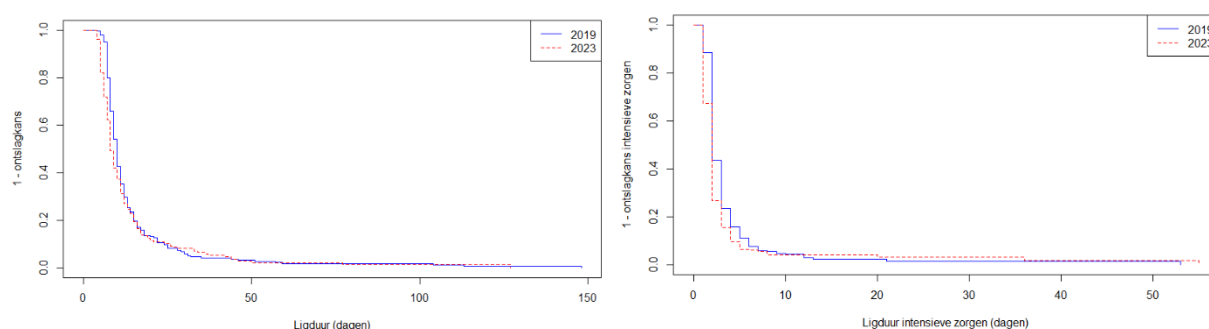
Retrospectief onderzoek: Is er een verschil tussen de hospitalisatieduur en de ligduur op intensieve zorgen tussen 2019 en 2023?

Er wordt een COX proportional hazards model opgesteld. Het model analyseert de tijd tot een gebeurtenis (hier ontslag uit het ziekenhuis). Het schat het effect van covariabelen (zoals jaar van opname) op de hazard (de kans om ontslagen te worden op een bepaald tijdstip, gegeven dat men nog niet ontslagen is). Een hazard ratio (HR) > 1 betekent een hogere kans op ontslag (i.e. kortere opnameduur), een HR < 1 betekent een lagere kans (i.e. langere opnameduur). Patiënten die overlijden voor ontslag of getransfereerd worden naar een ander ziekenhuis worden "gecensureerd" in de context van het Cox model.

HR = 1.04 met p-waarde=0.109 voor ontslag in 2023 t.o.v. 2019. Patiënten in 2023 hebben een iets hogere kans (4% hoger) om op elk moment ontslagen te worden dan in 2019 (oftewel iets kortere ligduur), maar dit verschil is niet statistisch significant.

Dit wordt gevisualiseerd op onderstaande Kaplan Meier-curve. De y-as geeft de kans dat een patiënt nog niet ontslagen is op elk tijdstip. Het verschil tussen de curves laat zien of de tijd tot ontslag tussen de jaren verschilt.

Cox proportional hazardsmodel voor ligduur op intensieve zorgen geeft HR= 1.36023 met p=0.001. Dit betekent dat patiënten uit 2023 een 1,36 keer zo hoog risico op ontslag van intensieve zorgen hebben vergeleken met patiënten uit 2019 en dit verschil is zeer significant.



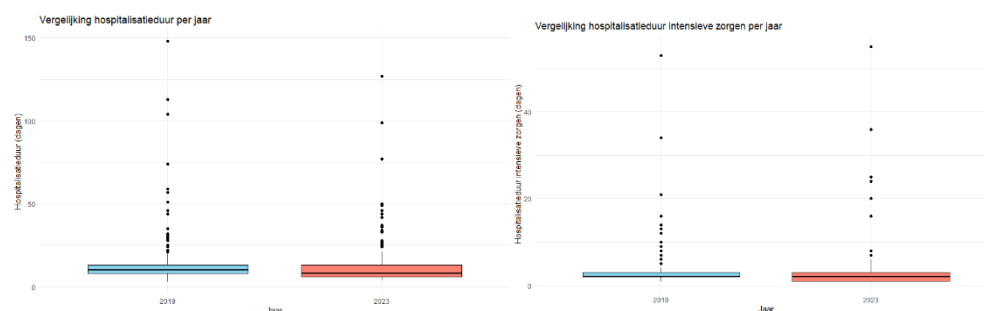
Grafiek 9: Kaplan Meiercurve met de kans dat een patiënt nog niet ontslagen is in 2019 en 2023 (links) en de kans dat een patiënt nog niet ontslagen is van intensieve zorgen in 2019 en 2023 (rechts).

Aantal patiënten gehospitaliseerd		0 dagen		50 dagen		100 dagen		150 dagen	
		2019		2023					
		243		212		7		3	
Aantal patiënten opgenomen op intensieve zorgen		0 dagen		10 dagen		20 dagen		30 dagen	
		243		212		11		7	
		243		212		3		2	
		40 dagen		50 dagen					
		1		1		1		1	
		1		1		1		1	

Tabel 8: Aantal gehospitaliseerde patiënten per ligduur (bovenaan) en aantal patiënten opgenomen op intensieve zorgen (onderaan).

Een Wilcoxon rank sum test (Mann-Whitney U test) voor onafhankelijke groepen maakt een statistische vergelijking tussen de medianen van ligduur van beide jaren. De schatting = 1.000008 met p-waarde = 0.0005419 (CI: 0.9999684;2.0000251) geeft aan dat er een statistisch significant verschil is in hospitalisatieduur tussen de twee jaren, met een geschat verschil van ongeveer 1 eenheid, en met 95% zekerheid ligt het echte verschil tussen 1 en 2 dagen.

Ook voor het aantal ligdagen op intensieve zorgen is er een statistisch significant verschil volgens Wilcoxon rank sum test (Mann-Whitney U test) van bijna 1 dag verschil (schatting: 0.9999372, p-waarde<0.001, CI: 5.386397e-05;9.999844e-01).



Grafiek 10: Boxplot hospitalisatieduur per jaar (links) en ligduur op intensieve zorgen per jaar (rechts).

Aan de hand van de berekende PALNAL-scores kan onderstaande tabel gemaakt worden met de vergelijking tussen 2019 en 2023.

PALNAL-score	2019	2023
<0	150 (62%)	130 (61%)
0	26 (11%)	20 (9%)
>0	67 (27%)	63 (30%)
Hoogste resultaat	29.3223	28.8278
Laagste resultaat	-22.5354	-11.1958

Tabel 9: Vergelijking PALNAL-scores 2019 en 2023.

Retrospectief onderzoek: discussie en conclusie

Discussie

De in onze studie waargenomen voordelen waren minder uitgesproken dan in eerdere, kleinere single-center onderzoeken. Onze analyse werd retrospectief uitgevoerd op basis van de huidige praktijkvoering, zonder een vooraf strikt gedefinieerd studieprotocol. Het restrictieve beleid rond het gebruik van ROTEM ondersteunen we vanuit kostenefficiëntie, waardoor de TEG/TEM-techniek voornamelijk wordt toegepast bij kritieke patiënten met een complexe ingreep of coagulopathie. Dit introduceert een mogelijke bias. Bovendien fungeert het algoritme eerder als leidraad dan als strikt protocol. Single-centerstudies hebben daarnaast een beperkte externe validiteit en lopen meer kans op het rapporteren van overdreven effectgroottes.

We zien een significante toename van erythrocyten- en trombocytengebruik bij patiënten die ROTEM krijgen. Ook wordt er meer FFP toegediend aan de patiënten die ROTEM krijgen, alhoewel dit niet significant is.

We zien wel dat er in 2023 minder gebruik is van de drie transfusieproducten dan in 2019 (significant voor erythrocyten en FFP). Dit verschil kan mogelijks verklaard worden door bijkomende veranderingen gedurende deze vier jaar: meer aandacht voor PBM, restrictiever transfusiebeleid, betere preoperatieve patiëntenevaluatie, toegenomen kennis over hemostase, veranderde guidelines en terugbetaling...

We stelden vast dat ROTEM vaker werd toegepast bij aortachirurgie, gecombineerde ingrepen en bij een langere CPB-pompduur (≥ 180 minuten). Gezien de complexiteit van deze operaties hebben deze patiënten a priori al een verhoogde kans op een hogere transfusiebehoefte. Deze bevindingen suggereren dat het gebruik van VE-testen voornamelijk plaatsvindt bij patiënten die reeds een moeizamere, complexere ingreep ondergaan waarbij de stollingsnood vaker een probleem is. Hierbij kan dus vermoed worden dat de patiënten die ROTEM krijgen, effectief de patiënten zijn die meer stollingsproblemen hebben en dus ook nood hebben aan transfusieproducten. Dankzij ROTEM kan deze complexere patiënt optimaal behandeld worden door een adequaat beheer van coagulopathie in hartchirurgie.

De mogelijke relatie tussen het verhoogde gebruik van bloedproducten en het inzetten van ROTEM dient daarom met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Limitaties van de studie

Een retrospectieve studie zonder voorafgaand studieprotocol dat loopt over 2 uit elkaar liggende jaren, brengt verschillende moeilijkheden met zich mee. Het ontbreken van gestandaardiseerd keuze-algoritme voor ROTEM is een belangrijke factor die een invloed heeft op de resultaten. Gezien het retrospectieve karakter moest alle informatie uit de klinische dossiers opgezocht worden zonder informatie over klinisch overleg tussen de anesthesisten/chirurgen.

Een grote limitatie is de ongelijke verdeling van de 2 onderzoeksgroepen: 388 patiënten zonder ROTEM en maar 67 patiënten met ROTEM. Dit hebben we proberen opvangen in de verschillende statistische analyses. Een volgend studie-opzet zou best gericht zijn op de vergelijking van 2 gelijke patiëntengroepen.

Geen randomisatie van patiënten maakt dat we een duidelijke populatie hebben, waarbij de keuze van ROTEM bepaald werd op de ernstgraad van de patiënt, waardoor de conclusie mogelijks een vertekend beeld geeft van de realiteit.

We verzamelden geen gegevens over het gebruik van anticoagulantia bij de start, en deze medicatie had mogelijk invloed op de bloeding.

We hebben geen duidelijk beeld over per- en postoperatieve bloedingsdebieten waardoor we een grote factor niet mee kunnen nemen in onze evaluatie over de ernstgraad van patiënten die ROTEM krijgen.

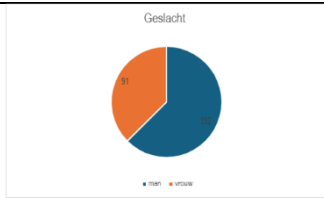
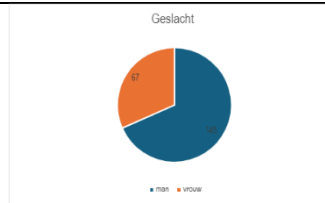
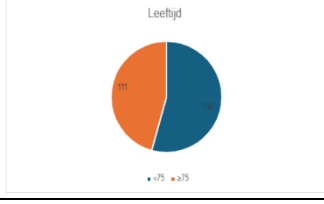
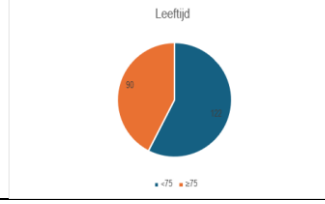
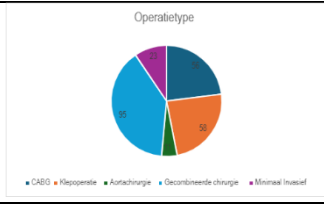
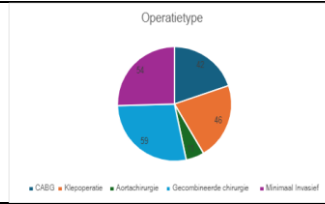
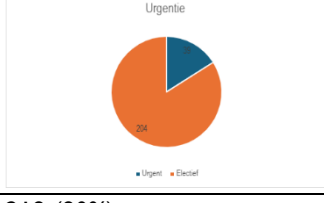
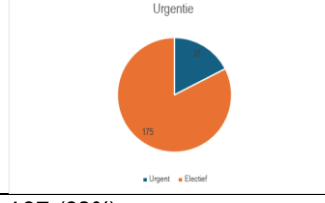
Verder werden ook grote postoperatieve complicaties niet bekeken: zoals postoperatieve infecties, diepe veneuze trombosen, longembolen, sepsis, myocardinfarct, CVA...

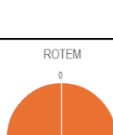
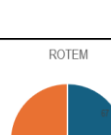
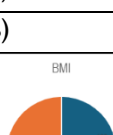
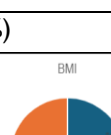
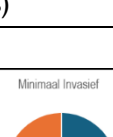
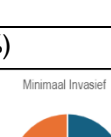
Ook het cardiovasculair risicoprofiel (roken, dyslipidemie, diabetes mellitus) en de frailty index van de patiënt hebben we niet kunnen verzamelen. Dit had een doorslaggevende factor kunnen zijn in de bepaling van welke patiënten vaker ROTEM nodig hebben.

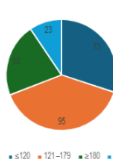
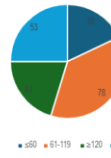
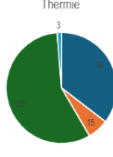
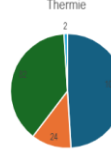
COMMENTS**TO DO/ACTIONS**

- 1) Het maken van een kosten-analyse van de globale kost van stollings- en transfusiegerelateerde technieken en bloedproducten voor en na invoeren van ROTEM-geleide transfusie? Is het gebruik van ROTEM kostenefficiënt en kan de terugbetaling van het RIZIV hier eventueel aan aangepast worden?
- 2) Samen met de cardiochirurgen/anesthesisten/perfusionisten van het Imeldaziekenhuis het beleid rond ROTEM bekijken en een gestandaardiseerd protocol opstellen.
- 3) Samen met een biostatisticus samen een protocol opstellen voor het analyseren van deze data in de komende jaren om een correcte vergelijking te kunnen maken met toekomstige gegevens.

ATTACHMENTS**Bijlage 1: Verdeling variabelen van de data met taartdiagrammen.**

		2019 (n = 243)	2023 (n = 212)
Geslacht	Man	152 (63%)	145 (68%)
	Vrouw	91 (37%)	67 (32%)
			
Leeftijd	<75 jaar	132 (54%)	122 (58%)
	≥75-jaar	111 (46%)	90 (42%)
			
Operatietype	CABG	56 (23%)	42 (20%)
	Klepoperatie	58 (24%)	46 (22%)
	Aortachirurgie	11 (5%)	11 (5%)
	Gecombineerde ingreep	95 (39%)	59 (28%)
	Minimaal invasief	23 (19 met robot) (9%)	54 (49 met robot) (25%)
			
Urgentie	Electief	204 (84%)	175 (83%)
	Urgent	39 (16%)	37 (17%)
			
Redo operatie	Eerste maal	219 (90%)	197 (93%)
	Redo operatie	24 (10%)	15 (7%)

			
Revisie 24h	Geen revisie binnen 24h	235 (97%)	202 (95%)
	Wel revisie binnen 24h	8 (3%)	10 (5%)
			
Revisie 30d	Geen revisie binnen 30d	240 (99%)	205 (97%)
	Wel revisie binnen 30d	3 (1%)	7 (3%)
			
Vlotte procedure	Vlot verloop	221 (91%)	197 (93%)
	Moeilijk verloop	22 (9%)	15 (7%)
			
ROTEM	Geen gebruik van Rotem	243 (100%)	145 (68%)
	Wel gebruik van Rotem	0 (0%)	67 (32%)
			
BMI	≤25kg/m²	103 (42%)	84 (40%)
	>25kg/m²	140 (58%)	128 (60%)
			
Minimaal invasief	Nee	156 (64%)	94 (44%)
	Ja	87 (36%)	118 (56%)
			
Pomptijd	0 minuten	23 (9%)	53 (25%)
	≤120 minuten	73 (30%)	72 (34%)

	121-179 minuten	95 (40%)	45 (21%)
	≥180 minuten	52 (21%)	42 (20%)
			
Klemtijd	0 minuten	24 (10%)	53 (25%)
	≤60 minuten	35 (30%)	38 (18%)
	61-119 minuten	117 (48%)	78 (37%)
	≥120 minuten	67 (28%)	43 (20%)
			
Thermie	Normotherm	86 (36%)	104 (49%)
	Milde hypothermie	15 (6%)	24 (11%)
	Matige hypothermie	139 (57%)	82 (39%)
	Diepe hypothermie	3 (1%)	2 (1%)
			

Bijlage 2: R script statistiek**Load required libraries**

```
install.packages(c("pscl", "MASS", "car", "AER")) # Install only if not already installed library(pscl) library(MASS)
library(car) library(AER) library(ggplot2) library(tidyr) library(dplyr)
```

Load your dataset 2019 en 2023**Replace 'your_dataset.csv' with your dataset's path**

```
data_2023_outlier <- read.csv("C:/Users/eclaesy/Desktop/datafilerotem2023_outlier.csv", sep = ";")
head(data_2023_outlier) dim(data_2023_outlier) # Aantal rijen en kolommen colnames(data_2023_outlier) #
Namen van de kolommen data_2019 <- read.csv("C:/Users/eclaesy/Desktop/datafilerotem2019.csv", sep = ";")
head(data_2019) dim(data_2019) # Aantal rijen en kolommen colnames(data_2019) # Namen van de kolommen
data <- read.csv("C:/Users/eclaesy/Desktop/datafilerotem.csv", sep = ";") head(data) dim(data) # Aantal rijen en
kolommen colnames(data) # Namen van de kolommen data_2023_outlier_minimaalinvasief <-
read.csv("C:/Users/eclaesy/Desktop/datafilerotem2023_outlier_minimaalinvasief.csv", sep = ";")
head(data_2023_outlier_minimaalinvasief) dim(data_2023_outlier_minimaalinvasief) # Aantal rijen en kolommen
colnames(data_2023_outlier_minimaalinvasief) # Namen van de kolommen
```

Ensure that variables are correctly specified: combined dataset

```
data$lt <- as.factor(data$lt) # Categorical variable for age data$ok <- as.factor(data$ok) # Categorical variable
for OR type data$okr <- as.factor(data$okr) # Categorical variable for OR type met afzondering OPCABG
data$urgentie <- as.factor(data$urgentie) # Numeric or binary urgency data$redo <- as.factor(data$redo) #
Binary variable data$revisie24 <- as.factor(data$revisie24) # Binary variable data$revisie30 <-
as.factor(data$revisie30) # Binary variable data$rotem <- as.factor(data$rotem) # Continuous variable data$jaar
<- as.factor(data$jaar) # year data$geslacht <- as.factor(data$geslacht) # gender data$BMI <- as.factor(data$BMI)
# BMI data$procedurevl <- as.factor(data$procedurevl) # vlotte procedure data$minimaal.invasief <-
as.factor(data$minimaal.invasief) # vlotte procedure data$Pomptijd <- as.factor(data$Pomptijd) # Categorical
variable for pomptijd data$Klemtijd <- as.factor(data$Klemtijd) # Categorical variable for klemtijd data$Thermie
<- as.factor(data$Thermie) # Categorical variable for Thermie
```

Ensure that variables are correctly specified: 2019

```
data_2019$lt <- as.factor(data_2019$lt) # Categorical variable for age data_2019$ok <- as.factor(data_2019$ok)
# Categorical variable for OR type data_2019$okr <- as.factor(data_2019$okr) # Categorical variable for OR
type met afzondering OPCABG data_2019$urgentie <- as.factor(data_2019$urgentie) # Numeric or binary
urgency data_2019$redo <- as.factor(data_2019$redo) # Binary variable data_2019$revisie24 <-
as.factor(data_2019$revisie24) # Binary variable data_2019$revisie30 <- as.factor(data_2019$revisie30) # Binary
variable data_2019$rotem <- as.factor(data_2019$rotem) # Continuous variable data_2019$jaar <-
as.factor(data_2019$jaar) # year data_2019$geslacht <- as.factor(data_2019$geslacht) # gender data_2019$BMI
<- as.factor(data_2019$BMI) # BMI data_2019$procedurevl <- as.factor(data_2019$procedurevl) # vlotte
procedure data_2019$minimaal.invasief <- as.factor(data_2019$minimaal.invasief) # vlotte procedure
data_2019$Pomptijd <- as.factor(data_2019$Pomptijd) # Categorical variable for pomptijd data_2019$Klemtijd
<- as.factor(data_2019$Klemtijd) # Categorical variable for klemtijd data_2019$Thermie <-
as.factor(data_2019$Thermie) # Categorical variable for Thermie
```

Ensure that variables are correctly specified: 2023

```
data_2023_outlier$lt <- as.factor(data_2023_outlier$lt) # Categorical variable for age data_2023_outlier$ok <-
as.factor(data_2023_outlier$ok) # Categorical variable for OR type data_2023_outlier$okr <-
as.factor(data_2023_outlier$okr) # Categorical variable for OR type met afzondering OPCABG
data_2023_outlier$urgentie <- as.factor(data_2023_outlier$urgentie) # Numeric or binary urgency
data_2023_outlier$redo <- as.factor(data_2023_outlier$redo) # Binary variable data_2023_outlier$revisie24 <-
as.factor(data_2023_outlier$revisie24) # Binary variable data_2023_outlier$revisie30 <-
as.factor(data_2023_outlier$revisie30) # Binary variable data_2023_outlier$rotem <-
as.factor(data_2023_outlier$rotem) # Continuous variable data_2023_outlier$jaar <-
as.factor(data_2023_outlier$jaar) # year data_2023_outlier$geslacht <- as.factor(data_2023_outlier$geslacht) #
gender data_2023_outlier$BMI <- as.factor(data_2023_outlier$BMI) # BMI data_2023_outlier$procedurevl <-
as.factor(data_2023_outlier$procedurevl) # vlotte procedure data_2023_outlier$minimaal.invasief <-
as.factor(data_2023_outlier$minimaal.invasief) # vlotte procedure data_2023_outlier$Pomptijd <-
as.factor(data_2023_outlier$Pomptijd) # Categorical variable for pomptijd data_2023_outlier$Klemtijd <-
as.factor(data_2023_outlier$Klemtijd) # Categorical variable for klemtijd data_2023_outlier$Thermie <-
as.factor(data_2023_outlier$Thermie) # Categorical variable for Thermie
```

Ensure that variables are correctly specified: 2019 zonder minimaal invasief

```
data_2023_outlier_minimaalinvasief$lt <- as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$lt) # Categorical variable
for age data_2023_outlier_minimaalinvasief$ok <- as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$ok) #
Categorical variable for OR type data_2023_outlier_minimaalinvasief$okr <-
as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$okr) # Categorical variable for OR type met afzondering OPCABG
data_2023_outlier_minimaalinvasief$urgentie <- as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$urgentie) #
Numeric or binary urgency data_2023_outlier_minimaalinvasief$redo <-
as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$redo) # Binary variable
data_2023_outlier_minimaalinvasief$revisie24 <- as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$revisie24) #
Binary variable data_2023_outlier_minimaalinvasief$revisie30 <-
```

```

as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$revisie30) # Binary variable
data_2023_outlier_minimaalinvasief$rotem <- as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$rotem) #
Continuous variable data_2023_outlier_minimaalinvasief$jaar <-
as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$jaar) # year data_2023_outlier_minimaalinvasief$geslacht <-
as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$geslacht) # gender data_2023_outlier_minimaalinvasief$BMI <-
as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$BMI) # BMI data_2023_outlier_minimaalinvasief$procedurevl <-
as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$procedurevl) # vlotte procedure
data_2023_outlier_minimaalinvasief$minimaalinvasief <-
as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$minimaalinvasief) # vlotte procedure
data_2023_outlier_minimaalinvasief$Pomptijd <- as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$Pomptijd) #
Categorical variable for pomptijd data_2023_outlier_minimaalinvasief$Klemtijd <-
as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$Klemtijd) # Categorical variable for klemtijd
data_2023_outlier_minimaalinvasief$Thermie <- as.factor(data_2023_outlier_minimaalinvasief$Thermie) #
Categorical variable for Thermie

```

Choose reference category: combined dataset

```

data$lt <- relevel(data$lt, ref = "<75") data$ok <- relevel(data$ok, ref = "CABG") data$okr <- relevel(data$okr,
ref = "CABG") data$urgentie <- relevel(data$urgentie, ref = "nee") data$redo <- relevel(data$redo, ref = "nee")
data$revisie24 <- relevel(data$revisie24, ref = "nee") data$revisie30 <- relevel(data$revisie30, ref = "nee")
data$geslacht <- relevel(data$geslacht, ref = "M") data$BMI <- relevel(data$BMI, ref = "<25") data$procedurevl
<- relevel(data$procedurevl, ref = "ja") data$Pomptijd <- relevel(data$Pomptijd, ref = "<120") data$Klemtijd <-
relevel(data$Klemtijd, ref = "<60") data$Thermie <- relevel(data$Thermie, ref = "normotherm")
data$minimaalinvasief <- relevel(data$minimaalinvasief, ref = "nee") data$rotem <- relevel(data$rotem, ref =
"nee") data$jaar <- relevel(data$jaar, ref = "2019")

```

Choose reference category: 2019

```

data_2019$lt <- relevel(data_2019$lt, ref = "<75") data_2019$ok <- relevel(data_2019$ok, ref = "CABG")
data_2019$okr <- relevel(data_2019$okr, ref = "CABG") data_2019$urgentie <- relevel(data_2019$urgentie, ref
= "nee") data_2019$redo <- relevel(data_2019$redo, ref = "nee") data_2019$revisie24 <-
relevel(data_2019$revisie24, ref = "nee") data_2019$revisie30 <- relevel(data_2019$revisie30, ref = "nee")
data_2019$geslacht <- relevel(data_2019$geslacht, ref = "M") data_2019$BMI <- relevel(data_2019$BMI, ref =
"<25") data_2019$procedurevl <- relevel(data_2019$procedurevl, ref = "ja") data_2019$Pomptijd <-
relevel(data_2019$Pomptijd, ref = "<120") data_2019$Klemtijd <- relevel(data_2019$Klemtijd, ref = "<60")
data_2019$Thermie <- relevel(data_2019$Thermie, ref = "normotherm") data_2019$minimaalinvasief <-
relevel(data_2019$minimaalinvasief, ref = "nee") data_2019$rotem <- relevel(data_2019$rotem, ref = "nee")
data_2019$jaar <- relevel(data_2019$jaar, ref = "2019")

```

Choose reference category: 2023

```

data_2023_outlier$lt <- relevel(data_2023_outlier$lt, ref = "<75") data_2023_outlier$ok <-
relevel(data_2023_outlier$ok, ref = "CABG") data_2023_outlier$okr <- relevel(data_2023_outlier$okr, ref =
"CABG") data_2023_outlier$urgentie <- relevel(data_2023_outlier$urgentie, ref = "nee")
data_2023_outlier$redo <- relevel(data_2023_outlier$redo, ref = "nee") data_2023_outlier$revisie24 <-
relevel(data_2023_outlier$revisie24, ref = "nee") data_2023_outlier$revisie30 <-
relevel(data_2023_outlier$revisie30, ref = "nee") data_2023_outlier$geslacht <-
relevel(data_2023_outlier$geslacht, ref = "M") data_2023_outlier$BMI <- relevel(data_2023_outlier$BMI, ref =
"<25") data_2023_outlier$procedurevl <- relevel(data_2023_outlier$procedurevl, ref = "ja")
data_2023_outlier$Pomptijd <- relevel(data_2023_outlier$Pomptijd, ref = "<120") data_2023_outlier$Klemtijd
<- relevel(data_2023_outlier$Klemtijd, ref = "<60") data_2023_outlier$Thermie <-
relevel(data_2023_outlier$Thermie, ref = "normotherm") data_2023_outlier$minimaalinvasief <-
relevel(data_2023_outlier$minimaalinvasief, ref = "nee") data_2023_outlier$rotem <-
relevel(data_2023_outlier$rotem, ref = "nee")

```

Choose reference category: 2023 zonder minimaal invasief

```

data_2023_outlier_minimaalinvasief$lt <- relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$lt, ref = "<75")
data_2023_outlier_minimaalinvasief$ok <- relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$ok, ref = "CABG")
data_2023_outlier_minimaalinvasief$okr <- relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$okr, ref = "CABG")
data_2023_outlier_minimaalinvasief$urgentie <- relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$urgentie, ref =
"nee") data_2023_outlier_minimaalinvasief$redo <- relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$redo, ref =
"nee") data_2023_outlier_minimaalinvasief$revisie24 <- relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$revisie24,
ref = "nee") data_2023_outlier_minimaalinvasief$revisie30 <-
relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$revisie30, ref = "nee") data_2023_outlier_minimaalinvasief$geslacht
<- relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$geslacht, ref = "M") data_2023_outlier_minimaalinvasief$BMI <-
relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$BMI, ref = "<25") data_2023_outlier_minimaalinvasief$procedurevl
<- relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$procedurevl, ref = "ja")
data_2023_outlier_minimaalinvasief$Pomptijd <- relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$Pomptijd, ref =
"<120") data_2023_outlier_minimaalinvasief$Klemtijd <- relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$Klemtijd,
ref = "<60") data_2023_outlier_minimaalinvasief$Thermie <-
relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$Thermie, ref = "normotherm")
data_2023_outlier_minimaalinvasief$minimaalinvasief <-

```

```
relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$minimaal.invasief, ref = "nee")
data_2023_outlier_minimaalinvasief$rotem <- relevel(data_2023_outlier_minimaalinvasief$rotem, ref = "nee")
```

Histogram plotten

```
library(ggplot2) ggplot(data_outlier, aes(x = rotem, fill = rotem)) + geom_bar(color = "black", width = 0.7) +
scale_x_discrete(name = "ROTEM groep") + scale_y_continuous(name = "Aantal patiënten") + labs(title =
"Verdeling van ROTEM gebruik") + theme_minimal() + theme(legend.position = "none")
```

Fit a logit model to predict the probability of rotem: met verschillende categorieën

```
logit_model_2023_outlier <- glm(rotem ~ redo + Pomptijd + minimaal.invasief + ok + BMI + geslacht, data =
data_2023_outlier, family = binomial(link = "logit")) summary(logit_model_2023_outlier)
```

Fit a logit model to predict the probability of rotem: met verschillende categorieën zonder minimaal invasieve operaties

```
logit_model_2023_outlier_minimaalinvasief <- glm(rotem ~ redo + Pomptijd + minimaal.invasief + ok + BMI +
geslacht + urgentie, data = data_2023_outlier_minimaalinvasief, family = binomial(link = "logit"))
summary(logit_model_2023_outlier_minimaalinvasief) confint(logit_model_2023_outlier_minimaalinvasief)
```

bepalingen voor PLASMA

Fit the Poisson model

```
poisson_model_pl <- glm(pl ~ rotem, family = poisson(link = "log"), data = data) summary(poisson_model_pl)
```

Check for zero-inflation and overdispersion

1. Overdispersion Test

```
dispersion_test_pl <- dispersiontest(poisson_model_pl) print(dispersion_test_pl)
```

2. Zero-inflation Assessment

Compare ZINB model with a standard Negative Binomial model

```
zinb_model_pl <- zeroinfl(pl ~ rotem, data = data, dist = "negbin") summary(zinb_model_pl) nb_model_pl <-
glm.nb(pl ~ rotem, data = data) summary(nb_model_pl) vuong_test_pl <- vuong(zinb_model_pl, nb_model_pl)
print(vuong_test_pl)
```

Fit the Zero-Inflated Negative Binomial (ZINB) Model: ROTEM

```
zinb_model_pl <- zeroinfl(pl ~ rotem, data = data, dist = "negbin") summary(zinb_model_pl)
```

Fit the Zero-Inflated Negative Binomial (ZINB) Model: belangrijkste categorieën die bepalend zijn voor transfusie

```
zinb_model_pl_jaar <- zeroinfl(pl ~ rotem + jaar + Thermie + Pomptijd + minimaal.invasief, data = data, dist =
"negbin") summary(zinb_model_pl_jaar)
```

Fit the Zero-Inflated Negative Binomial (ZINB) model: alleen data van 2023

```
zinb_model_pl_2023 <- zeroinfl(pl ~ rotem, data = data_2023_outlier, dist = "negbin")
summary(zinb_model_pl_2023)
```

bepalingen voor ERYTHROCYTEN

Fit the Poisson model

```
poisson_model_ec <- glm(ec ~ rotem, family = poisson(link = "log"), data = data) summary(poisson_model_ec)
```

Check for zero-inflation and overdispersion

1. Overdispersion Test

```
dispersion_test_ec <- dispersiontest(poisson_model_ec) print(dispersion_test_ec)
```

2. Zero-inflation Assessment

Compare ZINB model with a standard Negative Binomial model

```
zinb_model_ec <- zeroinfl(ec ~ rotem, data = data, dist = "negbin") nb_model_ec <- glm.nb(ec ~ rotem, data =
data) vuong_test_ec <- vuong(zinb_model_ec, nb_model_ec) print(vuong_test_ec)
```

Fit the Negative Binomial (NB) Model: ROTEM

```
nb_model_ec <- glm.nb(ec ~ rotem, data = data) summary(nb_model_ec)
```

Fit the Negative Binomial (NB) Model: belangrijkste categorieën die bepalend zijn voor transfusie

```
nb_model_ec_jaar <- glm.nb(ec ~ rotem + jaar + Thermie + Pomptijd + minimaal.invasief, data = data)
summary(nb_model_ec_jaar)
```

Fit the Negative Binomial (NB) Model: alleen data van 2023

```
nb_model_ec_2023 <- glm.nb(ec ~ rotem, data = data_2023_outlier) summary(nb_model_ec_2023)
```

bepalingen voor THROMBOCYTEN

Fit the Poisson model

```
poisson_model_bp <- glm(bp ~ rotem, family = poisson(link = "log"), data = data) summary(poisson_model_bp)
```

Check for zero-inflation and overdispersion

1. Overdispersion Test

```
dispersion_test_bp <- dispersiontest(poisson_model_bp) print(dispersion_test_bp)
```

2. Zero-inflation Assessment

Compare ZINB model with a standard Negative Binomial model

```
zinb_model_bp <- zeroinfl(bp ~ rotem, data = data, dist = "negbin") nb_model_bp <- glm.nb(bp ~ rotem, data =
data) vuong_test_bp <- vuong(zinb_model_bp, nb_model_bp) print(vuong_test_bp)
```

Fit the Negative Binomial (NB) Model: ROTEM

```
nb_model_bp <- glm.nb(bp ~ rotem, data = data) summary(nb_model_bp)
```

Fit the Negative Binomial (NB) Model: belangrijkste categorieën die bepalend zijn voor transfusie

```
nb_model_bp_jaar <- glm.nb(bp ~ rotem + jaar + Thermie + Pomptijd + minimaal.invasief,data = data)
summary(nb_model_bp_jaar)
```

Fit the Negative Binomial (NB) Model: alleen data van 2023

```
nb_model_bp_2023 <- glm.nb(bp ~ rotem,data = data_2023_outlier) summary(nb_model_bp_2023)
```

outliers nakijken

```
df <- data Q1_pl <- quantile(df$pl, 0.25) Q3_pl <- quantile(df$pl, 0.75) IQR_pl <- Q3 - Q1 IQR_value_pl <-
IQR(df$pl) lower_bound_pl <- Q1_pl - 1.5 * IQR_value_pl upper_bound_pl <- Q3_pl + 1.5 * IQR_value_pl
outliers_pl <- df$pl[df$pl < lower_bound_pl | df$pl > upper_bound_pl] View(outliers_pl) df <- data Q1_ec <-
quantile(df$ec, 0.25) Q3_ec <- quantile(df$ec, 0.75) IQR_ec <- Q3_ec - Q1_ec IQR_value_ec <- IQR(df$ec)
lower_bound_ec <- Q1_ec - 1.5 * IQR_value_ec upper_bound_ec <- Q3_ec + 1.5 * IQR_value_ec outliers_ec
<- df$ec[df$ec < lower_bound_ec | df$ec > upper_bound_ec] View(outliers_ec) df <- data Q1_bp <-
quantile(df$bp, 0.25) Q3_bp <- quantile(df$bp, 0.75) IQR_bp <- Q3_bp - Q1_bp IQR_value_bp <- IQR(df$bp)
lower_bound_bp <- Q1_bp - 1.5 * IQR_value_bp upper_bound_bp <- Q3_bp + 1.5 * IQR_value_bp outliers_bp
<- df$bp[df$bp < lower_bound_bp | df$bp > upper_bound_bp] View(outliers_bp)
```

Visualisatie ROTEM en transfusieproducten

```
#boxplots library(ggplot2) ggplot(data_outlier, aes(x = rotem, y = bp, fill = rotem)) + geom_boxplot() + labs(title =
"Bloedplaatjesgebruik per ROTEM-groep", x = "ROTEM", y = "Aantal bloedplaatjes") + theme_minimal()
library(ggplot2) ggplot(data_outlier, aes(x = rotem, y = pl, fill = rotem)) + geom_boxplot() + labs(title =
"Plasmagebruik per ROTEM-groep", x = "ROTEM", y = "Aantal plasmazakken") + theme_minimal()
library(ggplot2) ggplot(data_outlier, aes(x = rotem, y = ec, fill = rotem)) + geom_boxplot() + labs(title =
"Erythrocytegebruik per ROTEM-groep", x = "ROTEM", y = "Aantal erythrocytenzakken") + theme_minimal()
```

Barplots

```
library(ggplot2) library(dplyr) data_summary <- data_outlier %>% group_by(rotem) %>% summarise(mean_bp =
mean(bp), se = sd(bp)/sqrt(n())) ggplot(data_summary, aes(x = rotem, y = mean_bp, fill = rotem)) +
geom_bar(stat = "identity") + geom_errorbar(aes(ymin = mean_bp - 1.96se, ymax = mean_bp + 1.96se), width =
0.2) + labs(title = "Gemiddeld bloedplaatjesgebruik per ROTEM-groep", x = "ROTEM", y = "Gemiddeld aantal
bloedplaatjes") + theme_minimal() library(ggplot2) library(dplyr) data_summary <- data_outlier %>%
group_by(rotem) %>% summarise(mean_pl = mean(pl), se = sd(pl)/sqrt(n())) ggplot(data_summary, aes(x =
rotem, y = mean_pl, fill = rotem)) + geom_bar(stat = "identity") + geom_errorbar(aes(ymin = mean_pl - 1.96se,
ymax = mean_pl + 1.96se), width = 0.2) + labs(title = "Gemiddeld plasmagebruik per ROTEM-groep", x =
"ROTEM", y = "Gemiddeld aantal plasmazakken") + theme_minimal() library(ggplot2) library(dplyr)
data_summary <- data_outlier %>% group_by(rotem) %>% summarise(mean_ec = mean(ec), se =
sd(ec)/sqrt(n())) ggplot(data_summary, aes(x = rotem, y = mean_ec, fill = rotem)) + geom_bar(stat = "identity")
+ geom_errorbar(aes(ymin = mean_ec - 1.96se, ymax = mean_ec + 1.96se), width = 0.2) + labs(title =
"Gemiddeld erythrocytegebruik per ROTEM-groep", x = "ROTEM", y = "Gemiddeld aantal
erythrocytenzakken") + theme_minimal()
```

Visualisatie jaar en transfusieproducten

```
#boxplots library(ggplot2) ggplot(data_outlier, aes(x = jaar, y = bp, fill = jaar)) + geom_boxplot() + labs(title =
"Bloedplaatjesgebruik per jaar", x = "Jaar", y = "Aantal bloedplaatjes") + theme_minimal() library(ggplot2)
ggplot(data_outlier, aes(x = jaar, y = pl, fill = jaar)) + geom_boxplot() + labs(title = "Plasmagebruik per jaar", x =
"Jaar", y = "Aantal plasmazakken") + theme_minimal() library(ggplot2) ggplot(data_outlier, aes(x = jaar, y = ec, fill
= jaar)) + geom_boxplot() + labs(title = "Erythrocytegebruik per jaar", x = "Jaar", y = "Aantal
erythrocytenzakken") + theme_minimal()
```

Barplots

```
library(ggplot2) library(dplyr) data_summary <- data_outlier %>% group_by(jaar) %>% summarise(mean_bp =
mean(bp), se = sd(bp)/sqrt(n())) ggplot(data_summary, aes(x = jaar, y = mean_bp, fill = jaar)) + geom_bar(stat =
"identity") + geom_errorbar(aes(ymin = mean_bp - 1.96se, ymax = mean_bp + 1.96se), width = 0.2) + labs(title =
"Gemiddeld bloedplaatjesgebruik per jaar", x = "Jaar", y = "Gemiddeld aantal bloedplaatjes") + theme_minimal()
library(ggplot2) library(dplyr) data_summary <- data_outlier %>% group_by(jaar) %>% summarise(mean_pl =
mean(pl), se = sd(pl)/sqrt(n())) ggplot(data_summary, aes(x = jaar, y = mean_pl, fill = jaar)) + geom_bar(stat =
"identity") + geom_errorbar(aes(ymin = mean_pl - 1.96se, ymax = mean_pl + 1.96se), width = 0.2) + labs(title =
"Gemiddeld plasmagebruik per jaar", x = "Jaar", y = "Gemiddeld aantal plasmazakken") + theme_minimal()
library(ggplot2) library(dplyr) data_summary <- data_outlier %>% group_by(jaar) %>% summarise(mean_ec =
mean(ec), se = sd(ec)/sqrt(n())) ggplot(data_summary, aes(x = jaar, y = mean_ec, fill = jaar)) + geom_bar(stat =
"identity") + geom_errorbar(aes(ymin = mean_ec - 1.96se, ymax = mean_ec + 1.96se), width = 0.2) + labs(title =
"Gemiddeld erythrocytegebruik per jaar", x = "Jaar", y = "Gemiddeld aantal erythrocytenzakken") +
theme_minimal()
```

Cox regressie analyse voor ligduur totaal

```
library(survival) coxmod <- coxph(Surv(ligduur, status) ~ jaar, data = data_outlier) summary(coxmod)
confint(coxmod) # 95% CI voor alle coëfficiënten confint(coxmod, parm="jaar") # 95% CI alleen voor 'jaar'
```

Kaplan - Meier plot maken voor ligduur totaal

```
library(survival) data_outlier$jaar <- as.factor(data_outlier$jaar) kmfit <- survfit(Surv(ligduur, status) ~ jaar, data
= data_outlier) plot(kmfit, col = c("blue", "red"), lty = 1:2, xlab = "Ligduur (dagen)", ylab = "1 - ontslagkans")
legend("topright", legend = levels(data_outlier$jaar), col = c("blue", "red"), lty = 1:2)
```

```
install.packages("survminer") library(survminer) ggsurvplot(kmfit, data = data_outlier, risk.table = TRUE, # voegt
aantallen patiënten onder de curve toe pval = TRUE, # toont p-waarde van log-rank test conf.int = TRUE) #
toont betrouwbaarheidsintervallen
```

Cox regressie analyse voor ligduur intensieve zorgen

```
library(survival) coxmod <- coxph(Surv(ligduuriz, status) ~ jaar, data = data_outlier) summary(coxmod)
confint(coxmod) # 95% CI voor alle coëfficiënten confint(coxmod, parm="jaar") # 95% CI alleen voor 'jaar'
```

Kaplan - Meier plot maken voor ligduur totaal

```
library(survival) data_outlier$jaar <- as.factor(data_outlier$jaar) kmfit <- survfit(Surv(ligduuriz, status) ~ jaar,
data = data_outlier) plot(kmfit, col = c("blue", "red"), lty = 1:2, xlab = "Ligduur intensieve zorgen (dagen)", ylab =
"I - ontslagkans intensieve zorgen") legend("topright", legend = levels(data_outlier$jaar), col = c("blue", "red"),
lty = 1:2)
```

```
library(survminer) ggsurvplot(kmfit, data = data_outlier, risk.table = TRUE, # voegt aantallen patiënten onder de
curve toe pval = TRUE, # toont p-waarde van log-rank test conf.int = TRUE) # toont
betrouwbaarheidsintervallen
```

Wilcoxon rank sum test voor vergelijking medianen ligduur

```
wilcox.test(ligduur ~ jaar, data = data_outlier, conf.int = TRUE)
```

Zorg dat 'jaar' als factor wordt gezien

```
data_outlier$jaar <- as.factor(data_outlier$jaar)
```

Basis boxplot met ggplot2 voor visualisatie Wilcoxon rank sum test

```
library(ggplot2) ggplot(data_outlier, aes(x = jaar, y = ligduur, fill = jaar)) + geom_boxplot(color = "black") +
labs(title = "Vergelijking hospitalisatieduur per jaar", x = "Jaar", y = "Hospitalisatieduur (dagen)") +
theme_minimal() + scale_fill_manual(values = c("skyblue", "salmon")) + theme(legend.position = "none")
```

Wilcoxon rank sum test voor vergelijking medianen ligduur IZ

```
wilcox.test(ligduuriz ~ jaar, data = data_outlier, conf.int = TRUE)
```

Zorg dat 'jaar' als factor wordt gezien

```
data_outlier$jaar <- as.factor(data_outlier$jaar)
```

Basis boxplot met ggplot2 voor visualisatie Wilcoxon rank sum test

```
library(ggplot2) ggplot(data_outlier, aes(x = jaar, y = ligduuriz, fill = jaar)) + geom_boxplot(color = "black") +
labs(title = "Vergelijking hospitalisatieduur intensieve zorgen per jaar", x = "Jaar", y = "Hospitalisatieduur
intensieve zorgen (dagen)") + theme_minimal() + scale_fill_manual(values = c("skyblue", "salmon")) +
theme(legend.position = "none")
```