

Hyperfibrinolyse som årsag til blødning og øget mortalitet hos traumepatienter

Anne Juul Wikkelsø¹, Arash Afshari², Jakob Stensballe^{1,3} & Pär I. Johansson³

STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling, Herlev Hospital, 2) Anæstesi- og Operationsklinikken, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet, og 3) Blodbanken, Region Hovedstaden

Koagulationsforstyrrelser er associeret til øget mortalitet hos traumepatienter. Tilstanden blev tidligere primært betragtet som en sen klinisk diagnose med udgangspunkt i multitransfusion, hypotermi, acidose og fortynding [1]. Imidlertid peger resultaterne fra flere studier nu på tilstedeværelsen af koagulationsforstyrrelser, der er opstået i umiddelbar relation til større traumer, og som dermed er af klinisk betydning ved den primære traumemodtagelse [2-6]. I denne statusartikel beskrives hyperfibrinolyse som mulig årsag til en klinisk blødningsproblematik ved modtagelse af traumepatienter, og endvidere anvises der diagnostiske og behandlingsmæssige muligheder.

DEFINITION AF HYPERFIBRINOLYSE

Fibrinolyse er en normalt forekommende proces. Begrebet betegner nedbrydningen af de fibrinstrengene, som holder sammen på blodkoaglet. Hermed begrænses trombedannelse og okklusion til områder med vævsskade, således at der opretholdes et velperfunderet kargebet [7]. Hyperfibrinolyse er en abnorm

forøgelse af denne mekanisme, der medfører udtalt blødningstendens. Hyperfibrinolyse kan enten forekomme som et isoleret fænomen eller sekundært associeret til udtalt koagulopati med nedsat hæmostatisk funktion og evt. kompliceret af øget trombedannelse (dissemineret intravaskulær koagulation) [8]. Ved manifest, isoleret hyperfibrinolyse vil dannelsen af blodkoaglet forløbe sufficient, men dette opløses umiddelbart efter.

PATOGENESE

Fibrinolyse er en fysiologisk proces, i hvilken enzymet plasmin nedbryder fibrinstrengene i blodkoaglet, og karperfusionen genetableres. Plasmin er den aktiverede form af plasminogen. Under dannelsen af blodkoaglet bindes en del af plasminogenet i selve koagelstrukturen. Aktiveringen sker bl.a. ved enzymet *tissue plasminogen activator* (tPA) (på dansk: vævsplasminogenaktivator), der frigøres fra karendotelet efter vævsbeskadigelse og iskæmi [7]. Ved forskellige reguleringsmekanismer sikres, at fibrinolysen og dermed opløsning af koaglet lokaliseres til koagelstedet (**Figur 1**): Plasminogenaktivator-inhibitor 1 & 2 (PAI-1&2) inaktiverer frit tPA og medvirker dermed til at sikre den lokaliserede fibrinolyse. α 2-antiplasmin inaktiverer frisat plasmin [9], og trombinaktiveret fibrinolyse-inhibitor (TAFI) [7, 9], der aktiveres af trombindannelsen i forbindelse med koagulationsprocessen, hæmmer nedbrydelsen af fibrin. Hyperfibrinolyse kan opstå i en generaliseret form, hvis systemet kommer i ubalance. Dette ses ved excessiv frigørelse af tPA i forbindelse med vævsskade og iskæmi ved hypoperfusion [3, 10]. Desuden ses det i forbindelse med nedsat clearance af cirkulerende tPA (ved svært nedsat leverfunktion) samt hæmmet eller nedsat funktion af PAI-1&2 [3, 10] eller α 2-antiplasmin [9]. Vævsskader med multiple knoglefrakturer frisætter store mængder af tPA såsom ved større bækken-traumer, der er kendt for at kunne udløse hyperfibrinolyse med øget blødning [9].

DIAGNOSE

Hyperfibrinolyse kan ikke umiddelbart påvises med standardkoagulationsanalyser. Aktuelt anvendes to



Traumemodtagelse – Rigshospitalets Traume-Center, teamtræning. Modelfoto.

parakliniske metoder, nemlig D-dimer og trombelastografi. D-dimer er et fibrinbrydningsprodukt, der indirekte afspejler fibrinolyseaktiviteten. D-dimer er imidlertid en meget uspecifik test, og den kan stige alene som følge af vævsskade ved selve traumat eller ved dyb venetrombose [11]. Trombelastografi (TEG/ROTEM) er en viskoelastisk funktionel fuldblods-koagulationstest og en etableret metode til at påvise hyperfibrinolyse [8, 12, 13].

TROMBELASTOGRAFI

Analysen foretages ved at 0,36 ml fuldblod installeres i en kop, hvori en sensorpind placeres. Ved TEG (Haemoscope) roterer koppen i forhold til pinden. Ved ROTEM (Pentapharm GmbH) er det pinden, der roterer. I takt med at koagulationen foregår, binder de dannede blodkoagler sig mellem indersiden af koppen og sensorpinden. Pindens bevægelser ændres i takt med dannelse af blodkoaglet, og dette gengives i en graf. Trombelastogrammet afspejler koagulationens faser: Initiering, propagering og koaglets opløsning [8]. Graden af fibrinolyse afspejler koaglets opløsning over tid og opgøres som ændring i koagelstyrken efter et givent tidsrum. Forskellen i procent udtrykker graden af fibrinolyse, der har fundet sted [8]. Ved in vitro-tilsætning, eksempelvis af medicin til det analyserede blod, er det muligt at estimere effekten af dette på koagulationen. ROTEM har et supplerende assay, hvor tilsætning af aprotinin (antifibrinolytika) specifikt viser tilstedeværelsen af fibrinolyse [14].

Trombelastografi er aktuelt til rådighed i Aarhus, Odense, Aalborg, Region Sjælland samt i Region Hovedstaden via Blodbanken.

KLINISKE OPGØRELSE

Forekomsten af koagulationsforstyrrelser ved primær modtagelse af traumepatienter er i litteraturen opgjort til 24-38% [2, 6, 15], og disse forstyrrelser øger mortalitetsrisikoen med en faktor fem [2]. I disse studier har man anvendt standard diagnostiske koagulationstest, bl.a. *International Normalized Ratio* (INR), *Activated Partial Tromboplastin Time* (APTT), trombocytal og fibrinogen – enkeltvis eller i kombination.

Derimod angives forekomsten af traumepatienter med hyperfibrinolyse til 2-8% diagnosticeret med trombelastografi [6, 13, 14, 16]. *Caroll et al* angav i et prospektivt studie af 161 traumepatienter med *Injury Severity Score* (ISS) > 9 en hyperfibrinolyseincidens på 2% (tre patienter) erkendt med TEG ved ankomsten til traumemodtagelsen [16]. Disse patienter var præget af shock (systolisk blodtryk < 90 mmHg), og tilstanden var associeret med øget mortalitet, men ikke med behov for blodtransfusion. Det behand-

FAKTABOKS

Hyperfibrinolyse forårsager patologisk opløsning af blodkoaglet og kan diagnosticeres med trombelastografi (TEG/ROTEM).

Hyperfibrinolyse kan forekomme ved modtagelsen af traumepatienter. Det ses hyppigst i tilknytning til shock med vævshypoperfusion og er associeret med øget mortalitet.

Transfusion med blodprodukter kan ikke korrigerer hyperfibrinolyse. Tilstanden behandles med antifibrinolytika eksempelvis tranexamsyre.

Tranexamsyre som tidlig standardbehandling til traumepatienter er vist at reducere mortaliteten i et stort randomiseret studie (CRASH2). Opstart af behandling bør overvejes ved pågående blødning og hyperfibrinolyse målt med trombelastografi.

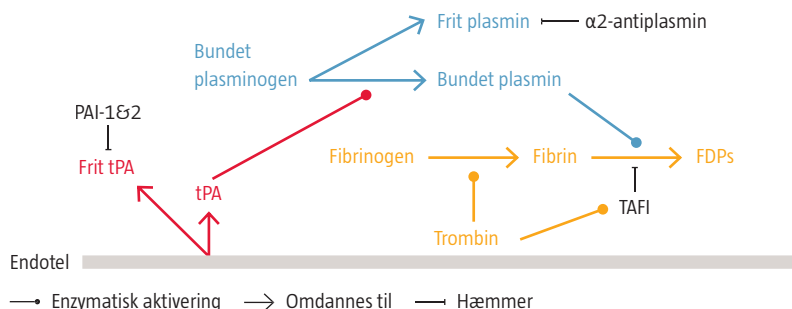
lende team havde i denne undersøgelse ikke adgang til trombelastografiresultatet.

Rugeri et al angav en hyperfibrinolyseincidens på 6% (fem patienter) i en fransk prospektiv opgørelse, hvor patienterne var diagnosticeret ved ROTEM [6]. I en subgruppeanalyse fandt man en høj diagnostisk sensitivitet og specificitet for hyperfibrinolyse diagnosticeret med ROTEM sammenholdt med euglobulin-lystid som referencestandard. Hyperfibrinolyse var i kohorten af traumepatienter associeret til øget ISS, koagulopati målt med standard koagulationstest samt mortalitet [13].

Schöchl et al identificerede 33 traumepatienter med hyperfibrinolyse, der over en femårig periode var diagnosticeret med ROTEM [14], hvilket svarer til en incidens på 8%. Der var en gennemsnitlig ISS på 47 (+/-14) og en mortalitet på 88%. Gruppen blev yderligere inddelt på baggrund af hastigheden af total fibrinolyse under måling med trombelasto-

FIGUR 1

Fibrinolyse er en fysiologisk proces, som sikrer opløsning af dannede blodkoagler. Plasmin nedbryder således fibrin, der omdannes til fibrinbrydningsprodukter (FDPs). Plasmin aktiveres af vævsplasminogenaktivator (tPA), som frisættes fra endotelet ved vævsskade og iskæmi med hypoperfusion. Regulerende mekanismer i form af plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1&2), α 2-antiplasmin og trombinaktiveret fibrinolyseinhibitor (TAFI) er med til at sikre, at processen sker lokalt. Hyperfibrinolyse opstår, når disse regulatoriske mekanismer kommer ud af balance.



grafi. Subgruppen med hurtig (0-30 min.) fulminant hyperfibrinolyse havde en mortalitet på 100% og den korteste overlevelsesperiode til trods for relevant behandling. Blandt patienter med sen hyperfibrinolyse, dvs. efter 60 minutters måling, fandt man den bedste prognose. Samlet set var hyperfibrinolyse som tilstand tydeligt associeret med svær tilskadekomst (høj ISS), blødningsshock og mortalitet. Patienterne modtog antifibrinolytika (aprotinin) til behandling af tilstanden, efter at diagnosen var blevet stillet. Undersøgelsen var uden kontrolgruppe, og man var derfor ude af stand til at estimere effekten af denne diagnostiske tilgang eller af behandlingen.

BEHANDLING

Hyperfibrinolyse præsenterer sig klinisk som en blødningstendens, der ikke lader sig behandle med blodprodukter i form af friskfrosset plasma eller trombocyt koncentrat. Behandlingen er medikamentel i form af antifibrinolytika så som tranexamsyre (se **Figur 2**) eller aprotinin (produktet er afregistreret i Danmark). Et Cochrane-review fra 2004, der

kun omfattede to mindre studier, viste et sparsomt evidensgrundlag for anvendelsen af tranexamsyre i traumebehandlingen [17]. Som følge heraf udførte man CRASH-2, der er et stort multinationalt randomiseret klinisk forsøg med 20.211 traumepatienter i 40 lande. Patienterne blev randomiseret til tranexamsyre eller placebo [18]. Patienterne havde alle en pågående eller klinisk mistænkt blødningsproblematik, som ikke var guidet af hæmostatiske prøver. Studiets resultater viste en signifikant reduktion i mortaliteten hos interventionsgruppen: For død som følge af blødning fandt man en relativ risiko på 0,85 (konfidensinterval (KI) 0,76-0,96, $p = 0,0077$). Brugen af tranexamsyre var ikke associeret med en øget forekomst af hverken ikke-fatale eller fatale trombotiske hændelser. Den relative risiko var på henholdsvis 0,84 (KI 0,68-1,02), $p = 0,084$ og 0,69 (KI 0,44-1,07), $p = 0,096$. Doseringen i studiet var: Bolus 1 g intravenøst administreret tranexamsyre over ti minutter efterfulgt af 120 mg/time i otte timer, samlet i alt 2 g. CRASH-2 studiets resultater påviser en sandsynlig positiv effekt af tranexamsyre, men herefter venter en afklaring af det optimale dosisregime. Fortsat har ingen undersøgelser set på effekten af trombelastografguidet anvendelse af tranexamsyre.

Ved behandling med tranexamsyre til traumepatienter bør man være opmærksom på aktiv trombose i form af dyb venøs trombose, lungeemboli og cerebral trombose samt tegn på dissemineret intravaskulær koagulation, da disse udgør relative kontraindikationer. Ligeledes kan der ved hæmaturi med blødning i de øvre urinveje forekomme obstruktion af ureteres som følge af koageldannelse [19].

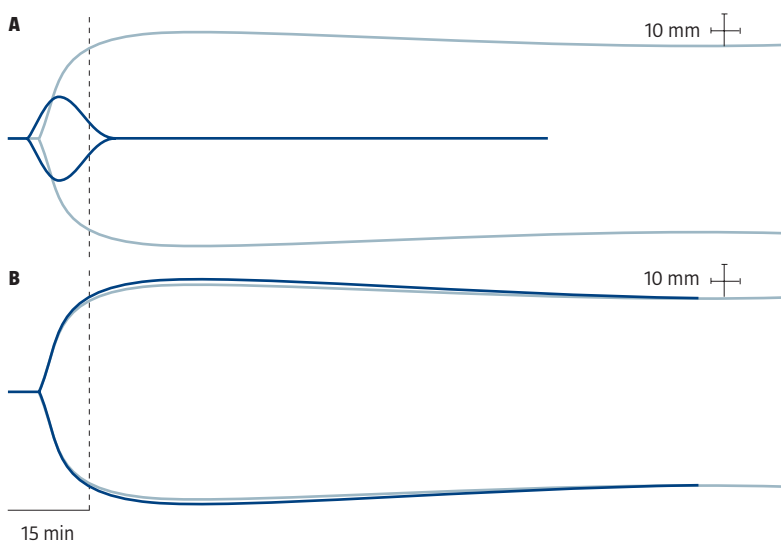
Blodbanken i Region Hovedstaden anbefaler ved pågående blødning og hyperfibrinolyse diagnosticeret ved TEG 1-2 g tranexamsyre afhængig af kropsvægt og herefter samme dosis pr. erstattet blodvolumen indtil blødningskontrol. Effekten monitoreres løbende ved trombelastografi.

PERSPEKTIVER

Hyperfibrinolyse forekommer ved modtagelsen af traumepatienter. Dette er associeret med øget tilskadekomst (ISS), svært påvirket hæmodynamik (blødningsshock) og øget mortalitet. Hyperfibrinolyse kan ikke behandles med blodprodukter. Behandling kræver antifibrinolytisk medicin i form af tranexamsyre eller alternativt aprotinin. Resultaterne fra et stort klinisk studie med 20.211 patienter har vist effekt af tranexamsyre til traumepatienter med pågående eller klinisk mistænkt blødningsproblematik [18]. Hyperfibrinolyse kan diagnosticeres hurtigt og evt. bedside med TEG/ROTEM. Med baggrund i litteraturen og klinisk erfaring må det anbefales, at trombelastografi

FIGUR 2

Disse to trombelastogrammer viser isoleret hyperfibrinolyse før (**A**) og efter (**B**) behandling med tranexamsyre hos en traumepatient i klinisk blødningshock ved ankomsten. LY30 er svært forøget (91,2% mod normalværdien < 8%). Efter behandlingen normaliseres denne, og blødningen aftager. (Kilde: Blodbanken Region Hovedstaden, Pär I. Johansson).



	R, min	K, min	Angle, °	MA, mm	LY30, %
Ved modtagelse (A)	4,1	2,6	59,3	25,2	87,1
Efter tranexamsyre (B)	5,6	1,6	70,5	66,0	0,3
Normalværdi	2-8	1-3	55-78	51-69	0-8

R = reaction time, et mål for koagulationsinitieringen; K = kinetic, et mål for hvor hurtigt en given styrke af blodkoaglet opnås; Angle = α -angle degree, udtrykker øgningen i koagelstyrke over tid; MA = maximum amplitude, et mål for den maksimale koagelstyrke; LY30 = lysis, udtrykker fibrinolyse dvs. graden af koagelopløsning opstået efter 30 min.

indgår i laboratorieanalyser, der tages ved modtagelsen af svært tilskadekomne traumepatienter.

KORRESPONDANCE: Anne Juul Wikkelsø, Anæstesiologisk Afdeling, Herlev Hospital, 2730 Herlev. E-mail: wikkels@gmail.com

ANTAGET: 14. september 2010

INTERESSEKONFLIKT: Pär I. Johansson modtager støtte fra Haemonetic Corp. til gennemførelse af et klinisk studie vedrørende brug af TEG til traumepatienter.

LITTERATUR

1. Hardy JF, De MP, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 2004;51:293-310.
2. Brohi K, Singh J, Heron M et al. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003;54:1127-30.
3. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:680-5.
4. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007;245:812-8.
5. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008;64:1211-7.
6. Rugeri L, Levrat A, David JS et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2007;5:289-95.
7. Rijken DC, Lijnen HR. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost* 2009;7:4-13.
8. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005;27:81-90.
9. Francis CW, Marder VJ. Concepts of clot lysis. *Annu Rev Med* 1986;37:187-204.
10. Hess JR, Brohi K, Dutton RP et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008;65:748-54.
11. Somarouthu B, Abbara S, Kalva SP. Diagnosing deep vein thrombosis. *Postgrad Med* 2010;122:66-73.
12. Spiel AO, Mayr FB, Firbas C et al. Validation of rotation thrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans. *J Thromb Haemost* 2006;4:411-6.
13. Levrat A, Gros A, Rugeri L et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 2008;100:792-7.
14. Schochl H, Frietsch T, Pavelka M et al. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* 2009;67:125-31.
15. Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *J Trauma* 2008;64:1459-63.
16. Carroll RC, Craft RM, Langdon RJ et al. Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thrombelastography. *Transl Res* 2009;154:34-9.
17. Coats T, Roberts I, Shakur H. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004896.
18. Shakur H, Roberts I, Bautista R et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
19. www.produktresume.dk/docushare/dsweb/Get/Document-25517 (10. august 2010).

Funktionelle hæmostaseanalyser er hurtige og pålidelige ved transfusionskrævende blødning

Sulman Rafiq¹, Daniel A. Steinbrüchel¹ & Pär I. Johansson²

Perioperativ koagulationsmonitorering er essentiel for at kunne diagnosticere årsager til blødning, initiere adækvat hæmostatisk terapi og reducere per- og postoperativt blodtab. Ved massive blødninger gælder endvidere, at koagulationsstatus ændrer sig hurtigt, hvorfor der er behov for at kunne monitorere koagulationen løbende *bedside*. Traditionelle koagulationsanalyser (TRKOAG) såsom aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) og protrombintid (PT) foretages i isoleret plasma og giver derved begrænset viden om hele koagulationsprocessen. Også trombo-cytkoncentrationsmålinger oplyser kun om koncentrationen af trombocytter, men ikke om, hvorvidt de fungerer hæmostatisk. Desuden foretages TRKOAG på et centralt laboratorium, og resultatet foreligger først efter 45-60 min [1].

Ved de viskoelastiske hæmostatiske test (VHT), såsom trombelastografi (TEG) og rotationel trombelastometri (ROTEM), analyseres fuldblod ved 37 °C. Med VHT måles hastigheden, hvormed blodet koagulerer, samt det dannede koagels struktur, stabilitet og opløsning [1, 2]. Ved at analysere fuldblod, inklu-

sive de cellulære elementer, opnås et mere fuldendt billede af hele den hæmostatiske proces end ved TRKOAG. TEG/ROTEM-kurver kan følges i realtid på f.eks. operations/traumestuen, og de klinisk brugbare svar foreligger inden for 15 min.

Formålet med denne statusartikel er at give en introduktion til VHT (TEG/ROTEM), til hvordan de tolkes, og til nogle af de områder, hvor VHT har vundet indpas.

DEN HÆMOSTATISKE PROCES

VHT er modsat TRKOAG baseret på den cellebase-rede model for hæmostase, der inden for det seneste decennium har erstattet den klassiske koagulationskaskade som hæmostasemodel. Den hæmostatiske proces initieres ved karskade, hvor *tissue factor* (TF) bliver eksponeret for de cirkulerende koagulationsfaktorer. Til TF bindes aktiveret faktor VIIa, hvilket resulterer i dannelse af en lille mængde trombin. Trombin aktiverer trombocytter, som adhærer til karskaden. På de aktiverede trombocytter dannes koagulationsfaktorkomplekser, der resulterer i en

STATUSARTIKEL

1) Thoraxkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet, og
2) Blodbanken, Rigshospitalet