



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Serumkonsentrasjoner etter traneksamsyreinfusjon ved alvorlig sjokk i en grisemodell

En eksperimentell studie på en stordyrmodell

Trine Lynghaug

Masteroppgave i medisin MED-3950 Juni 2024

Hovedveileder: Håkon Kvåle Bakke

Biveiledere: Erik Sveberg Dietrichs & Ole Martin Fuskevåg

Forord

Jeg startet som lærling i ambulansetjenesten UNN HF ved Nordkjøbstad ambulansestasjon i 2011, og da stod det i tiltaksboka for ambulansetjenesten at man til traumepasienter skulle gi oksygen 10-12 liter på maske, prioritere å immobilisere de på backboard og rask transport til nærmeste sykehus. Heldigvis har det vært en solid utvikling i ambulansetjenesten de siste 10 årene, og vi har fått tilført en del kunnskaper og nye prosedyrer. Medikamentet traneksamsyre ble innført i ambulansetjenesten i 2013/2014, og da var ordlyden at dette medikamentet skulle vi gi til pasienter som hadde vært utsatt for et traume og som hadde kliniske tegn på blødningssjokk. Med dagens viten om traneksamsyre vet vi i dag at vi ikke burde avvente til pasienten viser tegn til blødningssjokk, da dette blir i seneste laget og i mot det litteraturen anbefaler. Etter 1. året på medisinstudiet jobbet jeg et halvt år i Cape Town som forskningsmedarbeider på et offentlig sykehus som tok imot 23.000 traumer i året, og som igjen gjorde meg enda mer interessert i traumebehandling. Jeg har gjennom MED- 3910 forskerlinja v/ UiT fått muligheten til å fordype meg videre innenfor temaet om traumebehandling og bruk av traneksamsyre. Det samme gjelder for denne oppgaven. Det har vært lange men svært lærerike dager på dyrelaben på Nord Universitet. Siden jeg ved siden av medisinstudiet enda jobber i ambulansetjenesten og på AMK (Akuttmedisinsk kommunikasjonsentral) har jeg lagt merke til at det har blitt større fokus de siste årene på at traneksamsyre bør gis så tidlig som mulig, og mye mer enn det det var for 10 år siden når medikamentet ble innført som standard behandling ved traume. Med bakgrunnen jeg har er det ekstra gøy å få fordype meg innenfor valgte tema, og som også legger grunnlaget for videre forskningsprosjekter.

En stor takk rettes til hovedveileder overlege Håkon Kvåle Bakke for tett oppfølging og veiledning, og som involverer meg i alle aspekter av utformingen av prosjekter. Takk til biveiledere Erik Dietrichs og Ole Martin Fuskevåg som har bidratt med prosjektbeskrivelse, statistikk, analysering av prøver og gjennomlesning av oppgaven.

Tromsø, 2.juni 2024

Trine Lynghaug



Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag	1
2	Innledning.....	2
2.1	Bakgrunn	2
2.2	Hemostasen og TXA sin rolle	2
2.3	Farmakologiske prinsipper	3
2.4	Avgrensninger	4
2.5	Problemstilling og formål med studien	4
2.6	Definisjoner	4
3	Materiale og metode.....	5
3.1	Eksperimentell modell.....	5
3.2	Instrumentering, anestesi og monitorering.....	5
3.3	Eksperimentell protokoll	6
3.4	Konsentrasjonsbestemmelse av TXA.....	6
3.5	Statistiske analyser	7
3.6	Etikk	7
4	Resultater.....	7
4.1	Eksperimentelle resultater	7
4.1.1	Traneksamsyre infusjon og intramuskulær administrering sammenlignet	8
4.1.2	Traneksamsyre infusjon og intravenøs bolus sammenlignet.....	8
5	Diskusjon.....	8
5.1	Styrker og svakheter	10
6	Konklusjon	10
7	Kilder.....	11
8	Figurer og tabeller	13

Figurliste

Figur 1 - Oversikt over eksperimentell protokoll.	13
Figur 2 - Oversikt over alle tre grupper i denne studien.	14
Figur 3- TXA Infusjon sammenlignet med i.m. administrasjon	15
Figur 4 - TXA Infusjon sammenlignet med iv bolus.	16
Figur 5 - TXA IV bolus 15 mg/kg + IV infusjon 15 mg/kg/t fra og med 45 minutter.....	17
Figur 6 - TXA i.m. bolus modellert	18

1 Sammendrag

Bakgrunn: Traneksamsyre (TXA) er et antifibrinolytisk medikament som gis til traumepasienter med mistenkt eller bekreftet blødningssjokk. CRASH- 2 studien har vist at TXA bør gis så tidlig som mulig innen tre timer etter skade. For traumepasienter som mottar det tidlig ser man en reduksjon i dødelighet som følge av blødningssjokk. Dagens praksis er å gi 1 gram iv bolus så tidlig som mulig etter skadetidspunkt, for deretter å gi 1 gram infusjon over 8 timer. En serumkonsentrasjon på 10- 17 mikrogram/mL er nødvendig for å oppnå full fibrinolysehemmende effekt. Vi ville i denne oppgaven se hvilke serumkonsentrasjoner vi kunne oppnå i en grisemodell med blødningssjokk ved å gi TXA infusjon og sammenligne det med serumkonsentrasjoner etter TXA gitt som intramuskulær og intravenøs bolus.

Materiale og metode: Dette er en prospektiv eksperimentell studie gjort på gris (n=18) som ble brukt i hemostatisk nødkirurgi- kurset til Helse Nord. De fikk påført intraabdominale, retroperitoneale og intrathorakale skader, og gjennomgikk blødningssjokk. Vi ga TXA 15 mg/kg/time som infusjon en time etter kirurgistart, og tok blodprøver etter 5, 10, 15, 20, 25, 35, 45, 60 og 85 minutter. Prøvene ble satt til å koagulere, for deretter sentrifugert og analysert med væskrokromatografi (LC-MS/MS) for serumkonsentrasjoner av TXA.

Resultater: Infusjon alene sammenlignet med i.v. og i.m. ga en signifikant lavere serumkonsentrasjon, som forventet. Vi har sammenlignet infusjon med intravenøs bolus og intramuskulær administrering og det var signifikante forskjeller. Dette danner grunnlag for videre arbeid med samme protokoll.

Fortolkning: Man bør undersøke videre for hvordan man kan sikre at serumkonsentrasjonen til pasienter med blødningssjokk er over 10- 17 mikrogram/mL slik at man sikrer at fibrinolysen hemmes. En bør vurdere andre kombinasjoner enn dagens praksis med 1 gram i.v. bolus med påfølgende infusjon i sykehus.

2 Innledning

2.1 Bakgrunn

Tranexamsyre (TXA) er et medikament som virker antifibrinolytisk og som virker ved å hemme nedbrytning av blodpropp, som bidrar til å redusere blødning hos traumepasienter..

(1) TXA har vist effekt på overlevelse hos traumepasienter i to store randomiserte studier, CRASH-2 og PATCH.(2) Subanalyser av CRASH-2 har videre vist at effekten avtar med tid, og bør gis innen 3 timer etter skade. Effekten reduseres med 10% for hver 15 minutter som går fra skadetidspunkt. Størst reduksjon i mortalitet var i gruppen som fikk TXA innen en time fra skadetidspunkt. For denne studien har vi brukt samme doseringsregime som de har brukt i CRASH-2. Doseringen er 1 gram i.v. bolus og deretter 1 gram infusjon over 8 timer. (1) TXA er forbundet med økt mortalitet hvis administrert 3 timer etter skadetidspunkt. (3) Medikamentell støttebehandling med tidlig administrering av TXA er anbefalt i henhold til Nasjonal traumeplan som igjen er basert på europeiske retningslinjer for behandling av massiv blødning etter traume. (4) (5) Intramuskulær administrering av TXA kan også være nyttig i en norsk setting. En har sett at man har etablert at i.m. bolus kan benyttes istedenfor i.v. bolus, men at man vet for lite om konsentrasjonsutvikling hos pasienter med blødningssjokk. Det er derfor vanskelig å si noe om i.m. bolus kan erstatte i.v. infusjon. I den ordinære bilambulansetjeneste er det begrensede muligheter for å gi en balansert transfusjon som er anbefalingen ved blødningssjokk, men man har tilgang til å behandle med TXA og klare væsker. Prosedyren i bilambulansetjenesten skal man gi 1 gram i.v. langsomt over 10 minutter. Årsaken til dette er for å unngå den økte risikoen for kramper ved for rask stigning i serumkonsentrasjonen. (6) (7) På grunn av langsom administrering har man sett at prehospitalt personell synes det er utfordrende å prioritere administreringen av medikamentet prehospitalt. (8) Det vil være situasjoner der det vil være nyttig å kunne gi TXA intramuskulært – i lavressursettinger både ved traume og andre blødningstilstander. (9) (10)

2.2 Hemostasen og TXA sin rolle

Når en pasient utsettes for et traume som gir vevsskade og karskade, aktiveres hemostasen, - fellesbetegnelsen for mekanismer som har som hensikt å stanse blødning (fra gresk: hemo: stanse blødning og stasis: stansing). Hemostasen kan deles inn i primær og sekundær hemostase, med en rekke koordinerte cellulære og enzymatiske reaksjoner. I korte trekk består hemostasen totalt sett av 1) Vasokonstriksjon i det skadede området, 2) dannelse av en plateplugg (blodplate- adhesjon & aggresjon) og 3) aktivering av koagulasjonssystemet.

Reaksjonene aktiveres når blod kommer i kontakt med subendoteliale strukturer som kollagen, glatte muskelceller og fibroblaster. I blodet sirkulerer blodplatene i inaktiv form, som aktiveres blant annet av karskade og biokjemisk aktivering. I endotellaget blir von Willebrand faktor (VWF) produsert, som medierer plateadhesjon der karskade er lokalisert. Ved karskade frigis det blodplateaggregerende stoffer som i kombinasjon med VWF og fibrinogen fører til en stabil plateplugg. I koagulasjonssystemet aktiveres først det ytre koagulasjonssystemet med en dannelselse av trombin, som igjen setter i gang flere kaskader i det indre koagulasjonssystemet. I denne prosessen omdannes fibrinogen til fibrin- monomerer som inngår i platepluggen og forsterker den. (11) (12)

Fibrinolyse er prosessen som fører til oppløsning av platepluggen. Fibrinolysen og hemostasen kan sees på som et system – balansen mellom det å danne blodpropp ved blødning og oppløsning av blodproppen senere for å opprettholde normale forhold. Etterhvert som platepluggen er dannet, aktiveres «Tissue Plasminogen Activator» (t-PA), som fører til omdanning av plasminogen til plasmin. Plasmin fører til at fibrin løses opp, og er en del av det fibrinolytiske systemet. TXA hindrer omdanningen av plasminogen til plasmin ved at det binder seg til plasminogen, og virker derfor antifibrinolytisk. (12) (13)

2.3 Farmakologiske prinsipper

Det er tre forhold som er med på å bestemme plasmakonsentrasjonen av et legemiddel i kroppen. Det er tilførsel av legemiddelet i kroppen, fordelingen i kroppens vev og hvor raskt legemiddelet fjernes fra kroppen (clearance). (14) Distribusjonsvolumet forklares med hvordan legemidlet fordeler seg i kroppen. Ved et lite distribusjonsvolum er størsteparten av legemidlet i plasma. Når distribusjonsvolumet for et legemiddel er stort finner man det meste av legemidlet i vev utenfor plasma.

Å gi en pasient en bolusinjeksjon oppnås en høy initial plasmakonsentrasjon, der legemidlet diffunderer raskt til vevet, og man får et fall i plasmakonsentrasjonen. Etter hvert som legemidlet fordeler seg i vev, vil fallet i plasmakonsentrasjon avta siden vevet legemidlet nå er fordelt i kommer i likevekt med blodet (plasma). Ved infusjon vil man ha en gradvis økning av plasmakonsentrasjonen over tid til det nås en likevekt (steady state) mellom det som tilføres per tidsenhet og det som elimineres. Når en har steady state ved infusjon vil man ved å endre infusjonen oppnå ny steady state etter 4-5 halveringstider. (15)

Hvor raskt legemidlet tas opp i vev avhenger av vevets blodgjennomstrømning, hastigheten legemidlet diffunderer ut i vevet og om midlet binder seg eller oppløses i vevet. Med en jevn

tilførsel av legemiddel som gir en stabil konsentrasjon i plasma over tid vil man oppnå en stabil likevekt mellom plasma og vevet (steady state). Når man har oppnådd steady state, gjelder terminal halveringstid ($T_{1/2}$). Terminal halveringstid er proporsjonal med størrelsen på distribusjonsvolumet og omvendt proporsjonal med eliminasjonshastigheten. Med et stort distribusjonsvolum følger lavere eliminasjonshastighet, desto tar eliminasjonen lengre tid. Aktuell halveringstid (eller kontekst- sensitiv halveringstid) beskriver halveringstiden i plasma av et medikament og vil avhenge av doseringsvarigheten. For eksempel vil man ved en rask bolusdose med tiopental ha en halveringstid på fire minutter, i motsetning til hvis man hadde hatt en jevn dosering i 12 timer som ville gitt en aktuell halveringstid på 8 timer. (14)

(16) Clearance er hvor raskt kroppen kvitter seg med legemidlet, altså hvor mye legemiddel som elimineres fra plasma per tidsenhet. Det foregår per omdanning til metabolitter eller ekskresjon. Clearance bestemmer sammen med den dosen som gis, som blir tilgjengelig systemisk, hvilken konsentrasjon som oppnås ved steady state (likevekt). (17)

2.4 Avgrensninger

På bakgrunn av metode og modell har vi ikke fått eksperimentell data av lengre varighet enn 85 minutter fra TXA ble gitt. Det ville vært ønskelig å gjøre mer avansert farmakologisk modellering men vi har avgrenset oss til svært forenklede modeller i diskusjon av resultatene med tanke på omfanget av oppgaven.

2.5 Problemstilling og formål med studien

Målet med studien er å undersøke hvilke plasmakonsentrasjoner TXA infusjon vil føre til, og hvordan de vil utvikle seg, ved alvorlig blødningsjokk, og samholde dette med serumkonsentrasjonene etter TXA gitt som intramuskulært og intravenøs bolus.

2.6 Definisjoner

Traneksamsyre – TXA

i.m. – intramuskulært

i.v. – Intravenøst

C_{max} – Toppkonsentrasjonen

50% C_{max} - Når toppkonsentrasjonen er halvert

Halveringstid ($T_{1/2}$) – Tiden fra C_{max} til 50% C_{max} (halvering av legemidlet i plasma)

Clearance - Tiden det tar fra legemidlet elimineres fra plasma

3 Materiale og metode

Vi benyttet oss av en eksperimentell grisemodell der vi gjennom fem forsøk gjorde serumkonsentrasjonsmålinger av griser som mottok TXA som i.v. infusjon. I tidligere forsøk har vi benyttet samme eksperimentelle modell til å gjøre serumkonsentrasjonsmålinger etter administrasjon av TXA som intravenøs bolus og intramuskulær bolus. Datainnsamlingen for gruppen med gris som mottok i.v. infusjon er gjort selvstendig for MED-3950. Vi sammenligner denne gruppa med to andre grupper med gris fra to tidligere studier som har fulgt samme protokoll. De to andre gruppene som blir brukt for sammenligning har blitt brukt i MED-3910 (forskerlinje), men for å besvare en annen problemstilling enn for denne oppgaven. Antall dyr i per gruppe i oppgaven er basert på lignende forsøk med samme modell tidligere. (18) (19)

3.1 Eksperimentell modell

Som eksperimentell modell benyttet vi oss av griser som ble brukt til kurs i hemostatisk nødkirurgi i regi av Helse Nord. På kurset gjennomgår de kirurgiske teamene prinsipper innen «damage control» der en instruktør påfører grisen intraabdominale, retroperitoneale og intrathorakale skader. Graden av sjokkutvikling hos grisen ble sammenlignet med grupper fra tidligere studier med samme eksperimentelle modell og protokoll. (18) (19)

3.2 Instrumentering, anestesi og monitorering

Grisene (n=5) som ble brukt i dette forsøket ble lagt direkte i generell anestesi på en gård 10 minutter transporttid unna laboratoriet, som er lokalisert på Universitetet i Bodø. De ble bedøvet med Azaperone 40 mg, ketamine 500mg og atropin 0,5 mg. Perifere venekatetre ble plassert bilateralt i hvert øre. Ved tegn på at anestesen ikke var dyp ga man en bolus med pentobarbital 2mg/kg med påfølgende titrering for å ivareta spontan pusting og adekvat anestesydybde. Topikal lidokain ble administrert i luftveiene før intubasjon med en 7.0 mm endotrakealtube.

Anestesydybden ble vedlikeholdt med bruk av i.v. infusjon av morfin, midazolam og pentobarbital. Dyrene ble mekanisk ventilert med et tidalvolum på 10 til 13 mL/kg og en respirasjonsfrekvens på 20-22 med et ende- ekspiratorisk trykk på 5 cm H₂O. Pulsoksymeter ble plassert på halen for monitorering av perifer oksygensaturasjon, og EKG elektroder ble plassert hensiktsmessig for overvåkning av hjerterytme. Griser som var i livet etter kurset ble avlivet med pentobarbital, morfin og kaliumklorid i regi av veterinær på stedet.

3.3 Eksperimentell protokoll

I dette forsøket brukte vi 5 griser som vi administrerte TXA til en time etter operasjonsstart. Grisene mottok 15 mg/kg og infusjonshastigheten var 1,875 mg/kg/t. Gruppe 2 mottok TXA i.v. bolus 15 mg/kg. 15 mg/kg tilsvarer ca 1 gram for en 70 kg person. I gruppe 3 mottok grisene TXA 30 mg/kg og fordelt på to innstikkssteder. Årsaken til at vi velger å sammenligne med en annen dosering er fordi det er vist i en tidligere studie at ved å gi dobbel dose i.m. på to innstikkssteder oppnådde man nesten like høye konsentrasjoner som ved i.v. bolus på 15 mg/kg. (19)

Blodprøver ble tatt fra arteriekran ved 5, 10, 15, 20, 25, 35, 45, 60 og 85 minutter. Prøvene stod i eppendorf-rør og ble satt til å koagulere i 60- 120 minutter før prøvene ble sentrifugert og man skilte ut serum som ble flyttet til nye eppendorf-rør og deretter lagt på is for så å bli transportert til Tromsø for væskekromatografi koblet til et tandem massespektrometer (LC-MS/MS) på Laboratoriemedisin v/ Unn Tromsø. Figur 1 viser oversikt over den eksperimentelle protokollen.

3.4 Konsentrasjonsbestemmelse av TXA

Kvantifisering av TXA i serum ble utført med bruk av en væskekromatograf koblet til et tandem massespektrometer (LC-MS/MS) av Ole-Martin Fuskevåg ved Laboratoriemedisinsk avdeling, UNN. Referansmateriale for TXA samt isotopmerket TXA-13C₂,15N ble kjøpt fra Toronto Research Chemicals Inc, Ontario, Canada. De ulike serum nivåer av TXA ble analysert med Waters Acquity UPLC I-Class FTN med en autosampler og en binær pumpe (Waters, Milford, MA) koblet til et Waters Xevo TQ-XS tandem kvadrupol massespektrometer (Waters, Manchester, UK). Følgende MRM transisjoner ble benyttet til å kvantifisere TXA (transisjoner i fet skrift er kvalifiser) m/z 158 → 123/**95** og 161 → 125/**96** (TXA og TXA-13C₂,15N).

Analysemetoden for TXA er validert og den ble funnet til å være lineær i området fra 0.005 til minst 94 µg/mL ($r^2 > 0.998$). Den laveste kvantifiseringsgrense ble funnet til å være 0.0025 µg/mL (0.1 µL injeksjonsvolum). Interdag-variasjonskoeffisient for TXA var < 10% på fire ulike analysedager (n=21) mens intradag-variasjonskoeffisient ble funnet til å være < 6% (n=6 for prøver med henholdsvis lav, medium og høy konsentrasjon). Nøyaktighet for gjenvinningstest av analysemetoden var fra 94.2% til 106.2%.

3.5 Statistiske analyser

Vi brukte one- way ANOVA for repeterte målinger, og for å sjekke om dataene var normalfordelte brukte vi Shapiro-Wilks test. Når det var signifikante forskjeller brukte vi Dunnetts metode for å sammenligne verdier innad i grupper mot baseline-verdier. Forskjeller i TXA serumkonsentrasjoner mellom grupper ble analysert med one-way ANOVA test etterfulgt av en «all- pairwise multiple comparison» prosedyre ved bruk av Tukeys test. Data er presentert med gjennomsnitt og standardavvik. Sigmaplot versjon 14.5 er brukt for statistikk og grafer.

3.6 Etikk

Forsøksdyrene er registrert i Forsøksdyrsforvaltningens tilsyns- og søknadssystem og er godkjent av Mattilsynet. Det var alltid en veterinær og/ eller person med særskilt kontrollansvar (PSMK) tilstede under forsøkene. Anestesidybde blir jevnlig vurdert, og eventuell økt. Ved dyreforsøk er det kun lov å titrere opp dosen på anestesimidlene, det tillates f.eks. ikke å lette på anestesi for å bedre hemodynamikk. Vi benytter oss av en modell hvor grisen er dypt sedert og på denne måten unngår smerte, derav påfører vi ikke noe mer stress eller lidelse for grisen. Siden vi bruker griser som brukes til øving på kirurgiske konsepter reduserer man bruken av totalt antall dyr for å besvare problemstillingen. Dette er i tråd med de 3 R-ene: Reduce, Refine og Refinement (erstatning for dyreforsøk, redusere antall dyr og forbedre forsøkene), som er veletablerte etiske prinsipper ved dyreforskning, og også er regulert i lovverket.

4 Resultater

Totalt 5 griser (*sus scrofa domesticus*) (n=5) gjennomgikk blødningssjokk som følge av kirurgi og mottok TXA infusjon. Det viste seg at ingen verdier kom over den verdien man anser som tilstrekkelig for å hemme fibrinolysen (10-17 µg /mL). Vi sammenlignet gruppen med grupper som hadde fått TXA i.v. bolus og intramuskulært med samme modell i tidligere forsøk. Alle grisene hadde sjokk indeks på 0,55 – 1,6.

4.1 Eksperimentelle resultater

Figur 2 viser TXA konsentrasjonene for Gruppe 1, 2 og 3. Den høyeste C_{max}-konsentrasjonen fant vi i gruppe 2 med 55 µg /mL etter 5 minutter, før man ser at konsentrasjonen gradvis faller. I gruppe 3 ser vi at konsentrasjonen stiger gradvis og raskt, og

holder seg på et jevnt nivå utover protokollen på 85 minutter. Gruppe 1 representerer de laveste konsentrasjonsmålingene, med C_{max} på 5,7 µg/mL etter 25 minutter. Det var signifikante forskjeller mellom Gruppe 1 og gruppe 2 og 3 på de fleste målepunkter, disse signifikante forskjellene gjennomgås i de to neste figurene. I figur 1 ser man at gruppe 2 og 3 holder seg over in vitro – grensen på hemming av fibrinolysen ved alle målepunkter, i motsetning til gruppe 1 som ikke er over grensen i løpet av protokollen.

4.1.1 Traneksamsyre infusjon og intramuskulær administrering sammenlignet

Figur 3 viser gruppe 1, infusjon, og gruppe 3, i.m. sammenlignet. Det var signifikante forskjeller mellom gruppe 1 og 3 på alle målepunkter. Gruppe 3 lå over grensa på 10 µg/mL hele protokollen.

4.1.2 Traneksamsyre infusjon og intravenøs bolus sammenlignet

Figur 4 viser at det var signifikante forskjeller mellom gruppe 1 og 2 på alle målepunkter foruten 85 minutter. Gruppe 2 var over 10 µg/mL hele protokollen.

5 Diskusjon

Målet med studien var å undersøke hvilke serumkonsentrasjoner intravenøs TXA infusjon ville føre til, og hvordan konsentrasjonene ville utvikle seg ved alvorlig blødningssjokk. Vi sammenlignet resultatene fra forsøket det med serumkonsentrasjoner etter TXA gitt som i.m. og i.v. bolus. Vi så at ved å administrere TXA som infusjon alene ikke ga en serumkonsentrasjon som var høy nok for å hemme fibrinolysen (10-17 µg/mL), men vi så at gruppen tidlig ga en stabil serumkonsentrasjon, som fremgår i figur 2,3 og 4.

Serumkonsentrasjonen holdt seg stabil tross pågående blødning hos grisen der grisen ble resuscitert med større mengder klare væsker (>3L Ringer-acetat eller NaCl 0.9%).

I en klinisk kontekst er ikke dette direkte overførbart, da TXA ikke gis som infusjon uten foregående bolus ved traume. Det som ville være av interesse er å undersøke serumkonsentrasjonene etter i.v. bolus etterfulgt av i.v.-infusjon over 8 timer sammenlignet med serumkonsentrasjonene etter i.m. bolus, for å se om sistnevnte kan erstatte førstnevnte. Med vår eksperimentelle modell var vi begrenset av varigheten av HNK- kurset, og fikk derfor ikke tatt målinger utover 85 minutter etter administrasjon av TXA.

Hvis en antar at serumkonsentrasjonen TXA etter i.v. bolus utvikler seg lineært fra grafen (figur 4) flater ut ved 20 minutter, at en har oppnådd steady state ved slutten av den eksperimentelle modellen og at en starter i.v. infusjon 45 minutter etter bolus er gitt ville en fått en konsentrasjonskurve som den som ses i figur 5. Her følger kurven de målte konsentrasjonene etter i.v. bolus, men fra oppstart infusjon (som vi simulerer at vi gjør på 45 minutter) vil den følge funksjonen $y = (\text{Konsentrasjonen ved 45 min for i.v. bolus} - (0,193 \cdot \text{min})) + \text{Konsentrasjonen ved steady state for i.v. infusjon} (4,1224 \mu\text{g/mL})$. I så tilfelle vil konsentrasjonen av TXA holde seg over $10 \mu\text{g/mL}$ i litt over to timer.

I gruppe 3, se figur 3, som mottok TXA som i.m. bolus holdt serumkonsentrasjonen seg jevnt etter oppnådd C_{max} og gjennom forsøket. Hvis en antar at en i i.v. infusjonsgruppen oppnådde steady state i løpet av den eksperimentelle modellen kan en regne ut clearance for TXA i modellen etter følgende formel: (17)

$$C_{\text{ss}} = \frac{\text{Infusjonshastighet}}{\text{Clearance}}$$

Hvis en videre antar at opptaket i blod fra muskelen der i.m. bolus er satt har et jevnt opptak vil kunne benytte den utregnede clearance-verdien fra i.v. infusjon og stokke om på ovenstående ligning og regne ut opptakshastigheten fra i.m.-bolusen. Ut fra dette vil en få en opptakshastighet på $20,1 \text{ ml/t}$ og med en i.m. bolus på 30 mg/kg skulle denne ta slutt etter 90 minutter. Antar man videre at serumkonsentrasjonen faller lineært til 0 etter 4 til 5 halveringstider (15) (det vil si 35 min etter i.v. bolus i vår grisemodell, se figur 4), vil konsentrasjonen etter i.m. bolus utvikle seg som i figur 6. Der vil plasmakonsentrasjonen av TXA holde seg over $10 \mu\text{g/mL}$ i ca. 2,5 timer.

Ut fra disse grove modellene kunne man tenke seg at i.m. bolus vil kunne benyttes som et alternativ til i.v. bolus + infusjon ved behov. Toppkonsentrasjonen for i.m. (gruppe 3) var tilnærmet lik som for i.v. bolusgruppa (gruppe 2), og ut fra denne grovmodellen skulle det holde seg i konsentrasjoner for full effekt lenger. Samtidig vil i.v.-bolus + infusjon vare lenger totalt sett, men med konsentrasjoner som ligger under $10 \mu\text{g/mL}$. Ved intramuskulær administrering av TXA reiser kunne en da gi en ny bolus etter 2 til 2,5 timer, men kanskje med redusert dose, basert på denne grovmodelleringen.

Imidlertid er det såpass gjort svært mange antagelser her, at aktuell halveringstid ikke endrer seg, at clearance er konstant, at eliminasjon er lineær, at opptaket fra muskel ved i.m. bolus er konstant. Terminal halveringstid for TXA for mennesker er 11 timer, clearance vil kunne

endre seg både med blødning og ved tiltakende organsvikt i vedvarende sjokk, og vi har tidligere vist at sjokk påvirker opptak av TXA fra muskel. (18)

Så for å komme nærmere hvilke serumkonsentrasjoner av TXA en vil få om en kombinerer i.v.bolus og i.v. infusjon og hvordan serumkonsentrasjoner etter i.m. bolus vil stå seg i forhold til disse vil man ut fra disse dataene måtte benytte mer avansert farmakologisk modellering. Slik modellering etter bolusadministrasjon er gjort i studier etter TXA på mennesker, men basert på små tall og i stor grad friske eller lite påvirkede pasienter. Mer nøyaktig og hensiktsmessig vil det være å undersøke dette i en grisemodell av lenger varighet, og ut fra slike forsøk videre studier på pasienter. (20, 21)

5.1 Styrker og svakheter

En svakhet med vår modell er at den har ganske kort varighet, og det hadde vært nyttig å vite konsentrasjonene også etter 85 minutter. Grisene mottar også en del klare væsker (Ringer-Acetat og Nacl 0,9%) underveis når de blir intervenert på, og det er ikke anledning å holde en oversikt over dette utover det anestesipersonellet noterer, og erfaring viser at dette etter hvert blir nedprioritert i de hektiske delene av kurset. Det igjen bringer oss inn på at dette er en studie der vi har undersøkt serumkonsentrasjoner av TXA. Vi har ikke gjort viskoelastiske tester for å se på effekten om vi faktisk hemmet fibrinolysen, og dette kunne vært nyttig kunnskap. Noen pasienter kan ha effekt av serumkonsentrasjoner lavere enn 10 µg/mL (22) , og det ville vært interessant i gruppe 1 der det var lave konsentrasjoner sammenlignet med gruppe 2 og 3. Dette planlegger vi for videre studier innenfor samme tema i MED- 3910.

6 Konklusjon

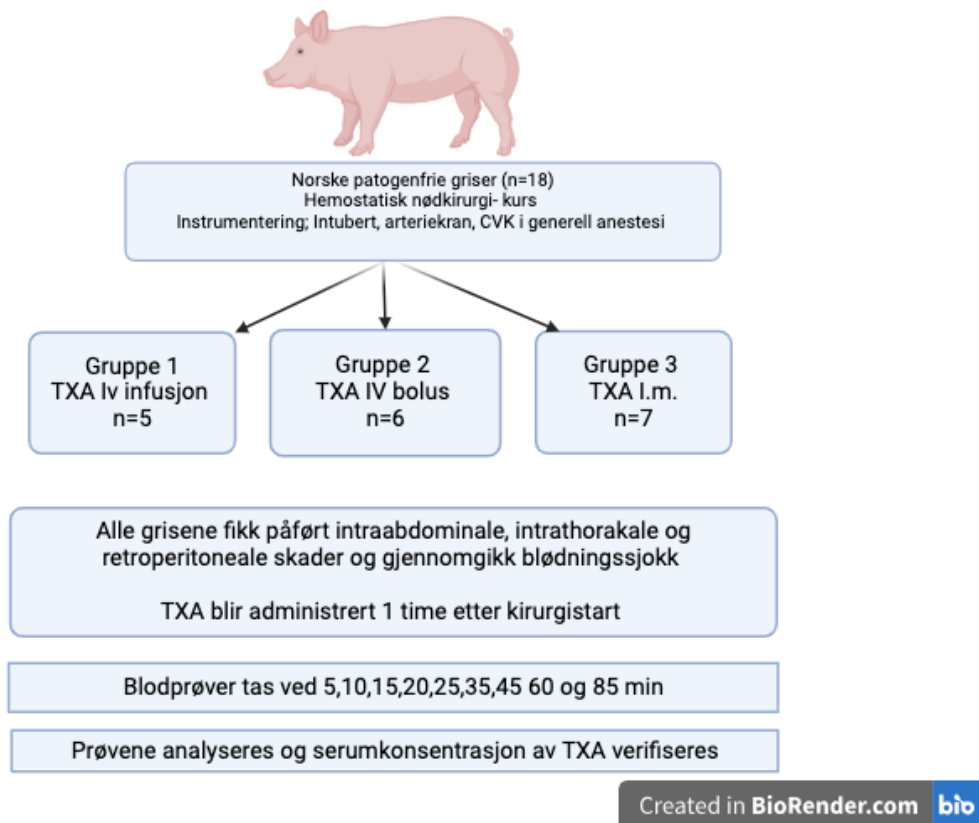
Infusjon av TXA uten forutgående bolus først gir en stabil plasmakonsentrasjon, men under konsentrasjonsnivåer av det som med dagens viten trengs for å hemme fibrinolysen. For å kunne si noe om hvorvidt TXA gitt som en i.m. bolus kan benyttes som erstatning for administrasjon av i.v. bolus kan en gjennomføre farmakologisk modellering, men det beste vil være å gjøre slike sammenligninger direkte i en dyremodell av lengre varighet.

7 Kilder

1. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, 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(9734):23-32.
2. Gilbert S, Gauvin V, Malo C, Blanchard P-G. Prehospital tranexamic acid: more than just a PATCH for trauma systems? *CJEM*. 2024;26(2):86-7.
3. Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9771):1096-101.e2.
4. TRAUMATOLOGI NSF. Nasjonal traumeplan [Available from: <https://traumeplan.no/index.php?action=showtopic&topic=CwG6QrNZ>].
5. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019;23(1):98-.
6. Lin Z, Xiaoyi Z. Tranexamic acid-associated seizures: A meta-analysis. *Seizure*. 2016;36:70-3.
7. Lecker I, Wang D-S, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol*. 2016;79(1):18-26.
8. Goodwin L, Nicholson H, Robinson M, Bedson A, Black S, Kirby K, et al. Barriers and facilitators to the administration of prehospital tranexamic acid: a paramedic interview study using the theoretical domains framework. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2022;39(7):540-6.
9. Culligan WB, Tien HC. Tranexamic acid autoinjector for prehospital care of noncompressible hemorrhage. *J Trauma*. 2011;71(5 Suppl 1):S501-2.
10. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials*. 2010;11:1-14.
11. Wisløff F. *Blodsykdommer*. 7. utg. ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2014.
12. Hagve T-A, Berg JP. *Klinisk biokjemi og fysiologi*. 5. utg. [i.e. 16. utg.]. ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2015.
13. Lam T, Medcalf RL, Cloud GC, Myles PS, Keragala CB. Tranexamic acid for haemostasis and beyond: does dose matter? *Thrombosis journal*. 2023;21(1):1-94.
14. Ræder J, Høymork SC. *Moderne farmakologiske prinsipper for intravenøs anestesi*. TIDSSKRIFT FOR DEN NORSKE LEGEFORENING. 2010;6.
15. Ito S. Pharmacokinetics 101. *Paediatr Child Health*. 2011;16(9):535-6.
16. SLØRDAL L, SPIGSET O. Grunnleggende farmakokinetikk – absorpsjon. TIDSSKRIFT FOR DEN NORSKE LEGEFORENING. 2005;7.
17. Spigset O, Slørdal L. Grunnleggende farmakokinetikk - likevekt. TIDSSKRIFT FOR DEN NORSKE LEGEFORENING. 2005;10.
18. Bakke HK, Fuskevåg OM, Nielsen EW, Dietrichs ES. Intramuscular uptake of tranexamic acid during haemorrhagic shock in a swine model. 2021.
19. Lynghaug T, Bakke HK, Fuskevåg OM, Nielsen EW, Dietrichs ES. HOW SHOULD TRANEXAMIC ACID BE ADMINISTERED IN HEMORRHAGIC SHOCK? CONTINUOUS SERUM CONCENTRATION MEASUREMENTS IN A SWINE MODEL. *Shock*. 2023;60(5):707-12.

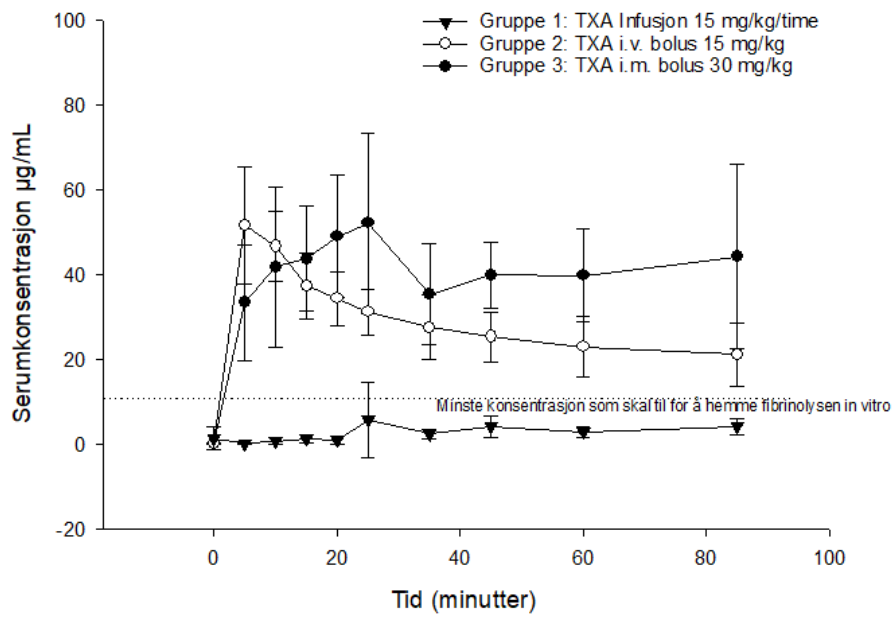
20. Grassin-Delyle S, Shakur-Still H, Picetti R, Frimley L, Jarman H, Davenport R, et al. Pharmacokinetics of intramuscular tranexamic acid in bleeding trauma patients: a clinical trial. *Br J Anaesth.* 2021;126(1):201-9.
21. Grassin-Delyle S, Semeraro M, Foissac F, Bouazza N, Shakur-Still H, Roberts I, et al. Tranexamic acid through intravenous, intramuscular and oral routes: an individual participant data meta-analysis of pharmacokinetic studies in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol.* 2019;33(6):670-8.
22. Kammerer T, Groene P, Sappel Sophia R, Peterss S, Sa Paula A, Saller T, et al. Functional Testing for Tranexamic Acid Duration of Action Using Modified Viscoelastometry. *Transfus Med Hemother.* 2021;48(2):109-17.

8 Figurer og tabeller



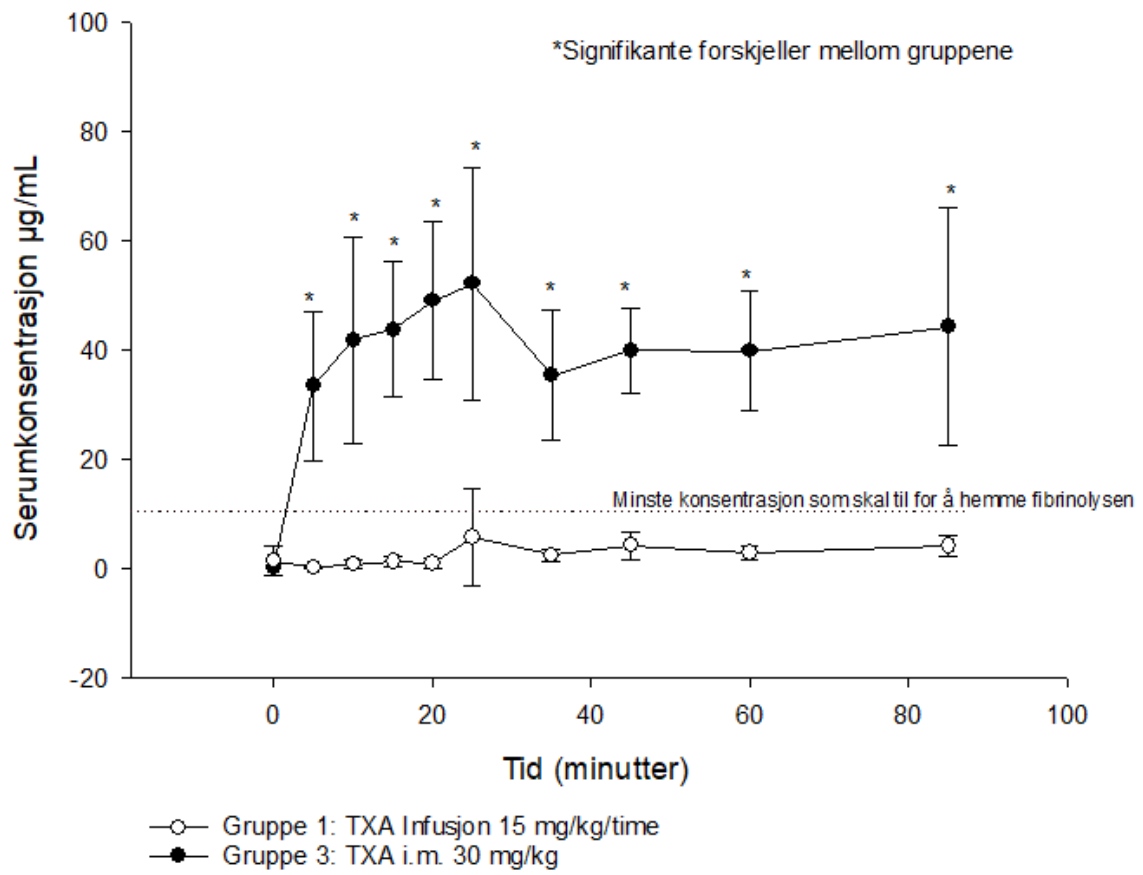
Figur 1 - Oversikt over eksperimentell protokoll. Figur laget med BioRender.com

TXA alle grupper



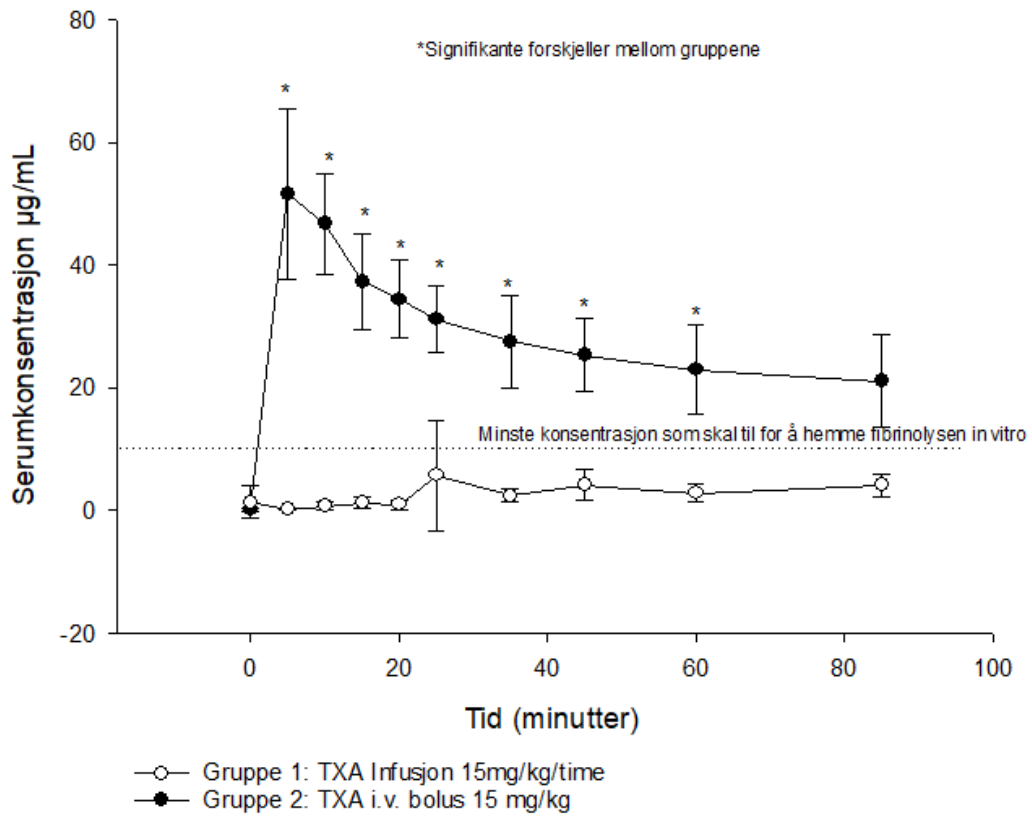
Figur 2 - Oversikt over alle tre grupper i denne studien.

TXA i.m og infusjon



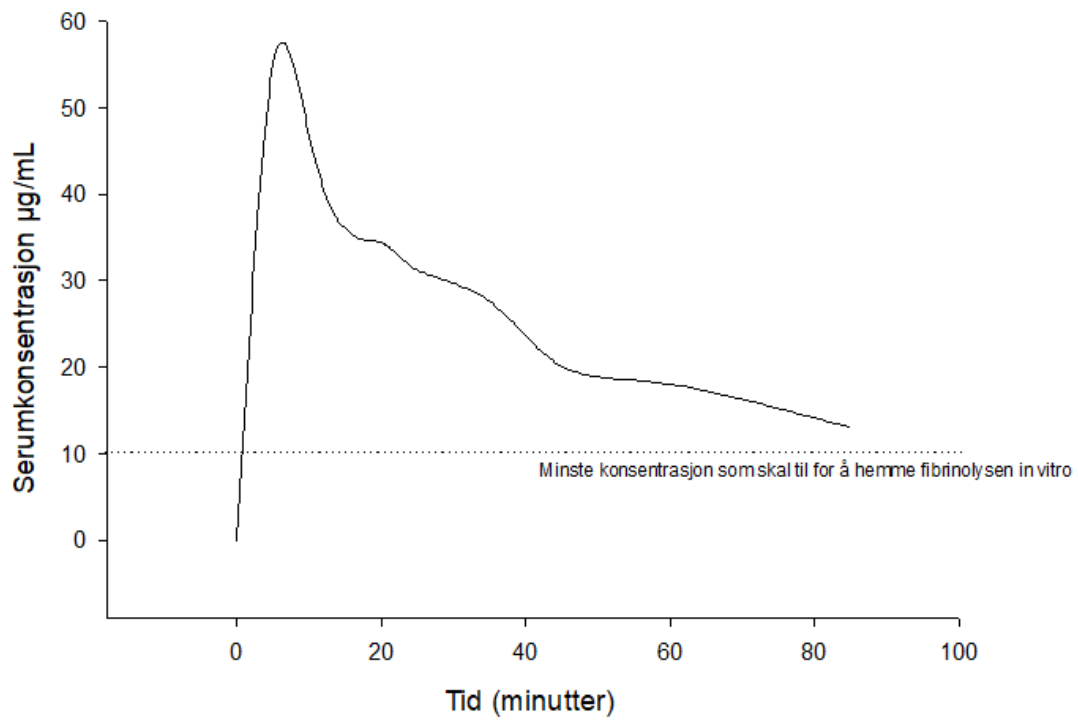
Figur 3- TXA Infusjon sammenlignet med i.m. administrasjon

TXA i.v. bolus og infusjon



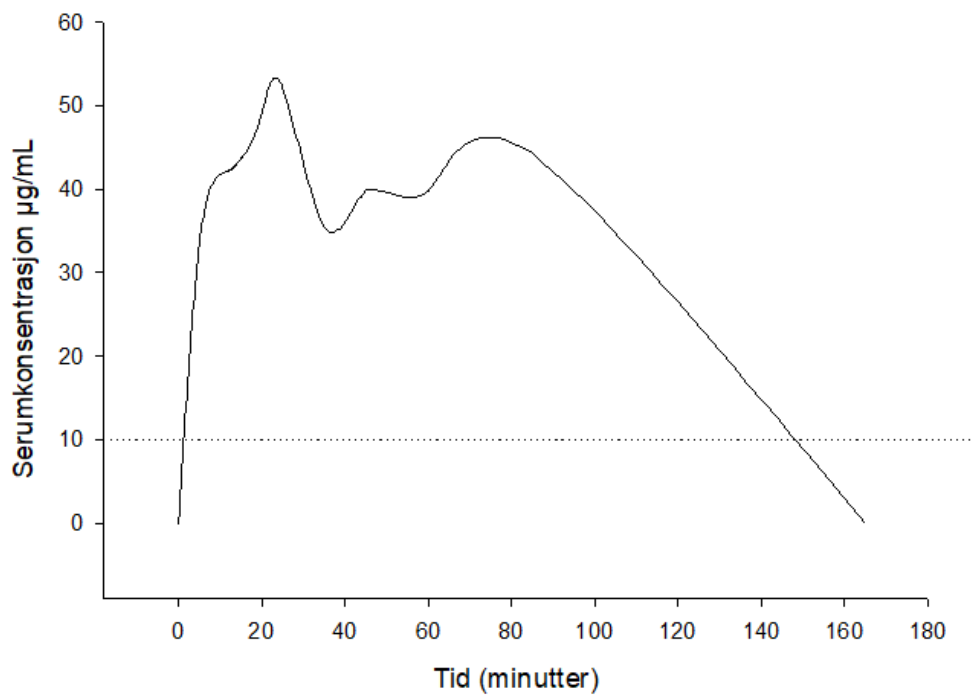
Figur 4 - TXA Infusjon sammenlignet med iv bolus.

TXA i.v. bolus og infusjon sammenslått



Figur 5 - TXA IV bolus 15 mg/kg + IV infusjon 15 mg/kg/t fra og med 45 minutter

TXA Im bolus 30 mg/kg



Figur 6 - TXA i.m. bolus modellert

