



Det helsevitenskapelige fakultet

Massive blodtransfusjoner i Nord-Norge

Etiologi, overlevelse og transfusjonspraksis ved sykehus i region Helse Nord samt kvalitetssikring av massiv transfusjonsprotokoll ved UNN Tromsø

Martine Amalie Myreng

MED-3950: Masteroppgave i medisin august 2020

Forord

Massiv blodtransfusjon var ukjent farvann for meg frem til Lars Marius Ytrebø inviterte meg med på et møte ved legene fra avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin ved UNN Tromsø, høsten 2018. Der traff jeg avdelingsoverlege Ingvill Sørvoll, og det tok ikke lang tid før jeg satt meg opp på avdelingen og samlet inn data fra Nord-Norge til Torunn Oveland Apelseths nasjonale studie om massive blodtransfusjoner, med grønt lys til å bruke materialet i egen oppgave. Med på laget var Kjersti Daae Horvei, som ble min hovedveileder og navigatør fra start til slutt.

Arbeidet har vekket stor interesse og ydmykhet for faget transfusjonsmedisin, som ledsager noen av de mest akutte scenarioene man kan møte i legevirket. Det var også meget spennende og via datainnsamlingen få et innblikk i hvordan problemstillingen håndteres her i Nord, hvor det kan være langt til nærmeste plasmatiner. Oppgaven har gitt meg respekt for helsepersonellet som møter problemstillingen og ikke minst den blødende pasienten, som havner i en situasjon ofte ledsaget av dramatik. Arbeidet har også vekket samt interesse for videre utvikling i fagfeltet. Jeg håper denne oppgaven kan bidra til å vekke nysgjerrighet hos leseren, og vil samtidig nevne at det for eventuelle forskespiser er mye spennende som kan utforskes videre innenfor området.

En stor takk rettes til alle de overnevnte, som på ulike måter har bidratt til oppgaven. Spesielt ønsker jeg å takke Kjersti, som har fulgt meg tett gjennom hele skriveperioden og brukt tid i en travel hverdag til å veilede, også når fristen for innlevering av oppgave ble forlenget til 1.september. Takk for tid og tålmodighet!

Hammerfest 31.08.20



Martine Amalie Myreng

1 Innholdsfortegnelse

FORORD	1
SAMMENDRAG	4
FORKORTELSER	5
2 INNLEDNING	6
2.1 MASSIV BLODTRANSFUSJON	6
2.2 KOAGULOPATI VED MASSIV BLØDNING	7
2.3 BLODRYPER: ABO OG RHD.....	8
2.4 BLODBANK	10
2.4.1 BLODBANKVIRKSOMHET I NORGE	10
2.4.2 BLODKOMPONENTER OG BLODPRODUKTER	10
2.4.3 PRETRANSFUSJONSUNDERSØKELSER.....	11
2.4.4 BLODBANKER I NORD-NORGE.....	12
2.5 TRANSFUSJONSPRAKSIS VED MASSIVE BLØDNINGER	13
2.5.1 BRUK AV KOAGULASJONSFREMMENDE PRODUKTER	13
2.6 MASSIV TRANSFUSJONS PROTOKOLL	14
2.7 PROBLEMSTILLING.....	14
3 MATERIALE OG METODE	16
3.1 ETIKK	16
3.2 STUDIEPOPULASJON OG DATAINNSAMLING.....	16
3.2.1 DEL 1: MASSIVE TRANSFUSJONER I NORD-NORGE	16
3.2.2 DEL 2: MASSIVE TRANSFUSJONSPAKKER VED UNN TROMSØ.....	17
3.3 STATISTIKK	17
4 RESULTATER	18
4.1 MASSIVE TRANSFUSJONER I NORD-NORGE: STUDIEPOPULASJONEN	18
4.2 KIRURGI VAR VANLIGSTE ÅRSÅK TIL MASSIV TRANSFUSJON I NORD-NORGE.....	19
4.3 UNN TROMSØ TRANSFUNDERT BLODPRODUKTER MER BALANSERT ENN LOKALSYKEHUS	20
4.4 LOKALSYKEHUS ANVENDTE MEST TRANEKSAMSYRE.....	20
4.5 BESTILLING AV MTP VED UNN TROMSØ VAR ØKENDE UTEN AT BEHOVET ENDRET SEG.....	22
4.6 TRAUME UTGJORDE HØYEST ANDEL BESTILLINGER OG LAVEST ANVENDELSE AV MTP.....	22
4.7 RETUR AV MTP FØRTE TIL KASSERING AV PLASMA OG KOSTNADER FOR UNN TROMSØ.....	24
5 DISKUSJON	25
5.1 BLØDNINGSÅRSÅK	25
5.2 MORTALITET.....	25
5.3 BALANSERT BLODTRANSFUSJON	26

5.4	BRUK AV KOAGULASJONSFREMMENDE PRODUKTER	26
5.5	BESTILLING OG BRUK AV MASSIVE TRANSFUSJONSPAKKER (MTP)	27
5.6	ER 5:5:2 EN HENSIKTMESSIG STØRRELSE PÅ MTP?	28
6	<u>KONKLUSJON</u>	<u>29</u>
7	<u>REFERANSER.....</u>	<u>30</u>
8	<u>GRADE-SKJEMAER</u>	<u>33</u>

Sammendrag

Bakgrunn: Massiv transfusjonskrevende blødning (MT) er en sjelden, multifaktoriell og potensielt livstruende tilstand assosiert med høy mortalitet. Gjeldende anbefalinger for blodtransfusjon ved tilstanden er transfusjon av blodprodukter i en 1:1:1 ratio med henholdsvis erytrocyttkonsentrat: plasma: trombocyttkonsentrat, samt bruk av koagulasjonsfremmende produkter på indikasjon. Sykehusene i region Helse Nord har innført massive transfusjonsprotokoller (MTP) med predefinert innhold for å sikre rask transfusjon etter anbefalt ratio.

Målsetning og metode: En todelt tilnærming til temaet ble valgt, der målsetningen med del 1 var å beskrive populasjonen som mottar MT i Helse Nord med henblikk på forekomst, blødningsårsak og overlevelse, samt undersøke og sammenlikne ratio av transfunderte blodkomponenter og bruk av koagulasjonsfremmende produkter på lokal- og regionsykehus. Del 2 er kvalitetssikring av pågående MTP-praksis ved UNN Tromsø med henblikk på bestilling og benyttelsesgrad av MTP. Datainnsamlingen ble gjort ved retrospektiv gjennomgang pasienter definert som massivt transfunderte i region Helse-Nord f.o.m 01.01.17 t.o.m 31.12.17, samt gjennomgang av bestilte MTP ved UNN Tromsø i perioden 2016-2018.

Resultater: Del 1: 112 MT-tilfeller ble identifisert. Kirurgi var blødningsårsak ved 66% av tilfellene. Samlet 30-dagers mortalitet alle blødningsårsaker var 7%. Det var signifikant forskjell mellom UNN Tromsø og lokalsykehus i ratio transfundert erytrocyttkonsentrat: plasma ($p=0,092$).

Del 2: Traume var vanligste indikasjon for bestilling av MTP. Kun 11-15% av MTP ble benyttet i sin helhet. Av returnerte blodprodukter ble det kassert plasma for en verdi av 227700,- kr i datainnsamlingsperioden.

Konklusjon: Kirurgi var den vanligste årsaken til MT i Helse Nord, kun få tilfeller var traumerelatert. 30-dagers mortalitet var lavere enn forventet fra eksisterende litteratur. Det transfunderes ikke nok plasma og trombocyttkonsentrat for å oppnå balansert transfusjon. Kvalitetssikring av MTP viste høy andel MTP i retur, med store mengder kassert plasma. Funnet ble lagt fram for traumekomiteen våren 2019, og ledet til reduksjon i MTP-størrelse.

Forkortelser

GI: Gastrointestinal

MT: Massiv transfusjon

MTP: Massiv transfusjonsprotokoll

NLSH: Nordlandssykehuset

UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge

RBC: red blood cells

REK: regional etisk komité

2 Innledning

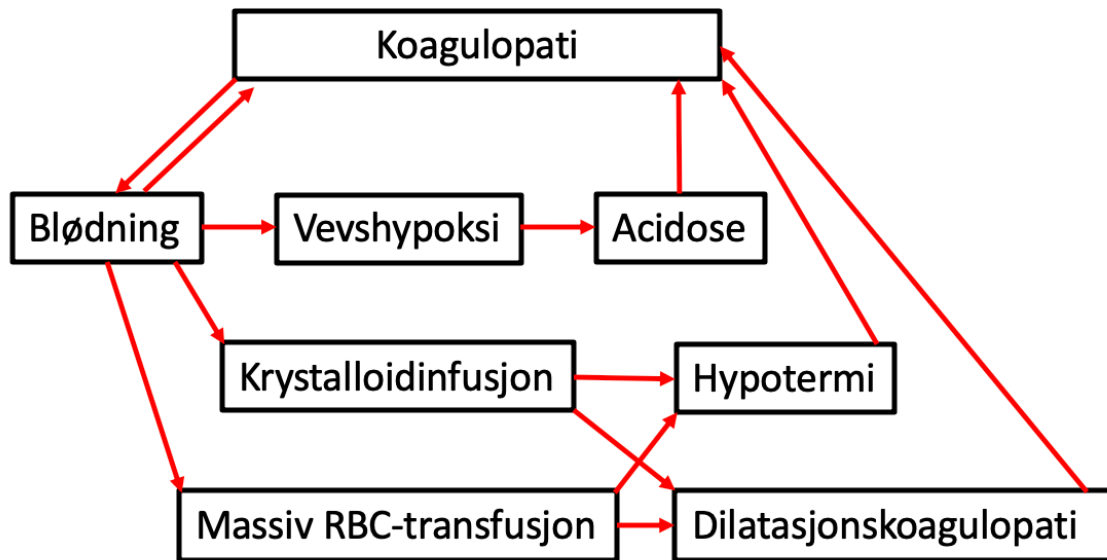
Massiv transfusjonskrevende blødning er en sjelden, men alvorlig komplikasjon som forekommer ved en rekke ulike kliniske settinger. Vanlige årsaker er per- eller postoperativ blødning ved større kirurgiske inngrep, traume, obstetrisk blødning og gastrointestinal (GI)-blødning. (1) Tilstanden er assosiert med høy mortalitet. Multisenterstudier rapporterer om samlet 30-dagers mortalitet på 24-40% (2).

2.1 Massiv blodtransfusjon

Begrepet blodtransfusjon brukes om transfusjon av blod eller blodprodukter fra sirkulasjonen til et individ over til et annet individ med terapeutisk formål (3). Ved massiv blodtransfusjon (MT) transfunderes større mengder blodprodukter over kort tid på grunn av stor og/eller ukontrollert blødning. Det brukes flere ulike definisjoner på MT, disse baseres i hovedsak på volum transfundert over et gitt antall timer, ofte som enheter erythrocyttkonsentrat og/eller prosentandel av beregnet totalt blodvolum erstattet med blodprodukter (1).

Den tradisjonelle definisjonen på MT er transfusjon av ≥ 10 enheter erythrocyttkonsentrat innen 24 timer (1, 4-6). Nyere definisjoner bruker ofte et kortere tidsintervall, for eksempel transfusjon av ≥ 4 erythrocyttkonsentrat innen 1 time eller erstatning av 50% av totalt blodvolum på 3 timer (1, 4). Intensjonen bak definisjoner med kortere tidsintervall er tidlig og mer korrekt identifikasjon av pasienter med massiv blødning (5). Tidlig MT sikrer adekvat sirkulasjon og oksygentilførsel til vitale organer, samt unngår eller reverserer «den letale triaden» av acidose, hypotermi og koagulopati som oppstår ved massiv ukontrollert blødning (6).

2.2 Koagulopati ved massiv blødning



Figur 1. Patogenese koagulasjonsforstyrrelser ved massiv blødning. RBC: red blood cells. Adaptert fra H.P. Sham og B. H. Shaz (1).

Ved massiv blødning vil flere sammensatte årsaker gi koagulopati og svikt i hemostasen (figur 1). Blødning fører til hypotensjon med påfølgende redusert perfusjonstrykk i vevet, samt svikt i oksygentransport grunnet tap av erythrocytter. Dette fører til anaerob metabolisme i cellene og opphopning av laktat, med påfølgende metabolsk acidose. Acidose fører til koagulopati ved at det hemmer funksjonen til essensielle koagulasjonsfaktorer og blodplater. Tap av erythrocytter reduserer også blodplatenes evne til adhesjon, da platepluggdannelse avhenger av tilstrekkelig konsentrasjon av erythrocytter (7).

Platepluggdannelse avhenger også av fibrinogen for at platene skal aggregere. Redusert vevsperfusjon medfører hyperfibrinolyse, en patologisk tilstand med uforholdsmessig stor nedbrytning av fibrin i forhold til fibrindannelse grunnet redusert aktivitet og konsentrasjon av fibrinolyseinhibitorer. En konsekvens av dette er redusert plateaggregasjon og adhesjon (8). Skade av vev og celler fører til aktivering av koagulasjonsfaktorer. Ved store skader kan aktiveringen bli større enn det som er hensiktsmessig for å gjenopprette hemostase. Dette medfører at koagulasjonsfaktorer og blodplater brukes opp, med påfølgende forbrukskoagulopati, og etter hvert systemisk antikoagulasjon (1).

Videre vil infusjon av klare væsker og/eller blodtransfusjon med overvekt av erythrocyttkonsentrat medføre fortynningskoagulopati da konsentrasjonen av sirkulerende plater og koagulasjonsfaktorer reduseres(1). Hypotermi kan oppstå ved venøs tilførsel av væsker som ikke er kroppstempererte, ved eksponering til kalde omgivelser, samt som en generell effekt av anestesi. Hypotermi medfører koagulasjonsforstyrrelser ved å hemme både plate- og koagulasjonsfaktoraktivitet, og tilstanden alene er assosiert med en tredobling i risiko for død hos blødende pasienter (7).

Hypotermi reduserer også leverens evne til å metabolisere citrat, et antikoagulerende tilsetningsmiddel som brukes i ulike blodprodukter, blant annet i erythrocyttkonsentrat. Citrat danner komplekser med fritt kalsium i blodet. Ved transfusjon av større mengder blodprodukter vil dette føre til hypokalsemi. Kalsium er essensielt i koagulasjonskaskaden og for platepluggdannelsen. Alvorlig hypokalsemi hos MT-pasienter er assosiert med økt mortalitet, både grunnet hemostasesvikt og som følge av at alvorlig hypokalsemi er arytmogent (9).

2.3 Blodryper: ABO og RhD

Alle individer har en medfødt blodtype som avgjøres av antigener på erythrocyttens cellemembran. Det finnes 38 blodtypesystemer som representerer variasjoner av ulike antigener i befolkningen. Blodtype er av betydning ved transfusjon fordi immunsystemet kan reagere på tilførte antigener som man ikke har selv. ABO-systemet og Rh-systemet med Rh-D antigenet er de blodtypesystemene man vanligvis tar hensyn til ved blodtransfusjon (10).

ABO-systemet er det viktigste og mest kjente blodtypesystemet. En kan ha A-antigenet, B-antigenet, både A og B, eller ingen av delene: O. Fordelingen mellom de ulike blodtypene i Norges befolkning er 49% blodtype A, 8% type B, 4% type AB og 39% med blodtype O (11). Antistoffer mot de ABO-antigener en ikke har selv, er naturlig forekommende IgM-antistoffer. Dersom en pasient får transfundert erythrocytter med andre antigener enn ens egne eller plasma som inneholder antistoffer mot egne erythrocytter, kan det innen få sekunder utvikles en immunrespons med påfølgende intravaskulær hemolyse og fritt hemoglobin i plasma. Dette er en alvorlig og potensielt livstruende komplikasjon. Det skal derfor kun transfunderes ABO-forlikelige erythrocytt- og plasmaprodukter. Det vil si at man ikke kan motta

erythrocyttkonsentrat fra noen med andre ABO-antigener enn ens egne, og man kan ikke motta plasma som inneholder antistoffer mot egne ABO-antigener (tabell 1) (10).

	Erythrocyttkonsentrat	Octaplasma	Trombocyttkonsentrat
Blodtype donor	Blodtype mottaker	Blodtype mottaker	Blodtype mottaker
O	O, A, B, AB	O	Identisk eller forlikelig donor foretrekkes men er ikke påkrevd i akuttsituasjoner
A	A, AB	A, O	
B	B, AB	B, O	
AB	AB	O, A, B, AB	

Tabell 1. ABO-forlikelige transfusjoner av blodprodukter (adaptert fra transfusjonshåndboken (10))

Ca 85% har RhD-antigen og betegnes som «Rh-positive» (11). Rh-antigenene befinner seg på erythrocyttens cellemembran. Dersom et RhD-negativt individ eksponeres for RhD-positivt erythrocyttkonsentrat er det høy risiko for å utvikle antistoffer mot RhD-antigenet. Ny eksponering for RhD-positive erythrocytter kan føre til transfusjonsreaksjon med ekstravasal IgG-mediert hemolyse grunnet destruksjon av erythrocytter i milten. Tidligere immunisering hos RhD-negative gravide kvinner kan gi samme hemolytiske reaksjon hos et RhD positivt foster, grunnet mors antistoffer som passerer over morkaken og destruerer barnets erythrocytter. Tilstanden er potensielt fatal for barnet hvis ubehandlet (12). RhD- forlikerlig transfusjon av erythrocyttkonsentrat er anbefalt, men RhD-uforlikerlig transfusjon kan også utføres ved mangel på forlikelige produkter. Mottakere av RhD-uforlikerlig blod skal behandles med Anti-D profylakse (10).

Trombocyttkonsentrat kan i en akuttsituasjon transfunderes ABO-uforlikerlig, da anti-A eller anti-B reaksjoner ikke vil innvirke på hemostatisk effekt initialt. Uforlikerlige trombocytter vil i midlertid ha kortere levetid etter transfusjon (10).

2.4 Blodbank

2.4.1 Blodbankvirksomhet i Norge

I Norge fremstilles blodprodukter i blodbanker, av blod donert fra frivillige givere som godkjennes og testes etter egne kriterier (10). Alle blodbanker i Norge er en del av spesialisthelsetjenesten, og er eiet av sine respektive helseforetak. All blodbankvirksomhet plikter å følge Blodforskriften, som omhandler det rettslige grunnlaget for blodbankvirksomhet i Norge. Forskriftens hensikt er å sikre en forsvarlig transfusjonspraksis både for blodgiver og -mottaker, med trygge produkter der risiko for transfusjonsreaksjoner og transfusjonsoverførbare sykdom er minimert (13).

2.4.2 Blodkomponenter og blodprodukter

I blodforskriften er blodkomponent definert som en terapeutisk bestanddel fra blod, prosessert ved ulike separasjonsmetoder. Et blodprodukt er et terapeutisk produkt hvor humant blod eller blodkomponenter inngår (13). Det finnes to ulike former for innhenting av blodprodukter: fullbloddonasjon og aferese. Fullbloddonasjon er venøs tapping av blod fra giver. Etter tapping videreføres fullblodet til komponenter: erytrocyttkonsentrat, plasma og trombocyttkonsentrat ved sentrifugering. Aferese foregår ved at en spesialisert maskin prosesserer og fraseparerer ønsket blodkomponent fra donor før de resterende komponentene returneres til donor (3).

Det finnes flere ulike typer plasmaprodukter. Ved norske sykehus er det Octaplas® som benyttes, et produkt bestående av blandet plasma fra omlag 1000 givere (14). Tabell 2 viser en enkel oversikt over vanlige blodkomponenter og koagulasjonsfremmende produkter som brukes i Norge med rettlede priser.

Produkt	Egenskaper	Oppbevaring	Pris (kr)
Leukocyttr reduserte erytrocyttkonsentrat	Inneholder min. 40 g hemoglobin Volum ca 300 mL Holdbarhet: normalt 35 dager	I konserveringsløsning, ofte SAGMAN (saline-adenine-glucose-mannitol) Oppbevares ferskt i kjøleskap	1900,-
Octoplas®	Koagulasjonsaktivt plasma fra flere givere Inneholder 0,3 mg fibrinogen Volum: 200 mL	Oppbevares dypfrosset Tinetid 8-30 minutter avhengig av plasmatiner. Kan oppbevares i kjøleskap inntil 24 timer etter tining, eller 8 timer i romtemperatur	863,-
Leukocyttr reduserte trombocyt-konsentrat	Trombocytinnhold $>240 \times 10^9$ Volum 300-350 mL	I inkubator under agitasjon i 5-7 døgn ved 20-25 grader	4300,-/ 6225,-
Frysetørret plasma	Fra én mannlig giver Volum: 200mL	Oppbevares ved 2-25 grader, blandetid ca 10 minutter	1150,-
Fullblod	Fra én giver	Tilsettes antikoagulant, kan oppbevares i opp til 35 dager i kjøleskap avhengig av tilsetningsstoff	1000,-
Fibrinogen 1g			4712,-
Traneksamsyre 100mg/ml	Volum: 5x5 ml		125,50-
Kalsium 1mmol/ml	Volum: 10 x 5 ml		128,-

Tabell 2. Vanlige blod- og koagulasjonsfremmende produkter i Norge (10, 13-17).

Innkjøpspris for UNN Tromsø oppgitt for blodkomponenter og -produkter.

2.4.3 Pretransfusjonsundersøkelser

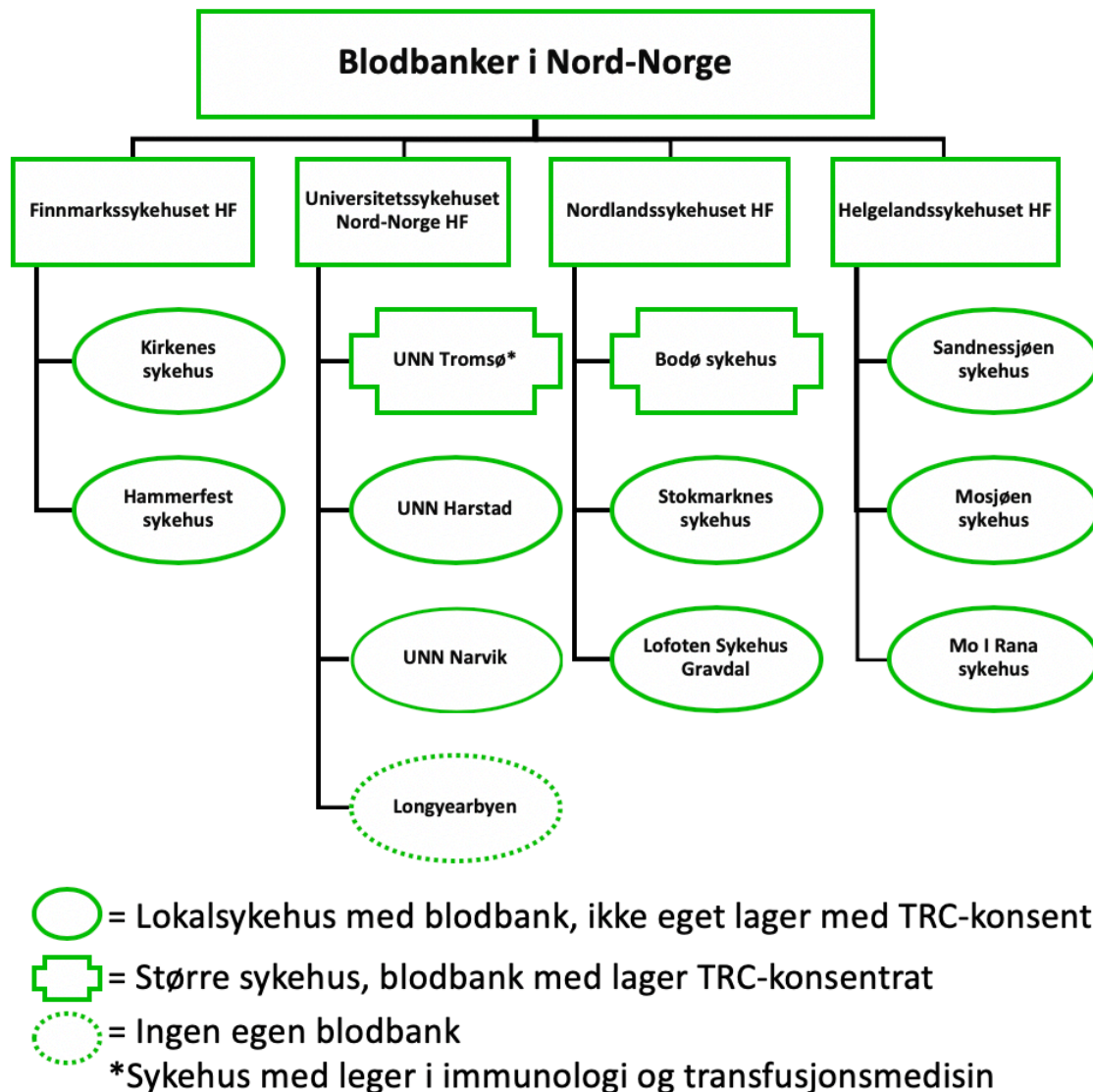
Før transfusjon av blodprodukter skal pasienten være blodtypet med ABO og RhD minst to ganger i to ulike prøver tatt på ulike tidspunkt. Samtidig gjøres screen for irregulære antistoffer, det vil si antistoffer som ikke forekommer naturlig. ABO-typing og antistoff-screen som er mindre enn fire dager gammel kalles et gyldig forlik (10).

Ved livstruende blødning kan det gjøres unntak fra regel om gyldig forlik, man skal da transfundere «kriseblod». Det skal da benyttes O-erytrocyttkonsentrat og AB-plasma.

Erytrocyttkonsentrat skal fortrinnsvis være RhD negativt, spesielt til kvinner <50 år. Ved behov for store mengder kriseblod, som ved MT, kan RhD positivt blod benyttes til menn og kvinner >50 år dersom blodbanken ikke har et tilstrekkelig O RhD negativt lager (10).

2.4.4 Blodbanker i Nord-Norge

Region Helse Nord består av seks helseforetak, hvor fire av disse er sykehus. Regionen dekker fylkene Nordland og Troms og Finnmark, samt Svalbard. Regionen dekker 45% av Norges areal og 9% av befolkningen, som tilsvarer i underkant av en halv million mennesker fordelt på 173 343 kvadratkilometer (18). Figur 2 viser organiseringen av blodbankvirksomhet i regionen, og tabell 3 viser omtrentlig blodlager i de forskjellige blodbankene for blodprodukter som brukes ved MT uten gyldig forlik.



Figur 2: Blodbanker i Nord-Norge (19). HF: Helseforetak. UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge. NLSH: Nordlandssykehuset.

Sykehus	O-	O+	AB-plasma*
Finnmarkssykehuset Kirkenes	5	15	>20
Finnmarkssykehuset Hammerfest	7	25	>30
UNN Tromsø	42	155	>300
UNN Harstad	14	32	>30
UNN Narvik	11	25	>30
NLSH Bodø	27	70	>120
NLSH Lofoten, Gravdal	5	13	>10
NLSH Vesterålen	7	20	>15
Helgelandssykehuset Sandnessjøen	7	20	>25
Helgelandssykehuset Mo i Rana	10	25	>20
Helgelandssykehuset Mosjøen	7	10	>10
Longyearbyen sykehus	4	6	>20

Tabell 3. Omtrentlig blodlager ved blodbanker ved sykehus i Nord-Norge (20) UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge. NLSH: nordlandssykehuset.

*Nedre grense for plasmabeholdning, beholdning varierer mye avhengig av leveranser.

2.5 Transfusjonspraksis ved massive blødninger

Gjeldende anbefalinger er å tilstrebe komponentinnholdet i fullblod, og at man på denne måten kan oppnå hemostase og redusere risikoen for fortynningskoagulopati (1). En slik ratio er per definisjon balansert med et 1:1:1 forhold mellom henholdsvis erythrocytter, plasma og trombocytter. I Norge vil 1 enhet tappet fullblod gi 1 enhet erythrocyttkonsentrat, 1 enhet plasma og omtrent 0,25 enhet trombocyttkonsentrat, og balansert komponentutlevering ved MT bør derfor gjenspeile dette (13).

2.5.1 Bruk av koagulasjonsfremmende produkter

I tillegg til blodkomponentene finnes det flere koagulasjonsfremmende produkter til bruk hos pasienter med medfødt eller påført hemostasedefekt av ulike årsaker. Noen mye brukte produkter ved MT er traneksamsyre, fibrinogen og kalsium (10).

Traneksamsyre er et lysinderivat som virker antifibrinolytisk ved å hemme omdannelsen av plasminogen til plasmin. Tidlig administrering av traneksamsyre til traumepasienter med mistenkt eller pågående blødning er vist å redusere blødningsrelatert mortalitet uten å gi signifikant økning i risiko for tromboemboliske hendelser (21). Fibrinogenkonsentrat fremstilles fra humant plasma og brukes i behandlingen av hypofibrinogenemi. Bruk av

fibrinogenkonsentrat bidrar til å gjenopprette hemostase og kan gi redusert behov for transfusjon av blodprodukter (22). Kalsiumklorid brukes i behandlingen av hypokalsemi, en hyppig forekommende elektrolyttforstyrrelse hos pasienter som mottar MT, grunnet innhold av det kalsiumbindende konserveringsmidlet citrat i blodproduktene (9).

2.6 Massiv transfusjonsprotokoll

I løpet av de siste årene har flere sykehus opprettet en massiv transfusjonsprotokoll (MTP) som består av predefinerte balanserte volum av blodprodukter som kan bestilles ved mistenkt eller bekreftet kritisk blødning. Pakken inneholder blodkomponenter som skal kunne transfunderes uten gyldig forlik, det vil si med O-erytrocyttkonsentrat og med AB-plasma (10).

Under oppgavens datainnsamlingsperiode bestod MTP ved UNN Tromsø av 5 enheter O RhD-positive erytrocyttkonsentrat, 5 enheter AB-Octaplasma og 2 enheter trombocyttkonsentrat. Pakken kunne bestilles både ved kjent og ukjent identitet på mottaker. Nordlandssykehuset Bodø brukte 5:5:2-modellen frem til medio 2017, før de endret til 3:3:1 på bakgrunn av innspill fra bioingenører ved sykehuset som registrerte at store mengder AB-plasma ble kassert. Lokalsykehusene i Nord-Norge hadde MTP med 5:5:0, der trombocyttkonsentrat var «erstattet» med 2 gram fibrinogen.

2.7 Problemstilling

Denne oppgaven omhandler massive blodtransfusjoner i Nord-Norge, med en målsetning om å beskrive populasjon og pågående behandlingspraksis i regionen. I tillegg var det ønskelig å gjøre en vurdering av pågående MTP-praksis ved UNN Tromsø. Temaet ble derfor undersøkt med en todelt tilnærming:

Del 1 omhandler massive blodtransfusjoner i Nord-Norge 2017. Innsamlet data i oppgaven er ledd i en pågående nasjonal multisenterstudie av MT i Norge for å undersøke omfang og forskjeller mellom regioner og sykehus i Norge (REK 2017/641). I denne oppgaven ble innsamlet materiale benyttet til å kun belyse MT i Nord-Norge.

Formål:

- Beskrive populasjonen som mottar massiv blodtransfusjon.

- Kartlegge bruk av blodkomponenter og andre hemostasefremmende produkter, og undersøke om transfusjonene foregår balansert.
- Sammenlikne transfusjonspraksis mellom lokal- og regionsykehus.

Del 2 omfatter kvalitetssikring av praksis med MTP ved UNN Tromsø i 2016-2018.

Blodbanken opplevde at uforholdsmessig mange MTP ble returnert ubrukt. Mange blodkomponenter ble ødelagte, og kunne ikke tas tilbake til lager.

Formål:

- Kartlegging av bestilling og bruk av MTP, samt mengde produkter som måtte kastes
- Vurdere om sammensetning av MTP er hensiktsmessig, fra et etisk og kostnadseffektivt ståsted

Nærmere undersøkelse av pasientforløp og tilleggsanalyser som viskoelastiske hemostatiske analyser blir ikke tematisert i denne oppgaven.

3 Materiale og metode

3.1 Etikk

Datainnsamlingen til del 1 med massive blodtransfusjoner i Nord-Norge 2017 er godkjent av regional etisk komité (REK) som del av den nasjonale studien (REK 2017/641). Del 2 med kvalitetssikring av praksis med MTP ved UNN Tromsø 2016-2018 trengte ikke pregodkjenning, da arbeidet inngår under forbedringsarbeid.

3.2 Studiepopulasjon og datainnsamling

3.2.1 Del 1: massive transfusjoner i Nord-Norge

Alle pasienter ≥ 18 år som i perioden 1. januar 2017 til og med 31. desember 2017 mottok MT ble inkludert i oppgaven. Tre definisjoner på MT ble brukt som inklusjonskriterer, med transfusjon av:

1. ≥ 10 erytrocyttkonsentrater i løpet av 24 timer, og/eller
2. ≥ 5 erytrocyttkonsentrater i løpet av 4 timer, og/eller
3. ≥ 4 erytrocyttkonsentrater i løpet av 1 time

Studiepopulasjonen ble identifisert ved å generere en liste fra blodbankprogrammet LabCraft over pasienter ved alle 12 sykehus i Helse Nord med ≥ 4 registrerte utleverte erytrocyttkonsentrat på samme dato. Kun første transfusjonsepisode ble registrert hos pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene >1 gang ved samme sykehusinnleggelse. Kontroll av inklusjonskriterier og innhenting av kliniske opplysninger ble gjort i pasientjournal i DIPS.

Følgende variabler ble registrert: sykehus, kjønn, alder, blødningsårsak, antall transfunderte produkter (erytrocyttkonsentrat, plasma, trombocyttkonsentrat), bruk av andre koagulasjonsfremmende legemidler (traneksamsyre, fibrinogen, kalsium) og overlevelse.

Blødningsårsak ble kategorisert i 6 kategorier: hjerte/karkirurgi, annen kirurgi, GI-blødning, obstetrisk blødning, traume og annet. Overlevelse ble kategorisert i 5 kategorier: død innen 4 timer, død innen 24 timer, død innen 30 dager.

3.2.2 Del 2: Massive transfusjonspakker ved UNN Tromsø

Informasjon om utlevering av MTP lagres på forhåndsdefinerte skjema i egen perm på avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin. MTP-utleveringer fra og med 01. januar 2016 til og med 31. desember 2018 ble gjennomgått med registrering av indikasjon og antall blodprodukter (erytrocyttkonsentrat, plasma og trombocyttkonsentrat) som ble bestilt, brukt og kassert. I løpet av datainnsamlingsperioden ble praksisen ved bestilling av MTP endret fra at pakkene kunne bestilles både med kjent og ukjent identitet til at pakkene kun skulle bestilles ved ukjent identitet hos mottaker. Dette på bakgrunn av endring i traumeprosedyrer ved sykehuset.

Indikasjoner ble kategorisert i 4 kategorier: hjerte/karkirurgi, annen kirurgi, traume og annet. Ved transfusjon tilsvarende 2 eller flere MTP, ble disse registrert som én bestilling.

3.3 Statistikk

Dataprogrammene GraphPad Prism og Microsoft Excel ble brukt til analyse og statistikk. Forskjeller i mortalitet ble sammenlignet ved bruk av Log-Rank test og Gehon-Breslow-Wilcoxon-test. Kruskal-Wallis one-way ANOVA med 95% konfidensintervall ble benyttet ved sammenligning av to eller flere kategorier. P-verdier $\leq 0,05$ ble vurdert som signifikant.

4 Resultater

4.1 Massive transfusjoner i Nord-Norge: studiepopulasjonen

168 pasienter ble initialt inkludert i studien etter utvelgelse i LabCraft. Ved gjennomgang i DIPS ble 54 pasienter ekskludert grunnet manglende oppfyllelse av kriterier eller mangel på dokumentasjon. 1 pasient ble ekskludert grunnet alder <18 år. Etter eksklusjon bestod utvalget av totalt 112 pasienter som mottok MT ved sykehusene i Nord-Norge i 2017. MT-populasjonen bestod av 50 kvinner og 62 menn, i alderen 19-87 år. Median alder ved MT for begge kjønn samlet var 63 år.

Tabell 4 viser fordeling av pasienter på de ulike sykehusene. Følgende 4 lokalsykehus hadde ingen massive transfusjoner i 2017: Stokmarknes sykehus, Gravdal sykehus (Lofoten), Narvik Sykehus, Longyearbyen sykehus. På grunn av få MT på hvert lokalsykehus, ble MT ved lokalsykehus slått sammen til 1 kategori. Fordeling av MT mellom sykehuskategoriene ble 23 på lokalsykehus, 17 ved NLSH Bodø og 72 ved UNN Tromsø (figur 3A).

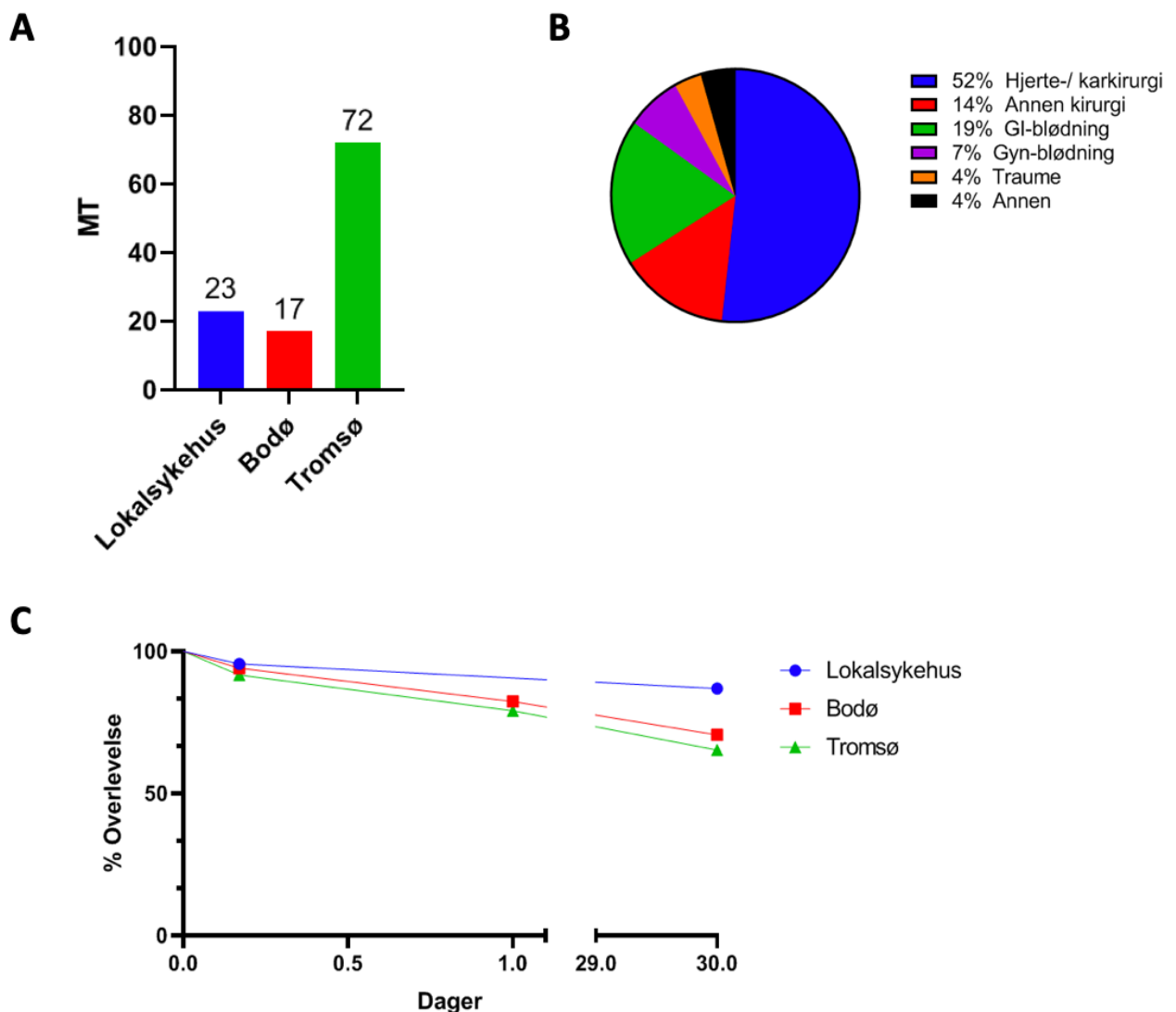
Sykehus	MT-tilfeller
Finnmarkssykehuset Kirkenes	2
Finnmarkssykehuset Hammerfest	5
UNN Tromsø	72
UNN Harstad	6
NLSH Bodø	17
Helgelandssykehuset Sandnessjøen	4
Helgelandssykehuset Mo i Rana	5
Helgelandssykehuset Mosjøen	1

Tabell 4. Sykehus med massive transfusjoner (MT) i 2017. Tabellen viser antall tilfeller.

4.2 Kirurgi var vanligste årsak til massiv transfusjon i Nord-Norge

Tilfeller av MT ble kategorisert etter indikasjon (figur 3B). Den vanligste blødningsårsaken som ledet til MT var kirurgi, spesielt hjerte-/karkirurgi som utgjorde over halvparten av tilfellene. Traume var den minst forekommende blødningsårsaken med 4%.

30 dagers mortalitet var 7% for alle sykehus samlet. Sammenligning av mortalitet mellom sykehuskategorier er fremstilt ved Kaplan Meier plot (figur 3C). Det var ingen signifikant forskjell i dødelighet mellom de ulike sykehusene.



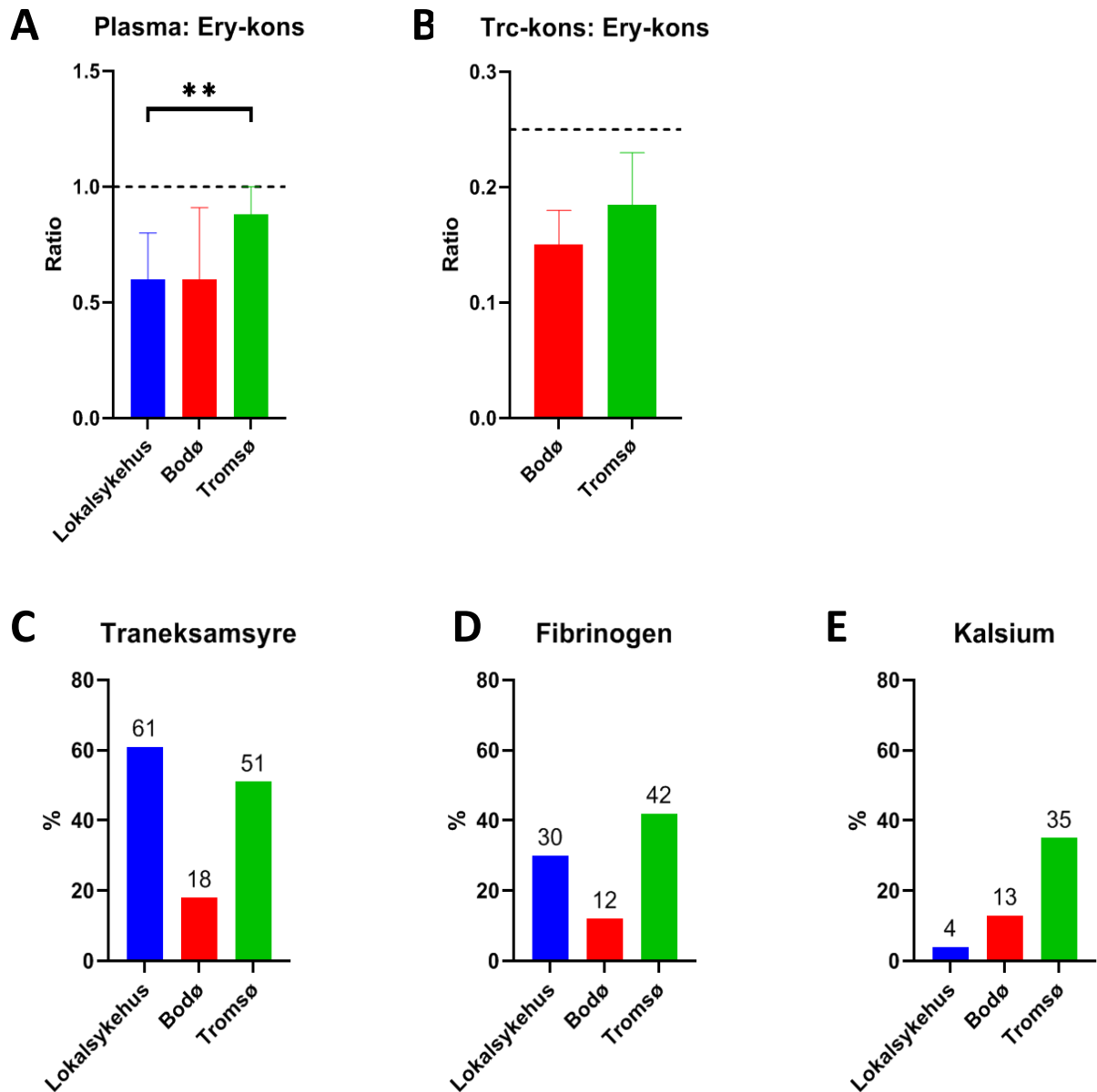
Figur 3. Massive transfusjoner (MT) i Nord-Norge i 2017. A. Antall tilfeller av MT og fordeling mellom lokalsykehus, Nordlandssykehuset (NLSH) Bodø og Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) Tromsø. B. Prosentvis fordeling mellom ulike indikasjoner for MT. Oversikt gjelder alle sykehus samlet. C. Overlevelse de første 30 dager etter MT.

4.3 UNN Tromsø transfunderte blodprodukter mer balansert enn lokalsykehus

For å undersøke om blodkomponentene ble transfundert balansert, ble ratio plasma: erytrocyttkonsentrat og trombocyttkonsentrat: erytrocyttkonsentrat regnet ut for hvert enkelt MT-tilfelle. Ratio ved MT ble deretter sammenlignet mellom sykehus-kategoriene. Optimalt skal det transfunderes like mange enheter plasma som erytrocyttkonsentrat (ratio 1). Figur 4A viser at UNN Tromsø er nærmest denne ratioen på 1 med signifikant forskjell mellom lokalsykehus og UNN Tromsø ($p=0,003$), men ingen signifikant forskjell mellom NLSH Bodø og UNN Tromsø ($p=0,092$). For trombocyttkonsentrat: erytrocyttkonsentrat er optimal ratio omkring 0,25. UNN Tromsø og NLSH Bodø transfunderte generelt for lite trombocyttkonsentrat med lavere median ratio, uten at det er forskjell mellom sykehusene (figur 4B, $p=0,613$). Lokalsykehus ble ikke tatt med i figur 4B, da de ikke har trombocyttkonsentrat i blodbanken.

4.4 Lokalsykehus anvendte mest traneksamsyre

Benyttelsesgraden av traneksamsyre, fibrinogen og kalsium ble beregnet prosentvis for de tre ulike sykehuskategoriene (figur 4C-E). Lokalsykehusene hadde høyest anvendelsesgrad av traneksamsyre ved MT, med bruk i 61% av tilfellene. UNN Tromsø benyttet traneksamsyre i halvparten av MT-tilfellene. UNN Tromsø hadde høyest anvendelsesgrad av fibrinogen og kalsium. Bodø sykehus hadde samlet sett lavest anvendelse av koagulasjonsfremmende produkter, med anvendelsesgrad under 20% i alle tre kategorier. Lokalsykehusene brukte fibrinogen ved 30% av MT-tilfellene.



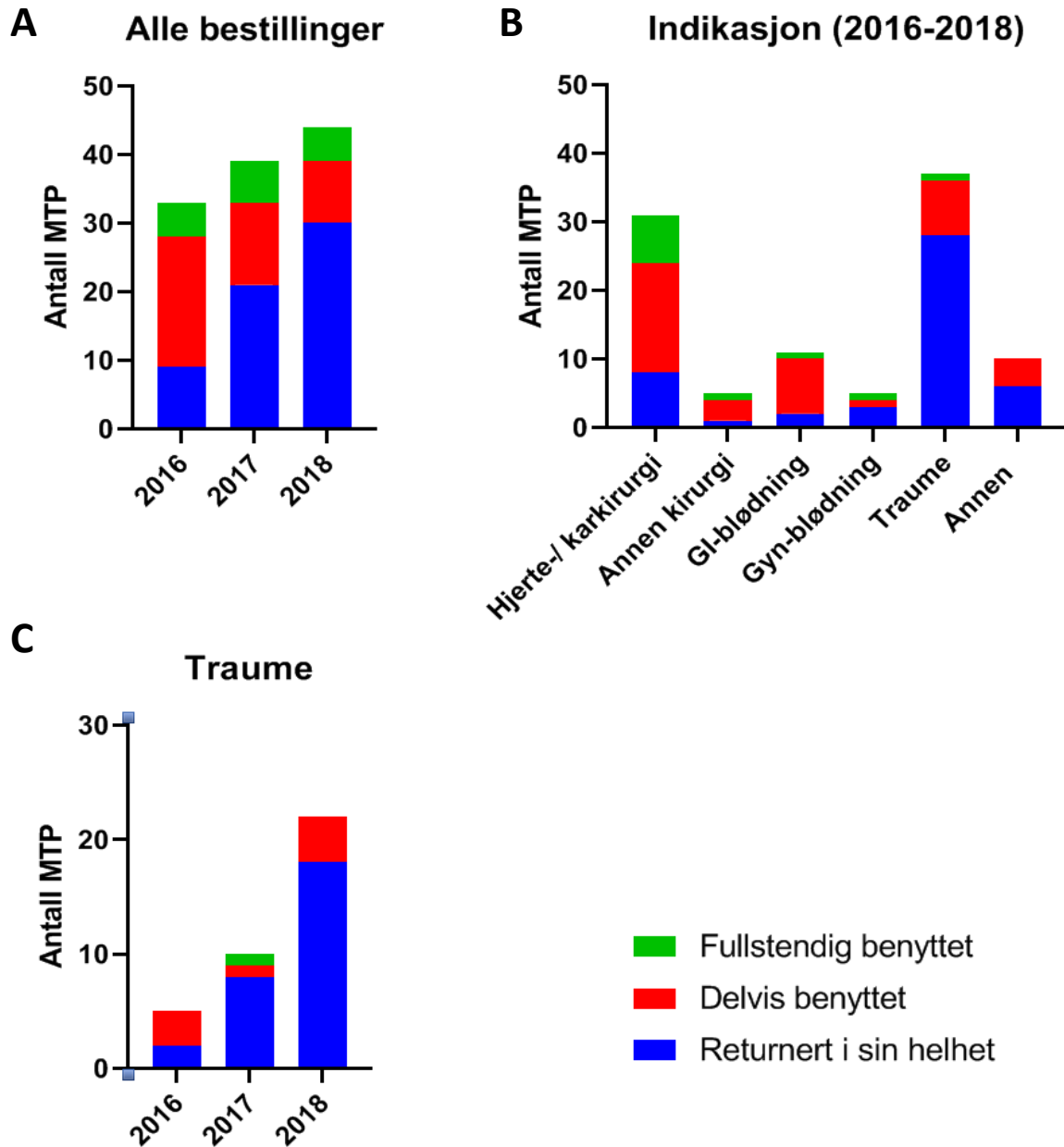
Figur 4. Bruk av blodkomponenter og hemostasefremmende produkter ved massive blodtransfusjoner (MT). A. Ratio plasma: erythrocyttkonsentrat (ery-kons) ved de tre sykehuskategoriene. Optimal ratio er markert med stiptet linje. Det er signifikant forskjell i ratio mellom UNN Tromsø og lokalsykehusene ($p=0,092$). B. Ratio trombocyttkonsentrat (trc-kons): erythrocyttkonsentrat (ery-kons) ved Nordlandssykehuset (NLSH) Bodø og Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) Tromsø. Optimal ratio er markert med stiptet linje. C,D,E. Prosentandel av pasienter som fikk henholdsvis traneksamsyre, fibrinogen og kalsium ved MT fordelt på de tre sykehuskategoriene.

4.5 Bestilling av MTP ved UNN Tromsø var økende uten at behovet endret seg

Bestilling, bruk og retur av MTP ved UNN Tromsø ble kartlagt for perioden 2016-2018 (figur 5A). Materialet viste en økende tendens til bestilling av MTP fra 33 pakker bestilt i 2016 til 44 pakker i 2018. Andelen fullstendig benyttede pakker var lav: 15% i 2016 og -17, 11% i 2018. Antall MTP som ble returnert ubrukt økte i takt med økende antall bestillinger: fra 27% i 2016 til 68% i 2018. De fleste benyttede MTP ble kun delvis benyttet, og andel delvis benyttede MTP gikk ned fra 58% i 2016 til 21% i 2018.

4.6 Traume utgjorde høyest andel bestillinger og lavest anvendelse av MTP

Bestillinger av MTP ble kategorisert etter indikasjon og rekvirent for å nærmere undersøke trend med økende bestilling. Figur 5B viser at den vanligste indikasjon for bestilling av MTP var traume, etterfulgt av hjerte-/karkirurgi. Ved indikasjon hjerte-/karkirurgi ble de fleste MTP fullstendig eller delvis benyttet. MTP bestilt på indikasjon traume ble kun benyttet i sin helhet ved ett tilfelle i løpet av tre år. Majoriteten av MTP ved denne indikasjonen ble returnert i sin helhet. Kun i et fåtall av tilfellene ble pakkene delvis benyttet (figur 5C).



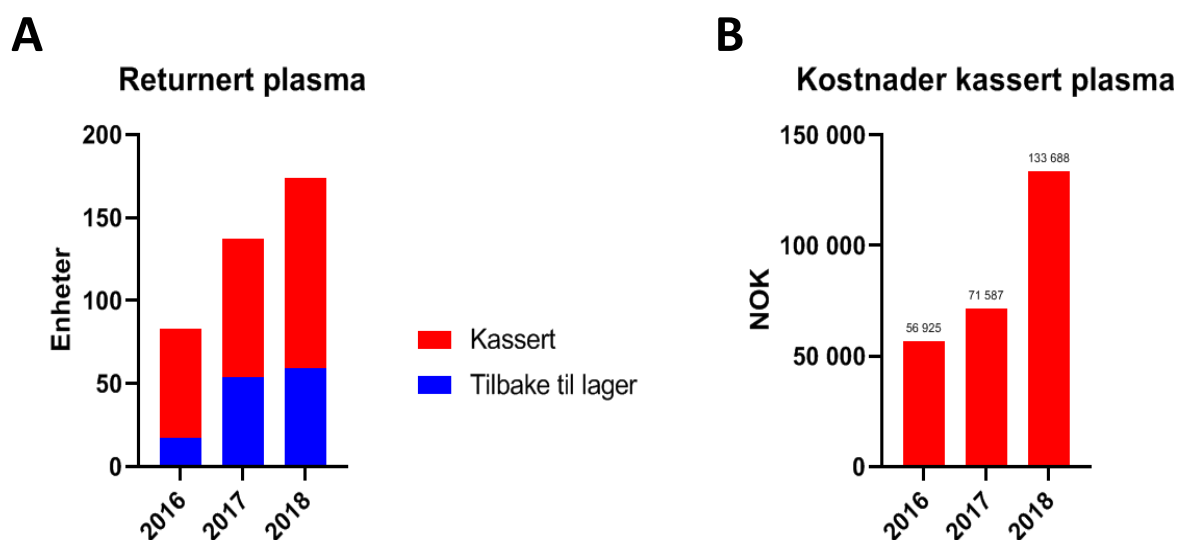
Figur 5. Bestilling og anvendelse av massiv transfusjonsprotokoll (MTP) 2016-2018. A. Sammenligning av ulike år. B. Anvendelse av MTP ved ulike indikasjoner. C. Anvendelse av MTP bestilt på indikasjon traume.

4.7 Retur av MTP førte til kassering av plasma og kostnader for UNN Tromsø

Ved retur av ubrukte blodkomponenter til blodbanken kunne de fleste erythrocytt- og trombocyttkonsentratene tas tilbake til lager. Over hele datainnsamlingsperioden var 7% av erythrocyttkonsentratene ødelagte og kun 1% av trombocyttkonsentratene (tabell 6). For octaplasma måtte imidlertid en høy andel av de returnerte produktene kasseres på grunn av begrenset holdbarhet av opptint plasma. Mengden returnerte produkter økte fra 2016-2018, mens prosentandel ødelagte produkter gikk ned fra 80% til 66% i samme periode (figur 6A). Estimert kostnad for kassert plasma i hele perioden er 227 700 kr (figur 6B).

Blodprodukt	Antall enheter i retur 2016-2018	Antall ødelagte enheter
Erythrocyttkonsentrat	428	32(7%)
Trombocyttkonsentrat	170	2 (1%)

Tabell 6. Egenskaper returnerte erythrocytt- og trombocyttkonsentrat



Figur 6. Returnert plasma A: Egenskaper returnert plasma. B. Kostnader kassert plasma i norske kroner (NOK).

5 Diskusjon

5.1 Blødningsårsak

Resultatene viser at kirurgiske tilstander utgjør den største populasjonen for MT i Nord-Norge, og at andel traumerelaterte tilfeller er lav. Andelen kirurgiske blødninger er på linje med tall fra våre naboland Danmark og Sverige, der en binasjonal studie viste at større kirurgi utgjorde 61.2% av MT-tilfellene. I samme materiale utgjorde traume 15,4% av tilfellene, som er en høyere andel enn i våre funn der traumeandelen var på 4% (23).

I 2018 var 540 innleggelser i Nord-Norge registrert som traume i 2018, av disse ble 81% betegnet som alvorlig skadde. På landsbasis utgjorde transport- og fallulykker 87% av traumeårsakene og 5 % av tilfellene vold (24) (Tall fra UNN mangler i 2017-rapporten, derfor er tall fra 2018 benyttet). Dersom nasjonale tall overføres til Nord-Norge skulle det vært 27 tilfeller av voldsrelaterte traumer i 2017. Tall fra SSB viser at 466 personer ble skadet og 16 personer omkom i trafikken i Nord-Norge 2017 (25). Med utgangspunkt i disse tallene og funn i vårt materiale kan en antagelse være at få traumerelaterte skader i Nord-Norge er av en slik art at MT er indisert. Samtidig har mange innbyggere i de nordligste fylkene lang reisevei til sykehus: median reisetid (bil) i Finnmark er 138 minutter mot 35 minutter for Nordlandssykehuset og 23 minutter for UNN Tromsø (25). Dermed kan en annen mulig forklaring på den lave traumeandelen være overlevelsesbias. Overlevelsesbias er en mye problematisert kilde til bias i retrospektive studier på MT, ved at blødende pasienter blør ut og omkommer innen de rekker å oppfylle inklusjonskriteriene brukt i studiene (4, 26, 27). Dette forekommer sannsynligvis også i denne oppgaven, og lang reisevei til sykehus er trolig en forsterkende faktor. Den lave traumeandelen i vårt materiale kan også være forårsaket av tilfeldig variasjon, da oppgavens datamateriale består av et lite utvalg med kort innsamlingsperiode.

5.2 Mortalitet

Samlet 30-dagers mortalitet for alle kategorier var 7%, noe som er lavere enn forventet dersom man sammenlikner med andre studier. En studie fra Danmark/Sverige fant en 30-dagers mortalitet på 24% for alle kategorier (23), og en multisenterstudie fra flere land

rapporterte om en mortalitet på opptil 40% (2). En studie fra to større sykehus i London fant en 30-dagersmortalitet på 32% (28).

En årsak til lav mortalitet i dette tallmaterialet kan være den lave andelen traumerelaterte MT-tilfeller, samt falsk lave tall grunnet overlevelsesbias som nevnt i forrige avsnitt. I tillegg var det i vårt materiale ikke signifikant forskjell i 30-dagers mortalitet mellom sykehuskategoriene, til tross for signifikant forskjell i ratio plasma: erytrocyttkonsentrat mellom UNN Tromsø og lokalsykehusene. Dette er i overensstemmelse med eksisterende prospektiv forskning på temaet, der man ikke har funnet forskjell i 30-dagers mortalitet mellom grupper som mottar ulike ratioer transfunderte blodprodukter ved MT (27, 29). Ingen signifikant forskjell kan også skyldes for lite studieutvalg.

5.3 Balansert blodtransfusjon

Av sykehusene i Nord-Norge er det UNN Tromsø som er nærmest målsetningen om balansert blodtransfusjon etter gjeldende anbefalinger med 1:1:1. Et klart flertall av MT-tilfellene foregikk på dette sykehuset. UNN Tromsø er også det eneste sykehuset i regionen med avdeling for hjerte-/karkirurgi, som igjen var den vanligste indikasjonen til MT i vårt datamateriale. Til sammenlikning var det høyeste antallet MT-tilfeller på lokalsykehus seks, og fire av sykehusene hadde ingen tilfeller. UNN Tromsø har også Nord-Norges eneste avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin. Det anses rimelig å anta at hyppige møter med pasienter i behov for MT medfører økt kompetanse og erfaring hos behandlende kliniker. Lett tilgang på spesialister i transfusjonsmedisin medvirker også trolig til at transfusjoner foregår mer balansert ved dette sykehuset.

5.4 Bruk av koagulasjonsfremmende produkter

Traneksamsyre ble anvendt i mindre grad en forventet, spesielt ved NLSH Bodø der det kun ble anvendt i 18% av tilfellene. Bruk av legemidlet gir redusert mortalitet uten økt risiko for trombose ved blødning, dersom administrert innen tre timer etter blødningsstart (21). Det er også rimelig i pris (16). I denne oppgaven er det ikke registrert tidspunkt for antatt blødningsstart, og en kan derfor ikke si noe om manglende administrering av traneksamsyre har hatt noe å si for disse pasientene.

Fibrinogen ble administrert i mindre grad enn forventet ved lokalsykehusene, som ikke har eget lager av trombocyttkonsentrat og som har fibrinogen som «erstatning» for trombocyttkonsentrat i sine MTP. Intervensjonsgrensen for hypofibrinogenemi ved massiv blødning debatteres, og anbefalingene varierer internasjonalt. Plasmanivå av fibrinogen på >1g/L anbefales i de skandinaviske retningslinjene, mens europeiske retningslinjer tilstreber et fibrinogennivå på over 1,5-2 g/L (30). Kalsium ble også sjeldent benyttet, især ved lokalsykehus og ved NLSH Bodø. Kliniske parameter, lab-verdier og viskoelastiske hemostatiske analyser er ikke registrert i dette datamaterialet, ei heller doser av de ulike koagulasjonsfremmende produktene når disse ble administrert. Således gir dette materialet ikke et tilstrekkelig grunnlag til å vurdere om fibrinogen og kalsium benyttes i tilstrekkelig grad når det foreligger indikasjon for dette.

5.5 Bestilling og bruk av massive transfusjonspakker (MTP)

I denne oppgaven fant vi at de fleste bestilte MTP ble returnert ubrukt eller kun delvis brukt, med indikasjon traume som hovedårsak til returnerte pakker. Dette ledet til store mengder kassert AB-plasma, noe som er problematisk kostnadmessig, men også med hensyn på tilgang til produktet da blodtype AB er den sjeldnest forekommende blodtypen i befolkningen og dermed en begrenset ressurs (11). Unødvendig kassering av blodprodukter er også uetisk ovenfor blodbankens mange blodgivere, som frivillig donerer både tid og sitt eget blod med et ønske om å hjelpe andre mennesker.

Økning i kasserte blodprodukter etter innføring av MTP er også vist i større retrospektive studier, både i traumatiske og ikke-traumatiske settinger (4, 31). Andre studier viser det motsatte: ingen endring og/eller mindre forbruk av blodprodukter (32-34). Årsak til mengden returnerte produkter ved UNN Tromsø synes å være overtriage av potensielle MT-krevende traumepasienter, der MT ofte rekvireres prehospitalt på bakgrunn av sykehusets traumeprosedyrer uten at rekvirerende lege har sett pasienten. I tilfellene hvor MTP er tatt i bruk har det sjelden vært bruk for hele innholdet i pakken, noe som har medført retur av produkter også når blodtransfusjon har vært indisert.

MTP kan bestilles på indikasjon mistenkt eller bekreftet massivt blødende pasient. Viktigheten av rask transfusjon ved faktisk blødning bør tillate en grad av usikkerhet rundt det faktiske

behovet for blodprodukter hos pasienten, da konsekvenser av lang ventetid før transfusjon kan være fatale.

5.6 Er 5:5:2 en hensiktsmessig størrelse på MTP?

«Flaskehalsen» ved å skaffe blodprodukter til MT er plasma, da dette må tines før utlevering. Ved UNN Tromsø er det to plasmatinere med tinetid på 15 minutter. Dette betyr at blodbanken raskt kan tine ytterligere plasma til utlevering samtidig som transfusjon av første MTP pågår. En reduksjon i MTP-størrelse synes således ikke å gå på bekostning av tilgjengelighet av blodprodukter til en blødende pasient, såfremt leveranse av blodprodukter og da særlig plasma kan leveres fortløpende og ikke puljevis.

6 Konklusjon

Den vanligste årsaken til MT i Nord-Norge er kirurgi, kun få tilfeller var traumerelatert. Hovedtyngden av tilfellene foregikk ved UNN Tromsø, og det var svært få MT-episoder på lokalsykehusene. Det transfunderes mest erytrocyttkonsentrat, og ikke nok plasma og trombocyttkonsentrat for å oppnå balansert transfusjon etter gjeldende anbefalinger.

Samlet 30-dagersmortalitet for alle blødningsårsaker var lavere enn forventet sammenlignet med publiserte data fra internasjonale sentre.

Traume er vanligste årsak til bestilling av MTP, men pakkene blir som oftest ikke brukt eller kun delvis brukt, noe som medfører store mengder kassert plasma. Resultater i oppgaven ble fremlagt for traumekomitéen ved UNN Tromsø av undertegnede våren 2019, og MTP ble deretter endret til 3:3:1 ved UNN Tromsø for å begrense mengde kassert plasma. Samtidig ble MTP redusert til 3:3 for lokalsykehus. Reduksjonen i pakkestørrelse anses forsvarlig da man raskt kan supplere med flere blodprodukter ved bekreftet massivt transfusjonskrevende blødning. Undersøkelsen bør repeteres om 5-10 år for å se om endringen har hatt ønsket effekt med reduksjon i kassering av blodprodukter uten konsekvenser for behandlingen.

7 Referanser

- 1. Pham HP, Shaz BH. Update on massive transfusion. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;111:i71-i82.
- 2. Dzik WS, Ziman A, Cohen C, Pai M, Lozano M, Kaufman RM, et al. Survival after ultramassive transfusion: a review of 1360 cases. *Transfusion*. 2016;56(3):558-63.
- 3. Greening DW, Glenister KM, Sparrow RL, Simpson RJ. International blood collection and storage: Clinical use of blood products. *Journal of Proteomics*. 2010;73(3):386-95.
- 4. Sommer N, Schnüriger B, Candinas D, Haltmeier T. Massive transfusion protocols in nontrauma patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2019;86(3):493-504.
- 5. Levi M, Fries D, Gombotz H, van der Linden P, Nascimento B, Callum JL, et al. Prevention and treatment of coagulopathy in patients receiving massive transfusions. *Vox sanguinis*. 2011;101(2):154-74.
- 6. Neal MD, Marsh A, Marino R, Kautza B, Raval JS, Forsythe RM, et al. Massive Transfusion: An Evidence-Based Review of Recent Developments. *Archives of Surgery*. 2012;147(6):563-71.
- 7. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of Hemostasis in Trauma: A Review. The Influence of Acidosis, Hypocalcemia, Anemia, and Hypothermia on Functional Hemostasis in Trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2008;65(4):951-60.
- 8. Hunt BJ, Segal H. Hyperfibrinolysis. *Journal of Clinical Pathology*. 1996;49(12):958.
- 9. Giancarelli A, Birrer KL, Alban RF, Hobbs BP, Liu-DeRyke X. Hypocalcemia in trauma patients receiving massive transfusion. *Journal of Surgical Research*. 2016;202(1):182-7.
- 10. Hetland GL, Abid.; Kristoffersen, Gunn.; Sundic, Tatjana.; Arsenovic, Mira. . *Klinisk transfusjonshåndbok: Norsk forening for immunologi og transfusjonsmedisin; 2017* [
- 11. Harboe MH, Hans Erik; Solheim, Bjarte Gees. *Blodtype i Store medisinske leksikon på snl.no. 2020* [cited 2020 17.06]. Available from: <https://sml.snl.no/blodtype>.
- 12. Ahmad R, De Hass M. *Prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn with reference to Anti-D. MedCrave Group LLC. 2017.*
- 13. Helsedirektoratet. *Veileder for transfusjonstjenesten i Norge utgave 7.3* [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2017 [cited 2020 15.04.2020]. IS-1414:[Available from: https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/transfusjonstjenesten-i-norge-utgave-73/Transfusjonstjenesten%20i%20Norge%20utgave%207.3%20%E2%80%93%20Veileder.pdf/_/attachment/inline/6222d24e-ebdc-4588-a51f-735cc17f58c6:ddb6d627e05b9f68918723bf59407db19602a601/Transfusjonstjenesten%20i%20Norge%20utgave%207.3%20%E2%80%93%20Veileder.pdf].
- 14. Frønsdal K, Knoph Kvamme M, Stoinska-Schneider A, Giske L, Hval Straumann G, Flesland Ø, et al. *Alternativer for plasma for transfusjon til pasienter . nr 5-2015 [rapport]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2015* [cited 2020 01.06]. Available from: www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2015/rapport_2015_05_alternativer_plasma_transfusjon.pdf.
- 15. Universitetssykehuset Nord-Norge. *Transfusjonshåndbok versjon 4.1* [internett]. labhandbok.unn.no/transfusjon/category898.html: Universitetssykehuset Nord-

- Norge; 2020 [updated 22.03.2012. Available from: labhandbok.unn.no/transfusjon/category898.html.
- 16. Felleskatalogen [internett]. Oslo: Felleskatalogen AS; 2020 [updated 18.08.2020; cited 2020 01.06]. Available from: www.felleskatalogen.no/medisin/atc-register/B05.
 - 17. Helse Nord RHF. Takster på blodkomponenter og blodprodukter, dok.nr. SJ1428 [DocMap]. Tromsø: Helse Nord RHF; 2017 [updated 2017; cited 2020 01.07]. Available from: www.helse-nord.no.
 - 18. Helse Nord RHF. Nøkkeltall [internett]. Tromsø: Helse Nord RHF; 2017 [updated 23.07.20; cited 2020 07.07]. Available from: www.helse-nord.no/om-oss/hva-gjor-helse-nord-rhf/nokkeltall.
 - 19. Norsk Forening for immunologi og transfusjonsmedisin. Oversikt over blodbanker i Norge Oslo: Den norske legeforening; 2020 [cited 2020 01.08]. Available from: www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening-for-immunologi-og-transfusjonsmedisin/fag/oversikt-over-blodbanker-i-norge.
 - 20. Vakthavende bioingenører ved blodbanker på respektive sykehus. personlig meddelse. Helse Nord RHF; 2020.
 - 21. 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. *The Lancet*. 2010;376(9734):23-32.
 - 22. Franchini M, Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: A critical review of the literature. *Blood Transfus*. 2012;10(1):23-7.
 - 23. Halmin M, Chiesa F, Vasan SK, Wikman A, Norda R, Rostgaard K, et al. Epidemiology of Massive Transfusion: A Binational Study From Sweden and Denmark*. *Read Online: Critical Care Medicine | Society of Critical Care Medicine*. 2016;44(3):468-77.
 - 24. Jeppesen E, Ringdal K, Hoem P, Røise O. Nasjonalt traumeregister årsrapport for 2018 [internett]. Ullevål: Oslo universitetssykehus HF; 2019 [cited 2020 15.07]. Available from: www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/39_arsrapport_2019_nasjonalt_traumeregister.pdf.
 - 25. Statistisk sentralbyrå. Lengst kjøretid til akuttmottak i Finnmark [internett]. Oslo: SSB; 2019 [updated 04.12.20. Available from: www.ssb.no/helse/artikler-og-publikasjoner/lengst-kjoretid-til-akuttmottak-i-finnmark.
 - 26. Wafaisade A, Maegele M, Lefering R, Braun M, Peiniger S, Neugebauer E, et al. High Plasma to Red Blood Cell Ratios Are Associated With Lower Mortality Rates in Patients Receiving Multiple Transfusion (4 ≤ Red Blood Cell Units < 10) During Acute Trauma Resuscitation. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2011;70(1):81-9.
 - 27. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The Prospective, Observational, Multicenter, Major Trauma Transfusion (PROMTT) Study: Comparative Effectiveness of a Time-Varying Treatment With Competing Risks. *JAMA Surgery*. 2013;148(2):127-36.
 - 28. Green L, Tan J, Grist C, Kaur M, MacCallum P. Aetiology and outcome of massive transfusion in two large London teaching hospitals over a 3-year period (2012–2014). *Transfusion Medicine*. 2017;27(5):342-7.
 - 29. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, 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(5):471-82.

- 30. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. Transfusion. 2014;54(5):1389-405.
- 31. Balvers K, Coppens M, van Dieren S, van Rooyen-Schreurs IHM, Klinkspoor HJ, Zeerleder SS, et al. Effects of a hospital-wide introduction of a massive transfusion protocol on blood product ratio and blood product waste. J Emerg Trauma Shock. 2015;8(4):199-204.
- 32. Khan S, Allard S, Weaver A, Barber C, Davenport R, Brohi K. A major haemorrhage protocol improves the delivery of blood component therapy and reduces waste in trauma massive transfusion. Injury. 2013;44(5):587-92.
- 33. Sinha R, Roxby D, Bersten A. Experience with a massive transfusion protocol in the management of massive haemorrhage. Transfusion Medicine. 2013;23(2):108-13.
- 34. O’Keeffe T, Refaai M, Tchorz K, Forestner JE, Sarode R. A Massive Transfusion Protocol to Decrease Blood Component Use and Costs. Archives of Surgery. 2008;143(7):686-91.

8 GRADE-skjemaer

Studiedesign: RCT		Grade - kvalitet		Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>Referanse: 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;376(9734):23-32</p> <p>Formål Undersøke effekten tidlig administrering av traneksamsyre på mortalitet, transfusjon av blodprodukter og tromboemboliske hendelser hos blødende traume pasienter</p> <p>Konklusjon Traneksamsyre gir reduksjon i risikoen for død hos blødende traume pasienter uten å gi økt risiko for tromboemboliske hendelser.</p> <p>Land England, Øvrige 39 delaktende land ikke angitt i studien</p> <p>Ar data innsamling 2005-2009</p>	<p>Rekruttering deltakere: 20211 pasienter fordelt på 274 sykehus i 40 land innrullert i studien, 10098 randomisert til traneksamsyre og 10115 til placebo, hvor henholdsvis 10060 og 10067 ble analysert.</p> <p>Randomisering: computer-generert Randomisering 1:1, koordinert ved eget telefonrandomiseringssenter. Bruk av predefinerte, nummererte behandlingspakker</p> <p>Inklusjonskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> Traume pasienter ≥ 16 år med signifikant blødning, sysBT < 90 mmHG og/eller HR: 110 bpm, eller vurdert som i risiko for signifikant blødning < 8 timer etter skadetidspunkt, og behandlende lege var usikker på om traneksamsyre var indisert. Samtykke fra pasient eller pårørende <p>Eksklusjonskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> Pasienter hvor ansvarlig lege vurderte klar indikasjon eller kontraindikasjon for administrering av traneksamsyre <p>Utfall: Primære: Intrahospital dødelighet < 4 uker etter skadetidspunkt differensiert etter årsak: tromboembolisk, blødning, multiorgansvikt, hodeskade, annet Sekundære: vaskulære okklusive hendelser, kirurgisk intervensjon, blodtransfusjon, enhver blod produkter transfundert</p> <p>Statistiske metoder Alle analyser med «intention to treat» RR, CI, Dobbelsidig t-test χ^2-test</p> <p>Datagrunnlaget Studien viser til en analyse av flere RCT-studier har vist at traneksamsyre reduserer behovet for MT med 1/3 ved elektiv kirurgi</p>	<p>Oppfølgingsstid: 28 dager</p> <p>Funn: Mortalitet alle årsaker signifikant redusert i gruppen som mottok traneksamsyre (RR: 0.91, 95% CI: 0.85-0.97, p=0.0035)</p> <p>Signifikant reduksjon i risikoen for blødningsrelatert død (RR: 0.85, 95% CI: 0.76-0.96, p= 0.0077), også på dødsfall forårsaket av blødning på samme dag som reandomisering (RR: 0.80, 95% CI: 0.68-0.93, p= 0.0036)</p> <p>Ingen signifikant forskjell i vaskulære okklusive hendelser mellom gruppene (RR 0.84, p=0.084)</p> <p>Ikke signifikant forskjell i mengde transfunderte blodprodukter (RR: 0.84, 95% CI: 0.68-1.02, p=0.084)</p> <p>Bifunn 1063 blødningsrelaterte dødsfall, 59,9% av disse på samme dag som randomisering.</p> <p>Ikke signifikant reduksjon i mortalitet i dødsfall forårsaket av multiorgansvikt, hodeskade og andre årsaker.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Er formålet klart formulert? Ja Var gruppene like ved starten? Ja Randomiseringsprosedyre? ja, beskrevet under «materiale/metode» Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Nei, behandling som indisert etter traumets årsak og utbredelse Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja, studien har høy grad av follow-up, og angir totalt 80 deltakere uten follow-up. Kan resultatene overføres til praksis? Ja, kan brukes veiledende i behandlingen av blødende traume pasienter Ble alle utfallsmål vurdert? ja Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja, traneksamsyre reduserer mortalitet uten å gi økt risiko for tromboemboliske hendelser og er også et rimelig medikament. Annen litteratur som styrker resultatene? Studien er den første RCT-studien på traneksamsyre hos blødende traume pasienter <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> -styrke <ul style="list-style-type: none"> Dobbelblindet studie med mange deltakere Baseline prognostiske faktorer balanserte -svakheter <ul style="list-style-type: none"> Ikke-blødende pasienter kan ha blitt inkludert Mulig underdiagnostikk av tromboemboliske hendelser Studien gir ingen forklaring på hvorfor traneksamsyre reduserer risikoen for død hos blødende traume pasienter Pasientene som fikk traneksamsyre kan ja-høyere sannsynlighet til å overleve lenger nok til første blodtransfusjon (survival bias) 	

Referanse: Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, 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(5):471-82		Studiedesign: RCT Grade - kvalitet Middels	
Formål Undersøke effekt og sikkerhet ved transfusjon av plasma, blodplater og RBC i en 1:1:1 ratio sammenliknet med en 1:1:2 ratio hos pasienter med alvorlig traume og massiv blødning	Materiale og metode Rekruttering deltakere: Alvorlig skadde pasienter som møtte kriteriene for høyeste nivå av traumeaktivering ved 12 level 1 traumesenter i Nord-Amerika. Inklusjonskriterier: - Oppfyller kriterier for høyeste nivå av traumeaktivering. - Estimert alder ≥ 15 år eller ≥ 50 kg hvis ukjent alder - Initiert transfusjon av minst 1 enhet blodprodukt innen første time etter ankomst sykehus eller under prehospital transport - Prediktert til å motta massiv blodtransfusjon med sumscore ≥ 2 ved bruk av «Assesment of Blood Consumption score» av behandlernde kliniker Eksklusjonskriterier: - Kjent graviditet - Brannskader på $\geq 20\%$ av kroppsoverflaten - Mistenkt inhalasjonsskade - Mottatt livreddende intervensjon prehospitalt - Skadeomfang som tilsier forventet død innen 1 time etter innleggelse - Thorakotomi før administrasjon av blodprodukter - ≥ 3 enheter blodprodukter transfundert prehospitalt - Mottatt ≥ 5 minutter med hjerte-/lungeredning prehospitalt - Innsatt i fengsel - Kjent vedtak om HLR- før innleggelse - Deltaker pågående annen RCT Utfall Primær: 24-timers og 30-dagers mortalitet Sekundær: tid til hemostase, antall og type blodprodukter randomisert, 23 komplikasjoner, sykehus-, respirator-, og intensivbehandlingsdager, kirurgi, funksjonell status ved utskrivelse Statistiske metoder Cox-regresjon Log-rank test	Resultater 680 pasienter randomiserte: 338 til 1:1:1 gruppen og 342 til 1:1:2 gruppen. Oppfølgings tid 30 dager Hovedfunn: Ingen signifikant forskjell mellom gruppene etter 24 timer (95% CI: -9,6 – 1,1) eller etter 30 dager (95% CI: -10,2- 2,7) Signifikant reduksjon av død forårsaket av utblødning i 1:1:1-gruppen (95% CI: -10,4 – -0,5, p=0.03) Flere pasienter oppnådde anatomisk hemostase i 1:1:1 gruppen (p=0.006) Ingen forskjell i noen av de 23 registrerte komplikasjonene etter 30 dager Bifunn: Median totalmengde blodprodukter transfundert innen 24 timer etter innleggelse var 25.5 enheter i 1:1:1 gruppen og 19 enheter i 1:1:2-gruppen. Ingen signifikant forskjell i bruk av traneksamsyre og andre prokoagulantia mellom gruppene.	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste Sjekkliste: Er formålet klart formulert? Ja Hvem er inkludert/ekskkludert? Ja, se «materiale og metode» Var gruppene like ved starten? Ja, ingen forskjell i baseline-karakteristika Randomiseringsprosedyre? Randomiseringsprosedyre av pasienter ikke beskrevet. Lukkede predefinerne pakker med transfusjonsprodukter, men med ulik mengde innhold. Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ut fra tilgjengelige opplysninger: nei, grunnnet ulike mengder blodprodukter i gruppene og ingen spesifisering på om blodproduktene emballasje og volum. Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Nei, behandling som indisert etter traumets årsak og utbredelse Ble deltakere gjort rede for på slutten av studien? Ja, henholdsvis 100% og 99,4% av pasientene ble gjort rede for etter 24 timer og 30 dager Kan resultatene overføres til praksis? mulig Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Usikkert, ingen økt risiko ved 1:1:1-transfusjon, men heller ingen forskjell i mortalitet. Annen litteratur som styrker resultatene? Studien er den første RCT på området Hva diskuterer forfatterne som: -styrke - Eliminering av overlevelses- og seleksjonsbias - Stort utvalg - Median transfunderte produkter høy: inkluderte er reelt massiv blødende pasienter -svakhet - Manglende blinding av kliniker etter åpning av predefineret kasse med transfusjonsprodukter - Manglende eksklusjon av pasienter med dødelig traumatisk hjerneskade
Land USA			
Ar data innsamling 03.08.12 – 02.12.13			

Referanse: Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The Prospective, Observational, Multicenter, Major Trauma Transfusion (PROMMTT) Study: Comparative Effectiveness of a Time-Varying Treatment With Competing Risks. JAMA Surgery. 2013;148(2):127-36.		Studiedesign: Prospektiv kohortestudie Grade - kvalitet Middels	
Formål Å undersøke om forholdet mellom tidlig transfusjon av plasma og/eller blodplater og trombocytter har innvirkning på mortalitet	Materiale og metode Rekruttering deltakere: 1245 pasienter innlagt ved 10 ulike level I traumesenter i USA Inklusjonskriterier: -1 enhet RBC-konsentrat innen første 6 timer etter innleggelse - egen kohorte for pasienter transfundert med mer enn 3 RBC-kons. - Aktiverer traumealarm høyeste nivå - Alder over 16 år Eksklusjonskriterier: - overflyttet fra annet sykehus - død innen 30 minutter etter ankomst sykehus - Mer enn 5 minutter HLR før innleggelse - Innsatte i fengsel - Brannskade på >20% av kroppsoverflaten - Inhalasjonsskade diagnostisert med bronkoskopi - Gravid Utfall Intrahospital mortalitet Statistiske metoder Cox proportional hazard regression	Resultater Hovedfunn: Redusert mortalitet første 6 timer etter innleggelse ved høyere ratio plasma:RBC (Hazard ratio: 1,21 p=0.001) Etter 6 timer ikke forskjell i mortalitet mellom pasienter med lik transfusjonsratio (justert HR: 1,21 p=0.20) Bifunn: s	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste Sjekkliste: - Formålet klart formulert? ja - Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? ja - Var gruppen sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? ja - Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? ja - Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? ja - Var studien prospektiv? ja - Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? ja - Er det utført frafallsanalyser? ja - Var oppfølgingsstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? ja - Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? nei - Tror du på resultatene? ja - Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? mulig - Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? ja - Hva betyr resultatene for endring av praksis? Betydning for videre forskning/studiedesign på området
Konklusjon Plasma:RBC og plate:RBC ratioer var ikke konstante første 24 timer etter innleggelse. Økt ratio plasma:RBC og trombocytter:RBC assosiert med redusert 6-timers mortalitet. Etter 24 timer ingen assosiasjon mellom ratio blodprodukter og mortalitet	Land USA		
Ar data innsamling Manglende informasjon			

<p>Referanse: Balvers K, Coppens M, van Dieren S, van Rooyen-Schreurs IHM, Klinskopoor HJ, Zeeleider SS, et al. Effects of a hospital-wide introduction of a massive transfusion protocol on blood product ratio and blood product waste. J Emerg Trauma Shock. 2015;8(4):199-204.</p>		<p>Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie</p>	
<p>Formål</p> <p>Undersøke effekten på ratio transfunderede- og kasserte etter innføring av massiv transfusjonsprotokoll på et sykehus</p>		<p>Grade - kvalitet</p> <p>1b</p>	
<p>Konklusjon</p> <p>Innføring av MTP er en adekvat måte å oppnå velbalansert transfusjonsratio på 1:1:1, men medfører økt kassering av ferskfrosset plasma, som igjen kan reduseres ved å øke holdbarheten på FFP etter timing</p>		<p>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</p>	
<p>Materiale og metode</p> <p>Populasjon: 547 massivt transfunderede pasienter ved et tertiær-sykehus. Massiv blodtransfusjon definert som transfusjon av ≥ 5 erytrocyttkonsentrat innen 5 timer</p> <p>Kohorter: 192 massivt blødende pasienter inkludert pre-MTP introduksjon 335 massivt blødende pasienter inkludert etter introduksjon MTP</p> <p>Hovedutfall: Ratio transfunderede blodprodukter (ferskfrosset plasma: erytrocyttkonsentrat: trombocytikkonsentrat)</p> <p>Statistiske metoder Kolmogorov-Smirnov test Students T-test Mann-Whitney U-test Kj-kvadrattest</p>		<p>Resultater</p> <p>Hovedfunn Signifikant økning i total mengde blodprodukter transfunderet i MTP-kohorten med 8 enheter ($p < 0.001$) Signifikant skift i transfusjonsratio mot 1:1:1 i MTP-kohorten ($p = 0.003$) Signifikant økning i bruk av koagulasjonsfremmende produkter i MTP-kohorten (fibrinogen og rVlla) ($p < 0.001$)</p> <p>Bifunn 56% av pasientene som fikk aktivert MTP viste seg å være massivt blødende definert etter inklusjonskriterie</p> <p>Økt kassering av FFP etter innføring av MTP ($p = 0.026$) Ingen økning i kassering av øvrige blodprodukter</p> <p>Økning av holdbarhetsgrense for FFP fra 3 til 7 dager ledet til 50% reduksjon i kassert FFP.</p>	
<p>Land</p> <p>Nederland</p>		<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? ja Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var gruppen sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Nei, årsak til blødning ikke nevnt i studien Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? ja Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? nei Var studien prospektiv? nei Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja, studien har ikke overlevelse som endepunkt, kun ratio transfunderede produkter Er det utført frafallsanalyser? Ikke påkrevd Var oppfølgingsstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ikke relevant Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? ja Tror du på resultatene? Ja Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? ja Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? ja Hva betyr resultatene for endring av praksis? Resultatene viser at innføring av MTP gir transfusjonsratio som er mer balansert enn uten MTP, og kan således brukes som argument for å innføre MTP på andre sykehus <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> Svakhet Fleire pasienter transfunderet «off-protocol» etter innføring av MTP, uten at klar årsak kommer fram Enkeltstudie Tid til transfusjon ikke rapportert Overlevelsesbias «uvanlig» valg av definisjon på MT: vanskeliggjør sammenlikning med andre studier 	
<p>Ar data innsamling</p> <p>Januar 2011 – Desember 2013</p>			

Referanse: Giancarelli A, Birrer KL, Alban RF, Hobbs BP, Liu-DeRyke X. Hypocalcemia in trauma patients receiving massive transfusion. Journal of Surgical Research. 2016;202(1):182-7.			Studiedesign: Pasientserie	
Formål Identifisere insidensen av hypokalsemi og alvorlig hypokalsemi hos traumpasienter som mottar massiv blodtransfusjon samt sammenlikne karakteristika mellom pasienter med alvorlig hypokalsemi versus moderat hypokalsemi			Grade - kvalitet low	
Populasjon: Enkeltstudie ved et level 1 traumesenter i Orlando, USA 156 pasienter inkludert			Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Hoved utfall: Alvorlig hypokalsemi hos traumpasienter som mottok MTP, definert som minst 4 erytrocyttkonsentrat på 1 time eller forventet transfusjon av 10 eller flere erytrocyttkonsentrat på 24 timer Alvorlig hypokalsemi definert som iCa <0.90 mol/L			Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja, massivt blødende traumpasienter Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, se forrige spm Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? ja Er den som vurderte resultatene (endepunkt-ene) blindet for gruppetilhørighet? nei Var studien prospektiv? nei Var oppfølgningstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja, iht. Problemstillingen er 30-dager vanlig oppfølgingstid når det kommer til MT Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? nei Tror du på resultatene? Ja Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Videre studier nødvendig (prospektive) Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? ja Hva betyr resultatene for endring av praksis? Betydning fing og for videre studier mtp monitorering og behandling av hypokalsemi hos massivt transfunderte traumpasienter 	
Konklusjon Hypokalsemi er vanlig forekommende ved MTP, og tett monitorering er påkrevd. Videre forskning på håndtering av hypokalsemi hos MTP-pasienter behøves			Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> Svakhet Retrospektiv Manglende monitorering av andre labparameter mht koagulasjon Manglende valide kriterier for identifisering av alvorlighetsgrad av traumet som ledet til mtp Inkluderte pasienter som ankom sykehus med hjertestans Ikke evaluering av effekt av intervensjon med kalsiumklorid 	
Land USA			Resultater	
Ar data innsamling 1. januar 2009 – 31. november 2013			Hovedfunn Insidens alvorlig hypokalsemi: 71% Ikke signifikant forskjell i Injuri Severity Score mellom gruppen med moderat og gruppen med alvorlig hypokalsemi Signifikant økt mortalitet i gruppen med alvorlig hypokalsemi (p=9.007) Signifikant økt mengde blodprodukter transfundert til pasientgruppen med alvorlig hypokalsemi (p<0.001), samt signifikant forskjell når analysert for hver enkelt blodkomponent (p<0.001) Totalt volum blodprodukter transfundert hadde sterk predikativitet for utvikling av alvorlig hypokalsemi (95% CI 0.655-0.815, p< 0.001)	
Statistiske metoder Kji-kvadrattest Mann-Whitney U-test Tosidig T-test ROC analyse			Bifunn Ikke forskjell i administrering av traneksamsyre, desmopressin, vitamin K og krystalloidvolum mellom gruppene, men signifikant forskjell i mengde transfunderte koagulasjonsfaktorprodukter (rekombinant faktor VIIa og FEIBA (p= 0.011))	