

Traume, blødning og optimal transfusjonsstrategi

Sanchuthan Kamalanathan



Litteraturstudie ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

4.3.2011

ABSTRACT

The correct use of blood products in massively bleeding patients remains a controversial topic even today. Hemorrhage is the leading cause of death in the trauma population (40%). Trauma induced coagulopathy together with acidosis, hypothermia and hemodilution is considered to play a major role in the unbalance of hemostasis that occurs in these patients. The use of Fresh Frozen Plasma (FFP) in equal ratios to erythrocytes has developed into standard of care in many trauma centers. The benefit of this treatment, which aims to imitate whole blood, was first noticed during the Iraq war. Several retrospective studies were conducted in civilian trauma centers with results supporting increased survival in the groups receiving higher ratios of FFP:erythrocytes, but recent studies have pointed out the issue of survival bias. One has to remember that prethawed FFP is a limited resource. The surviving patients seem to be the strongest ones, and thereby having the time to receive increased amounts of FFP. 25% of the trauma population is estimated to have a coagulopathy based on Prothrombin time. The standard laboratory tests APTT, PTT and platelet count analyzes separated bits of the coagulation system. Thromboelastography (TEG) has been proposed as a better tool. Despite of the many benefits that this instrument holds, there is a lack of evidence for its use. Studies have shown mixed results in regards to correlation with the standard tests. The present study addresses the issues of transfusion guidelines, TEG, and the use of resuscitation fluid (hypertonic saline vs isotone saline vs colloids).

Innholdsfortegnelse

| | |
|---|------|
| Forord | s.4 |
| Hypovolemisk sjokk | s.5 |
| Hemostase | s.5 |
| Blodkomponenter i transfusjonsbehandlingen | s.7 |
| Innledning | s.8 |
| Traume induisert koagulopati | s.8 |
| Damage Control Resuscitation | s.9 |
| Rekombinantfaktor7a og nyere produkter | s.14 |
| Krystalloider eller Kolloider? | s.16 |
| Retningslinjer i dagens litteratur | s.17 |
| Klinisk monitorering og Tromboelastografi (TEG) | s.20 |
| Transfusjonsreaksjoner | s.21 |
| Konklusjon | s.23 |
| Litteraturliste | s.24 |

Forord

Optimal transfusjonsstrategi ved traumer og massive blødninger er et kontroversielt tema. Jeg satte meg som mål å fokusere på transfusjonsbehandlingen, men valgte også å fordype meg innen to andre aktuelle problemstillinger, nemlig resusciterings væsker og klinisk monitorering av blødningen. Målet var å søke på studier publisert innen de siste 3-6 månedene. Sentrale originalartikler som var aktuelle ble spesifikt plukket ut; samtidig viet jeg oppmerksomhet til de seneste oversiktsartiklene på fagfeltet. Oppgaven er et resultat av dette studiet. Pubmed og Cochrane Library ble søkt med ordene "trauma" AND "transfusion".

Professor Hans Erik Heier, Institutt for klinisk medisin, UiO, har vært veileder i arbeidet.



To viktige fysiologiske prosesser må forklares kort før vi går i dybden på vår problemstilling. Det er **den hypovolemiske tilstanden** som oppstår i forhold til traumet, og **hemostasen** som prøver å stanse blødningen. Kroppens svar for å reetablere normal status er ikke alltid like heldig og kan i noen tilfeller føre til en forverring av situasjonen.

Hypovolemisk sjokk

Et viktig element i vår problemstilling er hvordan kroppen reagerer på akutt hypovolemi. Dersom denne ikke kompenseres, vil det oppstå sirkulasjonsvikt med manglende perfusjon til vev og cellulær hypoksi til følge. Dette kalles **klinisk sjokk**. Ved hypovolemisk sjokk foreligger tap av blod eller plasma, eller vann+elektrolytter. Årsakene er mange; akutt blødning, brannskader, ileus, diarrhe, oppkast m.fl. Fokus i dette tilfellet er på akutt blødning.

Det er viktig for vårt formål å kjenne de patofysiologiske mekanismer som får innflytelse på mikrosirkulasjonen. Kapillærene har til vanlig et stort reservevolum, som reguleres av **pericyttene**. Når mikrosirkulasjonen svikter går cellene over til anaerob metabolisme og laktatproduksjon. Vi får redusert ATP produksjon, som påvirker Na⁺/K⁺ATPase aktiviteten. Resultatet er at Na⁺ og vann strømmer inn i cellen (celleødem). Økt karpermeabilitet gjør at plasma og RBC lekker ut til interstitiet [1]. I tillegg svikter reguleringen av kapillærenes volum slik at de dilateres og får økt volum som ikke fylles adekvat. Derved oppstår en vond sirkel som leder inn i klinisk sjokk.

Kroppen svarer også med en **generell inflammatorisk respons** som følge av at det frigjøres cytokiner og betennelsesmediatorer fra de skadede cellene. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) og Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) kan oppstå som følge av dette. Ved reperfusjon, som følge av behandling, oppstår det unormal aktivitet i mitokondriene. Dette fører til økt mengde frie radikaler som gir vevsskader.

I klinisk øyemed vil det også være viktig å gradere hypovolemiens alvorlighet. Dette kan gjøres basert på estimat av blodvolumtapet. Det er vanlig å skille mellom *Moderat*, opptil 20%, *Alvorlig*, 20-40% tap og sirkulasjon til tarm, lever og nyre er nedsatt, og *Kritisk*, mer enn 40% med affeksjon av hjerte og hjerne og fare for hjertestans/arrytmi og coma [1].

Hemostase

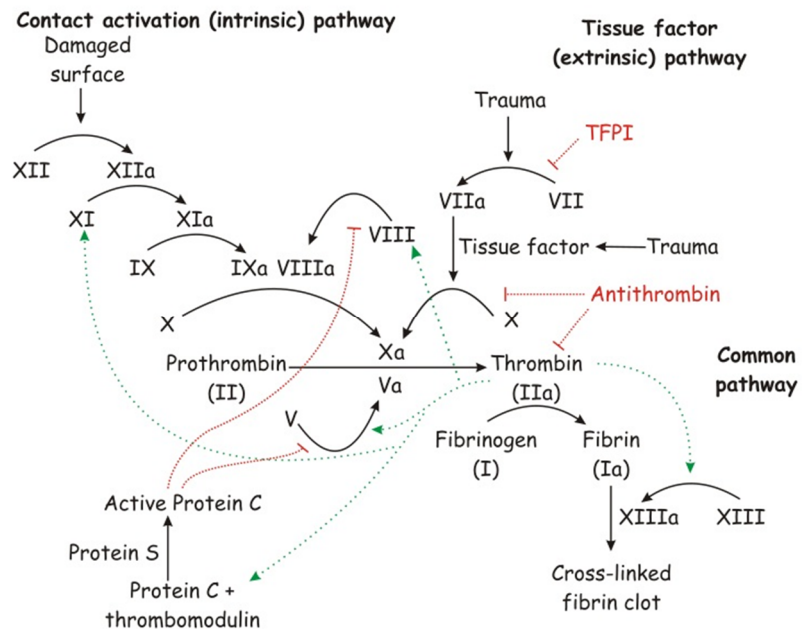
Hemostase er kroppens kompliserte respons på karskade. Reaksjonen settes i gang når blodet kommer i kontakt med subendoteliale strukturer. Forenklet kan vi dele prosessen inn i: *primær hemostase*, med sammentrekning av blodkaret, og ved at trombocytter adherer til vevet og hverandre, og *sekundær hemostase*, hvor koagulasjonsfaktorer fra plasma aktiveres, binder seg til trombocytterne og danner trombin. Trombin omdanner så fibrinogen til fibrinrårer som er et viktig element for å holde trombocyttpluggen sammen. *Fibrinolyse* er en annen reaksjonskaskade som også aktiveres på skadestedet: plasminogen omdannes til plasmin som bryter ned koagelet for å gi reperfusjon, og samtidig repareres karskaden som startet det hele.

Konsentrasjonen av røde blodlegemer er også sentralt i hemostasen, fordi den *laminære blodstrømningen* i små kar er avhengig av dette. Erytrocyttene strømmer sentralt i disse karene og sørger derved for at trombocytterne presses perifert, og de er dermed nærmere til endotelveggen for

å evt reagere på skade og adherere. Det anbefales derfor ikke sjelden preoperativt å transfundere pasienter med anemi (<10g/dl) [2]. Laminær strømning inntreer ikke før hgb på ca. 8 g/dl.

Tradisjonelt deles koagulasjonssystemet inn i 2 deler, det indre og ytre kaskadesystem. For enkelthets skyld har det vært gunstig å dele inn slik fordi det korrelerer godt med laborietestene PT (ytre) og APTT (indre). *Det indre system*; hvor faktorene er å finne uaktivert i blod, og *Det ytre system*; som er avhengig av TissueFactor som finnes i karveggen som en del av cellemembranen. Når faktor 7 kommer i kontakt med TF, danner de et kompleks som aktiverer faktor 10. Denne inhiberes til vanlig av Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). Den viktigste rollen til TF-7-komplekset er å aktivere faktor 9 som danner kompleks med faktor 8. Dette 8-9-komplekset er en sterk aktivator av faktor 10 [3]. Begge systemene ender dermed i en felles vei med trombin som sluttprodukt, og en del kofaktorer er å finne i begge kaskadene.

Like viktig er det å forstå seg på noen av regulerende som begrenser hemostasen. *Antitrombin*, som aktiveres i nærvær av heparansulfat, danner kompleks med trombin og nedregulerer dets aktivitet. *Protein C* har en inhiberende funksjon på faktor 8 og 5. Det blir aktivert av trombin i sammenheng med thrombomodulin som er en reseptor på endotelcellene. *Protein S* er en kofaktor for Protein C, og hjelper til med binding. *TFPI* (*Tissue factor pathway inhibitor*) finnes i endotel og danner først kompleks med faktor 10, før et inaktivt kompleks dannes med TF-7 kompleksset [2]. En rekke mindre inhibitorer som for eksempel alfa2-antiplasmin finnes også.



En rekke mindre inhibitorer som for eksempel alfa2-antiplasmin finnes også.

Fibrinolysens nøkkelement er *Plasmin*, som klipper opp fibrinet for å gjenopprette vaskulær funksjon. Viktigste aktivator *t-PA* frigis av endotelet etter blant annet stimulasjon fra trombin. Urokinase fra nyrene er også en t-PA aktivator.

Figur 1 illustrerer det indre og ytre systemets oppbygning (illustrasjon fra wikipedia).

Blodkomponenter i transfusjonsbehandlingen

Erytrocytter: Konsentrat i Saltvann-Adenosin-Glucose-Mannito (SAGMAN) er standardpreparatet i Norge. Volum ca 300ml med Hct på 50- 70% og i gjennomsnitt ca. 50g Hb/pose [4]. SAGMAN-konsentrat stammer fra én blodgiver og er holdbart i 35 dager oppbevart ved 4°C. Fremstilling: 450 ml helblod i 63 ml citratløsning (Citrat-Phosphat-Dextrose (CPD)). Sentrifugeres i 4700G i 10 min. Plasma presses da opp og erytrocytter ned i bunnen av posen. Mellom disse finner vi buffy coat (leukocyt-trombocytlaget) som brukes senere i trombocytproduksjonen. Erytrocytt suspensjonen går også gjennom et leukocytfilter som fjerner det meste av cellene og hindrer immunisering med HLA-antigener. En stigning i hgb-konsentrasjon på 0,6-1 g/dl kan forventes ved administrasjon av ett konsentrat til en ikke blødende normovolemisk pasient på 70kg. Erytrocyttene må være forlikelig med pasientens plasma, mens antiA/antiB i givers blod er uten betydning pga ubetydelig mengde plasma i preparatet.

Ferskfrosset plasma (FFP) fryses straks ned til -30° eller kaldere og kalles da *Fersk Frosset Plasma*. Volum ca 270 ml og holdbarhet i minst 12 måneder [4]. I Norge anvendes virusinaktivert plasma. Virusinaktivering gjøres i plasmaindustrien ved å blande sammen 360 liter plasma, som gir oss et standardisert produkt med plasmaproteiner og lavt innhold av allergener/antistoffer [5]. Dette beskytter mot allergiske reaksjoner og Transfusion-Associated Lung Injury (TRALI). Produktet brukt i Norge heter *Octaplas*, og har et volum på 200ml. Det inneholder de fleste koagulasjonsfaktorer i samme konsentrasjon som normalplasma med ett unntak, von Willebrand faktor. Fibrinogenmengden i en enhet er 0.3g. ABO-type velges slik at at plasma er forlikelig med mottakers erytrocytter. Tiningen tar 8-25 minutter avhengig av hvilken metode som brukes.

Trombocytter, 1 terapeutisk enhet: 240-300x10⁹ trombocytter i ca 200-300ml preserveringsvæske eller plasma. Det finnes to produksjonsmåter: å bruke buffycoaten fra 4 enheter fullblod eller trombaferese fra 1 enhet [5]. Aferesemetoden kan brukes ved behov for HPA eller HLA forlikelighet. Holdbarheten er 5 døgn, evt. 7 hvis ingen bakterie foreligger i dyrkning. Et leukocytfilter brukes også i trombocytproduksjonen. Konsentratet må lagres i 22° C under kontinuerlig bevegelse for å bevare funksjonsevnen til trombocytene. Hos en normovolemisk, ikke blødende pasient på 70kg forventes en stigning i trombocyt-tall på 20-30 x 10⁹/l ved transfusjon av 1 terapeutisk enhet.

Protrombinkompleks, Inneholder faktor 2,7,9 og 10. Produktet som for tiden anvendes i Norge, heter Protromplex. Ved høy INR feks som følge av warfarinbehandling kan Protromplex gis for å normalisere INR. Preparatet har ingen volumekspanderende effekt.

Ferskt fullblod, i tilfeller hvor tapet ikke kan erstattes av blodkomponenter. Erytrocyttene må være forlikelige med pasientens plasma. Fullblodets plasma bør ikke inneholde antistoffer som kan reagere med mottakerens erytrocytter (især anti-A eller anti-B), men dette er et mindre vesentlig krav enn førstnevnte hvis man innskrenker seg til å gi 2-3 enheter [4].

Innledning

Behandlingen av massive blødninger ved traume har i de siste tiår gjennomgått flere endringer. Vi regner med idag at blødning står for ca 40% av alle traume-relaterte dødsfall [6]. Hvor man tidligere trodde at årsaken lå i det hypovolemiske sjokket som oppstår etter store blodtap (***massiv blødning definert som tap av et blodvolum på 24t eller 50% blodtap innenfor 3t eller 150ml/minuttet***), har man i den senere tid satt fokus på traume-indusert koagulopati, en prosess man ble klar over allerede under vietnamkrigen, ved behandling av skadede soldater [7]. Dette ga opphav til Damage control resuscitation (DCR) og bruken av erytrocytter sammen med FFP og trombocytter i en høyere ratio enn før. Flere spørsmål oppstod rundt dette. Hva er den mest optimale ratioen? 1:1:1 erytrocytter-FFP-trombocytter? 1:2 eller 1:3 FFP mot erytrocytter? Hvilken rolle har bruken av rekombinante faktorer og antifibrinolytiske produkter? Samtidig har mortaliteten pga traume-indusert koagulopati ikke forbedret seg signifikant de siste 30 årene [8]. Det får en til å lure på om det virkelig finnes noen effekt av den mer og mer anvendte Damage Control Resuscitation (DCR) terapien?

Det man også oppdaget tidlig var mangelen på gode kliniske tester som kunne hjelpe oss i å identifisere de som var i faresonen for å utvikle koagulopati. Standardtestene PT og PTT korrelerte dårlig med klinikken. Tromboelastografi har av mange blitt utpekt som en vinner for å gi oss et mer korrekt bilde av de faktiske forholdene i blodet. Hvor pålitelig er dette måleinstrumentet?

Et nøkkelspørsmål er uenigheten om bruken av kolloider i motsetning til krystalloider i den akutte fase. Argumentet har lenge vært at kolloidene raskere gjenoppretter intravaskulært volum og dermed er et bedre middel for å bedre perfusjonen [9]. Krystalloidene fordeler seg i det ekstravaskulære og intravaskulære rom, og dermed er infusjonsmengden som trengs, høyere. Hva er aktuell kunnskap på dette feltet og hva sier retningslinjene som idag brukes?

Traumeindusert koagulopati

Historisk har problematikken rundt koagulopati ved hemorrhagisk sjokk vært kjent og forsket på siden vietnamkrigen. Det man vet er at koagulasjonsdefektene går i en tredelt fase, med hyperkoagulabilitet først, etterfulgt raskt av en hypokoagel fase som igjen senere går over i en hyperkoagulabilitet. Særlig oppmerksomhet har den hypokoagele fasen fått i nyere tid. For ca 20 år siden ble begrepet "bloody vicious cycle" introdusert av the Denver Health team [7]. De så da sammenhengen mellom hypotermi, acidose og hemodilusjon som en del av det kliniske bildet ved sjokk, men også pga av behandlingen pasientene fikk med krystalloider. Tapet av koagulasjonsfaktorer skyldtes blødning og forbruk, hemodilusjon pga resusciteringen med væske, og dysfunksjon pga acidose og hypotermi. Senere tids forskning har utfordret dette klassiske bildet, og man ser idag at koagulopati allerede er tilstede ved innkomst til mottak, og før administrasjonen av væske. En av de første studiene som rettet fokus på dette ble gjort av Brohi og kolleger [10]. PT, APTT og TT tid ble brukt for å definere koagulopati. Minimal mengde væske ble gitt, og nøyaktig data notert. En assosiasjon mellom høy ISS og mortalitet ble funnet. Hypoperfusjon sett i sammenheng med redusert protein C har blitt utpekt som mulig årsak for koagulopati i senere publikasjoner [11]. Studier har visst at så mange som 25% av alle alvorlig skadde pasienter har koagulopati ved innkomst [6]. Hva slags koagulopati snakker vi om egentlig her?

I nærvær av sjokk frigjøres en rekke inflammatoriske faktorer, som cytokiner. Disse fører igjen til økt Tissuefactor aktivitet som fører til *forbruk av koagulasjonsfaktorer* og mer trombin som enderesultat. Samtidig ser vi en oppregulering av tissue-Plasminogen Activator (t-PA), en naturlig reaksjon ved skade og iskemi for å gjenopprette perfusjonen som blir nedsatt av Trombinets aktivitet. Hypoperfusjonen gir økt mengde thrombomodulin, som nedsetter mengde protein C. Resultatet av dette er økt t-PA produksjon som fører til *hyperfibrinolyse*. En sterk sammenheng mellom hypoperfusjon, fibrinolyse, blødning og mortalitet er observert [12]. Dette har reist spørsmål om hvorvidt antifibrinolytiske produkter kan være hensiktsmessig.

De tidligere antatte hovedårsakene er fortsatt aktuelle i koagluopati. *Hypotermi* hos en traumepasient har flere årsaker; fra endret termoregulering, eksponering for lav temperatur ved åpen buk under operasjon, redusert varme- produksjon pga sjokk, til resuscitering med "kalde" væsker. En studie fra feltsykehus i Irak observerte at 18% av de skadede var hypotermiske, og at deres prognose var mye dårligere [13]. En temperatur $<35^{\circ}$ C er assosiert med koagulopati. Trombocytffunksjon og fibrinolyse påvirkes også av hypotermien. *Acidosen* som hovedsakelig kommer av inadekvat perfusjon, hypoksi og overgang til anaerob metabolisme, gir også en koagulopati. Ved pH reduksjon fra 7.4 til 7.0 er faktor 7a aktiviteten redusert med 90%, ved pH 7.2 kan vi klinisk se koagulopati. PT tiden er også endret via redusert funksjon for faktor 10 og 5 [13].

Mekanismene bak koagulopati er altså komplekse, og vår kunnskap om prosessene øker sakte, men sikkert i tråd med forskningen. Det intrikate samspillet som foregår er fortsatt ikke helt forstått. Som et resultat av denne kunnskapen vokste det frem en terapiform som ble hjørnesteinen i både militære og sivile traumesentre.

Damage Control Resuscitation(DCR)

På 1970- og -80-tallet ble man mer bevisst på ratioen av erytrocytter og FFP som ble brukt i massive transfusjoner. Kashuk og medarbeidere observerte i en studie ratiobruken ved store abdominale vaskulære skader. I den ikke overlevende gruppen lå ratioen på 9:1 i motsetning til standarden på 4:1 eller 5:1 [7]. Erfaringer fra det amerikanske militæret i Irak-krigen antydde også en økt overlevelse blant dem som fikk transfundert erytrocytter:FFP:trombocytter i en 1:1:1 ratio [8]. Trombocyt-tall på under 50×10^9 ble assosiert med mikrovaskulær blødning, og dette tallet ble en terskelverdi for behandling. Men også her var man uenig om hvor grensen lå, og en nedre grense på 100×10^9 ved massiv transfusjon ble foreslått. Trombocyt-tallet alene ga lite informasjon om funksjonen til platene og evne til koageldannelse [8]. En nærmere titt på de ulike studiene som underbygget disse påstandene kan kanskje gi oss noen svar.

Rhee og arbeidere fra Los Angeles analyserte data fra 25000 pasienter. Massiv transfusjon (>10 enheter RBC/24 timer) ble gitt til 11.4% av traumepopulasjonen. 400 pasienter fylte kriteriene for videre analyse. I perioden forskningen foregikk, fra 2000 til 2005, endret praksis seg i forhold til mer aktiv bruk av FFP. En høyere overlevelses andel ble notert med høyere ratio av FFP: erytrocytter. Optimal ratio ble funnet å være 1:3 FFP:erytrocytter [7]. Dette resultatet støttet opp om det tidligere arbeidet til Hirschberg og Kashuk.

Holcomb og arbeidere analyserte 466 pasienter fra både pediatrike og voksne akutt mottak [14]. Alle som mottok en massiv transfusjon ble inkludert i studien, og de som døde innen 30 min etter ankomst ble ekskludert. Erytrocytter, FFP og trombocyttratio ble summert og utregnet ved 6 timer, 24 timer og 30 dager. Kohorten ble inndelt i 4 grupper etter FFP:erytrocytt ratio og trombocyttratio, med en høy/lav grense over og under 1:2 i forhold til erytrocytter. En signifikant bedring i 30 dagers mortalitet ble funnet for både >1:2 FFP:erytrocytt ratio gruppen, og for >1:2 trombocyttratio gruppen. Overlevelsestallene for de 4 inndelte gruppene ble høy FFP/høy trombocyttratio 71%, høy FFP/lav trombocyttratio 52%, lav FFP/høy trombocyttratio 66%, lav FFP/lav trombocyttratio 41% og $p < 0.001$. Litt oppsiktsvekkende er gruppe 3 med en lav FFP som har bedre overlevelse enn gruppe 2. Forfatteren argumenterer for dette med at ulike plateprodukter kan inneholde forskjellige mengde plasma. Median tid til død var forskjellig i gruppene med høy/høy gruppen på 35 timer mens lav/lav gruppen hadde 4 timer. Dette kan lede oss til å mistenke en mulig overlevelses bias, hvor man ikke rekker å komme over på høy gruppe før man dør. Flere kommentarer på dette sentrale bias-fenomenet er kommentert senere i studien til Snyder. Skadescorene for gruppene var sammenlignbar på både bryst og abdomen. Sett i henhold til dette var det interessant at gruppe 1 hadde et dødstall på 10% for truncal hemorrhagi mot de andre gruppene 25%, 22% og 44%. Skademekanismer og blødningsårsak er ulike ved alle traumer, kan det tenkes at denne terapiformen kan være optimal for en utvalgt gruppe pasienter? Manglende data på når de ulike produktene ble administrert (krystalloider, erytrocytter, FFP og trombocytter) svekker også studiens styrke, vi vet bare totalene ved de ulike tidspunktene. Hvor raskt var FFP tilgjengelig? Var det oppvarmet på forhånd?

Holcomb og kolleger gikk ut med anbefalingen om å holde BP på 90 mmHg for å unngå reblødning fra kar som var "tettet" igjen og å tilnærme seg en ratio på 1:1 eller 1:2 med oppvarmet plasma. Rekombinant Faktor 7 bruk var ikke standardisert og ble brukt "av og til". En Massiv Transfusjon protokoll med 6 enheter erytrocytter, 6 enh FFP og 6 enh trombocytter og 10 enh cryoprecipitat ble initiert. Samtidig noterte man seg at bruken av krystalloider de første 24t ble redusert med minst 50% [7,14].

Var den høye ratioen virkelig svaret på problemstillingen man sto ovenfor og var resultatene så klare? En rekke artikler i senere tid satte spørsmålstegn over den nye praksisen som ble implementert. En slik prospektiv studie kom fra Alabama school of Medicine [15], hvor 134 massiv transfunderte caser ble undersøkt. Høy ratio ble definert som >1:2 FFP:erytrocytter, og lav som under <1:2. FFP:erytrocytt ratio ved 24 timer, justert for med alder, kjønn, ISS, skademekanisme (stump/skarp), hodeskade, syre-base-forstyrrelser og trombocytopeni ble analysert. Ved en 24 timers sammenligning av mortalitet hadde høy ratio gruppen fordelaktig resultat (RR, 0.37; 95% CI, 0.22-0.64). Samtidig valgte man å se nærmere på survival bias, en tidsavhengig kovariabel modell ble brukt. Dette ble utført ved å monitorere ratio og dødelighet hvert 30. min. de to første timene, hver time fra 2.-6. time og hver 6. time fra 6.-24. time. Det man da oppdaget var at dødstallene var høyest for lav ratio gruppen i tidlige tidsintervaller, men i senere tidsintervaller var mortaliteten høyere i høy ratio gruppen. De som ikke overlevde lenge nok til å få FFP ble låst inn i lav ratio gruppen, mens mange av de "friske" flyttet seg med tiden inn i høy ratio gruppen. Dette skapte en **overlevelsesbias**. De statistiske dataene var ikke lenger signifikante (RR, 0.84; 95% CI, 0.47-1.50). *Figur 2 viser hvordan*

Table 2 Group Sizes* and Numbers of Deaths in Low (<1:2) and High (\geq 1:2) FFP:PRBC Ratio Groups by Time Interval of Hospitalization

| | \leq 30 min. | >30-60 min. | >60-90 min. | >90-120 min. | >2-3 hrs. | >3-4 hrs. | >4-5 hrs. | >5-6 hrs. | >6-12 hrs. | >12-18 hrs. | >18-24 hrs. | >24 hrs. | Total |
|----------------------------|----------------|-------------|-------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-------------|-------------|----------|-----------|
| <1:2 (low ratio) | | | | | | | | | | | | | |
| No. pts in group | 86 | 102 | 103 | 102 | 95 | 91 | 85 | 87 | 74 | 73 | 74 | 74 | 74 |
| No. deaths during interval | 0 | 0 | 8 | 10 | 9 | 3 | 2 | 1 | 2 | 2 | 0 | 6 | 43 |
| \geq 1:2 (high ratio) | | | | | | | | | | | | | |
| No. pts in group | 1 | 6 | 13 | 20 | 34 | 39 | 46 | 46 | 60 | 61 | 60 | 60 | 60 |
| No. deaths during interval | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 7 | 1 | 0 | 13 | 24 |

* Group sizes exclude patients who have not yet received any blood products (ratio = 0/0).

pasientene forflytter seg over tid i gruppene. Som forfatteren konkluderer, *de ikke-overlevende i studien døde ikke av lav FFP:erytrocytt ratio, men de fikk lav ratio av at de døde.* Grensesetting er alltid et dilemma, her valgte forfatterne 1:2 som et mål basert på tidligere studier, men det kan tenkes at optimale verdier finnes innenfor andre intervaller. Antallet kasus gir oss liten statistisk styrke til å konkludere med. Sammenligningsgrunnlaget for studien er med ratioer, ikke en standardisert resusciteringsplan. Tidspunkt for transfusjon ble også registrert under studien. 68% av 24timers totalen ble gitt innen de første 6 timer, 92% innen de første 12t. Mediantid for transfusjon av erytrocytter var 18 min mens FFP median tid var 93 min.

Borgman og kolleger undersøkte resultatene fra 246 tilfeller av massivt transfunderte soldater. De analyserte mortalitet ved tre ulike ratioer (1:8, 1:2.5, og 1:1.4). En 55% absolutt reduksjon ble notert mellom høyeste og laveste ratio. De oppdaget samtidig at median tid til død i 1:1.4 gruppen var 38 timer mens lav ratio gruppens tid var på 2 timer. Dette fikk dem til å konkludere med at det kunne foreligge en mulig overlevelsesbias [6].

Riskin og stanford gruppen så en signifikant bedring i overlevelse, men da ikke basert på ratio, men på *raskere* administrasjon av erytrocytter, FFP og trombocytter. Ratioen holdt seg lik i de sammenlignende grupper [7]. Dette bekrefter at tiden også er en viktig faktor.

Scalea og kolleger utga i 2008 en viktig studie på feltet som stilte spørsmålsteget ved effekten [16]. Studien ble utført i perioden juli 2004 til november 2006. Pasienter som presentere seg innen 24 timer til mottak og trengte intensivbehandling (Intensive Care Unit = ICU) videre, ble inkludert. Alder, ISS (Injury Severity Score), APACHE2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 2) og GCS (Glasgow Coma Scale) ble notert. Studiegruppene ble inndelt etter de som mottok minst 1 enh. erytrocytter innen 24 timer, minst 1 enh. erytrocytter og FFP innen 24 timer, eller ingen transfusjon. I FFP- og erytrocyttgruppen ble ratio beregnet. Erytrocytt:FFP ga lav ratio ved økt FFP bruk, og høy ratio ved mer erytrocytt bruk. Totalt ble 806 pasienter inkludert, og av disse hadde 250 fått både erytrocytt og FFP. Av de 250 hadde 51 fått en ratio tilsvarende 1:1, resterende 199 fikk en annen ratio. Ingen endring i mortalitet ble observert på noen av gruppene (1:1 gruppen; OR 0.57, 95% CI 0.19-1.66, $p=0.34$). Analyse av data for massivt transfunderte ga heller ingen endring i mortalitet. I denne studien kontrollerte man samtidig for alder, ISS, hodeskade, laparotomi, APACHE ved inntak og oppholdstid på ICU, og selv da var det ingen endring i mortalitet å se på erytrocytt /FFP gruppen. Et kritisk punkt er inndeling av gruppene som er gjort, alt annet enn 1:1 ratio (definert som 0.9-1.1) blir satt sammen i en annen gruppe. Det kan tenkes at det er mer optimalt med 1:2 eller 1:3, som andre studier senere påpeker. Gruppeinndelingen kan ha blitt for grov. Av totalpopulasjonen

hadde 85% prosent stumt traume; denne skademekanismen står i motsetning til de tidligere omtalte militære studier som i stor grad var preget av skarp vold. Over hvilket tidsrom transfusjonen har foregått er også essensielt, og studien mangler data på dette. Vi vet bare mengde og ratio for de 24 første timene.

Dirks og kolleger fra København utga nylig sin undersøkelse av transfunderte traumepasienter i perioden 2001-3 (n=97) og 2005-7(n=156) [17]. År 2004 ble ekskludert fordi dette året ble DCR, eller Haemostatic Control Resuscitation som forfatterne kaller det, introdusert. Transfusjonsprotokollen inneholdt klargjorte pakker med 5 enh. erytrocytter i SAGMAN, 5 enh. FFP og 2 enh. trombocytter til bruk før resultatet av tromboelastografi (TEG, se side 22) forelå. Protokoller for den videre bruken av FFP og trombocytter ble basert på TEG. 30 dagers mortalitet ble hentet fra dødsregisteret. Koagulopati ble definert som en forlenget APTT tid. Resultatet på 30 dagers mortalitet mellom gruppene viste ingen signifikant bedring i overlevelse. Populasjonene hadde ingen signifikante forskjeller vedrørende ISS, hematologiske verdier ved innkomst, og koagulopati. Hb nivået syntes å være lavere i 2001-2003-gruppen. Totalt hadde 27-34% en koagulopati basert på APTT tid som korreler godt med tidligere studier. De døde pasientene hadde høyere ISS, høyere APTT, lavere trombocytntall og høyere alder sammenlignet med de overlevende. Samtidig var dødeligheten høyere i gruppen med koagulopati 49% vs de uten 16%, og for trombocytopeni vs non-trombocytopeni, 38% vs 22%. Dette bekrefter den økte dødeligheten assosiert med koagulopati. Tid til infusjon av produktene har tidligere blitt pekt på som en viktig faktor, ikke bare ratio. I denne studien ble FFP og trombocytt administrert innen første 5min vs 28min (tidlige vs sene gruppen) uten at dette hadde innvirkning på overlevelse. Studien er retrospektiv, med de svakheter dette medfører (mangel på randomisering, og seleksjonsbias). Skademekanismene er ikke nærmere undersøkt, og det er ikke gitt at sammenlignbar ISS representerer et identisk traume. Pasienter med multiple bensker eller en torso skade kan ha samme ISS, men blødningsmengden kan være ulik [18]. Data på væskeinfusjon prehospitalt mangler, en faktor som har endret seg i mer restriktiv retning i den senere gruppen. Dette kan ha hatt innvirkning på Hb tall og andre konsentrasjonsmålinger. Det begrensede antallet pasienter svekker også den statistiske styrken, og gjør det vanskelig å konkludere klart.

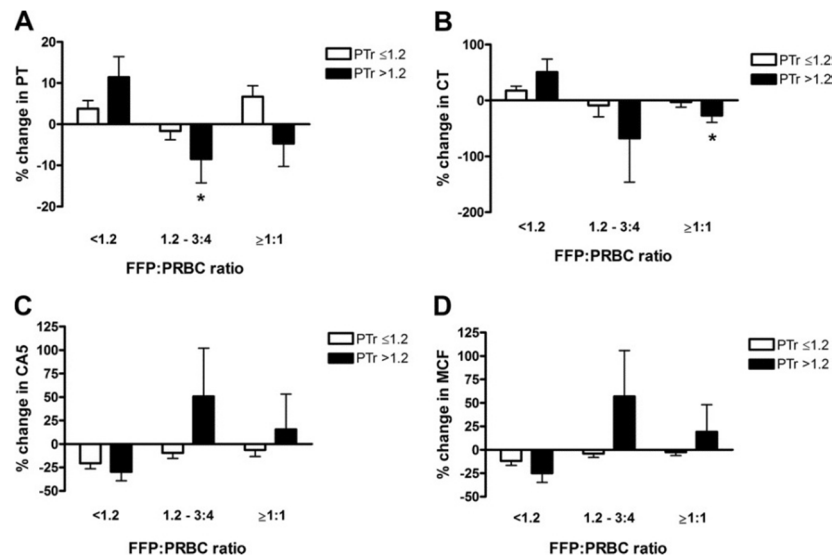
Nakstad og kolleger utførte en lignende studie på OUS av. Ullevål som er et nivå 1 traumesenter [19]. Data på traumepasienter fra de første 6 månedene i år 2002, 2004 og 2007 ble samlet. Blodproduktforbruk, laveste hb verdi på dag 1-10 siden innkomst og 30 dagers mortalitet ble registrert. DCR ble implementert i 2006, og transfusjonsprotokoller lignende de danske ble innført, med traumepakker inneholdende 5,5,2 enheter med henholdsvis erytrocytter, FFP og trombocytter. Forhåndstint FFP er ikke tilgjengelig på OUS, og estimert tid for levering av erytrocytt er 10 min og FFP er 30 min. Det finnes ingen data på tid fra ulykke til infusjon. Gjennomsnittet av erytrocytter transfundert per pasient ble redusert (ikke signifikant $p < 0.056$) fra 2007 til 2002. Ratioen FFP:erytrocytt:trombocytter økte, noe som indikerer økt bruk av FFP og trombocytt bruk, i henhold til de nye retningslinjene. På dag 10 hadde 2007 gruppen signifikant høyere hb verdi i forhold til 2002 gruppen, men på dag 2 var det omvendte et faktum. Mangel på data angående mengde krystalloider gitt gjør det imidlertid vanskelig å tolke hb-verdiene. Ingen *mortalitets endring* ble observert fra 2002 til 2007. Dødeligheten er i utgangspunktet lav, og man kan derfor bare forvente liten forbedring som

følge av endret transfusjonspraksis. Antallet kasus er også for lavt til å trekke noen sikker konklusjon, og prospektive studier trengs, som forfatterne selv påpeker.

En av de første studiene som analyserte koagelstyrke og koagulasjonstid ble gjort av Davenport et al og publisert i år [20]. Hensikten var å måle effekten av ulike ratioer FFP:erythrocytter. Studien foregikk i januar 2007 og august 2009. Traumepasienter som mottok >4 enheter ERYTHROCYTTER ble inkludert. Pasienter som ankom mottak >2 timer etter skade, mottok >2000ml iv væske, eller som

hadde brannskade >5% av kroppsoverflaten ble ekskludert. Blodprøver før og etter hver 4. enhet transfundert erythrocytter (opptil 12 enheter) ble tatt for ROTEM analyse (s.22); første prøve ble tatt innen 20 min etter ankomst til mottak. PT, Clotting time (CT), Clot amplitude ved 5 min (CA5) og maximal clot firmness (MCF) ble notert. Endringer ble kalkulert for hver av disse parameterne i % fra intervall til intervall (4 enheter blod). Baseline for sammenligningen ble lagt på første prøve. FFP: erythrocytt ratioen ble delt i 3 bolker, <1:2, 1:2-3:4 og >1:1. 61 pasienter oppfylte kriteriene, og ble inkludert i studien. Av disse mottok 12 pasienter over 10 enh blod (24%). Gruppens totalte mortalitet var 36%. Hva kom forfatterne fram til? Alle parameterne viste forverring ved transfusjon ratio <1:2. Den midtre gruppen, 1:2-3:4, viste en statistisk signifikant forskjell på alle parametre, med reduksjon i PT og CT tid og en økning i koagelstyrke. Høyere plasmaforbruk ga ingen forbedring, og man så store individuelle variasjoner. Hos noen pasienter var det en forverring med 39% økning i PT tid og MCF reduksjon på 25%. Økt plasmabruk viste seg å være effektiv bare for dem som hadde koagulopati, som ble definert som $PT_r > 1.2$. Resultatene basert på PT tid under og over 1.2 utgjorde en forskjell. Signifikant effekt var da tydeligst på PT tiden ved en ratio mellom 1:2-3:4, med en reduksjon på 7-8%. CT, CA5 og MCF viste også klar forbedring innenfor samme gruppe, men ikke signifikant forskjell. (Figur 3 viser endringene hos de med og uten koagulopati for de ulike målte parametere og ratioene. *betyr signifikant endring).

Forfatterne analyserte også hvordan FFP:erythrocytt ratioen varierte mellom intervallene. Ratioen var høyest (0.9) ved intervallet 9-12 enheter erythrocytter. Dette kan skyldes at pasienter som trenger så store mengder blod vil bevege seg raskt inn i 9-12 enhet gruppen, og først da blir FFP tilgjengelig. Biastet kan også ligge i transfusjonspraksisene som utøves på sykehuset. Har sykehuset forhåndstint plasma tilgjengelig? Hvor lang tid tar det før blodproduktene er tilgjengelige? Det kan tenkes at transfusjonsprotokollene fører til høyere ratioer i senere intervaller. Dette resultatet er også spennende fordi tidligere studier basert på FFP:erythrocytt ratio med tiden som en kovariabel fant ingen bedring i overlevelse. Transfusjonsmengden er da ikke summert opp i et endepunkt, men



redegjort for underveis i transfusjonen, den er ikke konstant. De prosentvise endringene til de ulike parameterne (PT, CT, CA5, og MCF) for hver fjerde transfunderte enhet er ikke presentert og kunne vært nyttig å ha studert. Forfatterne påpeker behovet for en dypere analyse av rollen til acidose, crystalloide infusjoner, hypotermi, trombocytbruk og kryorecipitat under de ulike ratioer. For å få dette til var antallet pasienter studert for få, og en forsettelse av studien trengs. Studien utelukket også 11 tilfeller hvor infusjonen gikk for raskt, og man hadde ikke mulighet til å ta prøver for hver 4 enhet gitt. Resultatene fra disse kunne vært interessant å se, gitt at disse var mest sannsynlig de alvorligste traumene. Men igjen kan det tenkes at for slike tilfeller har aggressiv transfusjonsterapi liten nytte uansett. Studien stoppet også opp etter 12 enheter, hvordan går det med de som fikk flere enheter? 12 enheter kan også gis på et vidt spekter av tid, på hvilken måte påvirker dette resultatet? Sist men ikke minst, 3 av parameterne vurdert (CT, CA5 og MCF) er innhentet fra tromboelastografi. Bruken av dette instrumentet i seg selv er omdiskutert, resultater fra TEG og RoTEM har vist seg å korrelere dårlig [21]. Dette punktet stiller dermed spørsmålsteget ved det sentrale i denne studien. Samtidig mangler vi gode definisjoner på koagulopati, her har man valgt å bruke PT tid.

Som nevnt i innledningen er trombocyttenes rolle i DCR kontroversiell. Trombocytall sier lite om funksjonsnivået. En fordel med trombocytter er rask administrasjon som følge av en lagringstemperatur på 22° C. Den tidligere nevnte studien av Holcomb et al [13,14] med de 4 kohortene høy/lav mengde FFP og høy/lav mengde trombocytter viste en signifikant økt overlevelse blant høy/høy (FFP/trombocytter) gruppen ved 6 timer, 24 timer og 30 dager. Disse analysene taler for å transfundere trombocytter på lik linje som FFP. Temaet er likevel ikke uten problemer. I samme artikkel argumenteres det for at trombocytter inneholder ulik mengde plasma og at dette kan påvirke resultatene.

Gunter et al [13] delte gruppene i ratio >1:5 eller <1:5 for trombocytter:erytrocytter. De fant også en reduksjon i mortalitet ved 30 dager. I denne diskusjon er det også nyttig å vite at trombocytallet er sjeldent lavt tidlig i hemorragisk sjokk [13], men funksjonen av trombocyttenes er påvirket av hypotermi, acidose og koagulopati. I tillegg har senere forskning skiftet fokuset på nedsatt trombinaktivitet og økt fibrinolyse. Transfusjon av trombocytter, kan dermed tenkes å være av liten nytte.

Rekombinantfaktor7a og nyere produkter

Rekombinant faktor7a kom inn på markedet på 1980- tallet og ble opprinnelig brukt for pasienter med hemofili. Faktor7 aktiverer faktor10 ved hjelp av Tissue Factor (TF) som er tilstede i karveggen. Faktor10 konverterer protrombin til trombin som igjen omgjør fibrinogen til fibrin. Ny kunnskap på feltet har også pekt på faktor7a's evne til å aktiveres fra trombocyttenes overflate uavhengig av TF [7]. Dette gjøres til vanlig av faktor 8-9 komplekset. I USA og andre steder er bruken av dette produktet godkjent ved hemofili, men det brukes i varierende grad under kirurgi.

I 2004 la Dutton et al fram resultater som viste økte mortalitet i gruppen som fikk rFaktor7a [13]. Tolkning av resultatene ble vanskelig pga det faktum at rfaktor7a ofte ble brukt som siste utvei, dermed var det kanskje lite som kunne gjøres for disse pasientene uansett. I 2005 kom et prospektivt

RCT studie av Boffard et al [7]. Ingen endring i mortalitet ble funnet under denne studien, men det man derimot oppdaget var at transfusjonsmengden ble mindre i gruppen med stump traume vs skarp traume hvor rfaktor7a ble administrert. Antall massiv transfunderte ble redusert fra 20 av 61 i rfaktor7a gruppen vs 8 av 56 i placebogruppen. Den økte mortaliteten som ble nevnt tidligere ble avkrefte, rfaktor7a var trygt å bruke i de testede doser. Hauser og medarbeidere [7] fant også en reduksjon i blodproduktforbruk for både stump og penetrerende traumer, men ingen endring i mortalitet.

Den mest omfattende kliniske erfaringen kommer fra det amerikanske forsvaret. Wade og kolleger fant ingen forskjeller på verken mortalitet eller komplikasjoner ved bruken av rfaktor7a [7]. Et fysiologisk perspektiv ble gitt av Meng et al [7,13]. Effekten av faktoren under acidose og hypotermi ble undersøkt. Aktiviteten av rfaktor7a ble redusert med hele 90% når pH ble redusert til 7 fra 7.4, i kombinasjon med TF var tallet 60%. En temperaturreduksjon fra 37° C til 33° C ga ingen signifikant endring på effekten på trombocytter og fosfolipider, men med TF var det derimot en reduksjon på 20%. TF er en viktig del av det ytre koagulasjonssystem. Dette laboratorieforsøket er relevant siden vi vet at traume og blødninger ofte gir acidose og hypotermi.

Faren for å akselere koagulopati er også tilstede. Økt trombin har sin negativ-feedback via trombomodulin, Protein C og S. Trombomodulin, som er et membranprotein, danner kompleks med trombin og aktiverer Protein C (APC). APC vil sammen med Protein S proteolysere og dermed inaktivere faktor 5 og 8. Ved å tilføre koagulasjonsfaktoren kan vi dermed risikere det omvendte resultat av det vi ønsker, nemlig en antikoagulant effekt. Dette viser igjen kompleksiteten rundt traume og blødninger, og et av problemene klinikere står ovenfor når man skal vurdere hvem som kan ha nytte av denne terapiformen. Vi trenger en nærmere forståelse av skademekanismer og patofysiologi, med fokus på tilfellene med stump vs. penetrerende traume. For å konkludere med Hardy og kolleger [22], anbefales ikke rfaktor7a bare til å stoppe blødning hos pasienter med hemofili og inhiberende antistoff. Ved refraktære livstruende blødningstilfeller kan stoffet vurderes.

Produkter som Protrombin Complex Concentrate (PCC) og tranexamsyre har gjort sitt inntog i klinikken. PCC inneholder faktor 2,7,9,10 og Protein C og S. I grisemodeller har stoffet vist seg å ha en effekt ved initiering av koagulasjon og koagelstyrke, men gode data mangler på mennesker. Tranexamsyre er et syntetisk preparat som hemmer fibrinolysen og som kan tenkes å motvirke den økte fibrinolysen som oppstår under koagulopati. I en stor RCT studie (CRASH-2) med over 20000 traumepasienter ble det gitt 1g tranexamsyre (støtdose og 1gram over neste 8 timer) eller placebo [7]. Forsøket var dobbeltblindet. 4 ukers mortalitet, og komplikasjoner ble registrert. En signifikant reduksjon i mortalitet på intervensjons gruppen, 14.5% vs 16%, ble funnet. Død som følge av blødning ble redusert signifikant, 4.9% vs 5.7%. Ingen økt komplikasjonsfare ble assosiert med tranexamsyre. Ingen laboratoriedata ble brukt for å initiere behandling, som ble basert på kliniske kriterier. Resultatet er spennende, men forfatterne selv konkluderer med at flere studier trengs før man kan inkludere tranexamsyre i behandlingsprotokollene.

Krystalloider eller Kolloider?

Debatten om hva som er optimal resusciteringsstrategi er ikke bare preget av FFP og erytrocytter, men også om hvorvidt krystalloider eller kolloider er svaret for å redde liv. Tanken bak væskeinfusjon er å gjenopprette volum intravaskulært og dermed holde BT oppe for å få tilstrekkelig perfusjon til vevene. Blant krystalloidene finnes både isotone vesker (NS, Ringers laktat) og hypertone væsker (HTS) tilgjengelig for bruk. Ved sjokk forflyttes væske intracellulært (cellødem), samtidig blir kapillærene mer permeable og væske siver ut i interstiet. Når vi så gjenoppretter perfusjonen med væsker, oppstår det en storm av cytokiner og oksygen-radikaler som går over i den generelle sirkulasjonen, og kan være skadelig. Som et resultat av dette risikerer vi blant annet ARDS (Acute respiratory distress syndrome), SIRS (systemic inflammatory response syndrome) og MOF (Multiple organ failure). Kontroversene rundt temaet har skapt "elektrolyttskolen" og "kolloidskolen" [1]. Tanken ved å gi en isoton væske er at man oppnår korreksjon av både det intravaskulære rom og interstitielle volum. Samtidig må vi huske på at det trengs mer væske pga fordelingen til det ekstravaskulære rom. Studiegrupper har funnet at isotone væsker kan intiere immunaktivering og forverre acidose og koagulopati ved traumer [7]. Kolloidets antatte fordel er at det raskere vil gjenopprette hjerteminuttvolumet og bedre perfusjonen, samtidig med at effekten varer lengre. Økt karpermeabilitet gjør at både isotone, hypertone og kolloide væsker lekker ut og forårsaker ødemer [7]. Væskene forbedrer oksygenering ved økt perfusjon, men status på transportkapasiteten til blodet og koagulopati er uendret. Hemodilusjon som følge av aggressiv resusciteringsstrategier er også en bidragsfaktor i koagulopati.

Lærdommen fra Vietnamkrigen resulterte i Ringers laktat som en standard infusjonsvæske ved traumer i årene etter krigen. Ved tegn på sjokk blir 2L Ringer raskt infusert [23]. Mye forskning har vært gjort på militært nivå av det amerikanske militærets forskningsavdeling og på dyreforsøk. Bruken av HTS fikk mye oppmerksomhet. Tanken bak er det samme som ved kolloider, ved å øke serum osmolalitet trekker man væske fra intracellulære rom til det ekstracellulære, så til slutt intravaskulært. HTS i kombinasjon med kolloidet dextran (HSD) ble først utprøvd på dyr på 80 tallet og deretter i større studier på mennesker. En kort sammenfatning følger:

- ❖ I duellen kolloid vs krystalloider, ga noen dyrestudier fordel i form av kolloider ved at de reduserte lungeskader, abdominale skader, økt oksygenering og raskere opprettelse av perfusjon. De fleste rapporter maktet ikke å vise en forbedring i mortalitet [23]. Noen studier pekte til og med i retning av økt mortalitet.
- ❖ Tidlige studier på dyr viste en fordel for HSD som et prehospitalt resusciterings- væske. Men større studier utført senere prehospitalt motbeviste dette, og viste også til en økt mortalitet i tidligere faser [23].
- ❖ Rizoli og Bulger et al fant at HTS hadde fordelaktige egenskaper i forhold til den immunlogiske reaksjonen som følge av sjokk. Nedgradering av neutrofil aktivering, redusert mengde proinflammatoriske faktorer og økt mengde antiinflammatoriske faktorer tente interessen for HTS [7].
- ❖ Fordelene ved HTS på TBI (traumatic brain injury) pasienter ble undersøkt av en rekke grupper. Man oppnådde god kontroll av væskebalanse og intrakranielt trykk. Færre komplikasjoner i form av ARDS, pneumoni, sepsis og arrytmier ble observert [7].

- ❖ Mattox et al var blant de første som utførte en større multisenter studie i USA med HTS-dextran. De fant en lavere insidens av ARDS, men ingen forbedring i mortalitet. Metaanalyser utført senere pekte i retning av favør for HTS-dextran i motsetning til isotone væsker [7]. Som vi ser, foreligger det stor uenighet om effekten av produktet.
- ❖ Faren ved bruk av HTS-dextran var også et tema, og Dubbic et al fremhevet dette i sine studier [7]. En fare for ukontrollert blødning som følge av at "proppen" blir løsnet igjen ved resuscitering foreligger, dette gjelder alle væsker. Den økte mengden klorid i HTS kan gi opphav til hyperkloremisk acidose og forverre en allerede acidotisk pasient. Og sist men ikke minst er cellulær dehydrering et poeng, som resultat av at vi trekker væske raskt ut fra det intracellulære rom.
- ❖ Den isotone væsken Ringers Laktat var også gjenstand for debatt, hvor det viste seg at D-isomeren av laktat hadde en toksisk effekt. Man anbefalte derfor å fjerne denne formen for laktat [23].

Masse forskning har blitt gjort på dette feltet, men faktum er at få RCT studier har vist god effekt av å bruke HTS eller kolloider mot tradisjonell terapiformen med krystalloider. I begge oversiktsartiklene referert her er konklusjonene nokså like. Istedenfor massiv resuscitering med store volumer krystalloider, anbefales bruken av begrenset mengde væske for å opprettholde et systolisk blodtrykk (SBP) på 80-90mm Hg. Av væsketyper anbefales Ringers laktat, inneholdende L-isomeren. Bruken av HSD er ikke anbefalt, utenom ved bruk til klinisk forskning [23]. Avsluttende vil kommentaren til Han og Martin være til ettertanke [9]. Er forskjellene i praksis som man finner rundt om i verden idag basert på aktuell kunnskap eller er det gamle tradisjoner som sitter igjen? Kolloidenes fordel ved visse tilstander er godt beskrevet, men deres vidstrakte bruk i traume står kanskje for fall? Retningslinjer må bli oppdatert og fulgt, istedenfor kulturelle normer.

Retningslinjer i dagens litteratur

Scandinavian Guidelines – "The Massively Bleeding Patient"

De skandinaviske retningslinjene bruker "hypotensive resuscitation" i sitt program, og kommenterer samtidig at konseptet har lite holdbare data som viser klar bedring av overlevelse [24]. Målet er å opprettholde en SBP < 90mmHg og begrense infusjonsmengden. De poengterer også at dagens metaanalyser ikke støtter bruken av kolloid fremfor krystalloider. Prehospitalt ved manglende perifer puls eller andre tegn på hemorrhagisk sjokk skal bolusinfusjon av krystalloider brukes. Minimumdose på 500ml isoton krystalloid anbefales, ved mistanke om hjerneskade skal SBP holdes >110 mm Hg. Ved sjokk skal kolloider, eller HTS (som infusjon i 4ml/kg over 10-20 minutter) vurderes.

I mottak (ER) foreslås Ringers laktat 1000ml + 1000ml intialt, og bruke HES (hydroxyetylstarch) 6% i NaCl, 500ml ved behov for kolloid. Når kroppen er i hypovolemisk sjokk (hypotensiv, puls >100 og GCS <8), er forventet tapsvolum av blod >30%. Ved sjokk, traumatic brain injury (TBI) eller behov for rask gjenopprettelse av blodvolum anbefales bruken av 250ml HTS med kolloid (4ml/kg iv). Hvis det er behov for større mengder vil transfusjon med O Rh(D) negative erythrocytter bli aktuelt, etterfulgt av vanlig forlikte erythrocytter, FFP og trombocytter.

Transfusjonsprotokollens retningslinjer:

- Hos hemodynamisk ustabile pasienter skal erytrocytter gis for å holde hemoglobin mellom 8 g/dl og 10 g/dl med en hematokrit >30%. Blodprodukt: SAGMAN erytrocyttkonsentrat.
- FFP skal gis etter fibrinogen og koagulasjonsparametre, og som forfatterne påpeker sannsynligvis også TEG. Når pasienten blør ukontrollert, er målet 1:1 ratio på FFP:SAGMAN. Kritisk verdi for fibrinogen er angitt til 1g/l, retningslinjene dekker dette behovet. Men 4 enh FFP, fibrinogen konsentrat eller cryoprecipitat kan også brukes ved behov. INR >1.5 og/eller APTT >45 sek, bør gi indikasjon for å tilføre 2-4 bolusenheter FFP. Anbefaling av TEG er hentet fra American Society of Anesthesiologists (ASA).
- 2 enheter trombocytter skal gis ved tap av mer enn et blodvolum. Hvis blødningen fortsetter, skal 2 enheter gis for hver 5 enheter SAGMAN. Anbefalt trombocyttnivå > 100x10⁹. TEG analyse med Maks Amplitude (MA)<50 mm i en pågående blødning anbefales behandlet med trombocytter.
- Korrigere evt hypotermi og acidose som måtte oppstå, koagulasjonssystemets effekt avhenger av dette.
- Massiv Transfusjonsprotokoll eller ETP (Emergency Transfusion Package) er ferdiglagde doser fra blodbanken, forfatterens anbefaling inneholder 5 enheter erytrocytter, 5 enheter FFP og 2 enheter trombocytter. Dette er for å effektivisere traumebehandlingen, holde oversikt og balansere mengden.
- Tranexamsyre er nevnt til bruk ved blødning pågående over 24 timer forårsaket av hyperfibrinolyse.

NATO Handbook on Emergency War Surgery

Natohåndboken operer med sjokk i settingen av koagulopati, acidose og hypotermi [25]. Retningslinjenes formål er å korrigere disse elementene. Væskeresuscitering foreslås med isoton væske (0.9% NaCl) eller Ringers laktat, men bare hvor det foreligger indikasjon på hypovolumi. Restriktiv bruk av væske anbefales i prehospitalt miljø. 1000ml vil utvide intravaskulære volum med 250 ml. Blodtrykk bør ikke overstige \approx 80 mmHg. Konseptet til hypotensiv resuscitering er malen. Acidose skal korrigeres (unngå pH<7.1), og temperatur holdes >35° C.

For gruppen pasienter som responderer dårlig med væskeresuscitering, er transfusjon aktuelt. Helblod kan brukes hvis ressursene og omstendighetene er tilrettelagt dette. Matchende donorer må finnes og være klar for transfusjon i påvente av eventuelle krigsskader. Erytrocytter, FFP og trombocytter er standardelementene i transfusjonsprosessen. Rekombinant Faktor 7a er nevnt i retningslinjene som et kontroversielt produkt, og ikke anbefalt i standard protokollene. Transfusjonen har to mål, sikre hemostase og adekvat oksygenering. *Hemostase har førsteprioritet, og skal korrigeres først.* Administrasjon av FFP eller koagulasjonsfaktorer skal intieres tidligst mulig, det samme gjelder trombocytter. Det er ingen anbefalt ratio på erytrocytt:FFP:trombocyttnivå i håndboken. Hos den blødende og hemodynamisk ustabile pasient er målet å opprettholde en Hb på 9 g/dl. Forfatterne påpeker også mangelen på gode kliniske tester for koagulasjonssystemets funksjon, og det faktum at

koagulopati er dårlig definert. TEG og dens evne til å gi oss slik informasjon er nevnt, men som de konkluderer er den kliniske nytteverdien av TEG fortsatt ikke godt nok etablert.

UptoDate

UptoDate er en amerikansk nettbasert ressurs. Et panel av eksperter setter sammen retningslinjer og oppsummerer aktuell kunnskap basert på de siste studiene på fagfeltet. Dette er et verktøy som er mye brukt av spesialisthelsetjenesten.

Sjokkbehandlingens retningslinjer sikter seg mot å 1. gjenopprette intravaskulært volum 2. opprettholde adekvat oksygenering 3. begrense pågående blødning. Ved penetrerende traume skal SBP holdes rundt 90 mmHg, ved stump traume og TBI anbefales et trykk >105 mmHg [26,27].

Det hersker tvil om den optimale væske, og hvilken mengde som bør tilføres. Forfatterne anbefaler en initial mengde på 2L isoton væske (NS, normal saline) med rask infusjon via stor kanyle. Debatten mellom NS og Ringers laktat er uten klart svar, ved bruk av mer enn 3L NS anbefales det å fortsette med Ringers laktat. HTS og kolloider har begge feilet i å vise en klar forbedring av mortalitet under traumeresuscitering, og er ikke inkludert i retningslinjene.

Hvis hemodynamikken ikke forbedres etter 2-3L med NS infusjon, skal transfusjon med erytrocytter vurderes. Mest optimale behandling er ukjent, og forfatterne understreker faren ved fortykning av koagulasjonsfaktorer som følge av resuscitering. Etter tilførsel av 4 enheter erytrocytter, skal det gis 4 enheter FFP. Det samme gjelder for trombocytter, men grensen her er 6 enheter erytrocytter. Dette kan tolkes som en 1:1:1 ratio protokoll.

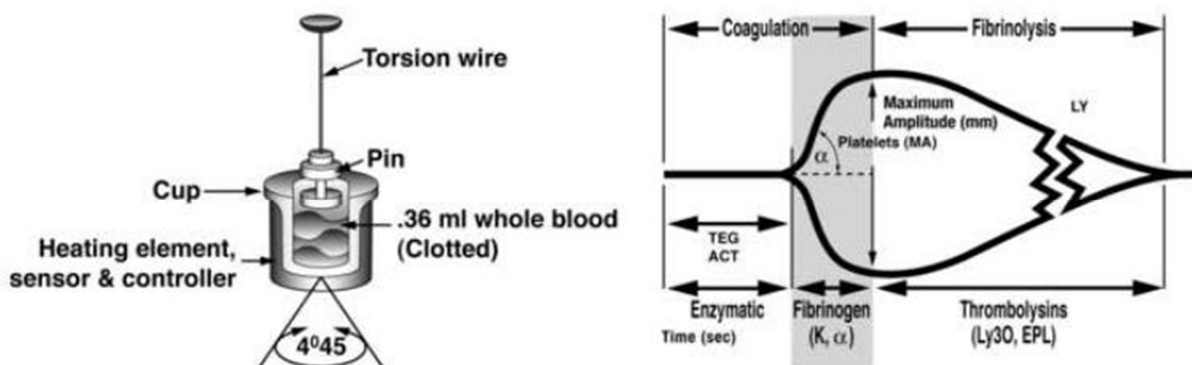
Rfaktor7a er nevnt, men ikke direkte anbefalt i retningslinjene. Forfatterne anbefaler bruk av Tranexamsyre basert på CRASH-2 studien.

Laboratorietestenes verdi er begrenset, men følgende 3 parametre er nødvendige å kjenne: 1. blodtype og crossmatching 2. Hb og hematokrit 3. Serum bikarbonat og laktat. TEG er ikke nevnt i artikkelen. PT, APTT og trombocytall kan også styre bruken av FFP og trombocytter, men dette er mer aktuelt i settingen av massiv transfusjon uten store traumer. 2 enheter erytrocytter ved fall av Hb <8 g/dl (<10 g/dl for hjertesyke). 6 enheter trombocytter ved trombocytverdier <50x10⁹. 2 enheter FFP hvis INR > 2.

Klinisk monitorering og Tromboelastografi (TEG)

Koagulopati er ikke alltid like enkelt som framstilt i enkelte tilfeller, en klar definisjon mangler. Hvordan skal vi da tilnærme oss for å oppdage dette fenomenet? Hvilke prøver er akutte? PTT, APTT (activated prothrombin time) og trombocyt-tall er kjente parametre brukt i kliniske situasjoner med blødning. Er disse testene gode nok for å gi oss informasjonen vi trenger om blodets koagulasjonsevne? Sannsynligvis ikke, de tar for seg ulike deler av systemet uten å gi oss et fullstendig bilde. PTT, gitt i INR tester det eksterne system, mens APTT gir et bilde av det indre system. Platetall gir oss kvantitativ informasjon, men deres rolle avhenger av platenes funksjonsnivå. Det er et par viktige prosesser i koagulopati vi trenger å forholde oss til; i hvilken grad foreligger fibrinolyse? Og hvilken styrke har koagelene som dannes? For å besvare disse spørsmålene har man i senere tid begynt å bruke tromboelastografi. Kan vi bekjempe koagulopati med dette instrumentet? Og hvor sikre er dataene vi får?

Prinsippet bak TEG er komplisert. Kort fortalt blir en liten blodprøve plassert i en oscillerende kopp. I denne ligger et lite stempel som overfører informasjon i form av lesbare kurver etterhvert som fibrinet dannes [5,6]. Hvilke komponenter kan vi lese av kurven?



Figur 4, forenklet modell av TEG-apparatet, og en graf som fremstiller de ulike parameterne. Nedre del av kurven er et speilbilde av øvre del og gir ingen separat informasjon. En forlenget TEG-ACT (ACT=activated coagulation time) tolkes som en tidlig indikator på koagulopati, og indikerer at initieringen av enzymaktivitet er lav. Tiltak: Tilførsel av FFP. K-tid og alfa-vinkel avhenger av fibrinproduksjon fra fibrogen mediert av trombin. Normalverdi K-tid (1-3 min) og alfa-vinkel (53° - 63°). Tiltak: Gi FFP. Maks amplitude (MA) $<54\text{mm}$ kan tilsa mangel på funksjonelle trombocytter. Tiltak: Gi trombocytter. Avsluttende er EPL indeksen (estimated percent lysis), som er kurvens siste del etter MA, og en indikator for fibrinolysegrad. $EPL = (MA - A_{30}) / MA$ (A_{30} er et gitt punkt på kurven innenfor 30min). Tiltak: gi fibrinolysehemmer [28,8]. En annen variant av TEG er RoTEM, hvor lesepinnen eller stempelet roterer istedenfor koppen. Utifra dette instrumentet kan vi lese av; Clotting time (CT) som gir informasjon om trombin produksjon, Maximum clot firmness (MCF) avhenger av fibrin polymerisering og i hvilken grad trombocytter og faktor 13 stabiliserer koagellet, Maximux Lysis (ML) forteller oss om graden av fibrinolyse.

TEG ble utprøvd for første gang i 1948. Senere fant Carroll og kolleger en korrelasjon mellom unormal TEG verdi og mortalitet når de sammenlignet transfusjoner ved traumer [7]. I USA har

Denvergruppen inkorporert bruken av rapidTEG i sine protokoller. rTeg er en variant hvor Tissue factor blir tilsatt prøven for å akselerere prosessen. Dette er også en fordelene ved å ha et instrument som gir oss "real-time" informasjon, man kan angripe de underliggende problemer direkte. Rigshospitalet i København har valgt å bruke TEG aktivt i sine regimer. De skandinaviske retningslinjene anbefaler bruken av TEG for å assistere i vurderingen av koagulopati. Oslo Universitets Sykehus (OUS) avd Ullevål har ikke standardisert dette i sine mottak. Rossaint og forfattere, som står bak *Management of bleeding following major trauma: An updated European Guideline*, deler den samme skepsisen [29]. De retter sin oppmerksomhet mot INR, APTT, fibrinogen konsentrasjon og platetall. TEGs rolle som assisterende instrument er nevnt, men deres inntrykk av dagens studier er at resultatene er blandede. Dette bekreftes også av studier fra OUS, hvor en av studiene sammenlignet kurvene fra samme blodprøve med TEG og RoTEM [21]. TEG verdiene viste seg å korrelere dårlig med INR, aPTT, fibrinogen konsentrasjon og trombocytall. RoTEM analysen korrelerte best av de to sammenlignet med standard parameterne nevnt ovenfor. Tall fra traumesentrene i form av mortalitet viser ingen tegn til at OUS er et dårligere mottak enn Rigshospitalet i København, på tross av at hverken TEG eller RoTEM er standardisert her. Selvom dette er en forenklet måte å konkludere på, får dette oss til å undre om TEG er løsningen på problemene vi står ovenfor.

Transfusjonsreaksjoner

Et argument som har vært brukt mot tilhengerne av DCR og aggressiv bruk av FFP og trombocytter, er farene som følger med en transfusjon. Med dagens teknologi har risikoen for slike reaksjoner blitt mindre, og transfusjon kan foregå i sikrere omgivelser. Holcombs studiegruppe fant ingen økt forekomst av død pga MOF (multiple organ failure) i de sammenlignede gruppene [14]. Han argumenterer statistisk over sannsynligheten for TRALI og MOF. TRALI forekommer "bare" i 1-5 tilfeller av 10000 transfusjoner, og er dødelig ved 6-9% av tilfellene. Det forventes at 3% av traumepopulasjonen trenger massiv transfusjon. Setter vi disse tallene sammen ser vi at for hver person som står i fare for å bli skadet, er det mange flere som har hatt nytte av behandlingen. Number Needed to Harm (NNH) blir høy. Her er en liten presentasjon av de farligste reaksjonene som forekommer:

Hemolytisk transfusjonsreaksjon skyldes som oftest at mottageren har antistoffer (ABO-uforlikelighet) mot givers erytrocytter. I sjeldne tilfeller kan det omvendte være tilfellet. Avhengig av om antistoffene er kraftig komplementaktiverende vil en akutt intravasal hemolyse oppstå, ellers ser vi en ekstravasal hemolyse som er mindre farlig. Ved ABO uforlikeligheter opptrer symptomer få minutter etter transfusjon, ved Rh uforlikelighet kan det ta mindre enn 0.5-1 time før reaksjonen kommer [5]. De vanligste sekundære komplisjoner er hemoglobinemi, bilirubinemi og hemoglobinuri. Hemolytisk transfusjonsreaksjon ses praktisk talt nesten bare ved menneskelige feil.

TRALI (Transfusion related acute lung injury) skyldes at leukocytantistoffer fra giverplasma følger med, og reagerer mot pasientens vevstypantigener. Det er snakk om antistoffer mot HLA klasse 1 og 2 eller granulocytantistoffer. Resultatet er aktiverte leukocytter som aggregerer i lungekapillærene

og skader disse. Dette fører til at væske siver ut, og vi får lungesvikt. TRALI er etter ABO uforlikelige transfusjoner viktigste dødsårsak til død etter transfusjoner. Reaksjonen kan utløses av FFP, *men er aldri beskrevet etter transfusjon med Octaplas* [4]. Det er en flytende overgang mellom TRALI og ARDS.

Postransfusjonspurpura er en sjelden, men alvorlig reaksjon som skyldes at pasienter tidligere er immunisert mot trombocyttagener, under svangerskap eller tidligere transfusjon. Pasienten risikierer alvorlig trombocytopeni som følge av at det er dannet antistoffer mot trombocytene [4].

Transfusjonsassosiert "graft versus host disease" er en sjelden, men svært alvorlig reaksjon som skyldes at givers produkter inneholder levedyktige T-lymfocytter som går til angrep på mottaker [4]. Hos pasienter med intakt immunforsvar og pga leucocytfiltrering sees dette meget sjeldent.

Sepsis er en sjelden komplikasjon som skyldes bakteriell kontaminasjon av blodkomponenten. Trombocyttkonsentrater har høyere risiko pga oppbevaring i romtemperatur. Risikoen øker etter 4-6 dagers oppbevaring, og det er grunnen til at det tas prøver til dyrkning av trombocyttpreparatet [4].

Spesielle utfordringer hos massivt transfunderte: **1.**TACO (transfusion associated circulatory overload). Når kroppen ikke klarer å kompensere for resusciteringen, risikerer vi venstresidig hjertesvikt og lungeødem. Gjelder særlig eldre og de minste. **2.** Kaliumforstyrrelser som følge av at lagrede erytrocytter lekker. Volumet i SAGMAN er for lite til å være farlig, gjelder mest for de minste. Samtidig vil erytrocyttene trekke kalium inn igjen etter transfusjon. **3.** Hypokalsemi og citratintoksikasjon ses som følge av at citrat er brukt for antikoagulering under tapping av blod for å binde kalsium. Risikoen er størst ved infusjon av Octaplas.

Konklusjon

Etter å ha gjennomgått dette fagfeltet, og sett på alle de ulike problemstillingene det inneholder, er spørsmålet om vi står igjen med en klar konklusjon. Det virker som flere spørsmål enn svar er resultatet. Alt fra patofysiologi til behandling og klinisk monitorering er gjenstand for tvil. Forskningen har gitt oss flere holdepunkter den siste tiden, og etterhvert som flere studier publiseres vil vi komme nærmere et svar. Behovet for Randomised Controlled Trials (RCT) er ytret av mange forfattere på området. Traumemottakenes kompleksitet og traumenes variable natur gjør det vanskelig å legge de riktige rammene for gode studier. Når selv bruken av infusjonsvæsker er gjenstand for debatt, blir det vanskelig å måle effekt. Et tema som ikke er nevnt i denne oppgaven, og som står sentralt i DCR er Damage Control Surgery. Hvilke valg kirurgen tar til enhver tid er styrt av deres protokoller, men kan også variere sterkt fra person til person. Det er ingen tvil om at disse valgene er med på å påvirke våre resultater. En standardisering av alle aspekter rundt traume er nødvendig for at vi skal unngå feilslutninger. Enkle og gode protokoller som lar seg bruke praktisk, med nøyaktig dokumentering av viktige verdier virker som den beste løsningen for å få signifikante svar. Evidence-based medicine er en av grunnpillarene i medisinen, og en kan undre seg over om den begrensede ressursen, som blodprodukter er, utnyttes på riktig måte.

Resyme av dagens retningslinjer; 1:1 ratio på FFP:erytrocytter er å foretrekke ved massive ukontrollerte blødninger. TEG skal brukes til å assistere standard laboratorie parameterne (APTT, PT, trombocytall og fibrinogen konsentrasjon). NS er førstevalget som resusciteringsvæske, HTS eller kolloid skal vurderes ved manglende blodtrykks kontroll.

LITTERATURLISTE:

- [1] Ræder M.G: **Grunnbok i kirurgisk patofysiologi og intensivmedisin**. ISBN 9788292354070. 2008, 161-166.
- [2] Stokke O, Hagve TA: **Klinisk biokjemi og fysiologi**. ISBN 9788205351769, Gyldendal Norsk Forlag, 2006, 105-115.
- [3] Kumar P, Clark M (eds): **Clinical Medicine**. ISBN 9780702027635, Elsevier Saunders, sixth edition. 2005, 466-469.
- [4] Heier HE et al: **Håndbok i transfusjonsmedisin**. 2 reviderte utgave.
- [5] Solheim BG, Thorsby E: **Klinisk blodtransfusjon, Hemoterapi. En kort praktisk veiledning**. 2007, 13.utgave.
- [6] Nascimento B et al: **Clinical review: Fresh frozen plasma in massive bleedings – more questions than answers**. Critical Care 2010, 14:202.
- [7] Dries DJ: **The contemporary role of blood products and components used in trauma resuscitation**. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2010, 18:63.
- [8] Allen SR, Kashuk JL: **Unanswered questions in the use of blood component therapy in trauma**. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2011, 19:5.
- [9] Han J, Martin GS: **Rational or rationalized choices of fluid resuscitation?** Critical Care 2010, 14:1006.
- [10] Brohi K et al: **Acute traumatic coagulopathy**. The Journal of TRAUMA, Injury, Infection and Critical Care 2003; 54: nr.6, 1127-1130.
- [11] Brohi K et al: **Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion. Modulated through the protein C pathway?** Annals of Surgery 2007; 245: 812-818.
- [12] Kashuk JL et al: **Primary fibrinolysis is integral in the pathogenesis of the acute coagulopathy of trauma**. Annals of Surgery 2010; 252; 434-444.
- [13] Dushesne JC et al: **Damage Control Resuscitation: The New Face of Damage Control**. The Journal of TRAUMA, Injury, Infection and Critical Care 2010, 69:4.
- [14] Holcomb et al: **Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients**. Annals of Surgery 2008; 248: 447-458.
- [15] Snyder CW et al: **The Relationship of blood product ratio in mortality: survival benefit or survival bias?** The Journal of TRAUMA, Injury, Infection and Critical Care 2009; 66: 358-364.

- [16] Scalea TM et al: **Early Aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients.** Annals of Surgery 2008; 248: 578-584.
- [17] Dirks et al: **Blood product ratio in acute traumatic coagulopathy – effect on mortality in a Scandinavian level 1 trauma centre.** Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2010, 18:65.
- [18] Scalea TS: **Hemostatic resuscitation for acute traumatic coagulopathy.** Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2011, 19:2.
- [19] Nakstad AR et al: **Trends in transfusion of trauma victims – evaluation of changes in clinical practice.** 2011.
- [20] Davenport R et al: **Hemostatic effect of Fresh Frozen Plasma May be Maximal at Red Cell Ratios of 1:2.** The Journal of TRAUMA, Injury, Infection and Critical Care 2011; 70: 90-96.
- [21] Heier HE et al: **Comparing TEG and ROTEM as point-of-care devices in trauma patients.** International Society of blood transfusion Vox Sanguinis 2010, 99, 437. (Abstract).
- [22] Hardy JF et al: **Effiacy and safety of recombinant activated factor 7 to control bleeding in nonhemophilic patients: A review of 17 randomized controlled trials.** Ann of Thorac Surg 2008; 86: 1038-48.
- [23] Santry HP, Alam HB: **Fluid resuscitation: past, present and the future.** Shock 2010; vol.33, no.3: 229-241.
- [24] Gaarder et al: **Scandinavian guidelines – “The massively bleeding patient”.** Scandinavian Journal of surgery 2008, 97: 15-36.
- [25] NATO Blood group: **NATO Handbook on Emergency War Surgery.** Chapter 7: Shock, coagulopathy and fluid resuscitation.
- [26] Colwell CC: **Management of shock in adult trauma.** UpToDate, last updated Sep. 2010.
- [27] Kleinman S: **Massive blood transfusion.** UpToDate, last updated Oct. 2010.
- [28] Narani K.K: **Thromboelastography in the perioperative period.** Indian Journal of Anaesthesiology 2005, 49 (2): 89-95.
- [29] Rossaint et al: **Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline.** Critical Care 2010, 14:R52.