

Hæmostatisk resuscitation til blødende traumepatienter

Jakob Stensballe^{1,2}, Pär I. Johansson^{2,3,4} & Jacob Steinmetz¹

STATUSARTIKEL

1 Anæstesi- og Operationsklinikken, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet
2 Transfusionsmedicinsk Enhed, Region Hovedstadens Blodbank, Rigshospitalet
3 Department of Surgery, Division of Acute Care Surgery, Centre for Translational Injury Research (CeTIR), University of Texas Medical School at Houston
4 Centre for Systems Biology, The School of Engineering and Natural Sciences, University of Iceland

Ugeskr Læger
 2016;178:V06160450

Tilskadekomst er en af de hyppigste dødsårsager i verden [1]. Traumepatienter udfordres hyppigt af blødning, som er den hyppigst forekommende reversible årsag til traumedødsfald. Blødning medfører risiko for udvikling af blødningsforstyrrelser, omtalt som koagulopati, hvilket er forbundet med en temmelig dårlig prognose [2]. Inden for de seneste ti år er konceptet om *damage control surgery* (DCS) og *damage control resuscitation* (DCR) udviklet med det formål at stoppe blødning både kirurgisk og medicinsk samt genskabe homøostase hurtigst muligt for at reducere morbiditet og mortalitet hos de sværest tilskadekomne patienter. DCS og DCR er tiltænkt de patienter, der har svær blødning samtidigt med koagulopati, hypotermi og acidose, kaldet den dødelige triade.

DCS består af specifikke kirurgiske teknikker, hvor man fokuserer på hurtig og midlertidig kontrol af blødning og forurening i forbindelse med den anatomiske skade. Parallelt med dette fokuseres der ved DCR på at begrænse og korrigere udvikling af koagulopati i blødningsfasen i tillæg til at gennemføre den fornødne resuscitation af f.eks. kredsløbet primært via blodkomponenter [3].

Med DCR forsøger man at genetablere normal fysiologi og homøostase i blødningsfasen, og DCR består af følgende hovedkomponenter: 1) hæmostatisk resuscitation (HR) (tidlig og aggressiv balanceret blodkomponentterapi, at undgå fortynding ved væskebehandling og anvendelse af tranexamsyre som fibrinolysehæmning), 2) permissiv hypotensiv resuscitation (tilladeligt lavt blodtryk f.eks. systolisk blodtryk på 70-80 mmHg i blødningsfasen, højere ved tegn på hjerneskade og kontrol af blødningen) [4] og 3) at undgå hypotermi, acidose og elektrolytforstyrrelser (hypokalcæmi, hyperkaliæmi etc.) (Figur 1).

I denne artikel vil vi fokusere på HR.

KOAGULOPATI HOS TRAUMEPATIENTER – ET HYPPIGT PROBLEM

Op mod 25-30% af traumepatienterne ankommer til hospitalet med en koagulopati, (*trauma induced coagulopathy* (TIC)), som primært er relateret til blødning, shock og hypoperfusion [5]. TIC øger dødeligheden betragteligt og kan beskrives som en unik tilstand, der udvikles allerede på skadestedet og inden ankomsten til

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Traumepatienter har høj risiko for blødning og koagulopati, hvilket er forbundet med dårlig prognose.
- ▶ Ved hæmostatisk resuscitation (HR) fokuserer man på at erstatte det tabte blod ækvivalent til fuldblod, genoprette homøostase og undgå koagulopati.
- ▶ HR inklusive tranexamsyrebehandling kan kombineres med målstyret transfusionsbehandling via hæmostaseovervågning med f.eks. tromboelastografi, rotati-onstromboelastometri eller andre tilgængelige analyser.

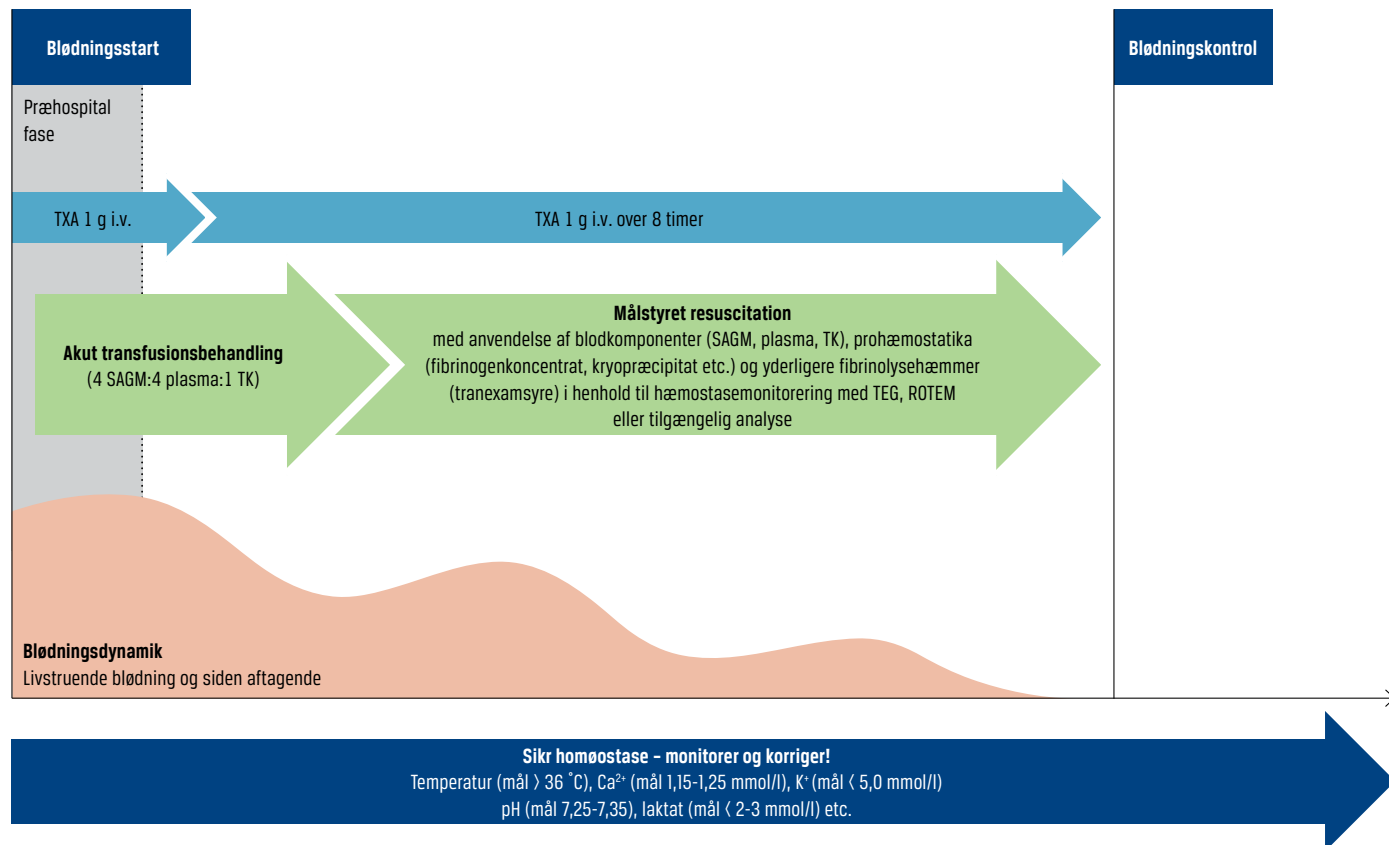
hospitalet, men som foregår uafhængigt og parallelt med andre sekundære årsager til koagulopati såsom fortynding som følge af væskeindgift, fibrinolyse, forbrug af koagulationsfaktorer og trombocytter, hypotermi samt acidose [6]. TIC er induceret af shock og hypoperfusion, og i den klassiske litteratur beskrives TIC som medieret via protein C-systemet og ledende til en aktivering af de naturlige antikoagulations- og fibrinolysemekanismer [5]. Flere mulige forklaringer er siden fremsat, herunder patofysiologiske mekanismer på endotelniveau. Endotelet består af endotelceller og glykocalyx, der er en proteoglykanstruktur på overfladen af cellerne, og sammen udgør de barrieren mellem blodkarret og vævet. Det intakte glykocalyx »binder« ca. 1 l af plasmavolumen, hvor den normale udveksling af partikler mellem det intravaskulære og det interstitielle rum foregår, og skal således betragtes som et selvstændigt organ.

Hypoperfusion øger niveauet af katekolaminer, såsom adrenalin, og inducerer endotelskade (endoteliopati), der er relateret til sværhedsgraden af skade og blødning. Endoteliopati medfører frisættelse af glykocalyx og overflademediatorer, som sekundært udløser en systemisk koagulopati i blodet, og graden af endoteliopati er nært korreleret til patienternes overlevelse [7].

Koagulopati forekommer således hyppigt hos blødende traumepatienter, formodentlig sekundært til påvirkning af endotelet og andre faktorer såsom acidose, forbrug af koagulerende elementer, fibrinolyse og hypotermi, og er dermed et angrebepunkt for behandling

 **FIGUR 1**

Hæmostatisk resuscitation til blødende traumepatienter. Figuren følger den blødende traumepatient fra skadestedet (venstre side) indtil blødningskontrol (højre side). Så tidligt som muligt startes akut transfusionsbehandling med balanceret indgift af blodkomponenter (fire SAGM, fire plasma og en trombocyt koncentrat), som siden justeres i henhold til hæmostasemonitorering (f.eks. bruges TEG, ROTEM eller andre tilgængelige analyser). Når der opnås blødningskontrol, stopper transfusionsbehandlingen, men arbejdet med at genoprette homøostase fortsætter og patienten skifter fase fra blødning til risiko for trombose.



ROTEM: varemærke inden for roterende tromboelastometri; SAG-M: erythrocytopbevaringsmedium med saltvand tilsat adenin, glukose og mannitol; TEG: varemærke inden for tromboelastografi; TK = trombocyt koncentrat; TXA = tranexamsyre (fibrinolysehæmmer).

i blødningsfasen for at undgå yderligere blødning, transfusionsbehov og dårlig prognose.

VÆSKEBEHANDLING AF TRAUMEPATIENTEN - BETYDNING FOR PROGNOSE?

Væskebehandling er en af de hyppigste hospitalsbehandlinger, som initieres [8]. Inden for traumatologien har væskebehandling tidligere været et centralt element af *advanced trauma life-support* [9], men dette er generelt blevet revideret betragteligt mod en meget restriktiv holdning.

Præhospital væskebehandling blev undersøgt tilbage i 1994 af *Bickell et al* [10], som i en gruppe af hypotensive patienter med penetrerende torsotraumer fandt, at forsinket påbegyndelse (under kirurgi) sammenlignet med umiddelbar påbegyndelse af væskebehandling (præhospitalt eller på et traumecenter) reducerede dødeligheden signifikant fra 38% til 30%. Dette er siden bekræftet i flere studier [4, 11] og er også gæl-

dende for resuscitation på hospitalet [12]. Væskebehandling inducerer blodfortynding, men kan tillige have yderligere bivirkninger. Syntetiske kolloider (f.eks. hydroxyethylstivelse (HES)) består af syntetiske molekyler, som bliver inkorporeret i koaglet og resulterer i et porøst og mindre stabilt koagel. Denne kolloid-inducerede koagulopati fører til øget blødning og transfusionsbehov hos forskellige typer patienter [13]. I et randomiseret studie med traumepatienter steg mortaliteten fra 11% i krystalloidgruppen til 21% i gruppen, som blev behandlet med HES [13]. Det skal i øvrigt nævnes, at patienterne i begge grupper fik store mængder væske, hvilket begrænser en sammenligning med danske forhold. Ligeledes er behandling med humant albumin forbundet med større dødelighed end behandling med krystalloider, og dette er særlig udtalt hos patienter med traumatisk hjerneskade [14-15]. Samlet set er kolloider generelt forbundet med øget dødelighed, når de anvendes hos traumepatienter [15], og li-

 **FIGUR 1**

Blodmølle (*rapid infusion system*) til hurtig infusion af blodkomponenter og TEG-analyse til hæmostasemonitorering på computerskærmen. TEG: varemærke inden for tromboelastografi.



geledes må krystalloider betragtes som kun at være indiceret i ventetiden på tilgængelige blodkomponenter til den blødende traumepatient som anbefalet af National Institute for Health and Care Excellence [16].

HÆMOSTATISK RESUSCITATION - TIMING OG ERSTATNING AF DET TABTE

Mere end 17 observationelle studier viser i forskellige patientpopulationer med kritisk blødning, at tidlig og aggressiv balanceret blodkomponentterapi er associeret med højere overlevelse, end man opnår med transfusion af plasma og trombocytter senere eller i lavere dosis end svarende til fuldblod [2]. Ydermere beskrives det, at denne transfusionsbehandling med fordel kunne integreres i en massiv transfusionsprotokol med anvendelse med akutte transfusionspakker, hvor plasma er umiddelbart tilgængeligt til udlevering, og den balancerede blodkomponent er tilrettelagt i prædefineret balance svarende til fuldblod f.eks. fire portioner blod (SAGM), fire portioner plasma og en portion trombocyt-koncentrat i Danmark [17-20]. I et nyligt publiceret, randomiseret studie (PROPPR), hvor 680 svært tilskaa-

dekomne traumepatienter blev randomiseret til behandling med enten lavdosisplasma og trombocytter (svarende til fire portioner SAGM, to portioner plasma og 0,5 portion trombocyt-koncentrat) eller højdosisplasma og trombocytter (svarende til fire portioner SAGM, fire portioner plasma og en portion trombocyt-koncentrat), var der i højdosisgruppen flere i blødningskontrol (86% vs. 78%; $p = 0,006$), færre dødsfald som følge af blødning i de første 24 timer (9% vs. 15%; $p = 0,03$) og en tendens til lavere dødelighed inden for 24 timer (13% vs. 17%; $p = 0,12$) og 30 dage (22% vs. 26%, $p = 0,26$) [21]. PROPPR-studiet understøtter, at HR bør baseres på tidlig og aggressiv balanceret blodkomponentterapi svarende til fire portioner SAGM, fire portioner plasma og en portion trombocyt-koncentrat i fasen med kritisk blødning.

Tiden til første transfusion synes også at være af betydning for den blødende traumepatient [22], særligt når transfusionen hermed erstatter krystalloider eller kolloider. Præhospitalt påbegyndt HR er forbundet med bedre prognose i den tidlige fase [23]. Den anvendes flere steder, herunder i Den Landsdækkende Akutlægehelikopterordning, som bl.a. medbringer to portioner SAGM og to portioner plasma fra blodbankerne.

TRANEXAMSYRE - EN FAST DEL AF HÆMOSTATISK RESUSCITATION

Tranexamsyre (TXA) er et fibrinolysehæmmende lægemiddel, der inhiberer plasmindannelse og er indiceret ved de fleste kirurgiske procedurer (ortopæd-, hjerte-, kar- og leverkirurgi mv.), post partum-blødning samt andre tilstande med formodet eller påviselig øget fibrinolytisk aktivitet. I CRASH-2-studiet randomiserede man 20.000 traumepatienter med formodet eller klinisk evident blødning og fandt en betydelig reduktion i dødelighed uanset årsag blandt de traumepatienter, som fik TXA. Denne effekt var yderligere udtalt, hvis TXA blev givet tidligt og hos de blødende patienter [24]. Disse resultater er efterfølgende blevet bekræftet i flere studier fra militære konfliktzoner samt for pædiatriske traumepatienter, og effekten synes bevaret, hvis TXA bliver administreret præhospitalt [25]. TXA 1 g givet i.v. til voksne eller 15 mg/kg til børn bør derfor administreres allerede præhospitalt som en del af HR-konceptet med det formål at behandle koagulopati hos blødende traumepatienter, fulgt op med samme dosis givet over otte timer eller indtil blødningskontrol i henhold til CRASH-2-studiet [24].

HÆMOSTATISK RESUSCITATION OG HÆMOSTASEMONITORERING

Det er nærliggende, at en kombineret tilgang med HR (fire portioner SAGM, fire portioner plasma og en portion trombocyt-koncentrat samt TXA) som standard kunne tilpasses den enkelte patients udviklede koagu-

lopati og dermed monitorering af hæmostasen (Figur 2). I mange år har de traditionelle analyser som *international normalized ratio* (INR), fibrinogenkoncentration og trombocytantal været de eneste tilgængelige i behandlingen af blødende patienter. De korrelerer generelt dårligt med kliniske blødningstilstande og transfusionsbehov [26]. Inden for de seneste 5-10 år har viskoelastiske hæmostaseanalyser som f.eks. tromboelastografi (TEG) og rotationstromboelastometri (ROTEM) vundet indpas, idet de korrelerer bedre til kliniske blødningstilstande og transfusionsbehov end de traditionelle analyser. Årsagen er, at analyserne udføres på fuldblod, dvs. med tilstedeværelse og deltagelse af blodets opløste faktorer og formede elementer inklusive deres reelle funktion (og ikke blot antallet), hvilket er formålstjenstligt særligt ved trombocytterne og en forudsætning for at vurdere patienternes evne til trombindannelse. Dette er afgørende for det dannede koagelstyrke og dermed for at opnå blødningskontrol. Der er publiceret mere end 20 studier, fortrinsvis inden for lever- og hjertekirurgi, som viser, at blødende patienter, der behandles med blodprodukter baseret på TEG/ROTEM-monitorering, sammenlignet med patienter, der behandles traditionelt, har mindre blodtab og transfunderes med færre blodprodukter med mulig bedre patientprognose til følge. TEG/ROTEM er fuldblodsanalyser, hvor man måler koagulationsinitieringen og den maksimale koagelstyrke, samt hvor hurtigt koaglet opløses. Målet med anvendelse af TEG/ROTEM er således at identificere udviklet koagulopati, så man transfusionsmedicinsk kan normalisere hæmostasen hos de blødende patienter via specifikke behandlingsalgoritmer [26].

Hæmostasemonitorering medfører dermed, at HR i tilfælde af fortsat blødning kan målstyres, og man kan overveje supplerende med fibrinogenkoncentrat eller kryopræcipitat (100 ml koncentrat af fire portioner plasma med højt indhold af fibrinogen og andre koagulationsfaktorer) ved mangel på fibrinogen, øget dosis trombocyttransfusion i tilfælde af manglende trombocytfunktion/-antal og øget plasmatransfusion ved koagulationsfaktormangel. Endvidere kan en normal fuldblodsanalyse øge opmærksomheden på at identificere andre blødningsårsager end koagulopati.

Protrombinkomplekskoncentrat er et koncentrat af koagulationsfaktor II, VII, IX, X, protein S og C og er indiceret til revertering af K-vitaminantagonist-behandling ved forhøjet INR i forbindelse med blødning. Det har ingen sikker plads i den generelle behandling af blødende traumer på grund af suprafysiologisk øget trombingenerering og dermed mistanke om øget tromboerisiko [27].

Rekombinant faktor VIIa (rFVIIa) har været undersøgt hos blødende traumepatienter, uden at der er fundet nogen association til forbedret prognose, dog synes

der at være lidt færre patienter, som har stumpt traume, som får behov for massiv transfusionsbehandling [28]. Derimod er der set en øget risiko for tromboemboliske komplikationer, som er relateret til rFVIIa-behandling [29], hvorfor det kun i helt særlige tilfælde kan overvejes ved livstruende blødning, hvor alt andet er forsøgt [30].

KONKLUSION

Ved HR fokuserer man på at erstatte det tabte blod med blodkomponenter ækvivalent til fuldblod så tidligt som muligt hos traumepatienter med kritisk blødning og høj risiko for mortalitetsøgende koagulopati. I Danmark er det optimale forhold fire portioner SAGM, fire portioner plasma og en portion trombocyt koncentrat ved kritisk igangværende blødning. HR indbefatter også restriktiv brug af krystalloider, ingen anvendelse af kolloider og albumin, administration af tranexamsyre så tidligt som muligt og en målstyret transfusionsbehandling via hæmostasemonitorering med f.eks. TEG, ROTEM eller tilgængelige analyser med det formål at normalisere udviklet koagulopati ved brug af blodkomponenter eller yderligere pro-hæmostatika såsom fibrinogenkoncentrat, yderligere tranexamsyre eller lignende.

SUMMARY

Jakob Stensballe, Pär I. Johansson & Jacob Steinmetz:

Haemostatic resuscitation in bleeding trauma patients

Ugeskr Læger 2016;178:V06160450

Trauma haemorrhage is a common reversible cause of death. Haemostatic resuscitation focuses on replacing the lost blood with transfusions equivalent to whole blood as early as possible. In Denmark, the optimal ratio for transfusions in massive bleeding is four packs of red blood cells, four packs of plasma and one pool of platelets (equal to ratio 1:1:1 in USA). Haemostatic resuscitation also includes a restricted use of crystalloids, early tranexamic acid, and a goal-directed transfusion therapy by using viscoelastic haemostatic assays to detect coagulopathy and the need for additional transfusions or pro-haemostatics.

KORRESPONDANCE: Jakob Stensballe.

E-mail: jakob.stensballe@regionh.dk

ANTAGET: 14. oktober 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. december 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Norton R, Kobusingye O. Injuries. *N Engl J Med* 2013;368:1723-30.
2. Johansson PI, Stensballe J, Oliveri R et al. How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood* 2014;124:3052-8.
3. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma* 2007; 62:307-10.
4. Schreiber MA, Meier EN, Tisherman SA et al. A controlled resuscitation strategy is feasible and safe in hypotensive trauma patients: results of a prospective randomized pilot trial. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78:687-95.

5. 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.
6. Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Current management of massive hemorrhage in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012;20:47.
7. Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J et al. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients. *Ann Surg* 3. maj 2016 (e-pub ahead of print).
8. Stensballe J, Perner A. Væskebehandling med kolloider set fra et anæstesiologisk og intensivmedicinsk perspektiv. *Ugeskr Læger* 2014;176:V66242.
9. Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J et al. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *J Trauma* 2008;64:1638-50.
10. Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994;331:1105-9.
11. Haut ER, Kalish BT, Cotton BA et al. Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients: a national trauma data bank analysis. *Ann Surg* 2011;253:371-7.
12. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma* 2011;70:652-63.
13. James MF, Michell WL, Joubert IA et al. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (fluids in resuscitation of severe trauma). *Br J Anaesth* 2011;107:693-702.
14. Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357:874-84.
15. Perner A, Juntila E, Haney M et al. Scandinavian clinical practice guideline on choice of fluid in resuscitation of critically ill patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:274-85.
16. Glen J, Constanti M, Brohi K. Assessment and initial management of major trauma: summary of NICE guidance. *BMJ* 2016;353:i3051.
17. Johansson PI, Stensballe J. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang* 2009;96:111-8.
18. Johansson PI, Stensballe J. Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets—a review of the current literature. *Transfusion* 2010;50:701-10.
19. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg* 2013;148:127-36.
20. Cotton BA, Au BK, Nunez TC et al. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma* 2009;66:41-8.
21. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:471-82.
22. Powell EK, Hinckley WR, Gottula A et al. Shorter times to packed red blood cell transfusion are associated with decreased risk of death in traumatically injured patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81:458-62.
23. Holcomb JB, Donathan DP, Cotton BA et al. Prehospital transfusion of plasma and red blood cells in trauma patients. *Prehosp Emerg Care* 2015;19:1-9.
24. Shakur H, Roberts I, Bautista R et al, CRASH-2 trial collaborators. 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.
25. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B et al. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Crit Care* 2016;20:143.
26. Stensballe J, Ostrowski SR, Johansson PI. Viscoelastic guidance of resuscitation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27:212-8.
27. Schöchl H, Voelckel W, Maegele M et al. Endogenous thrombin potential following hemostatic therapy with 4-factor prothrombin complex concentrate: a 7-day observational study of trauma patients. *Crit Care* 2014;18:R147.
28. Boffard KD, Riou B, Warren B et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005;59:8-15.
29. Levi M, Levy JH, Andersen HF et al. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010;363:1791-800.
30. Dansk Selskab for Klinisk Immunologi. National vejledning om Transfusionsmedicinsk behandling og monitorering af blødende patienter. <http://dski.dk/moder/vejledning-i-massiv-blodning/> (15. nov 2016).