

**TRANEKSAMSYRE I INITIALBEHANDLING AV
TRAUMEPASIENTER MED MISTENKT BLØDNING**

*EN RETROSPEKTIV GJENNOMGANG AV PASIENTSELEKSJON,
KOMPLIKASJONER OG OVERLEVELSE*

Benjamin Guddal & Charles Edward Fatland



[Artikkel]

UNIVERSITETET I OSLO

[30.01.2019]

Abstract

Background

Early administration of tranexamic acid (TXA) has been shown to reduce mortality in trauma patients with suspected bleeding. In the context of modern haemostatic resuscitation there is however concern that TXA may lead to thromboembolic (TE) complications. The aim of this study was to evaluate if the appropriate patients were selected for TXA treatment by pre- and in-hospital physicians. We also aimed to discern whether TXA administration was associated with TE complications and survival.

Methods

Data were collected from trauma patients admitted directly at Oslo University Hospital Ullevål during a 2-year period. Inclusion criteria were trauma patients ≥ 18 years old, and who received TXA or more than two units of packed red blood cells (PRBCs) within the first 12 hours. Patient charts were reviewed with respect to demographics, number and types of blood products given and TXA administration. Data on TE episodes was prospectively recorded. We calculated the frequencies of appropriately administered TXA based on the definition that TXA was indicated in patients who received at least four units of PRBCs. Logistic regression analyses were performed to identify factors associated with incidence of TE complications and survival to discharge.

Results

A total of 136 patients were included in the analyses. Median age was 51 years (IQR 31). 108 cases (80%) were blunt injuries and median ISS was 22 (IQR 20). TE complications were observed in 15 (11%) patients and 112 patients (82%) survived until discharge. A total of 107 patients received TXA. According to our definition, TXA was indicated in 48 patients. 36 of these (75%) did not receive TXA pre-hospitally whereas 11 (19%) did not receive TXA during in-hospital treatment. Moreover, TXA was administered unnecessarily in 34 of 46 patients (74%) pre-hospitally and 28 of 74 (38%) in hospital. In a logistic regression model adjusting for injury severity, age, and transfusion requirements, TXA was not found to be an

independent predictor of TE complications. Administration of TXA was however associated with a survival benefit with an odds ratio of 3,78 (95% CI: 1.27-11.50, p=0,02).

Discussion

The current study indicates that a relatively large proportion of patients with significant bleeding do not receive TXA appropriately. On the other hand, an even larger proportion of patients are given TXA although not indicated according to our definition. In this limited patient cohort TXA administration was associated with a significant increase in survival without detectable increased risk of TE complications.

Innholdsfortegnelse

- 1. Traume epidemiologi**
- 2. Traume induisert koagulopati (TIC)**
- 3. Traneksamsyre (TXA)**
- 4. Foreliggende forskning**
- 5. Pasientseleksjon**
- 6. Kommentarer til metoden**
- 7. Resultater og diskusjon**
- 8. Referanser**

1. Traume epidemiologi

Traume defineres som en skade på levende vev som skyldes påvirkning utenfra¹, og begrepet blir således en fellesbetegnelse for bilulykker, drukning, forgiftning, fall, brannskader og voldshandlinger. Traumer står for 9% av alle dødsfall globalt,² og blant de under 35 år er det den ledende årsaken til mortalitet og morbiditet.³ Blødning forårsaker 30-40% av alle traumerelaterte dødsfall, og en stor andel av disse forekommer prehospitalt. Hos pasientene som blir behandlet skyldes tidlig død manglende hemostase, forstyrrelser i blodets evne til å koagulere og utilstrekkelig resuscitering. Effektiv hemostase, resuscitering og forebygging/behandling av slik koagulopati er derfor identifisert som behandlingsmålene med størst potensiale for å bedre utsiktene til alvorlig skadde traumepasienter.⁴

2. TIC

Hos pasienter som er utsatt for traume, kan koagulopati oppstå som et resultat av blødning, ledsagende vevsskade og andre ytre faktorer. Denne prosessen beskrives ulikt i litteraturen, og vi velger her å omtale den som traumeutløst koagulopati ("trauma induced coagulopathy", TIC). Mekanismene som ligger bak TIC er komplekse og fortsatt mye omdiskutert. De er antatt å være multifaktorielle, hvor endotel-dysfunksjon, hypokoagulabilitet, platedysfunksjon og dysregulert fibrinolyse spiller sentrale roller. Overordnet består TIC av en akutt og en iatrogen komponent. Akutt traumatisk koagulopati (ATC) skyldes trolig en aktivering av koagulasjonssystemet umiddelbart etter traumet. Denne aktiveringen oppstår på grunn av økt utslipp og aktivering av vevsfaktor og trombin. Blødningssjokk vil samtidig føre til iskemi med påfølgende vevshypoksi, som igjen medfører økt utslipp av vevs-plasminogenaktivator (t-PA) fra endotelcellene. Resultatet av dette blir en patologisk fibrinolyse, kalt hyperfibrinolyse. Denne uhensiktsmessige responsen bidrar ytterligere til pasientens blødninger, og forklarer hvorfor ATC er assosiert med en firedoblet mortalitetsrisiko.

Inhospitalt etterfølges ATC av resusciteringsassosiert koagulopati (RAC). Hypotermi, acidose, fortykning og forbrukskoagulopati utgjør komponentene i RAC. Alle disse faktorene

iverksettes det tiltak mot i Damage Control Resuscitation, som består av hypotensiv resuscitering, damage control- kirurgi, normotermi og massiv transfusjonsprotokoll.⁸

Basert på den bakenforliggende mekanismen for ATC er det antatt at dersom man behandler hyperfibrinolysen med antifibrinolytiske agens så vil man kunne redusere dødeligheten hos hardt skadde traumepasienter med signifikant blødning.⁵

Antifibrinolytisk behandling er imidlertid omdiskutert grunnet en frykt for økt forekomst av tromboemboliske hendelser. Særlig hos traumepasienter med såkalt «fibrinolytisk shutdown», påvist med tromboelastografi (TEG) og roterende tromboelastometri (ROTEM), er slik behandling antatt å være uheldig.^{6,7} Begrepet “fibrinolytisk shutdown” blir brukt om en akutt svekket evne til å løse opp koagulert blod, og er på mange måter motsetningen til hyperfibrinolyse. Det skyldes trolig en økning i plasmin activator inhibitor-1 (PAI-1), som er den viktigste inhibatoren av t-PA. Ved å hemme t-PA reduseres dannelsen av plasmin, og følgelig reduseres også nedbrytningen av fibrin. Det er derfor tenkelig at det å gi antifibrinolytisk behandling i sene faser av traumeforløpet kan være skadelig.⁵

3. TXA

Traneksamsyre (TXA) er det mest studerte og omtalte av de antifibrinolytiske legemidlene. Det er en syntetisk lysinanalogue som virker ved å hemme interaksjonen mellom plasminogen og fibrin. Ved å redusere mengden aktivt plasmin, sørger TXA for at fibrinets levetid øker. Dette motvirker dermed den uhensiktsmessige hyperfibrinolysen knyttet til TIC, og fører til mindre blødning. TXA ble først oppdaget i 1962, og er på WHO's liste over essensielle medikamenter. I dag brukes det for å behandle eller forhindre uttalt blodtap ved alvorlig traume, postpartum blødning, kirurgi, neseblødninger og alvorlig menoragi.⁹

4. Foreliggende forskning

Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage 2 (CRASH-2)- studien ble publisert i 2010, og er den eneste randomiserte kontrollerte studien som omtaler bruken av TXA i behandlingen av blødende traumepasienter. Studien hadde over 20.000 inkluderte pasienter fra mer enn 40 land, og demonstrerte en lavere mortalitet hos traumepasientene som fikk TXA enn hos kontrollgruppen. Videre var det ikke påvist signifikant høyere forekomst av tromboemboliske komplikasjoner i TXA-gruppen. Dette resulterte i at TXA ble implementert i traumeprotokoller over hele verden. Doseringen som ble benyttet i studien ble også anvendt som standard dosering i traumeprotokollene. Den består av 1g TXA i.v. gitt som bolusdose, etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 1g TXA i.v. over de neste 8 timene.¹⁰

En subgruppe-analyse av CRASH-2 studien ble gjennomført i 2011, og viste at TXA gav størst reduksjon i dødelighet hvis gitt det ble gitt innen 1 time etter skadetidspunktet. Videre så man at TXA gitt mer enn tre timer etter skadetidspunktet resulterte i økt mortalitet. Disse funnene dannet grunnlaget for retningslinjene ved Oslo Universitetssykehus Ullevål (OUS-U), som sier at TXA skal gis så raskt som mulig, og ikke senere enn 3 timer etter skadetidspunktet.¹¹ Retningslinjene ble innført ved OUS-U i 2011, og anvendes både pre- og inhospitalt.⁸

I 2012 ble funnene i CRASH-2-studien applisert til en militær traumepopulasjon, i den retrospektive pasientkohorten Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs). I denne studien fant man en stor reduksjon i dødelighet blant pasientene som fikk TXA. Gevinsten var størst hos de med størst skadegrad (injury severity score, ISS), og hos de som hadde behov for massive transfusjoner.¹²

Funnene fra CRASH-2- og MATTERS-studiene er videre blitt reproduisert i en tysk kohortestudie med 258 inkluderte traumepasienter. Studien tok for seg traumepasienter behandlet etter vestlig standard, og viste at TXA var assosiert med forlenget tid til død, og signifikant

økt overlevelse de første 24 timene. Det var heller ikke i denne studien signifikante forskjeller i antallet tromboemboliske hendelser mellom TXA og ikke-TXA gruppene.¹³

I tilhelingsfasen etter initiell resuscitering vil traumepasienter ofte bli hyperkoagulopatiske, med påfølgende økt risiko for venøse tromboemboliske episoder (VTE).¹⁴ I CRASH-2 studien fant man derimot ingen assosiasjon mellom bruken av TXA og økt forekomst av tromboemboliske komplikasjoner. Manglende data i kombinasjon med en suboptimal oppfølging av pasientene med tanke på senkomplikasjoner har likevel ført til at disse funnene er omstridte. MATTERS studien viste på en annen side en økt forekomst av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) i TXA-gruppen, men forskjellen var ikke signifikant. Forfatterne av studien mener dette kan forklares med det faktum at TXA-gruppen hadde vesentlig høyere ISS, og at økt skadegrad assosieres med økt risiko for trombedannelse.¹²

I januar 2018 ble det publisert en litteraturstudie i «Journal of Emergency Medical Services (JEMS)», som så på prehospital bruk av TXA ved massiv blødning. De evaluerte alle store kliniske studier på temaet, og konkluderte med at TXA er trygt, rimelig og effektivt til bruk i pre-hospital traumehåndtering. Studien var interdisiplinær, og inkluderte derfor også resultater fra WOMAN- studien; en RCT-studie med over 20.000 inkluderte pasienter, som så på bruken av TXA hos kvinner >16 år med postpartum blødninger. De fant at kvinner som mottok 1 g TXA i.v. hadde 31% redusert mortalitet hvis dette ble gitt innen 3 timer etter fødselen. Videre fant de ingen økt risiko for tromboemboliske hendelser i gruppen som mottok TXA. Det er bemerkelsesverdig at kvinner med post-partumblødninger, som i utgangspunktet er pro-trombotiske ikke får flere tromboemboliske hendelser enn kontrollgruppen når de mottar TXA. Dette belyser det viktige skillet mellom det å fremme dannelsen av koagler, og det å hemme nedbrytelsen av allerede dannede koagler. TXA hemmer plasminaktivering, og fører følgelig kun til det siste. ^{15,16}

På den annen side er det flere studier som antyder en assosiasjon mellom TXA og økt forekomst av VTE. I 2017 ble det publisert en artikkelserie i «Journal of Intensive Care» som

blant annet inneholdt en metaanalyse av 6 observasjonelle studier som omhandlet bruken av TXA og forekomst av VTE. De konkluderte med en mulig økt risiko for tromboemboliske hendelser i gruppene som mottok TXA, med en risiko ratio på 1.32 (0.80, 2.16) i favør av gruppen som ikke mottok TXA. Det er likevel verdt å merke seg at forfatterne poengterer at risikoen for bias er stor, både på grunn av de inkluderte pasientenes heterogenitet ($I^2 = 52\%$) og studiedesign.¹⁷

Videre ble det i 2019 publisert en observasjonell studie i «Journal of Trauma and Acute Care Surgery.», som hadde VTE som det primære utfallet blant pasientene som mottok TXA. De gjennomførte logistiske regresjonsanalyser og fant at behandling med TXA var assosiert med økt forekomst av VTE (aOR = 3,26 (1,3-9,1)). Også denne studiens forfattere oppgir svakheter det er verdt å merke seg. For det første hadde de ingen måte å vite om tre-timers vinduet for å gi TXA var overholdt, da de er et tertiært senter og brukte ankomsttidspunktet på sykehuset som antatt skadetidspunkt. For det andre var det store forskjeller mellom gruppene. TXA- gruppen lå signifikant lengre på sykehuset med flere operasjoner og hadde en høyere ISS. Videre fikk TXA- gruppen signifikant sjeldnere VTE profylakse. Endelig er studien retrospektiv, og kan kun si noe om eventuelle assosiasjoner.¹⁸

På bakgrunn av TXA sin virkningsmekanisme, og sprikende konklusjoner i tilgjengelig litteratur er det en bred enighet om at pasienter som skal få TXA må selekteres forsiktig for å unngå komplikasjoner.

5. Pasientseleksjon

I henhold til de lokale prehospitalt retningslinjer ved OUS-U, er TXA- behandling indisert hos voksne pasienter med hypovolemisk sjokk og mistenkt livstruende blødning etter stump eller penetrerende skademekanisme innen de første 3 timene etter skade. Kontraindikasjoner er samtidig tromboembolisk sykdom eller behandling med humant protrombinkompleks. Videre gis TXA prehospitalt kun dersom pasienten transporteres med legeressurs.¹⁹

Inhospitale retningslinjer ved OUS sier videre at TXA er indisert hos pasienter som ankommer sykehuset < 3 timer etter skadetidspunkt, har bekreftet pågående blødning og krever mer enn 2 enheter erytrocyttkonsentrat (SAG). Av praktiske årsaker sammenfaller dette ofte med aktivering av massiv transfusjonsprotokoll (MTP). Retningslinjene både pre- og in-hospitalt baserer seg altså i stor grad på de subjektive vurderingene til den behandelende legen.

Mangel på uniforme objektive kriterier gjør at det er vanskelig å være sikker på når TXA skal initieres, og når det skal kontinueres. I vår studie hadde vi derfor som mål å retrospektivt evaluere om TXA var gitt til de rette pasientene basert på mengde blodprodukter mottatt innenfor et strengt definert tidsvindu. Vi ønsket også å undersøke om bruken av TXA var assosiert med økt forekomst av VTE.

6. Kommentarer til metoden

I denne retrospektive kvalitetssikringsstudien hentet vi data fra traumepasienter innlagt ved OUS- U i en 2-års periode fra januar 2016. Traumejournalene ble gjennomgått med henblikk på demografi, antall og type blodprodukter som ble gitt, og om de fikk TXA. Forekomst av TE ble prospektivt hentet fra aktivitetsregisteret.

Inklusjonskriteriene var pasienter ≥ 18 år, som fikk TXA eller minst 2 enheter erytrocyttkonsentrat (SAG) ila. de 12 første timene etter innleggelse. Vi ekskluderte pasienter som ikke ble tatt imot av traumeteam, samt de som ikke fikk TXA og samtidig ikke hadde mottatt blodprodukter innen 1 time etter ankomst. Tre pasienter ble også ekskludert grunnet lav skadegrad, forutgående anemi og transfusjonsbehov som antakelig ikke var traumeforskyldt.

Ved hjelp av histogrammer fant vi at dataene ikke var tilstrekkelig normalfordelte. Vi valgte derfor ikke-parametriske metoder for å sammenligne gruppene som fikk- og ikke fikk TXA. “Wilcoxon signed-rank test” ble utført for kontinuerlige variabler, og chi-kvadrat-test for ordinale variabler. Sammenligningen skulle avdekke om de sentrale variablene kjønn, ISS, base excess, skademekanisme og antallet SAG var signifikant forskjellige mellom gruppene.

Vi brukte krysstabeller for å analysere hvor ofte TXA ble gitt på riktig grunnlag henholdsvis pre- og inhospitalt. Da indikasjonen for å gi TXA baserer seg på en subjektiv klinisk vurdering, valgte vi å bruke ≥ 4 SAG som en cut-off-verdi for “riktig bruk”. Denne verdien er et resultat av en antakelse om at traumepasienter som har hatt behov for mer enn én liter blod innenfor et 12 timers vindu, trolig har hatt en livstruende blødning. For å verifisere vår antakelse plottet vi en revers Receiver Operating Characteristic (ROC) kurve. Denne viste at cut-off verdien som førte til minst mulig feiladministrering av TXA lå mellom 3,5 og 4,5, og samsvarte derfor med verdien vi valgte.

Multivariate logistiske regresjonsanalyser ble gjennomført for å finne eventuelle sammenhenger mellom TXA- bruk og de primære utfallene tromboemboliske hendelser og 30-dagers overlevelse. Vi testet en rekke relevante kliniske variabler, og brukte Akaikes Information Criterion value til å finne den beste sammensetningen. På bakgrunn av dette, ble følgende uavhengige variabler inkludert i analysene: Alder, ISS, totalantall SAG og TXA.

7. Resultater og diskusjon

Totalt ble 136 pasienter inkludert i analysene. Median alder var 51 år (IQR 31). Det var 77% menn, 108 av tilfellene skyldtes stump skademekanisme og median ISS var 22 (IQR 20). TE komplikasjoner ble påvist hos 15 pasienter (11%). 112 pasienter (82%) overlevde etter 30 dager og 107 pasienter ble behandlet med TXA. Mediantid fra skadetidspunkt til første dose TXA gitt var 50 minutter. Dette illustrerer en typisk traumepopulasjon dominert av stump skademekanisme, menn, høy ISS og høy forekomst av tromboemboliske komplikasjoner. Den

høye ISS-verdien er trolig en viktig bidragende faktor til at forekomsten av tromboemboliske hendelser er høy.

Med unntak av skademekanisme, var det ingen signifikante forskjeller mellom gruppene som fikk- og ikke fikk TXA. Pasientene som ikke fikk TXA hadde en større andel penetrerende skader, og det kan argumenteres for at ytre tiltak for å stanse blødning har blitt prioritert i slike tilfeller. Et annet interessant aspekt ved sammenligningen av gruppene, er at de ikke viste signifikante forskjeller i transfusjonsbehov. Dette samsvarer med funnene fra CRASH-2, og styrker teorien om at TXA har effekter som går utover det å hemme fibrinolyse. Plasmin har vist å ha en rekke pro-inflammatoriske effekter som kan påvirke patofysiologiske responser og multiorgansvikt. Mindre aktivt plasmin som følge av TXA- behandling vil dermed føre til en svekkelse av slike uhensiktsmessige responser. Hva som er den viktigste effekten av TXA for redusere dødelighet blant blødende traumepasienter gjenstår likevel å se.

I henhold til vår cut-off verdi var TXA indisert hos 48 pasienter, og av disse var det 36 (75%) som ikke fikk TXA prehospitalt. Inhospitalt gjaldt dette 11 (19%) av pasientene. Videre ble TXA gitt unødvendig til 34 av 46 pasienter (74%) prehospitalt, og 28 av 74 (38%) inospitalt. Disse funnene illustrerer en grov feiladministrering av TXA, som er mest uttalt i den prehospitalt traumehåndteringen. Dette er urovekkende da TXA har størst overlevelsesgevinst hvis det gis innen en time, og kan være skadelig dersom det gis etter 3 timer. Den prehospitalt treffsikkerheten på under 30% viser også tydelig at behandlende helsepersonell mangler objektive kriterier i vurderingen av blødende traumepasienter. En innføring av slike kriterier vil trolig hjelpe med å treffe den rette pasientpopulasjonen i større grad.

«Coagulopathy of Severe Trauma» (COAST)- score ble utarbeidet av Mitra og kolleger i 2011, og er et eksempel på et scoringssystem som skal være lett å anvende i den prehospitalt fasen for å avdekke akutt traumatisk koagulopati. Følgende fem objektive kriterier vurderes:

om pasienten er fastklemt, om det foreligger intervensjonstrengende toraksskade, om det er sannsynlig intra-abdominal- eller bekkenskade, systolisk blodtrykk < 100 og temperatur < 35 °C. Skåren ble validert prospektivt på 1225 pasienter med alvorlig traume, og en COAST-score på ≥ 3 hadde en spesifisitet på 96,4% og en sensitivitet på 60%.²⁰ Denne cut-off verdien anvendes nå som en prediktor for pasienter som trenger TXA- behandling i Queensland, Australia. Den har i tillegg blitt implementert som et inklusjonskriterium i den pågående Pre-hospital Treatment With Tranexamic Acid for Severely Injured Patients at Risk of Acute Traumatic Coagulopathy (PATCH) - studien; en multi-senter, randomisert, placebokontrollert og dobbeltblindet studie.

Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)- score utviklet av Yücel et al er et annet eksempel på et prediktivt verktøy som brukes i håndteringen av blødende traumepasienter. Skåren brukes for å predikere risikoen for massive transfusjoner ved å vurdere Hb, base excess og kliniske parametre ved sykehusankomst. Et liknende skåringssystem kalt Assessment of Blood Consumption (ABC)- score ble utviklet av Nunez et al, hvor følgende parametre vurderes; penetrerende mekanisme, positiv focused assessment sonography for trauma, systolisk blodtrykk på 90 mmHg eller lavere ved innkomst, puls på ≥ 120 slag/min ved innkomst. Fordelen med dette prediktive verktøyet er at det er uavhengig av laboratorieprøver, og har samtidig samme treffsikkerhet som TASH- score. Begge skiller seg riktignok fra COAST- score, som er spesifikk for ATC. Massive transfusjoner og ATC er ikke synonyme konsepter, og Mitra et al har tidligere funnet at ATC er assosiert med tidlig død, uavhengig av blodtransfusjoner. Dette betyr kanskje at COAST-score er bedre for å predikere behovet for TXA-behandling.

Ifølge de lokale retningslinjene ved OUS-U, kan TXA- behandling kun initieres av lege. Dette gjelder også for store deler av landet, men enkelte steder er dette ansvaret også delegert til ambulansearbeidere. I mange tilfeller er det ambulansene som ankommer skadestedet først, og ambulansearbeiderne vil derfor ha mulighet til å gi TXA tidligere i behandlingsforløpet. Vi antar derfor at det å øke antallet helsepersonell som er autorisert til å gi TXA vil føre til at det i gjennomsnitt gis på et tidligere tidspunkt.

In- hospitalt ble TXA inkludert i massiv transfusjonsprotokoll ved OUS-U i 2011.

Transfusjonspakken inneholder fem enheter SAG, fem enheter plasma og to enheter blodplater. Den gis i forholdet 1:1:1, noe som resulterer i tilnærmet "fullblod- resuscitering". I tillegg til tilgjengelige konvensjonelle koagulasjonstester og andre fysiologiske parametre, er dette en sannsynlig forklaring på hvorfor færre pasienter (19%) underbehandles med TXA inhospitalt. Til tross for dette, ser vi at mange pasienter (39%) overbehandles i den forstand at de får TXA selv om de får < 4 enheter erytrocyttkonsentrat. Dette kan til dels forklares ved at ≥ 4 SAG er en streng cut-off når man vurderer overforbruk av TXA. Samtidig illustrerer det behovet for optimal teknologi som veiledning for transfusjonsbehandling, slik at pasientene som faktisk trenger TXA oppdages.

Som et bidrag til forskning på slik teknologi, er OUS-U for tiden med i en randomisert kontrollert studie kalt implementing Treatment Algorithms for the Correction of Trauma-Induced Coagulopathy (iTACTIC). I denne studien sammenliknes den hemostatiske effekten av Viscoelastic Hemostatic Assay (VHA)- veiledet transfusjon med optimal bruk av en konvensjonell koagulasjonstest- veiledet transfusjonsalgoritme hos blødende traumepasienter. Vi venter på de foreløpige resultatene til tross for at studien skulle vært ferdig i januar 2018. Funnene vil forhåpentligvis bidra til en mer riktig seleksjon av pasienter som trenger TXA-behandling.

I vår multivariate logistiske regresjonsmodell som justerte for ISS, alder og transfusjonsbehov fant vi ingen signifikant sammenheng mellom TXA og økt forekomst av TE komplikasjoner (aOR 1.80 KI: 0,45-12,12 p: 0,46). Bruk av TXA var derimot assosiert med en overlevelsesgevinst med en justert odds ratio på 3,78 (95% KI: 1.27-11.50, p=0,02). Disse funnene samsvarer med det som ble vist i CRASH-2, og støtter en mer liberal bruk av TXA. CRASH-2- forfatterne har derimot også mottatt mye kritikk, og det er mange som stiller seg spørrende til om funnene er overførbare til en vestlig standard for traumehåndtering. Dette skyldes at < 2% av de inkluderte traumesentrene praktiserte moderne hemostatisk resuscitering. Den pågående PATCH- studien gjennomføres etter moderne forhold i Australia

og New Zealand, og de kommende resultatene vil trolig ha stor innflytelse på hvordan TXA blir brukt i behandling av traumepasienter i årene som kommer.

8. Referanser

1. <https://www.merriam-webster.com/dictionary/trauma>
2. <https://www.who.int/topics/injuries/en/>
3. Alberdi F. Epidemiology of severe trauma. *Med Intensiva* 2014 Dec; 38(9):580-8
4. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma*. 2006;60:S3–S11.
5. Kushimoto S, Kudo D, Kawazoe Y (2017) Acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy: an overview. *J Intensive Care*. 2017; 5(6).
6. Jerrold H. Levy 2018 Antifibrinolytic Therapy and Perioperative Considerations: *Anesthesiology* 2018; 128:657-70.
7. Madurska MJ, Sachse KA, Jansen JO, Rasmussen TE, Morrison JJ. Fibrinolysis in trauma: a review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44(1):35–44.
8. Traumemanualen: sjokk og resuscitering. Available at <https://www.traumemanualen.no/index.php?action=showtopic&topic=MuPrmwuV&highlight=true>. Accessed 14 Jan 2019
9. https://en.wikipedia.org/wiki/Tranexamic_acid
10. The CRASH-2 collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *The lancet*. 2010, June. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
11. The CRASH-2 collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *The lancet*. 2011, March. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60278-X
12. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg* 2012; 147: 113-119.
13. Arasch Wafaisade. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Crit Care* 2016; 20:143
14. Selby R. Hypercoagulability after trauma: hemostatic changes and relationship to venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2009 Jul;124(3):281-7.

15. Michael J.Carr. An interdisciplinary Literature Review of Prehospital Use of Tranexamic Acid (TXA) in Major Bleeding. JEMS. Jan 2018.
<https://www.jems.com/articles/print/volume-43/issue-1/features/an-interdisciplinary-literature-review-of-prehospital-use-of-tranexamic-acid-txa-in-major-bleeding.html>
16. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in woman with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2017;389:2105-2116.
17. Takeshi Nishida (2017) Tranexamic acid and trauma-induced coagulopathy: J Intensive Care. 2017; 5-5
18. Sara P.Myers. Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic venous thromboembolism. J Trauma Acute Care Surg. 2019;86: 20-27.
19. Luftambulansseavdelingen OUS. Del C-Medisinske og operative dokumenter. CO.41 Prehospital bruk av Tranexamsyre (Cyclokapron) s. 97
20. Mitra B. Early prediction of acute traumatic coagulopathy. Resuscitation. 2011 Sep;82(9):1208-13.
21. PATCH-studien. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02187120>

1 **MANUSKRIFT – ARTIKKELEN - TXA**

2

3 **TITLE PAGE**

4

5 **TRANEXAMIC ACID IN TRAUMA - A RETROSPECTIVE REVIEW**

6 **OF ADMINISTRATION PATTERNS, COMPLICATIONS AND**

7 **SURVIVAL BENEFIT**

8

9 C.E. Fatland^{1)*}, B. Guddal^{1)*}, K.M Kolstadbråten²⁾, T. Gaarder²⁾, P.A. Næss²⁾, J.S. Hagemo^{3,4)}

10

11 *¹⁾ Faculty of Medicine University of Oslo, Norway*

12 *²⁾ Department of Traumatology, Oslo University Hospital, Norway*

13 *³⁾ Air Ambulance Department, Oslo University Hospital, Norway*

14 *⁴⁾ Norwegian Air Ambulance Foundation, Oslo, Norway*

15

16 *Corresponding author e-mails: cef.fatland@gmail.com, benjaminguddal@gmail.com*

17

18 Charles Edward Fatland, MS, cef.fatland@gmail.com

19 Benjamin Guddal, MS, benjag95@hotmail.com

20 Knut M. Kolstadbråten, KKOLSTAD@ous-hf.no

21 Tina Gaarder, MD, PhD, tingaa@ous-hf.no

22 Pål A. Næss, MD, PhD, PAANAE@ous-hf.no

23 Jostein S. Hagemo, MD, PhD, UXHJOS@ous-hf.no

24

25

26

27

28

29 **ABSTRACT**

30 Background

31 Early administration of tranexamic acid (TXA) has been shown to reduce mortality in trauma
32 patients with suspected bleeding. In the context of modern haemostatic resuscitation there is
33 however concern that TXA may lead to venous thromboembolic (VTE) complications. The
34 aim of this study was to evaluate if the appropriate patients were selected for TXA treatment
35 by pre- and inhospital physicians. We also aimed to discern whether TXA administration was
36 associated with VTE complications and survival.

37 Methods

38 Data were collected from trauma patients admitted directly at Oslo University Hospital
39 Ullevål during a 2-year period. Inclusion criteria were trauma patients ≥ 18 years old, and who
40 received TXA or more than two units of packed red blood cells (PRBCs) within the first 12
41 hours. Patient charts were reviewed with respect to demographics, number and types of blood
42 products given and TXA administration. Data on VTE episodes was prospectively recorded.
43 We calculated the frequencies of appropriately administered TXA based on the definition that
44 TXA was indicated in patients who received at least four units of PRBCs. Logistic regression
45 analyses were performed to identify factors associated with incidence of VTE complications
46 and survival to discharge.

47 Results

48 A total of 136 patients were included in the analyses. Median age was 51 years (IQR 31). 108
49 cases (80%) were blunt injuries and median injury severity score was 22 (IQR 20). VTE
50 complications were observed in 15 (11%) patients and 112 patients (82%) survived until

51 discharge. A total of 107 patients received TXA. According to our definition, TXA was
52 indicated in 48 patients. 36 of these (75%) did not receive TXA prehospitally whereas 11
53 (19%) did not receive TXA during inhospital treatment. Moreover, TXA was administered
54 inappropriately in 34 of 46 patients (74%) prehospitally and 28 of 74 (38%) in hospital. In a
55 logistic regression model adjusting for injury severity, age, and transfusion requirements,
56 TXA was not found to be an independent predictor of VTE complications. Administration of
57 TXA was however associated with a survival benefit with an odds ratio of 3,78 (95% CI:
58 1.27-11.50, p=0,02).

59 Discussion

60 The current study indicates that a relatively large proportion of patients with significant
61 bleeding do not receive TXA appropriately. On the other hand, an even larger proportion of
62 patients are given TXA although not indicated according to our definition. In this limited
63 patient cohort TXA administration was associated with a significant increase in survival
64 without detectable increased risk of VTE complications.

65

66 **KEYWORDS**

67 Tranexamic acid, trauma, haemorrhage, thromboembolism, mortality

68

69 **BACKGROUND**

70 Trauma is a substantial contributing factor to the global burden of disease.¹ Hemorrhage
71 accounts for 30 to 40 % of trauma-related deaths, and 33 to 56% of these occur during the
72 pre-hospital period. Among those reaching care, continued hemorrhage and trauma-induced
73 coagulopathy (TIC) are main causes of death.^{2, 3} Thus, early hemorrhage control and
74 resuscitation constitutes a crucial intervention in preventing trauma mortality.⁴

75 Contemporary resuscitation strategies include early use of blood products combined with
76 specific antifibrinolytic therapy. The lysine analogue tranexamic acid (TXA) is the most
77 widely studied antifibrinolytic agent. It acts by inhibiting the activation of plasmin, and
78 thereby preventing the hyperfibrinolysis associated with TIC.^{3, 5, 6, 10} The randomized
79 controlled CRASH-2 trial has demonstrated a lower all-cause mortality rate among trauma
80 patients receiving TXA.⁷ A later sub-group analysis from the same trial indicated a higher
81 survival effect when the drug was administered within the first hour after injury.
82 Administration of TXA more than three hours post-injury resulted in an increased risk of
83 death caused by bleeding.⁸ Current European trauma guidelines therefore state that TXA
84 should be initiated on all bleeding trauma patients as early as possible, and no later than 3
85 hours after injury.³

86

87 Following the initial hypocoagulable state typically seen in patients with TIC, a shift towards
88 hypercoagulability is frequently observed post resuscitation. This is associated with increased
89 risk of thrombosis.¹¹ More recently, a phenomenon known as fibrinolytic shutdown has been
90 demonstrated in a significant proportion of trauma patients. This condition may increase the
91 risk of thrombosis even in the early phase following trauma. There is considerable concern
92 whether TXA might exacerbate this risk.^{3, 12} Some studies fail to detect an association
93 between TXA administration and incidence of venous thromboembolic (VTE-) events,^{3, 7, 9}
94 whereas others indicate a significantly increased risk.^{13, 14, 15}

95 When treating trauma patients with TXA correct timing of administration, and careful patient
96 selection is important. In the absence of uniform selection criteria however, the decision to
97 administer TXA is typically made at the discretion of the individual clinician, and frequently
98 based on limited clinical information. The aim of this study was to evaluate if the appropriate
99 patients were selected for TXA treatment by pre- and in-hospital physicians. We also aimed
100 to discern whether TXA administration was associated with VTE complications and survival.

101

102 **METHODS**

103 *Design and setting*

104 In this single center retrospective quality assessment study, we collected data from trauma
105 patients admitted directly to Oslo University Hospital Ullevål (OUHU) from January 2016
106 through December 2017. The study was approved by the Data Protection Official for
107 Research.

108 TXA administration has been adopted in both pre- and in-hospital trauma guidelines at
109 OUHU since 2011.¹⁶ Both guidelines adhere to the dosing regimen used in the CRASH- 2
110 study, with administration of TXA 1 g i.v bolus followed by 1 g i.v. infusion over 8 hours.⁷ In
111 our system, pre-hospital TXA is only administered by physician-manned emergency services.
112 When indicated, the initial bolus of 1 g will typically be administered en route to hospital and
113 followed up by 1 g infusion after arrival in hospital.

114

115 *Patient selection and data collection*

116 Patients for this study were identified through Ullevål Trauma Activity Data (UTAD) based
117 on the following inclusion criteria: Trauma patients aged ≥ 18 years who received TXA
118 and/or more than two units of PRBCs within 12 hours of arrival at OUHU. We excluded
119 patients who were not managed by a trauma team, and those who neither received TXA at all,
120 nor blood products within one hour of arriving at OUHU. In addition, we excluded patients
121 with minor injuries and pre-existing anemia in whom transfusion requirements was presumed
122 not to be caused by the trauma.

123 In order to avoid including blood products that were administered outside the setting of
124 immediate resuscitation in our analyses, blood product administration was recorded in
125 accordance with a specific algorithm as shown in figure 1.

126 Patient charts were reviewed with respect to demographics, injury patterns, physiological
127 parameters, blood products, and TXA administration. Data on thromboprophylaxis and
128 venous thromboembolic episodes (VTE) was prospectively recorded in UTAD.

129 For the purpose of this study, we defined TXA as appropriately administered if the patient
130 proved to require ≥ 4 PRBC during the resuscitation phase. Failure to administer TXA to a
131 patient requiring ≥ 4 PRBCs, or administering TXA to a patient requiring less than 4 PRBCs,
132 was regarded as inappropriate. This number was identified as the cut-off value resulting in the
133 lowest number of patients inappropriately treated with TXA. The patients receiving pre-
134 hospital treatment from personnel unauthorized to use TXA, were excluded from the pre-
135 hospital cross- tabulation analysis. In the in- hospital analysis, all patients were included.

136

137 Statistical analyses

138 Group comparison of continuous variables were made using Students *t-test* or Mann Whitney
139 U test as appropriate. Chi Square test was used for categorical data. Optimal cut-off value for
140 appropriate TXA administration was calculated from a Receiver Operating Characteristic
141 plot. To identify a possible impact of TXA administration, adjusted odds ratio for VTE-
142 episodes and 30 days mortality were calculated using logistic regression. A range of clinically
143 relevant independent variables was tested, and the best fit model was chosen based on the
144 highest obtained Akaike's Information criterion value.¹⁷ All calculations were performed in
145 R.¹⁸ Significant findings were defined as p- value < 0.05 .

146

147 **RESULTS**

148 136 patients met our inclusion criteria, 82,4% of whom survived after 30 days. Median age
149 was 51 years (IQR 31). 108 cases (80%) were blunt injuries and median injury severity score

150 (ISS) was 22 (IQR 20). VTE complications were observed in 15 patients (11%). Median time
151 from injury to first TXA-dose was 50 minutes (IQR 39), and median time from injury to
152 arrival at the hospital was 68 minutes (IQR 57).

153
154 A total of 107 patients received TXA. The TXA- group had a significantly higher occurrence
155 of blunt mechanism of injury compared to the patients not receiving TXA. Injury severity,
156 transfusion requirements, physiologic parameters and the unadjusted frequency of VTEs did
157 not differ significantly, as shown in table 1.

158
159 According to our definition, TXA was indicated in 48 patients. 36 of these (75%) were not
160 given TXA pre-hospitally whereas 11 (19%) did not receive TXA during in-hospital
161 treatment. Moreover, TXA was administered unnecessarily in 34 of 46 patients (74%) pre-
162 hospitally and 28 of 74 (38%) in-hospital (tables 2 and 3).

163
164 In a logistic regression model adjusting for injury severity, age, and transfusion requirements,
165 TXA was not found to be an independent predictor of VTE complications (table 5).
166 Administration of TXA was however associated with a survival benefit with an odds ratio of
167 3,78 (95% CI: 1.27-11.50, $p=0,02$) (table 4).

168

169

170 **DISCUSSION**

171 The current study indicates that a relatively large proportion of trauma patients do not receive
172 TXA appropriately. An even larger proportion of patients are given TXA although in
173 retrospect it may not have been indicated. Despite these shortcomings, TXA administration

174 was in this population associated with a significant increase in survival, without increased risk
175 of VTE complications.

176

177 The explorative analysis of the CRASH- 2 trial revealed a clear benefit from early
178 administration of TXA. At OUHU however, pre- hospital TXA administration was performed
179 appropriately in less than 30% of the cases. These inaccuracies demonstrate the lack of
180 objective criteria in the assessment of bleeding patients prehospitally.

181

182 Several previous studies have focused on early identification of patients at risk of significant
183 hemorrhage and coagulopathy, in whom TXA treatment presumably is indicated. The
184 coagulopathy of severe trauma (COAST)- and prediction of acute coagulopathy of trauma
185 (PACT) scores serve to detect acute traumatic coagulopathy (ATC) by using pre-hospital
186 variables only.¹⁹ In a comparison between these predictive tools, the PACT score
187 demonstrated better discrimination (area under the receiver operating characteristic curve 0.80
188 vs. 0.70, $p=0.032$) and likely improved calibration. Consequently, the PACT score serves as
189 the most accurate prehospital predictive tool of ATC. Implementation of this system therefore
190 might increase the accuracy when selecting patients for TXA treatment pre- hospitally.

191 However, implementation of the score in clinical care must await studies investigating PACT
192 score- guided pre- hospital therapies.

193

194 In- hospital management of TXA was introduced as part of the Massive Transfusion Protocol
195 at OUHU in 2011. The pack contains five units of PRBCs and plasma, and two units of
196 platelets. It is given in a 1:1:1 ratio, resulting in a near full- blood resuscitation.¹⁶ In addition
197 to the availability of conventional coagulation tests (CCTs) and other physiological
198 parameters, this serves as a reasonable explanation for the lower number of patients receiving
199 ≥ 4 PRBCs and not TXA (19%) in-hospitally. However, the number of over-treated in-

200 hospital patients is relatively high (39%). This is partly due to the fact that our cut- off is strict
201 when assessing TXA- overuse. But it also demonstrates the need for accurate clinical tools in
202 order to guide TXA- treatment in- hospitably.

203

204 Several in- hospital scoring systems aim at predicting which patients are likely to require
205 Massive Transfusions. These include the Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)
206 score, the Assessment of Blood Consumption (ABC) score, and the recent decision trees
207 “MTPitt” and “MTPitt+Labs” generated by a supervised machine learning algorithm.^{20, 21}
208 They all include combinations of patient demographics, clinical and/or laboratory parameters
209 and have been demonstrated to have high accuracy when predicting the need of massive
210 transfusions in- hospitably. A recent validation cohort demonstrated that the MTPitt decision
211 tree had a higher balanced accuracy and a higher or equivalent sensitivity compared to the
212 ABC - and TASH scores, regardless of the ABC or TASH score threshold used. By including
213 the results of conventional hemostatic laboratory tests, the MTPitt+labs decision tree
214 furthermore provided improved specificity and a negative predictive value of 98,8%. In
215 addition, it demonstrated the highest balanced accuracy among the score systems.²² Predicting
216 the need of massive transfusions using this decision tree therefore might improve the accuracy
217 of in- hospital TXA- treatment, as TXA is part of the massive transfusion protocol.

218

219 Viscoelastic haemostatic assays (VHAs) such as rotational thrombelastometry (ROTEM) and
220 thrombelastography (TEG) are also of increasing interest as point-of-care devices used for
221 targeted therapy. While CCTs focus on selected aspects of coagulation, full blood VHA
222 provide a more complete assessment of haemostasis, with the aim of providing results in a
223 more clinically useful time frame. Previous studies have proven both the ROTEM, and TEG
224 assay as valid predictors of coagulopathy and Massive Transfusions.^{23, 24} Furthermore, the
225 ongoing randomised controlled trial iTACTIC assesses the potential clinical efficacy of VHA

226 led treatment of coagulopathy.²⁵ If VHA proves to be superior to CCTs in managing trauma
227 hemorrhage, it is likely to be useful in guiding TXA therapy as well. At the moment the
228 VHA-tests are only available in- hospitally, and the feasibility of these devices for prehospital
229 use in trauma patients requires further study.²⁶

230 The significant increase in survival, which our study demonstrated, match the findings from
231 several previous studies on TXA administration. The CRASH- 2 trial showed a subtle, but
232 significant survival benefit.⁷ However, the CRASH- 2 collaborators have been massively
233 criticized by the fact that less than 2 % of the enrolled trauma centers applied modern
234 haemostatic resuscitation standards. Many have therefore questioned the applicability of these
235 findings in a western trauma setting. Despite the critics, CRASH- 2 still remains the only
236 randomised controlled trial to investigate the utility of TXA- treatment in bleeding trauma
237 patients, and the findings should therefore not be undermined. The ongoing randomized
238 controlled PATCH-study will hopefully clarify these issues, as it matches the modern
239 standard for managing bleeding trauma patients.²⁷

240

241 The MATTERS study found an absolute mortality reduction in the TXA-group of 6,5%. The
242 military trauma population in this study was more severely injured compared to CRASH-2,
243 and the applicability of the findings to a civilian population have therefore also been
244 questioned.⁹ However, in the first civilian retrospective cohort study examining the effect of
245 pre- hospital TXA use, the TXA- group also demonstrated significantly lower 24- hour
246 mortality (5,8% vs. 12,4% in the control group, $p= 0,01$) as well as prolonged time to death.²⁸

247

248 On the contrary, other previous studies have demonstrated TXA to be more frequently
249 associated with mortality. A retrospective institutional study by Harvin et al found an
250 association between TXA and increased in- hospital mortality and 24- hour mortality. In
251 contrast to our study, their TXA group was more severely injured with a mean ISS difference

252 of 15 ($p < 0,01$). A significantly higher proportion of patients in the TXA- group also died due
253 to hemorrhage.²⁹ It is therefore questionable whether the increase in mortality can be
254 attributed the TXA- treatment. Furthermore, Myers et al recently found TXA not to be
255 associated with survival in an institutional cohort examining the risk of VTE among patients
256 treated with TXA. These divergent findings may be due to significant differences between the
257 TXA- and no TXA- groups regarding age, injury mechanism and length of hospital stay, as
258 well as differences in data collection concerning timing of TXA treatment. In addition, the
259 TXA- group received significantly less VTE- prophylaxis.¹³

260

261 The similar transfusion requirements between the TXA- and no-TXA groups in our study
262 corresponds to what the CRASH- 2 collaborators described in 2010. This is supportive of the
263 theory that TXA has beneficial effects that goes beyond inhibiting fibrinolysis. Plasmin has
264 been shown to exhibit a broad spectrum of pro-inflammatory actions that could influence the
265 pathophysiologic responses and multiorgan system- failure.³⁰ Treatment with TXA leads to
266 less active plasmin, and consequently an attenuation of these unfavourable responses.
267 However, the most important effect of TXA in reducing trauma mortality still remains an area
268 of uncertainty.

269

270 We did not find TXA to be an independent risk factor of VTEs, which also corresponds to the
271 findings from CRASH-2. Although MATTERs also failed to find a significant association
272 between TXA and VTEs, the TXA- group had a higher rate of VTE than the control group.
273 The authors explained this by the fact that the TXA-group had a higher ISS, and that
274 increased burden of injury has been associated with thrombotic events.⁹ However, a
275 reevaluation of the use of TXA in combat casualties performed in the US found a significant
276 association between TXA treatment and incidents of VTE with an odds ratio of 2,58 (1,20-
277 5,56, $p = 0,02$). The patients receiving TXA in this study was again much more severely

278 injured with a mean ISS difference of 12,2 ($p < 0,001$).¹⁵ Myers et al also demonstrated this
279 association.¹³ However, critically reviewing this article reveals many possible explanations for
280 the divergent findings as previously mentioned. All of the studies above are also
281 retrospective, and thereby constrained by the inherent limitations associated with such
282 projects.

283

284 There are some limitations in our study that deserves mentioning. The use of TXA in treating
285 bleeding trauma patients has not been registered systematically at OUHU before 2016. This
286 accounts for the relatively small size of the study, leading to the possibility of Type II- errors.
287 Furthermore, it is a retrospective study, so limitations inherent to this type of design must be
288 taken into account. Multivariate regression analyses were performed in an attempt to control
289 for confounding factors, but biases may remain as this is a nonrandomized trial. Finally, this
290 is a single-center study, where significant differences could be masked by other local
291 institutional biases.

292

293 **CONCLUSIONS**

294 The current study indicates that a relatively large proportion of patients with significant
295 bleeding do not receive TXA appropriately. On the other hand, an even larger proportion of
296 patients are given TXA although it was not indicated according to our cut- off value. In this
297 limited patient cohort TXA administration was associated with a significant increase in
298 survival without detectable increased risk of VTE complications. While far from a definitive
299 study, our results therefore suggest that a more liberal use of TXA may benefit the bleeding
300 trauma patients.

301

302 **LIST OF ABBREVIATIONS**

- 303 TXA: Tranexamic acid
- 304 VTE: Venous Thromboembolism
- 305 OUHU: Oslo University Hospital Ullevål
- 306 UTAD: Ullevål Trauma Activity Data
- 307 PVO: Data Protection Official for Research
- 308 TIC: Trauma-Induced Coagulopathy
- 309 ATC: Acute Traumatic Coagulopathy
- 310 PRBC: Packed Red Blood Cells
- 311 PACT-score: Prediction of Acute Coagulopathy of Trauma-score
- 312 COAST-score: Coagulopathy of Severe Trauma-score
- 313 TASH-score: Trauma Associated Severe Hemorrhage-score
- 314 ABC-score: Assessment of Blood Consumption-score
- 315 CCTs: Conventional Coagulation Tests
- 316 VHAs: Viscoelastic Haemostatic Assays
- 317 ROTEM: Rotational Thromboelastometry
- 318 TEG: Thrombelastography
- 319 ISS: Injury Severity Score
- 320
- 321 **DECLARATIONS**

322 Ethics approval and consent to participate: The study was approved by the Data Protection
323 Official for Research (PVO, reference #18/01396).

324 Consent for publication: Not applicable

325 Availability of data and material: The datasets used and/or analysed during the current study
326 are available from the corresponding author on reasonable request.

327 Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

328 Funding: Not applicable

329 Authors' contributions: All authors were involved with study conception and design.

330 Furthermore, all authors participated in drafting, critically revising and approving the

331 manuscript before publishing. C Fatland, B Guddal and KM Kolstadbråten acquired the data.

332 Analysis and interpretation were performed by JS Hagemo, B Guddal and C Fatland. Finally,

333 all authors agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions

334 related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and
335 resolved.

336

337 REFERENCES

338 1. Haagsma JA , Graetz N , Bolliger I , Naghavi M, Higashi H, Mullany EC, *et al.* The
339 global burden of injury: incidence, mortality, disability-adjusted life years and time
340 trends from the Global Burden of Disease study 2013. *Inj Prev* 2016;22:3–18.

341 2. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an
342 overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J*
343 *Trauma*. 2006;60:S3–S11.

344 3. Kushimoto S, Kudo D, Kawazoe Y (2017) Acute traumatic coagulopathy and trauma-
345 induced coagulopathy: an overview. *J Intensive Care*. 2017; 5(6).

- 346 4. Gruen RL, Jurkovich GJ, McIntyre LK, Foy HM, Maier RV. Patterns of errors
347 contributing to trauma mortality: lessons learned from 2,594 deaths. *Ann Surg.*
348 2006;244:371–380.
- 349 5. Madurska MJ, Sachse KA, Jansen JO, Rasmussen TE, Morrison JJ. Fibrinolysis in
350 trauma: a review. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018;44(1):35–44.
- 351 6. Nishida T, Kinoshita T, Yamakawa K. Tranexamic acid and trauma-induced
352 coagulopathy. *J Intensive Care.* 2017;5:5.
- 353 7. The CRASH-2 collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive
354 events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage
355 (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010, Jul
356 3;376(9734):23-32.
- 357 8. The CRASH-2 collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid
358 in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomized
359 controlled trial. *Lancet.* 2011, Mar 26;377(9771):1096-101, 1101.e1-2.
- 360 9. Morrison JJ, JJ Dubose, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of
361 Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERS) Study. *Arch Surg.*
362 2012, Feb. 2012;147(2):113-119.
- 363 10. Levy JH. Antifibrinolytic therapy: new data and new concepts. *Lancet.* 2010 Jul
364 3;376(9734):3-4.
- 365 11. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: Mechanism,
366 identification and effect. *Curr Opin Crit Care.* 2007 Dec;13(6):680-5.
- 367 12. Moore HB, Moore EE, Liras IN, Gonzalez E, Harvin JA, Holcomb JB, *et al.* Acute
368 fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a
369 multicenter evaluation of 2,540 severely injured patients. *J Am Coll Surg* 2016
370 Apr;222(4):347-55.

- 371 13. Myers Sp, Kutcher ME, Rosengart MR, Sperry JL, Peitzman AB, Brown JA, *et al.*
372 Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic
373 venous thromboembolism. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019 Jan;86(1):20–27.
- 374 14. Nishida T, Kinoshita T, Yamakawa K. Tranexamic acid and trauma-induced
375 coagulopathy. *J Intensive Care.* 2017;5:2–7.
- 376 15. Johnston LR, Rodriguez CJ, Elster EA, Bradley MJ. Evaluation of Military Use of
377 Tranexamic Acid and Associated Thromboembolic Events. *JAMA Surg.* 2018 Feb
378 1;153(2):169-175.
- 379 16. Traumemanualen: Sjokk og resuscitering. Available at
380 [https://www.traumemanualen.no/index.php?action=showtopic&topic=MuPrmwuV&h](https://www.traumemanualen.no/index.php?action=showtopic&topic=MuPrmwuV&highlight=true)
381 [ighlight=true](https://www.traumemanualen.no/index.php?action=showtopic&topic=MuPrmwuV&highlight=true). Accessed 14 Jan 2019.
- 382 17. Akaike H: A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat*
383 *Contr* 1974, 19(6):716–723.
- 384 18. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing.
385 <http://www.R-project.org/>. Accessed 6 Feb 2019.
- 386 19. Mitra B, Cameron PA, Mori A, Maini A, Fitzgerald M, Paul E, *et al.* Early prediction
387 of acute traumatic coagulopathy. *Resuscitation.* 2011 Sep;82(9):1208-13.
- 388 20. Yücel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, *et al.* Trauma
389 Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as
390 surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma.* 2006
391 Jun;60(6):1228-36; discussion 1236-7.
- 392 21. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early
393 prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood
394 consumption)?. *J Trauma.* 2009 Feb;66(2):346-52.
- 395 22. Seheult JN, Anto VP, Farhat N, Stram MN, Spinella PC, Alarcon Louis, *et al.*
396 Application of a recursive partitioning decision tree algorithm for the prediction of

- 397 massive transfusion in civilian trauma: the MTPitt prediction tool. *Transfusion*. 2018;
398 doi:10.1111/trf.15078.
- 399 23. Rizoli S, Min A, Sanchez AP, Shek P, Grodecki R, Veigas P, *et al*. In Trauma,
400 Conventional ROTEM and TEG Results Are Not Interchangeable But Are Similar in
401 Clinical Applicability. *Mil Med*. 2016 May;181(5 Suppl):117-26.
- 402 24. Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, Brohi K, Johansson PI, Goslings JC, *et al*.
403 Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by
404 means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study.
405 *Crit care*. 2015 Mar 23;19:97.
- 406 25. Centre for Trauma Sciences. Bleeding and Coagulation Research Programme:
407 Implementing Treatment Algorithms for the Correction of Trauma Induced
408 Coagulopathy (iTACTIC) -randomised controlled trial.
409 <http://www.c4ts.qmul.ac.uk/research-programmes/itactic>. Accessed 23. Jan 2019.
- 410 26. Hagemo JS. Prehospital detection of traumatic couagulopathy. *Transfusion*. 2013
411 Jan;53 Suppl 1:48S-51S.
- 412 27. ANZIC Research Centre, Monash University. Pre-hospital Anti-fibrinolytics for
413 Traumatic Coagulopathy and Haemorrhage (PATCH).
414 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02187120>. Accessed 21. Jan 2019.
- 415 28. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Böhmer AB, Gäbler M, Ruppert M, *et al*.
416 Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Crit care* 2016 May
417 12;20:143.
- 418 29. Harvin JA, Peirce CA, Mims MM, Hudson JA, Podbielski JM, Wade CE, *et al*. The
419 impact of tranexamic acid on mortality in injured patients with hyperfibrinolysis. *J*
420 *Trauma Acute Care Surg*. 2015 May;78(5):905–9; discussion 909-11.
- 421 30. Levy JH. Antifibrinolytic therapy: new data and new concepts. *Lancet* 2010 Jul
422 3;376(9734):3-4.

423 31. Luftambulansseavdelingen OUS. Del C- Medisinske og operative dokumenter. CO. 41

424 Prehospital bruk av Traneksamsyre (Cyclocapron) s. 97.

425

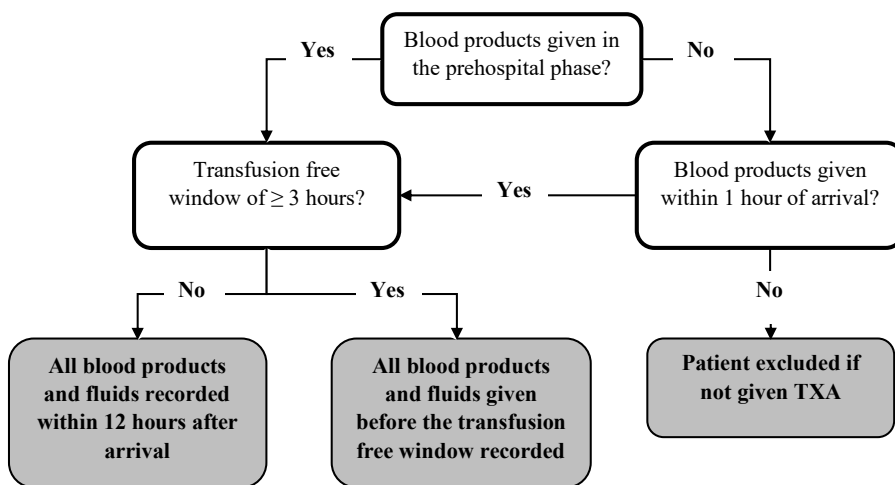
426

427

428

429 **FIGURES, TABLES AND ADDITIONAL FILES**

430 **Figure 1** – Number of blood products recorded



431

432

433 **Table 1**

Table 1. Demographics, injury patterns, transfusion requirements and laboratory values			
Continuous data are represented as median (IQR)			
	TXA n = 107	No TXA n = 29	p
Gender, Male	76,6%	75,9%	0,98
Age	50 (30)	53 (31)	0,41
Blunt mechanism	82,1%	72,4%	< 0,01*
TOI to in- hospital arrival	68 (53,3)	71,5 (67,3)	0,93
Injury Severity Score, ISS	24 (17)	16 (29)	0,19
Total PRBCs	3 (6)	2 (2)	0,46

Base Excess	-5,5 (6,8)	-5,3 (4,1)	0,64
Thromboprophylaxis	93 (86,9%)	23 (79,3%)	0,47
Thromboembolic episode	13 (12,1%)	2 (6,9%)	0,64
Mors	15 (14,0%)	9 (31,0%)	0,06
Time to TXA	50 minutes	Not applicable	

434

435 **Table 2**

Table 2 – Pre- hospital administration of TXA (physician-manned EMS only, n=107)			
	TXA given pre- hospitably	TXA <u>not</u> given pre- hospitably	
≥ 4 PRBCs given	12	36 (75%)	48
< 4 PRBCs given	34	25	59
	46	61	107

436

437 **Table 3**

Table 3 – In- hospital administration of TXA (all EMS, n=136)			
	TXA given in- hospitably	TXA <u>not</u> given in- hospitably	
≥ 4 PRBCs given	46	11 (19%)	57
< 4 PRBCs given	28	51	79
	74	62	136

438

439 **Table 4**

Table 4 – Adjusted odds ratio (aOR) for survival		
	OR (CI)	P- value
ISS	0,94 (0,89 - 0,97)	< 0,01*
Age	0,97 (0,94 - 0,99)	< 0,01*

PRBC (total)	0,97 (0,90 - 1,05)	0,45
TXA	3,78 (1,27 - 11,50)	0,02*

440

441 **Table 5**

Table 5 – Adjusted odds ratio (aOR) for thromboembolic episodes		
	OR (CI)	P- value
ISS	1,03 (0,99 - 1,07)	0,09
Age	1,02 (0,98 - 1,05)	0,27
PRBC (total)	1,02 (0,95 - 1,11)	0,89
TXA	1,80 (0,45 - 12,12)	0,46

442

JUSTEIN S. HAGEMO, MD,PHD
LUFTAMBULANSEAVDELINGEN
OSLO UNIVERSITETSSYKEHUS HF
POSTBOKS 4950 NYDALEN
0424 OSLO

07.02.2019

DET MEDISINSKE FAKULTET
UNIVERSITETET I OSLO
KLAUS TORGÅRDS VEI 3
0372 OSLO

REDEGJØRELSE I FORBINDELSE MED PROSJEKTOPPGAVE (MED5090)

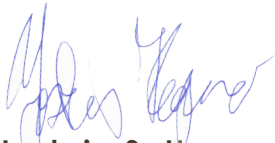
I forbindelse med prosjektoppgave (MED5090) har jeg vært veileder for kandidaten **Charles Edward Fatland**. Fatland har i samarbeid med medstudent jobbet med prosjektet "*Tranexamic Acid in Trauma – A Retrospective Review of Administration Patterns, Complications and Survival Benefits*". Prosjektet ble initiert av studentene selv, og videreutviklet i samarbeid undertegnede og representanter for Avdeling for Traumatologi.

Studentene har satt seg grundig inn i den aktuelle problemstillingen, og selv forfattet protokollen for studien. De har også vært delaktige i søknadsprosesser som studien krever. Etter at mer enn 400 pasienter ble identifisert som potensielt inkluderbare, har Fatland og medstudent egenhendig gjennomgått samtlige, og til slutt høstet detaljerte data fra de inkluderte 136 pasientene fra journalsystemet DIPS. Studentene har selv organisert dataene, overført disse til statistikkprogrammet SPSS, og på egenhånd gjort de fleste analysene. De har også under veiledning vært delaktig i de øvrige noe mer kompliserte analysene. Begge studentene har vært tungt delaktig i fortolkningen av analysene. Fatland har i samarbeid med medstudent, forfattet et abstract som ble akseptert og presentert muntlig av Fatland selv på Norsk Kirurgisk Forenings Høstmøte 2018.

Artikkelen som sendes inn som en del av prosjektoppgaven er skrevet av Fatland og medstudent med innspill fra undertegnede underveis. Forfatterskapet ved eventuell publisering er i henhold til ICMJE-reglene.

Arbeidsinnsatsen Fatland har lagt ned i dette prosjektet har vært formidabel, og langt over det som kan forventes av studenter på dette nivået. Han har utvist stor grad av dedikasjon, nøysomhet og evne til kritisk tenkning gjennom hele prosessen. Han har i tillegg vist en imponerende evne til å tilegne seg ny kunnskap og ferdigheter.

Vennlig hilsen



Jostein S. Hagemo
Veileder