

# Prehospital traneksamsyre:

**Et verktøy i behandlingen av blødende traumepasienter?**

Kandidatnummer: 2, 17

PARA3900 Bacheloroppgave

Bachelor i Prehospitalt arbeid - Paramedic

Antall ord: 10 100

28. mai 2019

## SAMMENDRAG

### **Bakgrunn:**

Av pasienter som dør av traumer, er blødningssjokk et av de vanligste årsakene. Traneksamsyre er et medikament som nylig har blitt mer anerkjent i traumebehandling av blødning, og er et relativt nytt tilskudd til mange ambulansetjenester i verden. Medikamentet har som funksjon å behandle blødning ved å hindre kroppens egne mekanismer i å bryte ned blodpropper og dermed begrense blødning. Medikamentet er ikke implementert i alle ambulansetjenester i Norge.

### **Problemstilling:**

*Hvordan kan prehospita administrering av traneksamsyre påvirke mortalitet hos blødende traumepasienter?*

### **Metode**

Vi har valgt litteraturstudie som metode. Vi har fokusert på nyere prehospita og innhospita forskning gjennom søk i anerkjente databaser, relevant faglitteratur, pensumlitteratur, prehospitale retningslinjer og egne erfaringer for å besvare problemstillingen.

### **Resultat/konklusjoner**

Forskningen tyder på at prehospita administrering av traneksamsyre kan føre til en reduksjon i mortalitet hos blødende traumepasienter. Reduksjonen i mortalitet kan tilskrives de hemostatiske egenskapene til medikamentet, som resulterer i mindre koagulopati og et lavere behov for blodprodukter. Det ble ikke registrert noen signifikant forskjell i forekomst av komplikasjoner som tromboemboliske hendelser mellom de som fikk traneksamsyre prehospita og de som fikk det innhospita som kan føre til økning i mortalitet. Det anbefales videre forskning på temaet rundt prehospita administrering av traneksamsyre i forhold til mortalitet, transporttider, virkemekanismer, og holdninger til ambulansepersonell.

## INNHALDSFORTEGNESLE

<b>1.0 INNLEDNING.....</b>	<b>5</b>
1.1 BAKGRUNN.....	6
1.2 PROBLEMSTILLING.....	6
1.3 AVGRENSNING OG BEGREPSAVKLARING.....	6
<b>2.0 TEORI.....</b>	<b>8</b>
2.1 TRAUMER.....	8
2.2 SJOKK.....	8
2.2.1 Patofysiologiske mekanismer ved utvikling av hypovolemisk sjokk.....	9
2.2.2 Blødningssjokkets 4 grader.....	10
2.3 HEMOSTASE.....	11
2.4 FIBRINOLYSE OG HYPERFIBRINOLYSE.....	12
2.5 TRAUMATISK INDUSERT KOAGULOPATI.....	12
2.6 TROMBOSE OG EMBOLI.....	13
2.7 PRINSIPPER FOR BEHANDLING AV BLØDNINGSSJOKK.....	14
2.8 TRANEKSAmsYRE.....	15
2.8.1 Virkning og egenskaper.....	15
2.8.2 Bivirkninger og forholdsregler.....	15
2.9 KATEGORISERING AV SKADEOMFANG.....	16
2.9.1 Injury Severity Score (ISS).....	16
2.9.2 New Injury Severity Score.....	16
<b>3.0 METODE OG MATERIALE.....</b>	<b>18</b>
3.1 SØKEPROSESSEN.....	18
3.1.1 PICO.....	18
3.1.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	19
3.1.3 Søkeord.....	21
3.1.4 Artikkelseleksjon.....	22
3.2 INKLUDERTE ARTIKLER.....	23
3.2.1 CRASH-2.....	23
3.2.2 Cal-PAT.....	24
3.2.3 MATTERs.....	25
3.2.4 Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients.....	25
3.2.5 Prehospital Tranexamic Acid Administration During Aeromedical Transport After Injury.....	26
3.3 FORSKNINGSETIKK.....	26
<b>4.0 RESULTAT.....</b>	<b>28</b>
4.1 MORTALITET.....	28
4.1.2 Tid som faktor.....	31
4.2 TROMBOEMBOLISKE KOMPLIKASJONER.....	31
4.3 BEHOV FOR BLODPRODUKTER.....	31
<b>5.0 DISKUSJON.....</b>	<b>33</b>
5.1 OPPSUMMERING AV RESULTATER.....	33

5.2 METODE OG MATERIALE .....	33
5.3 MORTALITET .....	35
5.3.1 Strukturelle forskjeller.....	35
5.3.2 Tid som faktor.....	36
5.3.3 Andre dødsårsaker enn blødning .....	37
5.3.4 Egenskapene til traneksamsyre .....	38
5.3.5 Andre virkemekanismer hos traneksamsyre .....	38
5.4 TROMBOEMBOLISKE KOMPLIKASJONER .....	38
5.5 BEHOV FOR BLODPRODUKTER .....	40
<b>6.0 AVSLUTNING .....</b>	<b>42</b>
<b>LITTERATURLISTE .....</b>	<b>44</b>

## 1.0 INNLEDNING

Hvert år dør det rundt 2500 mennesker i Norge som følge av alvorlige skader. Dette tilsvarer omtrent 6% av alle dødsfall i Norge årlig (Ohm, Madsen, Alver, & Lund, 2017). Transportulykker er vanligste årsak til skade, hvor bilulykker er den kategorien med høyest antall hardt skadde. Av alle skader står stumpe traumer for 94% av skademekanismene (Jeppesen, Hestnes, Ringdal, & Røise, 2018, s. 20). Av pasienter som dør av traumer, er blødningssjokk den nest vanligste årsaken til død etter hodeskader (Hagemo, 2018). Ambulansetjenestens rolle er å hindre tap av liv og begrense tap av funksjon og livskvalitet for pasienten. Ved alvorlige traumer innebærer dette å gi livreddende behandling på skadested, og iverksette rask transport til nærmeste sykehus som kan ferdigbehandle dem. Hvis pasienten oppfyller kriteriene for alvorlig skade, skal de transporteres til nærmeste traumesenter. Unntaket er hvis traumesenter er mer en 45 minutter unna med transport, da skal pasienten transporteres til nærmeste akutt sykehus med traumefunksjon.

Medikamentet traneksamsyre er et legemiddel som tradisjonelt har blitt brukt til behandlingen av kraftige menstruasjonsblødninger og trekking av tenner (Sandset & Wisløff, 2016, s. 171). I nyere tid har medikamentet fått økt oppmerksomhet på grunn av anvendelse ved traumebehandling i krigssituasjoner, og til profylaktisk bruk ved mange former for kirurgi. Prehospitalt har traneksamsyre blitt mer vanlig ved bruk på pasienter som har tegn på store blødninger, og er et av de få behandlingstiltakene som kan gjøres for pasienter med indre blødninger som ikke lar seg stoppe ved eksternt trykkpunkt. Traneksamsyre er ført opp på WHO sin liste over essensielle medikamenter (Roberts, 2011). I dag brukes traneksamsyre i noen ambulansetjenester i Norge, blant annet ambulansetjenesten ved Sykehuset i Vestfold (Sykehuset i Vestfold, 2019). Det er imidlertid slik at flere ambulansetjenester i Norge ikke utstyres akuttambulansene med dette medikamentet, blant annet ambulansetjenesten ved Oslo Universitetssykehus (Oslo Universitetssykehus, 2019).

## **1.1 Bakgrunn**

Traumatologi er et fagfelt som interesserer og engasjerer forfatterne i vårt yrke som paramedicstudenter. Siden traumer ikke er den vanligste tilstanden vi møter ute i yrket som Paramedic, er behandlingen av traumer noe som krever mye trening og vedlikehold. Vår interesse for medikamentet traneksamsyre kom etter at vi selv hadde vært på oppdrag i ambulansetjenesten og møtt pasienter med sterk mistanke om indre blødninger. Her har vi kjent på frustrasjonen av å ikke kunne behandle pasientens grunntilstand, men kun drive med støttende behandling fordi medikamenter som traneksamsyre ikke har vært tilgjengelig. Vi ønsker med denne studien å evaluere sammenhengen mellom prehospital bruk av traneksamsyre, og i hvilken grad dette kan påvirke mortaliteten til blødende traumepasienter.

## **1.2 Problemstilling**

*Hvordan kan prehospital administrering av traneksamsyre påvirke mortalitet hos blødende traumepasienter?*

## **1.3 Avgrensning og begrepsavklaring**

Vi avgrensner denne oppgaven til prehospitaler tjenester, med dette ment ambulansetjenesten. Vi sammenlikner artikler som ser på bruk av traneksamsyre på blødende traumepasienter med fokus på mortalitet. Dette vil bli sett opp mot innhospital administrering. Med innhospital menes inne på sykehus, slik som i et akuttmottak eller på en operasjonsstue. I henhold til mortalitet fokuserer vi på dødelighet etter 24 timer, 48 timer, og 30 dager. Vi har i tillegg valgt å se på forekomsten av tromboemboliske komplikasjoner. Dette fordi traneksamsyre har en teoretisk økning i risiko for tromboemboli, som kan føre til død (Felleskatalogen, 2016). Behov for blodtransfusjon er et annet element vi ønsker å undersøke. Virkningsmekanismen til traneksamsyre skal redusere blødning (Norsk legemiddelhåndbok, 2016), noe som igjen kan påvirke behov for blodtransfusjon. Behov for blodtransfusjon kan være en direkte årsak av blødningssjokk, som igjen kan relateres til mortalitetsfare.

Med prehospital administrering menes det at medikamentet blir gitt på skadested eller under transport til sykehus på ambulanse. Blødende traumepasienter definerer vi som

voksne personer over 18 år som har blitt utsatt for eksplosjonsskader, penetrerende og/eller stumpe traumer. Vi vil ikke inkludere skademekanismer som drukning og brannskader.

Vi velger å ekskludere andre faktorer som kan påvirke behandlingen i det prehospitale miljøet som dårlige arbeidsforhold, mangel på opplæring, og holdninger blant ambulanspersonell. Vi vil konsekvent omtale de som fikk traneksamsyre enten prehospitalt eller kun innhospitalt som intervensjonsgruppen. Vi vil også konsekvent omtale de som enten ikke fikk traneksamsyre prehospitalt, eller ikke i det hele tatt, som kontrollgruppen.

## **2.0 TEORI**

### **2.1 Traumer**

Et traume er en akutt fysiologisk og strukturell endring som forekommer i pasientens kropp når ekstern energi treffer kroppen raskere enn kroppen klarer å absorbere den (Caroline, 2014, s. 936). Fysiske traumer omtales ofte som skader. Traume deles inn i stumpe og penetrerende. Hovedforskjellen er forenklet om huden penetreres. Om et større objekt treffer et større område av huden, vil energien bli fordelt utover et større område. Skademønsteret på stumpe traumer er mindre lokalisert. Det kan skje både en kompresjon av vev og bein ved treffpunktet, men også rivningsskader på underliggende organer som løsnes under sammenstøtet. Penetrerende traumer er derimot et resultat av et objekt som fokuserer energien sin på et lite område slik at hudoverflaten brytes. Resultatet er større vevsødeleggelse på et mindre område. Der vev brytes vil det forekomme både midlertidige og permanente kavitasjoner. Eksplosjonstraumer er en kompleks form for traume. Den kan både være en fysisk, kjemisk og/eller nukleær utveksling av energi momentant med hurtig ekspanderende gasser. Dette kan resultere i både stumpe og penetrerende skader (Prehospital Trauma Life Support Committee of the National Association of Emergency Medical Technicians in cooperation with the Committee on Trauma of the American College of Surgeons [PHTLS Co of NAEMT & Co T. ACS], 2016, ss. 78-108).

### **2.2 Sjokk**

Sjokk er definert av PHTLS (PHTLS Co of NAEMT & Co T. ACS, 2016, 2016, s. 221) som en tilstand der oksygenbehovet til kroppens vev er høyere enn tilførselen av oksygen. Som en følge av dette skjer det en endring i cellenes metabolisme fra aerob til anaerob forbrenning. Det finnes flere typer sjokk som kan oppstå som en følge av traumer: Hypovolemisk sjokk, nevrogent sjokk (distributivt), kardiogent sjokk, og obstruktivt sjokk. Hvis sjokk ikke blir behandlet umiddelbart, vil skadene på kroppens vitale organer bli så omfattende at det vil lede til død (Caroline, 2014, s.901). For å best mulig belyse temaet rundt vår problemstilling vil vi fokusere på blødningssjokk, som er en form for hypovolemisk sjokk.



### *2.2.1 Patofysiologiske mekanismer ved utvikling av hypovolemisk sjokk*

Hypovolemisk sjokk relatert til blødning er definert av PHTLS (PHTLS Co of NAEMT & Co T. ACS, 2016, s. 219) som et akutt tap av blodvolum med tap av oksygentransporterende røde blodceller. Dette er også den vanligste formen for sjokk hos traumepasienter. Ved akutt blodtap vil baroreseptorer i kroppen fange opp en reduksjon i blodtrykket umiddelbart. Dette vil aktivere en rekke endogene kompensatoriske mekanismer. Dette er hovedsakelig forårsaket av frigjøringen av adrenalin og noradrenalin. Dette vil føre til en økning i hjertets slagvolum og slagfrekvens slik at minuttvolumet øker. Sammen med en økning i perifer vasokonstriksjon vil dette bidra til å holde blodtrykket oppe midlertidig. Frigjøringen av adrenalin vil også føre til bronkodilatasjon i den hensikt å øke oksygentilførselen. Kroppen vil omprioritere blodtilførselen fra mer iskemitolerant vev som hud og mage-tarmsystemet, til mindre tolerant vev som hjerte, hjerne og lunger. Omprioriteringen kalles shunting. Dette kan observeres gjennom kliniske tegn som blekhet, perifer cyanose og svetting. Aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) sørger for at nyrene tar opp mer væske, slik at timediuresen reduseres. Ettersom kroppen mister mer blod vil dette føre til hypoperfusjon. Dette vil etter hvert føre til at kroppens kompensasjonsmekanismer ikke lenger klarer å dekke kroppens oksygenbehov som gjør at kroppen skifter til en mer anaerob forbrenning. Videre fører dette til økt utslipp av laktat som endrer syre-base-balansen til kroppen til å bli mer syrlig. Dette kan igjen føre til redusert myokardfunksjon slik at hjertet blir mer sårbart for arytmier, samtidig som minuttvolumet til hjertet reduseres. Som en følge av dette vil blodtrykket falle ytterligere og organer som nyrer og pankreas vil begynne å bli påvirket. På dette tidspunktet vil pasienten være lite kontaktbar og ha en gråaktig, marmorert hud. Pasienten er nå på vei inn i den siste fasen av sjokk, kalt irreversibelt sjokk. Ettersom hypoperfusjon fortsetter som en følge av redusert blodtrykk vil nyrene også begynne å bli iskemiske. Dette vil føre til en ytterligere oppbygning av acidose som leder til perifer vasodilatasjon som betyr at blodtrykket vil falle ytterligere. Cellene vil etter hvert begynne å dø, og gjennom cellemembranene vil det lekke ut en rekke stoffer som vil bryte ned andre celler i en kaskadereaksjon. Kroppens vitale organer vil da begynne å dø, noe som ikke vil være forenlig med liv (Caroline, 2014, ss. 905-909).

### 2.2.2 Blødningssjokkets 4 grader

PHTLS (PHTLS Co of NAEMT & Co T. ACS, 2016, ss. 220-221) deler graden av blødningssjokk i fire grader avhengig av alvorlighetsgraden og hvor mye blodvolum som er gått tapt. I denne klassifiseringen tar vi utgangspunkt i en person med en kroppsvekt på 70 kilogram, med et blodvolum på fem liter.

**Klasse I:** I dette stadiet har pasienten mistet opptil 15% av totalt blodvolum (750ml). Hos friske pasienter, vil dette blodtapet ha liten til ingen merkbar endring i klinisk bilde. Det vil heller ikke være store avvik i målinger som blodtrykk, pulstrykk og respirasjonsfrekvens. Pasienter i denne klassen har ofte lite behov for behandling så lenge det ikke er ytterligere blodtap. Her vil kroppens egne kompenseringmekanismer sørge for opprettholdelse av adekvat blodtrykk uten store vansker.

**Klasse II:** I dette stadiet har pasienten mistet mellom 15 og 30% av totalt blodvolum (750 – 1500ml). De fleste friske voksne vil kunne kompensere for et slikt blodtap ved aktivering av det sympatiske nervesystemet slik at blodtrykket opprettholdes. I motsetning til foregående klasse så vil pasienter i denne klassen ha et litt annet klinisk bilde. De vil begynne å bli lett takykarde, få en liten økning i respirasjonsfrekvens og et smalere pulstrykk (økt diastolisk trykk). Blodtrykket vil fortsatt ligge innenfor normale verdier. Vi kan derfor si at pasienten er i et «kompensert sjokk» siden kroppens egne mekanismer er i stand til å opprettholde et normalt blodtrykk. Slike pasienter er ofte angstpreget.

**Klasse III:** I dette stadiet har pasienten mistet mellom 30 og 40% av totalt blodvolum (1,5 til 2 liter). Her er pasienten ofte ikke lenger i stand til å kompensere for blodtapet, noe som fører til blodtrykksfall. I denne klassen vil man se de mer klassiske symptomene på sjokk: hjerterefrekvens på over 120 slag per minutt, respirasjonsfrekvens på over 30 per minutt, og utpreget angst, ofte med forvirring.

Klasse IV: I dette stadiet har pasienten mistet over 40% av totalt blodvolum (over 2 liter). Dette omtales også som «irreversibelt sjokk». I dette stadiet har pasienten en kraftig økning i hjertefrekvens, ofte over 140 slag i minuttet, og en respirasjonsfrekvens over 35 i minuttet. Pasienten har en tendens til å være svært forvirret og med redusert bevissthet. Det systoliske blodtrykket kan ofte ligge på rundt 60 mmHg. På dette stadiet har pasienten sjeldent mer enn bare noen minutter igjen å leve med mindre det gjøres umiddelbare tiltak.

### 2.3 Hemostase

Hemostase er en serie med prosesser i kroppen med den hensikt å redusere eller hindre blodtap (Sand, Sjaastad, & Haug, 2014, s. 461). Hemostase består hovedsakelig av tre komponenter: karkonstriksjon, platepluggdannelse og koagulasjon. Ved en skade på en blodåre så vil det umiddelbart skje en konstriksjon i blodkarveggen for å redusere diameteren i lumen. Reduksjonen av lumen skjer som en følge av konstriksjon av glatt muskulatur og vil føre til en lavere blodstrøm til det skadde området i blodkaret. Dette skjer som en følge av frigjøring av signalstoffer fra skadet vev og reflekser i nervesystemet. Neste steg er dannelsen av en plateplugg. Skadet vev blir eksponert for innsiden av lumen og blodplatene vil automatisk feste seg til det skadede endotelet. Blodplatene vil deretter sende ut signalstoffet ADP og tromboksan A2 som øker omkringliggende blodplaters klebrighet. Disse stoffene vil også føre til at blodplatene sveller opp, og utvikler fangarmer for å feste seg til andre blodplater. Omkringliggende blodplater vil dermed feste seg til de svellende blodplatene som ligger inntil det skadede endotelet og vil frigjøre enda mer ADP. Det har da dannet seg en plateplugg. Platepluggen er i seg selv løst bygd opp, og vil ikke alene være nok til å bidra til hemostase, spesielt i større karskader (Sand, et. al., 2014, s.462). Neste steg i prosessen er koagulasjonen. I blodet sirkulerer det til enhver tid mengder av plasmaproteinet fibrinogen. Ved karskade så vil sirkulerende koagulasjonsfaktorer føre til dannelsen av fibrin fra fibrinogen. Fibrinogen blir da til fibrintråder som klumper seg sammen til en trådaktig masse som fanger opp andre blodceller og til slutt danner et koagel i det skadde området. Etter en 30 minutters tid vil fibrintrådene bidra til å trekke sårkantene mot hverandre for å ytterligere begrense blødningen. (Sand, et. al., 2014, s.327).

## 2.4 Fibrinolyse og hyperfibrinolyse

Umiddelbart etter at det har dannet seg et koagel, starter prosessen med å bryte den ned. Denne prosessen kalles for fibrinolyse. Fibrinolyse er en prosess med flere steg som involverer flere enzymer og koagulasjonsfaktorer. Den mest sentrale delen av denne prosessen som er mest relevant for vår problemstilling er omdannelsen fra proenzymet plasminogen til plasmin. Plasmin er et proteinnedbrytende enzym, som bryter ned fibrinrådene i det dannede koagelet. (Sand, et. al., 2014, s.467). For at plasminogen skal omdannes til plasmin, er det avhengig av t-PA (tissue plasminogen activator) som fester seg på egne bindingssteder på plasminogenet. Ved hendelser som alvorlig traume, kan fibrinolyse gå over fra å være en gunstig prosess for kroppen, til å bli patologisk på grunn av overaktivering. Det kalles da for hyperfibrinolyse. Hyperfibrinolyse blir omtalt som en av de mest sentrale komponentene ved koagulopati fordi det hindrer normal koagulasjon ved større blødninger (Boudreau, et .al. 2018). Koagulopati er definert som en reduksjon i blodets evne til å koagulere (PHTLS Co of NAEMT & Co T. ACS, 2016, s. 66). I følge Neeki, et. al. (2018) så kan opp til 15% av alle traumepasienter ha hyperfibrinolyse, og mer enn 50% av alle traumepasienter ha moderat til alvorlig fibrinolyse ved ankomst til sykehus.

## 2.5 Traumatisk induisert koagulopati

Traumatisk induisert koagulopati (heretter omtalt som TIC) kan utløses av hypoperfusjon i kombinasjon med betydelig vevsskade (Skaga, Holtan, Meidell, Næss, & Gaarder, 2016). Nesten 25% av alle hardt skadde pasienter som ankommer sykehus har TIC. Pasienter med TIC er assosiert med en høyere mortalitet (Brohi, Singh, Heron, & Coats, 2003). TIC er ofte brukt i sammenheng med «The Lethal Triad of Death» eller på norsk «dødstriaden». I denne triaden illustreres det hvordan symptomene hypotermi, acidose og koagulopati påvirker hverandre negativt ved blødningssjokk. I tillegg hyperfibrinolyse, vil hypotermi bidra til forverring av koagulopati. Dette skjer fordi koagulasjonsprosessen er avhengig å foregå i et miljø som er så likt normal kroppstemperatur som mulig. Ved bare en reduksjon på noen få grader i

kjernetemperatur vil blodets evne til å koagulere reduseres kraftig, noe som igjen vil føre til en økning i blødning (PHTLS Co of NAEMT & Co T. ACS, 2016, s.66). Økningen i blødning vil bety et enda større tap av koagulasjonsfaktorer, fibrin, blodplater og oksygenbærende røde blodceller (Neeki, et. al. 2018). Dette fører til ytterligere hypoperfusjon og anaerob metabolisme som gir utskillelse av laktat. Økt mengde laktat gir en reduksjon i PH-balansen i blodet og dermed acidose. Det økte blodtapet vil igjen føre til ytterligere hypotermi, siden tap av blodvolum reduserer kroppens evne til å holde på varmen. Det å stoppe denne selvforsterkende negative prosessen er sentralt i behandlingen av blødningssjokk. (PHTLS Co of NAEMT & Co T. ACS, 2016, s.66).

## **2.6 Trombose og emboli**

Trombose er dannelsen av en blodpropp på innsiden av et blodkar. Dette kan forekomme i både arterier og vener. Arterielle tromber dannes ved skadet eller defekt endotel i karveggen. Når for eksempel et aterosklerotisk plakk revner, iverksettes en kraftig aktivering av trombocytter og koagulasjonsfaktorer på samme måte som nevnt i avsnittet om hemostase. Kombinasjonen av trombocytter og et fibrinnett skaper en kraftig trombe som hurtig vokser i størrelse og okkludere arterien den dannet seg i (Ørn, 2016, ss. 98-99).

Venøse tromber har tre forutsetninger for å dannes: endotelskade, redusert venøs blodstrøm og økt koagulasjonstendens (ervert eller medfødt). Tromben dannes ved at fibrinråder danner et nett som ikke skylles bort grunnet sakte venøs blodgjennomstrømning. Blodet inneholder mest erytrocytter. Disse fanges opp i nettet og danner store, røde og geléliknende koageler.

Trombocytter spiller en liten rolle i venøse tromber. Det er flere risikofaktorer for utvikling av venøse tromber, blant annet kirurgi, langvarig sengeleie og større traumer i bekken og underekstremitetene (Ørn, 2016, s. 108) Ørn (2016, s. 109) kommer og med et eksempel hvor det ved en femurfraktur vil medføre endotelskade, redusert venøs sirkulasjon og økt koagulasjonstendens grunnet inflammasjonsresponsen som kommer av skaden. Alle tre faktorene forutsetter for dannelsen av en venetrombose. En femurfraktur kan videre føre til langvarig sengeleie og inaktivitet, noe som ytterligere fordrer dannelsen av en venetrombose.

Emboli er tilstanden der en vandrende blodpropp, uavhengig av type materiale, okkluderer et blodkar. Vanligvis foregår denne okkluderingen i arterier, perifere, eller sentrale som pulmonalarterier. Dette avhenger av størrelsen på embolusen og dens opphav. Den vanligste formen for emboli er tromboemboli. Denne typen embolus er fragmenter som løsner fra arterielle eller venøse tromber (Ørn, 2016, s. 100). En potensiell dødelig komplikasjon til dyp venetrombose er at hele eller deler av tromben løsner og blir da til en embolus. Denne kan transporteres opp gjennom vena cava, gjennom hjertet, feste seg i en pulmonalarterie og danne en lungeemboli. Da dype venetromber ofte vokser seg store, kan en lungeemboli potensielt redusere tilnærmet all sirkulasjon gjennom lungekretsløpet (Ørn, 2016, s. 110). Cerebrale arterier er og utsatt for embolier, noe som kan resultere i hjerneinfarkt (Bertelsen, 2016, s. 326). Andre former for emboli er luftemboli, septisk emboli og fettemboli (Ørn, 2016, s. 100). Ved frakturer i lange rørknokler eller i bekkenet, er pasienter i fare for å utvikle fettemboli. Fettdråper fester seg da intravaskulært i lungene (Caroline, 2014, s. 1179).

Distalt for en okklusjon, trombotisk og embolisk, vil det oppstå iskemi i vev det okkluderte blodkaret vanligvis forsyner. Vev som forsynes av flere arterier vil ikke utvikle iskemi og infarkt. Dersom sirkulasjonen akutt opphører i en endearterie, vil det utvikles infarkt. Dette fordi nærliggende kapillærer ikke rekker å utvikle seg til kollateraler slik de ville gjort ved en langsomt utviklende okklusjon som ved aterosklerose (Ørn, 2016, ss. 95-96).

## **2.7 Prinsipper for behandling av blødningssjokk**

Traumemanualen (Skaga, et .al., 2016) beskriver at prinsippene for behandling av traumatisk blødningssjokk i klasse III og IV er å «Sikre luftvei og oksygenering, gjenopprette sirkulerende blodvolum samtidig som man stopper blødningen». Dette gjennom å:

- Forhindre at ubalansen mellom O<sub>2</sub>-tilbud og O<sub>2</sub>-forbruk utvikler seg til global vevshypoksi og irreversibelt sjokk
- Gjenopprette og vedlikeholde adekvat O<sub>2</sub>-transport inntil kirurgisk kontroll over blødningen er etablert
- Unngå for aggressiv volumresuscitering inntil kirurgisk kontroll (økt blødningsfare)
- Forebygge og korrigere koagulopati og acidose

- Unngå hypotermi
- Unngå overvæsking som bl.a. kan gi abdominalt compartment syndrom og lungesvikt

## **2.8 Traneksamsyre**

Traneksamsyre tilhører legemiddelgruppen antifibrinolytika. Dette er det eneste medikamentet som er tilgjengelig i denne gruppen i Norge (Sandset & Wisløff, 2016, s. 171). Traneksamsyre har tradisjonelt blitt brukt til behandling av blødninger ved tannekstraksjoner, blødning fra slimhinner, menoragi, neseblødning, gastrointestinal blødning, blødning fra urinblære, og blødninger hos pasienter med Von Willebrand sykdom (Norsk legemiddelhandbok, 2016). Traneksamsyre skal vurderes ved massiv transfusjonsprotokoll og ved hemostatisk nødkirurgi på traumestue i OUS (Skaga, et. al., 2016).

### *2.8.1 Virkning og egenskaper*

Traneksamsyre er en syntetisk analog av lysin, og tar opp bindingssteder på plasminogen. Dette fører til når plasminogen omdannes til plasmin, så vil det ha dannet seg et traneksam-plasminkompleks. Dette fører til at plasmin ikke får utøvd sine fibrinolytiske egenskaper i like stor grad som når den hadde fungert som plasmin alene (Felleskatalogen, 2016). Dette fører til en stabiliserende effekt på koageler som er dannet i forbindelse med blødning. Det finnes også litteratur som viser en antiinflammatorisk effekt ved bruk av traneksamsyre, men denne mekanismen er ikke helt forstått og lite forsket på (Jiménez, et al., 2011).

### *2.8.2 Bivirkninger og forholdsregler*

Vanlige bivirkninger er gastrointestinale symptomer som kvalme og brekninger. Det er også vanlig å oppleve svimmelhet. Felleskatalogen (2016) sier det foreligger en teoretisk risiko for økt trombedannelse, slik at man bør utvise forsiktighet ved administrering til pasienter med tidligere trombotiske og emboliske hendelser. Det bør også utvises forsiktighet ved disseminert intravaskulær koagulasjon og andre tilstander som kan øke tromboserisiko (Norsk legemiddelhandbok, 2016). Man må også utvise forsiktighet ved pasienter som samtidig tar

legemidler som virker på hemostasen, spesielt hos pasienter som går på østrogenbehandling eller orale antikonsepsjonsmidler (Felleskatalogen, 2016).

## **2.9 Kategorisering av skadeomfang**

### *2.9.1 Injury Severity Score (ISS)*

ISS er et verktøy utviklet for å rangere alvorlighetsgraden av skade på en pasient, også multitraumepasienter. Den baserer seg på en skala brukt for å rangere enkeltskader etter bilkrasj, Abbreviated Injury Scale (AIS). AIS kategoriserer hver skade etter kroppsdel:

- Hode eller hals
- Ansikt
- Toraks
- Abdomen og/eller bekkenet
- Ekstremiteter og/eller bekkenringen
- Generelt

Videre kategoriseres dette etter alvorlighetsgrad:

1. Liten
2. Moderat
3. Alvorlig, ikke livstruende
4. Alvorlig, livstruende, overlevelse sannsynlig
5. Alvorlig, livstruende, overlevelse usikkert

Alvorlighetsgraden blir kategorisert på bakgrunn av profesjonell erfaring og dømmekraft hos dem som vurderer pasienten. En kroppsdelens totale poengsum er definert ut ifra den delens mest alvorlige skade, uansett antall skader. Total ISS utregnes ved å legge sammen kvadrattallet til de tre mest alvorlige skadede kroppsdelene utregnet ved bruk av AIS. Videre forklart, betyr dette at høyeste mulige ISS for en enkel kroppsdel er 25, og høyeste totale ISS er 75 (Baker, O'Neill, Haddon, & Long, 1974).

### *2.9.2 New Injury Severity Score*

NISS er en modifikasjon av ISS. Forskjellen, er at ISS er et resultat av de tre mest alvorlige skadene fra forskjellige steder fra kroppen, mens NISS skåres ut fra de tre mest alvorlige



skadene, uavhengig av opphav. Hensikten er å fange opp mer alvorlige skader fra et område, for eksempel multiple hodeskader. Utstein template anbefaler bruk av NISS for rapportering av data ved massive traumer (Ringdal, et al., 2008).

### **3.0 METODE OG MATERIALE**

”En metode er en fremgangsmåte, et middel til å løse problemer og komme frem til ny kunnskap. Et hvilket som helst middel som tjener dette formålet, hører med i arsenalet av metoder” (Aubert, 1985, s. 196).

Redskapet man bruker for å innhente informasjon, heter metode. Et gammelt ordtak sier: ”Alle veier fører til Rom.” Dette er kun delvis korrekt om metode. Det finnes flere metoder å ta i bruk, og det deles ofte opp i kvalitativt og kvantitativ. Begge disse belyser et problem med forskjellig innfallsvinkel. Kvalitative metoder omhandler opplevelser og meninger, og kvantitative metoder gir målbare data, ofte i form av tall (Dalland, 2014, s. 112). Forskjellige metoder kan dermed gi svar på samme problemstilling, men svaret blir ikke nødvendigvis det samme.

Denne oppgaven er en litteraturstudie. Litteraturstudien studerer empirien. Den samler allerede eksisterende kunnskap, og sammenfatter samt systematiserer denne i lyset av en ny forfatter (Støren, 2013, ss. 16-17).

#### **3.1 Søkeprosessen**

Materiale ble funnet ved å søke i de anerkjente databasene Embase, Medline (Ovid), Cinahl og Epistemonikos. Forskningsartikler ble utvalgt fra disse databasene ut ifra inklusjons- og eksklusjonskriterier. For å systematisere søket, ble en PICO utarbeidet.

##### *3.1.1 PICO*

PICO er et verktøy for å både tydeliggjøre og presisere problemstillingen. De fire bokstavene representerer hvert sitt element i et spørsmål. Første ledd er ”population, patient eller problem”, og omhandler hvem eller hvilken pasientgruppe som er representert. Andre ledd er ”intervention”, altså hvilket tiltak som skal forskes på. Tredje ledd er ”comparison” eller hva intervensjonen skal sammenliknes med. Siste ledd er ”outcome”, altså hva man ønsker å måle som resultat av tiltaket (Folkehelseinstituttet, 2016). Dette kom vi frem til:

P	Traumepasient med en potensiell massiv blødning.
I	Prehospital administrering av traneksamsyre innen 3 timer etter oppstått skade.
C	Pasienter som ikke mottar traneksamsyre eller pasienter som kun mottar dette innhospitalt.
O	Mortalitet etter 24 timer, 48 timer og 30 dager.

Tabell 1

Utstein template or uniform reporting of data following major trauma (Ringdal, et al., 2008) anbefaler 30 dagers mortalitet som endepunkt for registrering av pasienten. Ringdal et. al. skriver dette da de mener død etter 30 dager sjeldent skyldes traumet i seg selv, men da antakelig tidligere sykdommer eller andre årsaker. I tillegg har vi valgt å fokusere på mortalitet etter 24 timer og 48 timer, da død som følge av blødning ofte inntreffer innen de første 48 timer (Morrison, Dubose, Rasmussen, & Midwinter, 2012).

### 3.1.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

For å videre spisse søket ble det utvalgt visse inklusjonskriterier.

- Artikkelen omhandler pasienter over 18 år
- Publisert i tidsrommet mellom 2010 og 2019
- Blødninger av traumatisk årsak
- Kvantitative forskningsartikler
- Engelskspråklige artikler
- Administrering: 1 gram traneksamsyre gitt initialt, med mulighet for 1 gram vedlikeholdsdose på sykehus

Eksklusjonskriteriene ble stående slik

- Artikler med små utvalg
- Artikler som fokuserte på traumatisk hodeskade

Problemstillingen i denne oppgaven ser spesifikt på mortalitet, som er en type målbar data. Kvantitative forskningsartikler ble foretrukket da målet med disse er å få frem et representativt svar som kan gjelde felles. Forskningsmetoden gir målbare enheter som data. Få opplysninger innhentes om et større antall undersøkelsesenheter for å gå i bredden (Dalland, 2014, ss. 112-113).

For å få en bredere forståelse, valgte forfatterne av denne oppgaven ikke kun å inkludere studier som sammenlikner prehospital administrering av traneksamsyre med innhospital administrering. Innhospitale studier som sammenlikner traneksamsyre med placebo eller ikke administrert medikament, kunne etter forfatternes mening bidra til å belyse problemstillingen. Disse studiene har potensielt mange fler pasienter og kan mulig i større grad belyse sammenheng mellom tid fra skade til administrering, og utfall.

Årsaken til at traumatiske hodeskader ble ekskludert, er av den grunn at symptom bildet og behandlingen hovedsakelig er annerledes enn ved annen traumatisk blødning. Det er også gjort en generell skjønnsmessig vurdering på artiklene ut ifra klinisk relevans.

Med små utvalg menes studier der det ikke er mange nok deltakere for å få et representativt utvalg. Noen artikler hadde satt av et begrenset tidsrom der studien ble gjennomført i stedet for å gjennomføre en poweranalyse som regne ut, noe som resulterte eksempelvis i kun 4 pasienter som mottok traneksamsyre.

Årsaken til at en spesifikk dose er et inklusjonskriterie er todelt. Først, er dette doseringen anvendt og anbefalt i majoriteten av de systematiske oversiktene vi fant. Sist, anser forfatterne at lik dosering mellom studiene eliminerer doseavhengige forskjeller i resultatene.

Vi har valgt å bruke enkeltstudier i denne oppgaven. S-pyramiden er et verktøy brukt for å vise seks nivåer av kunnskap. Nivåene vektlegges på bakgrunn av kvalitetsvurdering, klinisk relevans og forhåndsvurdering gjort av forskningsbasert kunnskap. Øverst er systemer, deretter kunnskapsbaserte oppslagsverk og retningslinjer, oppsummerte systematiske oversikter, systematiske oversikter, oppsummerte enkeltstudier, og sist enkeltstudier (Nortvedt, Jamtvedt, Graverholt, Nordheim, & Reinart, 2014). Med andre ord forklarer dette evidenshierarkiet hva

slags forskning som er mest troverdig. Vi valgte å bruke systematiske oversikter vi fant til å skaffe et bilde av hva fagfeltet mener om bruken av traneksamsyre, men har ikke inkludert dem som hovedartikler til denne bacheloroppgaven. Dette diskuteres videre i diskusjonsdelen.

### *3.1.3 Søkeord*

Ved søk i databaser ble det brukt både brukt ”Medical Subject Headings” (MeSH) og egne nøkkelord (keywords). Cinahl har egne søkeord som kalles Cinahl headings. Nøkkelordene ble brukt for å spesifisere søket der, etter forfatterens mening, MeSH-begrepene og Cinahl headings mulig ikke dekket nok.

#### *3.1.3.1 Embase*

Første søk i Embase nyttet MeSH-uttrykkene ”tranexamic acid”, ”wounds and injuries” og ”emergency medical services” kombinert med AND. Dette resulterte i null treff.

Grunnet forrige resultat ble det gjennomført et søk til hvor ”wounds and injuries” ble byttet ut med ”trauma”. Dette resulterte i elleve artikler. Fire av disse virket relevante for oppgaven.

MeSH- begrepet ”tranexamic acid” og nøkkelordene ”prehospital” og ”trauma” ble brukt i et siste søk. Med AND mellom, kom 91 treff. Seks av artiklene var potensielt relevante, men en var alt funnet i det forrige søket.

#### *3.1.3.2 Cinahl*

Første søk i Cinahl ble utført med søkeordene i tabellen under. Nesten samtlige søkeord er Cinahl headings, med unntak av ”Out of hospital” og ”Paramedic”. Søkeordene ”Emergency medical services”, ”Wounds and injuries” samt ”Mortality” ble søkt med explode, slik at alle referanser med dette ordet ble lagt med i søket (EBSCO, u.d.). Alle søkeordene ble sammensatt vertikalt med OR og horisontalt med AND. Totalt 5 artikler dukket opp av søket hvorav to virket relevante for oppgaven.

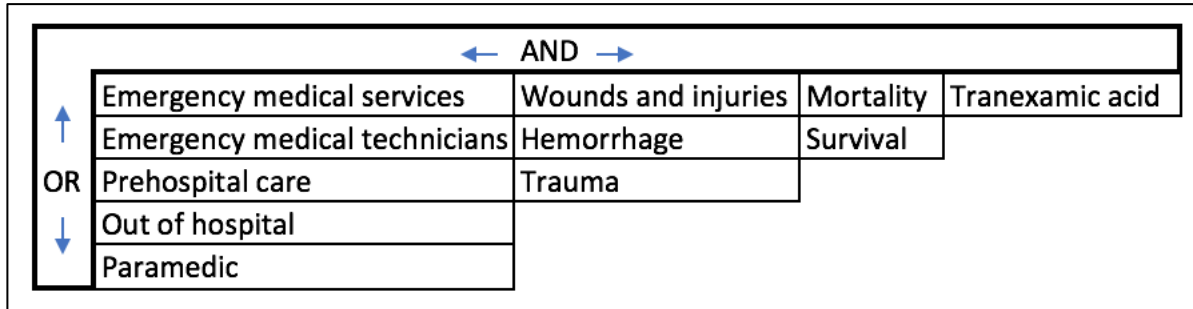


Figure 1: Søkeord

Det ble gjennomført et søk til i Cinahl hvor søkeordene ”Mortality” og ”Survival” ble ekskludert. Resultatet ble 47 artikler. Femten artikler virket relevante, hvor seks alt hadde kommet frem ved de første søkene.

### 3.1.3.3 Medline (OVID)

I Medline ble det gjort et søk med MeSH-uttrykkene ”tranexamic acid”, ”wounds and injuries” og ”emergency medical services” med AND i mellom, slik som gjennomført i Embase. 27 artikler inneholdt dette og syv av disse kunne relateres til oppgaven. Seks av disse artiklene var alt funnet ved de tidligere søkene.

### 3.1.3.4 Epistemonikos

Det ble utført et søk i Epistemonikos på MeSH-uttrykket ”Tranexamic acid” AND ”prehospital” (nøkkelord). Fem systematiske oversikter inneholdt dette samt en artikkel funnet i tidligere søk. En av disse systematiske oversiktene refererte til 51 primærstudier. Blant disse fant forfatterne åtte artikler relevante for oppgaven, hvorav fem alt var funnet ved tidligere søk.

### 3.1.4 Artikkelseleksjon

Totalt 278 artikler dukket opp etter søkene var gjennomført, ekskludert duplikater. 254 artikler ble ekskludert på bakgrunn av tittel og tema. Abstraktet på det de resterende 24 artiklene ble lest, og 16 av disse ble ekskludert på bakgrunn av inklusjons- og eksklusjonskriteriene denne

oppgavens forfattere hadde forutbestemt. De resterende åtte artiklene ble alle lest i fulltekst. tre av disse ble ekskludert på bakgrunn av studiedesign og innhold. Disse tre artiklene var meta-analyser som enten inkluderte artiklene vi alt hadde funnet, eller så på artikler med annet fokus enn traumatiske blødninger. Totalt fem forskningsartikler er inkludert i denne bacheloroppgaven. Sjekklistene fra Helsebiblioteket (2018) ble brukt for å kritisk vurdere og kvalitetssikre de fem artiklene. En grafisk oversikt over søket er illustrert i figur 2.

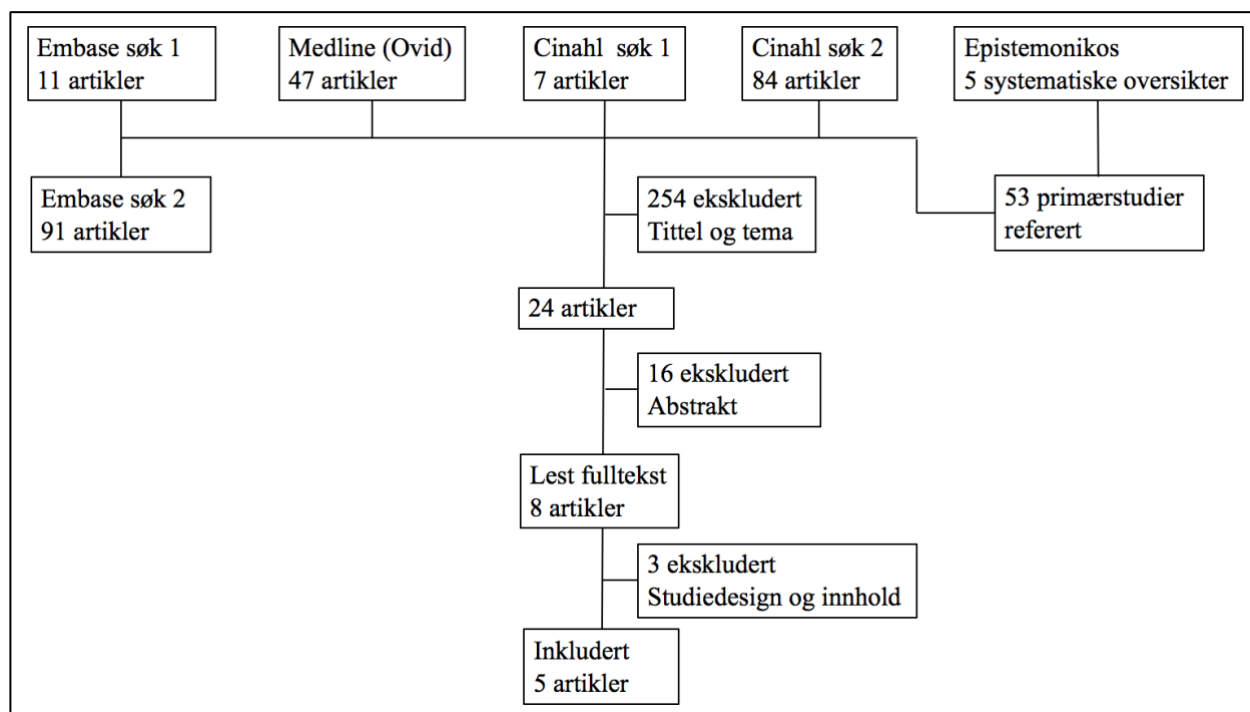


Figure 2: Artikkelseleksjon

### 3.2 Inkluderte artikler

#### 3.2.1 CRASH-2

Effect of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial (Shakur, et al., 2010) er som tittelen indikerer en randomisert kontrollert studie. Studien var og

dobbeltblindet da både pasient og behandler ikke visste om de ga medikament eller placebo. Den inkluderte 20211 pasienter fra 40 forskjellige land på 274 forskjellige sykehus. Voksne traumepasienter med signifikant blødning (systolisk blodtrykk under 90 mmHg og/eller pulsfrekvens over 110 slag per minutt (spm)), traumepasienter som var antatt i fare for å ha eller få det, og samtidig være innen 8 timer siden skade kunne inkluderes. Den utløsende faktoren for inklusjon var om den ansvarlige legen var usikker på om det skulle igangsettes behandling med traneksamsyre. Om det var tydelig indikasjon eller kontraindikasjon, skulle normale lokale prosedyrer følges. Dosering ble valgt ut til å være 1g intravenøst over 10 min så tidlig som mulig fra skaden var skjedd og en oppfølgingsdose på 1 g intravenøst over 8 timer. Hovedmålet var å se på mortalitet etter 4 uker (i.e. 28 dager) delt inn i 5 underkategorier. Blødning, vaskulær okklusjon (myokardinfarkt, hjerneslag og pulmonær emboli), multiorgansvikt, hodeskade og andre. Sekundært analyserte forskerne vaskulært okklusive hendelser (likt som over, inkludert dyp venetrombose), behov for kirurgiske inngrep, iverksettelse av blodtransfusjoner og eventuelt antall blodtransfusjoner gitt.

### 3.2.2 Cal-PAT

Tranexamic Acid in Civilian Trauma Care in California Prehospital Antifibrinolytic Therapy Study (Neeki, et al., 2018) er en prospektiv observerende kohortstudie som sammenlikner retrospektivt. Pasienter gitt traneksamsyre prehospitalt ble sammenliknet med tidligere pasienter opp til 5 år tilbake i tid. Dette etter medikamentet ble implementert i Californias prehospitaltjenester samt i traumesenternes massive transfusjonsprotokoll. Inklusjonskriteriene var enten stump eller penetrerende traume med tegn og symptomer på blødningssjokk, skadet innen 3 timer, SBT under 90 mmHg, hjerterefrekvens (HF) over 120 spm, estimert blodtap over 500 ml ute, og blødning som ikke lar seg stanse av direkte trykk eller tourniquet, eller stor amputasjon proksimalt for håndledd og ankler. Var pasienten under 18 år, død eller hjerte- og lungeredning (HLR) pågående over 5 minutter, hadde isolert hodeskade eller en allerede pågående tromboembolisk episode siste 24 timer, ble de ekskludert. Pasientene som ble sammenliknet med traneksamsyre-gruppen, ble utvalgt på bakgrunn av kjønn, alder, ISS og skademekanisme, samt at de møtte de samme inklusjonskriteriene. Forskerne ønsket å se på sikkerhet og effekt på mortalitet ved bruk av traneksamsyre på traumepasienter med blødningsindusert sjokk.



Sekundært, så de på om det var gjennomførbart av paramedicere innenfor amerikanske rammeverk. Dosering av traneksamsyre ble fulgt etter anbefaling av CRASH-2-studien med 1 g initialt og en oppfølgingsdose på 1 g.

### *3.2.3 MATTERs*

Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation Study (Morrison, et. al., 2012) er en retrospektiv kohortstudie som tar for seg 896 pasienter fra militærleiren Camp Bastion i Sør-Afghanistan. Pasienter som mottok traneksamsyre ble sammenliknet med dem som ikke gjorde det. De ble funnet i UK Theatre Trauma Registry og skulle ha mottatt minst en pakke røde blodceller etter en krigsskade. Dette inkluderte NATO-militært personell samt lokale afghanske militære, politi og sivile. Sammenlikningen hadde utgangspunkt i parametere som GCS, SBT, ISS, og AIS, samt kjønn, nasjonal status, tid i akuttmottak og i operasjonsrommet. Denne studien ser primært på overlevelse etter 24 timer, 48 timer og 30 dager, men også på totalt behov for blodprodukter og tromboemboliske komplikasjoner. Doseringen var på 1 g som kunne repeteres om ansvarlig lege mente det var behov for det.

### *3.2.4 Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients*

Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients (Wafaisade, et al., 2016) er en retrospektiv kohortstudie som undersøker om traumepasienter har et bedre utfall av å få administrert traneksamsyre prehospitalt. Forskerne har tatt i bruk to traumeregistre, ADAC Air Rescue Service database som ser kun prehospital behandling og Traumaregister Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (TR-DGU) som ser på den innhospitale behandlingen. Da det ikke er registrert navn i disse registrene, ble pasienter identifisert ved å sammenlikne kjønn, alder, dato og tid for skade, samt traumesenter. Totalt 516 ble inkludert i studien med 258 pasienter i hver gruppe (mottatt traneksamsyre og ikke mottatt). Inklusjonskriteriene til studien var at de skulle være primært utkalte traumepasienter som fikk behandling på tyske traumesentre og vurdert kritisk skadd. Administrering av medikamentet var opp til den enkelte legen på oppdraget. Studien tok for seg 6 timer til 30 dager overlevelse, samt forekomst av sepsis, tromboemboli og antall dager på sykehuset inklusivt intensivdøgn.

### 3.2.5 Prehospital Tranexamic Acid Administration During Aeromedical Transport After Injury

Prehospital Tranexamic Acid Administration During Aeromedical Transport After Injury (Boudreau, et al., 2018) er en retrospektiv kohortstudie som ser om luftbåren tranexamsyre-protokoll vil forbedre pasientutfall simultant som man kan opprettholde en lik sikkerhetsprofil som i et akuttmottak. Pasienter ble hentet ut fra The University of Cincinnati Medical Center sitt eget traumeregister etter tranexamsyre ble innført i deres aerodynamiske prehospitaltjenester. Pasientene skulle være over 16 år, vært utsatt for høyrisiko skademekanisme, mistenkt å ha en massiv blødning, minst et klinisk tegn på hemodynamisk ustabilitet (SBT < 90 mmHg, HF > 110 spm, tachypne > 24/min eller kliniske funn på perifer vasokonstriksjon) eller laboratoriesvar som ville initiert massiv transfusjonsprotokoll. Studien inkluderte totalt 116 pasienter. Doseringen var på 1 g initialt over 10 minutter og en eventuell oppfølgingsdose på 1 g om ansvarslegen mente det var behov. Studien undersøkte mortalitet, forekomst av tromboemboli, transfusjonsbehov og andre komplikasjoner.

### 3.3 Forskningsetikk

Etikk møter man i forskjellige former. Eksempler er personlig etikk, yrkesetikk og forskningsetikk. Store norske leksikon (Sagdahl, 2018) definerer etikken som læren om moral. Den studerer hvordan en bør handle og evaluerer våre handlinger som ”gode” og ”dårlige”, ”rette” og ”gale”. Der den personlige etikken kan fortelle om måten individet tar valg, er yrkesetikk og forskningsetikk ofte knyttet opp mot verdier en bedrift eller forening ønsker å fremme. Når en arbeidstaker får ny jobb, må vedkommende ofte signere på at hen er enig i bedriftens etiske retningslinjer. Forskningsetikk er stadfestet i blant annet lovverket. Forskernes aktsomhetsplikt lyder som følger:

”Forskere skal opptre med aktsomhet for å sikre at all forskning skjer i henhold til anerkjente forskningsetiske normer. Dette gjelder også under forberedelser til forskning, rapportering av forskning og andre forskningsrelaterte aktiviteter (Forskningsetikkloven, 2017, §4).”

Store deler av forskningsetikken omhandler måten personvern og taushetsplikt er blitt opprettholdt. Mange ønsker ikke delta i forskningsprosjekter om de ikke får forbli anonyme

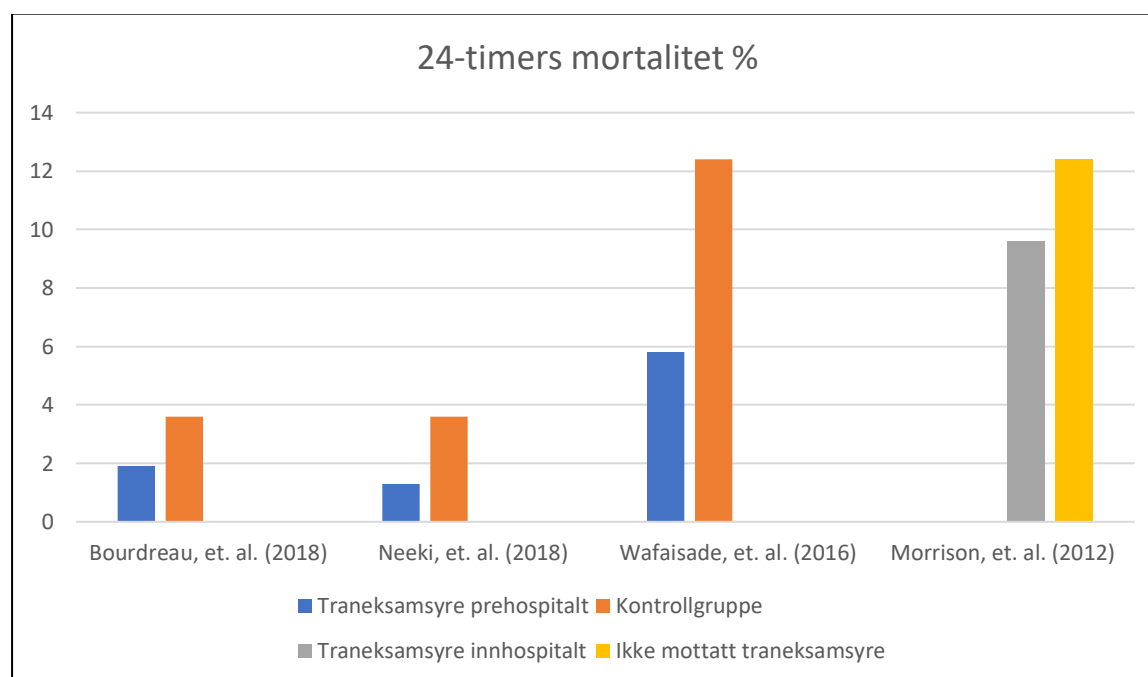
(Dalland, 2014, s. 102). Helseforskningsloven (2018) sier at «hensynet til deltakernes velferd og integritet skal gå foran vitenskapens og samfunnets interesser (§5).» Artikkelen valgt i denne oppgaven har alle anonymisert de inkluderte pasientene sine på en måte forfatterne mener er tilfredsstillende. Artikkelen understreker bevaring av personopplysninger og personvern, samt søknader til lokale etiske komiteer. Alle bortsett fra en av artikkelen er retrospektive forskningsartikler, slik at det er begrenset med hvor mange etiske problemstillinger knyttet opp mot behandlingstiltak og undersøkelse som er tilstedeværende. Samtlige artikler har beskrevet fremgangsmåte for å føre god forskningsetikk.

De nasjonale forskningsetiske komiteene (2009) skriver på sine sider at studien bør ha en gjennomtenkt begrunnelse for å gjennomføres. Kunnskapen som søkes må dekke et behov. Effektmålene må og pålitelig kunne måles eller registreres. Her mener oppgavens forfattere at de valgte studiene har valide begrunnelser i et mindre utforsket kunnskapsområde. Samtidig er resultatene målt i objektive verdier som i stor grad hindrer artikkelforfatterne i å påvirke resultatet.

## 4.0 RESULTAT

### 4.1 Mortalitet

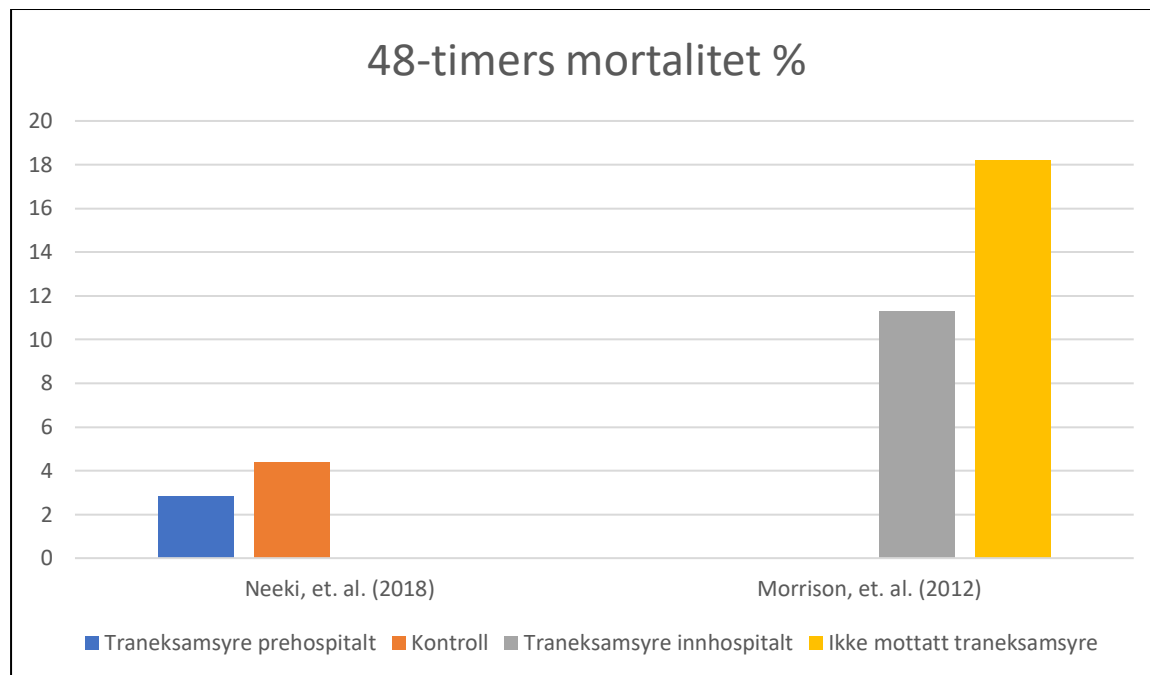
I denne delen vil vi se på hvordan bruken av traneksamsyre har påvirket pasientenes mortalitet fordelt på tre hovedkategorier; 24 timers overlevelse, 48 timers overlevelse og 30 dagers overlevelse. Vi presenterer resultatet som forholdstall, det vil si at forskjellene mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen vil nevnes i prosent. De faktiske tallene til intervensjons- og kontrollgruppene blir presentert i grafer. Flere av studiene har videre delt pasientgruppene inn i undergrupper som ser på mortalitet i forbindelse med pasientenes skadenivå, ved bruk av blant annet Injury Severity Score (ISS) og massivt transfusjonsbehov. Vi velger å skille mellom prehospitalt studier (traneksamsyre administrert prehospitalt), og innhospitale studier der traneksamsyre kun har blitt gitt på sykehus sett opp mot en kontrollgruppe som ikke har fått traneksamsyre hverken å prehospitalt eller på sykehus.



Figur 3: Resultater: 24-timers mortalitet

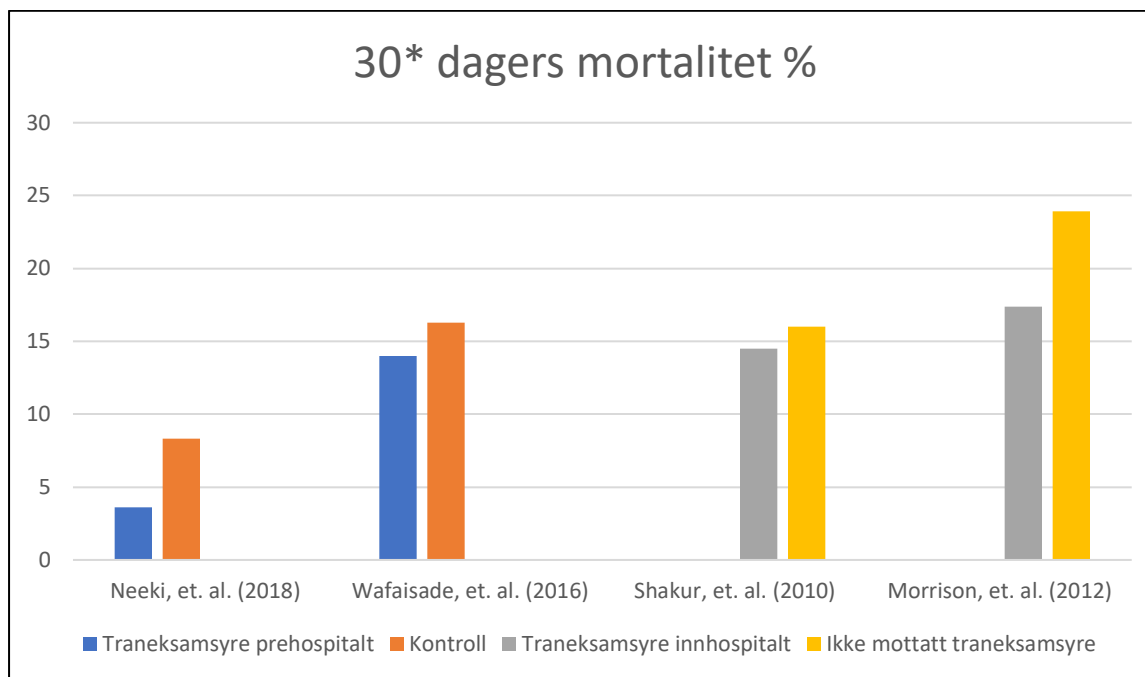
Alle de selekterte artiklene med unntak av Boudreau et. al. 2018 viser en signifikant reduksjon i mortalitet ved bruk av traneksamsyre sammenlignet med kontrollgruppen (Morrison, et. al., 2012; Neeki, et. al., 2018; Shakur, et. al., 2010; Wafaisade, et. al. 2016).

Ser vi på 24-timers mortalitet i de studiene som måler effekt av prehospital administrering av traneksamsyre viser Neeki, et. al. (2018) en signifikant reduksjon av mortalitet på 47% og Wafaisade, et. al. (2016) en reduksjon på 54%. Den innhospitale studien Morrison, et. al. (2012) og den prehospital studien til Boudreau, et. al. (2018) viser begge en reduksjon i mortalitet, men dog ikke statistisk signifikant.



Figur 4: Resultater: 48-timers mortalitet

Ser vi på 48-timers mortalitet viser Neeki, et. al. (2018) en signifikant reduksjon på 36% hos pasientgruppen som fikk traneksamsyre administrert prehospitalt. Den innhospitale studien til Morrison, et. al. (2012) viser en signifikant reduksjon på 38% hos de som fikk traneksamsyre administrert sammenlignet med kontrollgruppen.



Figur 5: Resultater: 30 dagers mortalitet. Ett studie, Neeki, et. al., målte mortalitet etter 28 dager

Ved 30 dagers mortalitet viser Neeki et. al. en signifikant reduksjon i mortalitet på 56,6%, mens de innhospitale studiene Morrison, et.al (2012) og Shakur, et al. (2010) viser en signifikant reduksjon på henholdsvis 27,2% og 9,4%. Wafaisade, et. al. (2016) viser en ikke-signifikant reduksjon på 14,1%.

I flere av studiene er det identifisert subgrupper med signifikante funn som tilsier at de hardest skadde pasientene hadde størst reduksjon av mortalitet av de som fikk traneksamsyre (Morrison, et. al. 2012, Neeki, et. al. 2018, Wafaisade, et. al. 2016). Den prehospitalt studien gjennomført av Neeki et. al. viser en signifikant reduksjon i 30-dagers mortalitet på 58,6% hos de pasientene med en ISS (injury severity score) over 16 som mottok traneksamsyre prehospitalt sammenlignet med de som kun fikk det på sykehus. I den samme studien ser vi at de pasientene som hadde fått 10 eller flere enheter blod hadde størst fordel av å få traneksamsyre prehospitalt når det kommer til overlevelse. Disse hadde en 63,4% reduksjon i mortalitet etter 28 dager sett opp mot de som ikke fikk traneksamsyre prehospitalt. Lignende funn ser vi i studien gjort av Morrison, et. al. (2012). Dog ikke like mye forskjell i mortalitet, ser vi likevel at intervensjonsgruppen som også

fikk massiv blodtransfusjon (over ti enheter blod) hadde en redusert mortalitet på 30% sammenlignet med de i kontrollgruppen som fikk like mye blod.

#### *4.1.2 Tid som faktor*

I Shakur, et. al. (2010) sin innhospitale randomiserte kontrollerte studie, ser man en klar indikasjon på at tiden fra skadetidspunkt til administrering av traneksamsyre er en faktor som påvirker mortalitet. Her ser vi at de som fikk traneksamsyre innen en time fra skadetidspunkt hadde en 66% lavere mortalitetsrate enn de som fikk traneksamsyre mellom én og tre timer etter skadetidspunkt.

## **4.2 Tromboemboliske komplikasjoner**

Av de fem inkluderte artiklene så er det kun Morrison, et. al. (2012) som viser en signifikant økning i komplikasjoner av typen tromboemboliske hendelser. Totalt hadde 15 pasienter i traneksamsyre-gruppen tromboemboliske komplikasjoner, sammenlignet med tre slike tilfeller i kontrollgruppen. De prehospital studiene viser en tendens til lavere forekomst av tromboemboliske hendelser, men disse er ikke statistisk signifikante (Boudreau, et .al. 2018, Neeki, et. al. 2018, Wafaisade, et. al 2016). I studien til Boudreau, et. al. (2018) nevner de derimot at både intervensjonsgruppen og kontrollgruppen hadde en signifikant høyere forekomst av trombe-emboliske hendelser, sammenlignet med den øvrige traumepopulasjonen. Shakur, et. al. (2010) viser en signifikant reduksjon på 40% i antallet hjerteinfarkt som følge av tromber hos de pasientene som hadde mottatt traneksamsyre på sykehus, sammenlignet med de som ikke hadde mottatt traneksamsyre i løpet av behandlingsforløpet.

## **4.3 Behov for blodprodukter**

I de studiene som så på prehospital administrering av traneksamsyre, ser vi at det er en tendens til at de som mottok traneksamsyre hadde et lavere behov for blodprodukter enn de som kun fikk traneksamsyre på sykehus. Neeki, et. al. (2018) viser at hos den gruppen pasienter som fikk færre enn ti enheter blod, så hadde de som hadde fått traneksamsyre prehospitalt en median på en enhet blod, mens de som hadde fått traneksamsyre på sykehus en median på 3 enheter blod. Boudreau, et .al. (2018) viser at den gruppen som fikk traneksamsyre prehospitalt hadde etter 24 timer en

median på en enhet blod, sett opp mot de som kun fikk traneksamsyre på sykehus som hadde en median på 4 enheter blod. Morrison, et. al. (2012) viser derimot at de som fikk traneksamsyre på sykehus hadde et større behov for blodprodukter enn de som ikke fikk traneksamsyre i det hele tatt.



## 5.0 DISKUSJON

### 5.1 Oppsummering av resultater

Totalt sett viste de inkluderte studiene en reduksjon i mortalitet hos blødende traumepasienter. Dette var en reduksjon i henholdsvis 24 timers, 48 timers, og 30 dagers mortalitet. Det er noen sprik mellom de ulike studiene når det kommer til statistisk signifikans og hvor stor reduksjonen på mortalitet er. Én studie viste at intervensjonsgruppen blant de hardest skadde pasientene hadde en større reduksjon i mortalitet enn de som var mindre skadd. Totalt sett ble det også vist et redusert behov for blodprodukter hos intervensjonsgruppene i de prehospitale studiene sammenlignet med kontrollgruppene. Tid fra skadetidspunkt til administrering av traneksamsyre har også vist seg å være en faktor som påvirker mortalitet. Kun én studie klarte å påvise noen signifikant forskjell i forekomsten i komplikasjoner relatert til tromboemboliske hendelser hos intervensjons- og kontrollgruppen. Alle sprik og forskjeller i disse resultatene vil bli diskutert i dette kapittelet sett opp mot problemstillingen.

### 5.2 Metode og materiale

Vi mener valget av litteraturstudie som metode har belyst problemstillingen på en god måte. Oppgaven har sammenliknet flere studier som belyser temaet og trukket ut relevant informasjon. Artiklene har vært kvantitative, noe som gjør resultatene mulige å sammenlikne. Valget av artikler er gjort etter søk i anerkjente og relevante databaser. Selv om Cinahl er primært en database som inneholder kvalitative studier, brukte vi denne databasen som et supplerende søk for å undersøke om den ga relevante kvantitative studier, noe den gjorde. Strategien med å begynne med MeSH-uttrykk for så å følge opp med nøkkelord, anså vi som hensiktsmessig.

Vi har valgt å ikke ta i bruk oversiktsartikler som hovedstudier i artikkelen. En årsak er at flere hadde inkludert enkeltstudiene vi allerede hadde funnet i søkeprosessen som sine primærstudier. En annen grunn er at fokuset på enkeltstudier gjorde at vi kunne gå mer i dybden på metoden og resultatene til hver enkelt studie.

Vi har tatt i bruk kun en randomisert kontrollert studie og ellers kohortstudier. Støren (2013, s. 44) skriver at det å sammenfatte kohortstudier kan være problematisk. I en kohort observeres mennesker som blir utsatt for en faktor, i dette tilfellet traneksamsyre. Potensielle feilkilder er om rekruttering av deltakere til begge gruppene er tilfredsstillende og om utfallet blir målt likt i begge grupper (Nortvedt, et. al., 2014, s. 132). I flere av studiene vi har funnet er kontrollgruppene hentet ut flere år før intervensjonsgruppene. Dette medfører at vi ikke kan utelukke strukturelle endringer samt endringer i prosedyreverk, og utstyr prehospitalt og innhospitalt. Randomiserte kontrollerte studier er som oftest enklest å sammenlikne da man i utgangspunktet har to relativt like grupper, samt unngår en systematisk bias i gruppeinndelingen (Støren, 2013, s. 44). Når gruppene er relativt like og inndelingen er tilfeldig, vil eventuelle forskjeller kunne tilskrives tiltaket (Nortvedt, et. al., 2014, s. 115). Likevel har kohortstudiene inkludert i denne oppgaven flere faktorer og kriterier for å sikre en mest mulig lik kontrollgruppe og intervensjonsgruppe. Et annet poeng er at oppgaven fokuserer mye på konkrete tall som mortalitetsrate og antall brukte blodprodukter. Dette gjør resultatene lettere sammenfattbare. Et tredje poeng er at det eksisterer lite forskning på traneksamsyre innen traumebehandling. Dette oppdaget forfatterne under søkeprosessen. Det ble kun funnet en randomisert kontrollert studie som møtte alle våre inklusjonskriterier. Under arbeidet med dette litteraturstudiet pågår det to randomiserte kontrollerte studier i Norge og New Zealand. Resultatene til disse studiene er ikke tilgjengelige før fullførelsen av denne studien.

Det finnes lite forskning som ser på prehospital administrering av traneksamsyre. Mange studier som ser på medikamentet er fra innhospitale miljøer som operasjonsstuer og akuttmottak, ofte i forbindelse med planlagte kirurgiske inngrep. Vi har valgt å ta i bruk innhospital forskning, ikke for å se om traneksamsyre har en plass i blødningskontroll, men for å undersøke tidsaspektet om tidligere administrering gir et annet resultat. Dette da det er nærliggende å anta at prehospital administrering av traneksamsyre vil korte ned på tid fra skadetidspunkt til administrering. Dette fordi ambulansetjenesten er oftest først ute hos pasienten og har mulighet til å starte livreddende behandling som administrering av medikamenter, tidligere enn om man hadde ventet til pasienten hadde ankommet sykehus. Vi mener derfor at disse studiene til en viss grad er overførbare til det prehospitalt miljøet. På den andre siden skal man være forsiktig med å anta at man vil se det

samme utfallet prehospitalt som på sykehus, da andre faktorer som ikke er identifisert kan spille inn.

Oppsummert vil vi si at styrkene til metodevalget i denne oppgaven omfatter bruk av kvantitative studier, klare inklusjonskriterier for studiene, søk i flere databaser, utvalg og dybdefokus på enkeltstudier, og inklusjon av det eneste randomiserte kontrollerte studiet som passer inklusjonskriteriene. Svakheter i metodevalget inkluderer få studier, ingen oversiktsartikler, og inklusjon av retrospektive kohortstudier. I sin helhet mener vi til tross for dette at metodevalget i oppgaven muliggjør en tilfredsstillende besvarelse av vår problemstilling.

## **5.3 Mortalitet**

### *5.3.1 Strukturelle forskjeller*

Hovedspørsmålet i problemstillingen vår var hvordan traneksamsyre påvirket mortalitet prehospitalt hos blødende traumepasienter. Alle studiene inkludert bortsett fra Boudreau, et. al. (2018) viser en signifikant reduksjon i mortalitet hos intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. En årsak til det divergerende resultatet mellom studiet til Boudreau, et. al. (2018) og de andre studiene kan være strukturelle forskjeller i dette studiet, sammenlignet med det andre studiene. For det første var utvalget i studiet lite, sammenlignet med de andre. Dette gjør at studiet har lavere statistisk styrke, og dermed vanskelig for å kunne finne statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene som faktisk er der – altså å begå en type-II feil. For det andre så ble administrasjonen av traneksamsyre prehospitalt gitt på et senere tidspunkt enn de pasientene som fikk det på sykehus. Dette var fordi behandlerne i intervensjonsgruppen hadde en gjennomsnittlig lengre uttrykningstid enn behandlerne i kontrollgruppen. I snitt fikk den prehospitalt intervensjonsgruppen traneksamsyre 22 minutter senere enn kontrollgruppen som fikk det på sykehus. Dette er det motsatte av de andre prehospitalt studiene, der traneksamsyre ble administrert tidligere i behandlingsforløpet hos intervensjonsgruppen. Dette betyr at i henhold til tidsfaktoren så var gruppene i dette studiet reversert, de som var i intervensjonsgruppen fikk traneksamsyre senere prehospitalt enn kontrollgruppen gjorde innhospitalt.

Et tredje poeng er at den prehospitalt gruppen i Boudreau, et. al. (2018) fikk avansert behandling som blodprodukter under transport, noe som vil kunne påvirke forskjellene i mortalitet mellom

intervensjons- og kontrollgruppen. Det er vanskelig å si hvordan disse tiltakene påvirket forskjellene. På den ene siden vil like tiltak vil i teorien kunne gi redusert mortalitet for intervensjonsgruppen. På den andre siden vil slike tiltak ikke kunne kompensere for andre mer avanserte innhospitale tiltak som tilgang til diagnostiske verktøy og muligheten til å iverksette kirurgisk blødningskontroll. Til tross for disse forskjellene vil resultatene til Boudreau, et .al. (2018) likevel kunne ha klinisk relevans for videre forskning på traneksamsyre og pasienter med lang transport til sykehus.

Morrison, et. al. (2012) viser ikke-signifikante forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppe på mortalitet innen 24 timer. Årsaken til dette kan være det at studien mangler tilgjengelig data på dødstidspunkt hos pasientene de første timene i behandlingsforløpet. De mangler også data som sier noe om administrasjonstidspunkt av traneksamsyre relativt til dødstidspunkt og skadetidspunkt. Mangel på tidspunkt for administrering relativt til dødstidspunkt kan bety at de har inkludert pasienter som døde umiddelbart etter at de fikk administrert traneksamsyre, og/eller rett etter adkomst til sykehus. I slike tilfeller er det en mulighet for at disse pasientene ikke fikk nytte av de terapeutiske virkningene til medikamentet, ved at de allerede var i tilstanden irreversibelt sjokk når de fikk traneksamsyre administrert, og dermed døde rett etterpå. Mangel på tidspunkt for administrering relativt til skadetidspunkt gjør videre at vi ikke kan si hvor tidlig i forløpet pasientene i intervensjonsgruppen fikk administrert traneksamsyre. Hvis tidlig administrering etter skadetidspunkt er avgjørende for at traneksamsyre skal virke, så åpner dette for at det kan ha gått vesentlig lang tid fra skadetidspunkt til administrering selv om pasientene fikk traneksamsyre rett etter ankomst til sykehus

### *5.3.2 Tid som faktor*

Ut fra resultatene er det grunn til å tro at administrasjonstidspunkt for traneksamsyre er avgjørende for reduksjon av mortalitet. Shakur, et. al. (2010) sin studie støtter opp om dette. De viser til en reduksjon i mortalitet på 66% hos de pasientene som fikk traneksamsyre innen én time, sammenlignet med de som fikk det mellom én og tre timer etter skadetidspunkt. En metaanalyse fra London School of Hygiene & Tropical Medicine fra 2017 har også sett på hva

forsinkelse i behandling med traneksamsyre har å si hos pasienter med store blødninger. Totalt ble 40 138 pasienter inkludert i studien, og den viste at effekten av traneksamsyre avtok med 10% for hvert kvarter behandlingen ble forsinket. Behandling med traneksamsyre umiddelbart etter blødningsstart økte overlevelse med 70% (Gayet-Ageron, et al., 2018). Det kan bidra til å forsterke antakelsene om at fordelene med prehospital administrering før ankomst til sykehus går hovedsakelig på tid som faktor, og at dette kan bidra til å belyse hvorfor vi ser en reduksjon i mortalitet hos blødende traumepasienter som får traneksamsyre prehospitalt.

### *5.3.3 Andre dødsårsaker enn blødning*

Shakur, et. al. (2010) er den eneste av de inkluderte studiene som ser direkte på dødsårsaken til pasientene. Dette kan bety at en andel av pasientene som omkom under studiene ikke ville fått noen effekt av traneksamsyre da årsaken til dødsfallet kunne vært som følge av noe annet enn blødning og koagulopati. Eksempler på slike dødsårsaker er traumatisk hodeskade, trykkpneumotoraks, hjertetamponade, traumatisk asfyksi og hypoksi. Hvis det mistenkes at det er en risiko for større blødninger på bakgrunn av for eksempel skademekanikk, kan disse pasientene ha fått traneksamsyre og dermed blitt inkludert i studiene. Ved tilstandene nevnt ovenfor er det rimelig å anta at de hemostatiske egenskapene til traneksamsyre kanskje ikke ville gitt noen særlig endring i pasientenes utfall. På den andre siden har blant annet studien til Neeki, et. al. (2018) valgt å ekskludere de pasientene som ankom sykehus med tegn på traumatisk hodeskade, isolerte drukninger og henginger, samt skade på cervikalcolumna med motoriske utfall. De har derimot ikke ekskludert pasienter med de øvrige dødelige skadene som ikke er forårsaket av hypovolemisk sjokk som trykkpneumotoraks og hjertetamponade. Den andre prehospitalt studien av Wafaisade, et. al. (2016) har ingen spesifikke eksklusjonskriterier knyttet til type skade. Dette kan ha påvirket resultatene slik at disse studiene kan ha fått en falsk negativ korrelasjon mellom traneksamsyre og reduksjon i mortalitet. På tross av dette ser vi fortsatt en signifikant reduksjon i mortalitet ved 24 timer, 48 timer og 30 dager.

#### *5.3.4 Egenskapene til traneksamsyre*

Reduksjonen i mortalitet i de utvalgte studiene kan antas å tilskrives de antifibrinolytiske egenskapene til traneksamsyre (Morrison, et. al., 2012; Neeki, et al., 2018). Vi vet at traneksamsyre virker ved å hindre kroppens evne til fibrinolyse ved å hindre omdannelsen fra plasminogen til plasmin. Dette betyr at traneksamsyre kan hindre progresjonen av koagulopati og hyperfibrinolyse som kan føre til økt blødningstendens hos traumepasienter. Opp mot 50% av alle traumepasienter kan ha moderat til alvorlig fibrinolyse ved ankomst til sykehus (Neeki, et. al. 2018). Studien til Morrison, et. al. (2012) viser at de pasientene som mottok traneksamsyre i behandlingsforløpet hadde en signifikant lavere forekomst av traumatisk induisert koagulopati. Dette betyr at traneksamsyre også kan hindre den negative kaskadereaksjonen i «The lethal triad of death» med koagulopati, hypotermi og acidose, som nevnes i teorien. Shakur, et. al. (2010) har den eneste studien som ser spesifikt på dødsårsak hos traumepasientene inkludert. Shakur, et. al. (2010) viser at de traumepasientene som mottok traneksamsyre døde sjeldnere som en følge av blødningssjokk sammenlignet med kontrollgruppen. Vi ser at dette kan tyde på at traneksamsyre virker reduserer mortalitet ved å fremme hemostase etter mekanismene nevnt ovenfor.

#### *5.3.5 Andre virkemekanismer hos traneksamsyre*

Både Morrison, et. al., (2012) og Neeki, et. al. (2018) argumenterer for at traneksamsyre kan ha andre egenskaper enn antifibrinolyse som bidrar til å redusere mortaliteten hos traumepasienter. I begge studiene mener de at de antiinflammatoriske egenskapene til traneksamsyre kan ha bidratt til en reduksjon i mortalitet etter 48 timer da risikoen for blødning totalt sett er lavere på dette tidspunktet hos alle pasienter (Morrison, et. al., 2012). Årsaken til reduksjonen i 30 dagers mortalitet kan mulig også tilskrives disse egenskapene.

### **5.4 Tromboemboliske komplikasjoner**

I lys av problemstillingen er det relevant å se hvordan traneksamsyre kan påvirke mortalitet hos blødende traumepasienter. Ifølge Felleskatalogen (2016) kan administrering av traneksamsyre gi en teoretisk økning av tromboemboliske hendelser som kan påvirke mortalitet.

De prehospitalt studiene hadde totalt for få tromboemboliske hendelser til å konkludere med en statistisk signifikant forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppen. Dette gjelder også

Shakur, et. al. (2010). Den innhospitale studien til Morrison, et. al. (2012) har derimot sett en signifikant økning i tromboemboliske hendelser hos pasientene som mottok traneksamsyre på sykehus, sammenlignet med kontrollgruppen. En av årsakene til at de ser en økning kan være at intervensjonsgruppen som fikk traneksamsyre hadde i gjennomsnitt høyere ISS enn kontrollgruppen. Skademekanismen hyppigst sett i Morrison, et. al. (2012) sin studie var eksplosjonsskader. Denne type skademekanisme kombinerer vanligvis penetrerende og stumpe traumer, samt termiske skader (PHTLS Co NAEMT & Co T. ACS, 2016, s. 521). Dette kan potensielt skade over et større kroppsareal enn de vanligste skadetyperne i de andre sivile studiene. 66% av alle de som var skadet i intervensjonsgruppen til Morrison, et. al. (2012) hadde størst skader i ekstremiteter sammenlignet med 47,3% i kontrollgruppen. Som forklart i teoridelen, så vil store traumer mot underekstremiteter øke faren for tromboemboli. Det er en mulighet for at pasientgruppen som er hardere skadd som en følge av en mer destruktiv skademekanisme, samt større skader i ekstremiteter, vil kunne være mer predisponert for tromboemboliske hendelser. Dette kan bidra til å belyse årsaken til at intervensjonsgruppen til Morrison, et. al. (2012) som fikk traneksamsyre hadde en høyere forekomst av tromboemboliske hendelser, sammenlignet med intervensjonsgruppene til de øvrige studiene.

Boudreau, et. al. (2018) viser en signifikant økning av tromboemboliske hendelser hos både intervensjonsgruppen og kontrollgruppen sett opp mot den generelle traumepopulasjonen som ikke hadde fått traneksamsyre. Da dette ikke er en del av den opprinnelige problemstillingen til studiet, er det kun nevnt som et tilleggsresultat. En faktor som gjør det vanskelig å etterprøve disse resultatene, er at dette funnet kun er skrevet som fritekst i diskusjonsdelen deres, og ikke notert med sammenlignbare tall. Boudreau, et. al. (2018) har heller ikke utdypet noe mer angående hvordan de har selektert gruppen de sammenligner med, eller om disse pasientene har hatt samme skademekanikk. Dette gjør det vanskelig å anvende disse resultatene da det mangler data som kan belyse funnet.

Oppsummert viser dette at de prehospital studiene ikke kan se noen signifikant forskjell på intervensjons- og kontrollgruppe når det kommer til forekomsten av tromboemboli. Vi står da igjen med kun Morrison, et. al. (2012) som ser en signifikant forskjell hos en pasientgruppe som

er hardere skadd enn de øvrige intervensjonsgruppene. Morrison, et. al. (2012) sammenlignet derimot pasienter som mottok traneksamsyre, med de som ikke mottok det. I sin helhet mener vi at resultatene til de inkluderte studiene viser en tendens til at det ikke er noen forskjell i forekomsten av tromboemboli hos pasienter som får traneksamsyre prehospitalt og innhospitalt, men dette kan ikke bli sagt med sikkerhet. Det er nødvendig med mer forskning på dette området for å kunne utelukke en sammenheng mellom prehospital administrasjon av traneksamsyre og økt forekomst av tromboemboli.

### **5.5 Behov for blodprodukter**

Det er et sprik i resultatdelen når det kommer til behovet for antall blodprodukter hos pasientene som mottok traneksamsyre. Dette skillet er mellom den innhospitale studien til Morrison, et. al. (2012) og de to prehospitalt studiene Neeki, et. al. (2018) og Boudreau, et. al. (2018). Det er noen strukturelle forskjeller i disse studiene som kan bidra til forskjellige resultater: For det første fikk alle i intervensjonsgruppen til Morrison, et. al. (2012) initialt en standarddose på 1 gram traneksamsyre, og en påfølgende infusjon med ytterligere 1 gram over 8 timer ved klinisk indikasjon, eller hvis laboratorietester indikerte hyperfibrinolyse. Hos Boudreau, et. al. (2018) gjaldt det samme prinsippet der det først var samme initialdose prehospitalt og deretter en vurdering av påfølgende dose etter samme kriterier på sykehus. Hos Neeki, et. al. (2018) var det derimot slik at pasientene skulle ha fått minimum to doser traneksamsyre etter de samme prinsippene for å bli inkludert i studien. Dette kan bety at deltakerne hos Neeki, et. al. (2018) var i en tilstand der de hadde en høyere forekomst av hyperfibrinolyse, eller at det var en større klinisk mistanke om dette enn hos de to øvrige studiene. For det andre fikk alle de prehospitalt pasientene i Boudreau, et. al. (2018) blodprodukter prehospitalt under transport sammen med første dose traneksamsyre, noe som kan ha påvirket den hemodynamiske profilen til disse pasientene og dermed minsket behovet for blod ved ankomst til sykehus. En tredje viktig faktor som kan ha bidratt til forskjellene mellom Morrison, et. al. (2012) og de øvrige studiene er at begge pasientgruppene til Morrison, et. al. (2012) var som tidligere nevnt direkte knyttet til krigsskader. Både intervensjonsgruppen og kontrollgruppen hadde en gjennomsnittlig ISS som



var høyere enn de andre studiene. Disse pasientene hadde en skademekanikk som var hovedsakelig eksplosjon eller skuddskade, der intervensjonsgruppen hadde igjen høyere ISS enn kontrollgruppen. Dette kan bety at det generelle behovet for blodprodukter var høyere hos pasientene til Morrison, et. al. (2012) på grunn av at de var hardere skadd sammenlignet med de to prehospitalt studiene.

## 6.0 Avslutning

Formålet med denne litteraturstudien var å evaluere hvordan prehospital administrering av traneksamsyre påvirker mortalitet hos blødende traumepasienter. For å besvare på problemstillingen valgte vi å se på mortalitet etter 24 timer, 48 timer og 30 dager. Vi har også lagt vekt på egenskapene ved traneksamsyre som kan påvirke mortalitet gjennom bruken av blodprodukter og forekomsten av tromboemboliske komplikasjoner.

Vi har lagt frem og diskutert nyere relevant forskning på området innenfor både prehospitale og innhospitale studier. I tillegg til dette har vi brukt tillegglitteratur, og anvendt relevant fagteori og pensumlitteratur.

Hvordan kan prehospital administrering av traneksamsyre påvirke mortalitet hos blødende traumepasienter?

Forskningen tyder på at prehospital administrering av traneksamsyre leder til en lavere mortalitet sammenlignet med de som kun fikk traneksamsyre etter ankomst på sykehus. Resultatene tyder på at pasientene som fikk traneksamsyre prehospitalt også hadde et lavere behov for blodprodukter og mindre koagulopati ved ankomst til sykehus, noe som mulig kan tilskrives de hemostatiske effektene av medikamentet. Fordelene ved å administrere traneksamsyre tidlig i behandlingsforløpet, helst innen én time, ble demonstrert av en av de inkluderte innhospitale studiene, i tillegg til tillegglitteratur. Her kan det være nærliggende å tenke at prehospital behandling med traneksamsyre vil kunne korte ned tiden ytterligere, noe som kan føre til bedre prognoser for pasienten, og lavere mortalitet.

Administreringen av traneksamsyre prehospitalt viste ingen signifikante forskjeller blant gruppene når det kom til tromboemboliske hendelser. Videre viste en av de innhospitale studiene at det var en økende forekomst av tromboemboliske hendelser ved administrering av traneksamsyre innhospitalt. Dette mener vi tyder på at det ikke vil være noen økning i forekomsten av prehospital administrering av traneksamsyre sammenlignet med innhospital administrering.

Det eksisterer likevel en begrenset mengde litteratur som fokuserer på det prehospitalt aspektet ved administrering av traneksamsyre ved traumer. Denne litteraturen er kun retrospektiv, ved bruk av kohortstudier eller oversiktsartikler. Vi mener det er nødvendig med mer forskning på dette feltet som har en høyere plass i evidenshierarkiet. Dette vil for eksempel være randomiserte kontrollerte studier som har prehospital behandling med traneksamsyre som hovedfokus. Disse bør fokusere ytterligere på mortalitet, samt risiko for tromboemboli. Videre forskning bør også ha som hensikt å se punkter som ikke dekkes av dagens forskning på området. Dette være seg: forskjeller i bruken av traneksamsyre ved både kort og lang avstand til sykehus med bilambulans, andre eventuelle direkte eller indirekte virkemekanismer, samt holdninger og kunnskapsnivået rundt bruken av traneksamsyre hos ambulanspersonell.

## LITTERATURLISTE

- Aubert, V. (1985). *Det skjulte samfunn*. Oslo: Universitetsforlaget.
- Baker, S. P., O'Neill, B., Haddon, W., & Long, W. B. (1974). The Injury Severity Score: A Method for Describing Patients with Multiple Injuries and Evaluating Emergency Care. *The Journal of Trauma*.
- Bertelsen, A. K. (2016). Sykdommer i nervesystemet. I S. Ørn, & E. Bach-Gransmo, *Sykdommer og behandling* (2. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Boudreau, R. M., Deshpande, K. K., Day, G. M., Hinckley, W. R., Harger, N., Pritts, T. A., . . . Goodman, M. D. (2018, 1). Prehospital Tranexamic Acid Administration During Aeromedical Transport After Injury. *Journal of Surgical Research*, 233, 132-138.
- Brohi, K., Singh, J., Heron, M., & Coats, T. (2003). Acute Traumatic Coagulopathy. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*.
- Caroline, N. L. (2014). *Nancy Caroline's Emergency Care in the Streets* (7. utg.). Burlington: Jones & Bartlett learning.
- Dalland, O. (2014). *Metode og oppgaveskriving* (5. utg.). Oslo: Gyldendal Akademisk.
- De nasjonale forskningsetiske komiteene. (2009, 04. 06.). *Klinisk utprøving av legemidler: I Prosjektets utforming og vitenskapelige verdi*. Hentet fra Etikkom: <https://www.etikkom.no/forskningsetiske-retningslinjer/Medisin-og-helse/Klinisk-utproving-av-legemidler-/I-Prosjektets-utforming-og-vitenskapelige-verdi/>
- EBSCO. (u.d.). *CINAHL/MeSH Subject Headings*. Hentet 4 29, 2019 fra Support ebSCO: [http://support.ebsco.com/help/?int=ehost&lang=en&feature\\_id=CinMesh&TOC\\_ID=Always&SI=0&BU=0&GU=1&PS=0&ver=live&dbs=](http://support.ebsco.com/help/?int=ehost&lang=en&feature_id=CinMesh&TOC_ID=Always&SI=0&BU=0&GU=1&PS=0&ver=live&dbs=)
- Felleskatalogen. (2016, 4 14). *Cyklokapron*. Hentet fra Felleskatalogen: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/cyklokapron-pfizer-580732>
- Folkehelseinstituttet. (2016, 06 03). *PICO*. Hentet 04 24, 2019 fra Helsebiblioteket.no: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/pico>
- Forskningsetikkloven. (2017). *Lov om organisering av forskningsetisk arbeid (LOV-2017-04-28-23)*. Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2017-04-28-23>
- Gayet-Ageron, A., Pireto-Merino, D., Ker, K., Shakur, H., Ageron, F., & Roberts, I. (2018). Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet*, 391, 125-132.

- Hagemo, J. S. (2018, 10 8). *Redder hardt skadde fra å blø i hjel etter ulykker*. Hentet fra OUS Ekspertsykehuset: <https://ekspertsykehusetblog.wordpress.com/2018/10/08/redder-hardt-skadde-fra-a-blo-i-hjel-etter-ulykker/>
- Helsebiblioteket. (2018). *Sjekklistor*. Hentet fra Helsebiblioteket: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklistor>
- Helseforskningsloven. (2018). *Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (LOV-2018-06-15-38)*. Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44>
- Jeppesen, E., Hestnes, M., Ringdal, K., & Røise, O. (2018). *Nasjonalt traumeregister: Årsrapport 2017*. Oslo Universitetssykehus.
- Jiménez, J. J., Iribarren, J. L., Brouard, M., Hernández, D., Palmero, S., Jiménez, A., . . . Mora, M. (2011). Safety and effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: a randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial. *Journal of Cardiothoracic Surgery*.
- Morrison, J. J., Dubose, J. J., Rasmussen, T. E., & Midwinter, M. J. (2012). Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *ARCH SURG*, 147(2), 113-119.
- Neeki, M. M., Dong, F., Toy, J., Vaezazizi, R., Powell, J., Wong, D., . . . Kwong, E. (2018). Tranexamic Acid in Civilian Trauma Care in California Prehospital Antifibrinolytic Therapy Study. *Western Journal of Emergency Medicine*, 19(6), 977-987.
- Norsk legemiddelhandbok. (2016, 10 21). *Traneksamsyre*. Hentet fra Legemiddelhandboka.no: <https://www.legemiddelhandboka.no/L4.4.1.1/Traneksamsyre>
- Nortvedt, M. W., Jamtvedt, G., Graverholt, B., Nordheim, L. V., & Reinar, L. M. (2014). *Jobb kunnskapsbasert! En arbeidsbok* (2. utg.). Oslo: Akribe.
- Ohm, E., Madsen, C., Alver, K., & Lund, J. (2017, 12 18). *Skader og ulykker i Norge*. Hentet fra Folkehelseinstituttet: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/skader/skader-og-ulykker-i-norge/>
- Oslo Universitetssykehus. (2019, 5 27). *Medisinsk operativ manual*. Hentet fra Bliksund: [https://www.bliksundweb.no/v2/procedure\\_manual/219](https://www.bliksundweb.no/v2/procedure_manual/219)
- Prehospital Trauma Life Support Committee of the National Association of Emergency Medical Technicians in cooperation with the Committee on Trauma of the American College of Surgeons. (2016). *Prehospital Trauma Life Support* (8. utg.). Burlington: Jones & Barlett Learning.
- Ringdal, K. G., Coats, T. J., Lefering, R., Di Bartolomeo, S., Steen, P., Røise, O., . . . Utstein TCD expert panel. (2008). The Utstein template of uniform reporting of data following

- major trauma: A joint revision by SCANTEM, TRAN, DGU-TR and RITG. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 16(7).
- Roberts, I. (2011). Tranexamic acid - a recipe for saving lives in traumatic bleeding. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 17(9).
- Sagdahl, M. (2018, 8 20). *Etikk*. Hentet fra Store norske leksikon: <https://snl.no/etikk>
- Sand, O., Sjaastad, Ø., & Haug, E. (2014). *Menneskets fysiologi* (2. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Sandset, P. M., & Wisløff, F. (2016). Legemidler ved blodsykdommer. I H. Nordeng, & O. Spigset, *Legemidler og bruken av dem* (2. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Shakur, H., Roberts, I., Bautista, R., Caballero, J., Coats, T., Dewan, Y., . . . The CRASH-2 Collaborators. (2010). 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*, 376, 23-32.
- Skaga, N. O., Holtan, A., Meidell, N., Næss, P., & Gaarder, C. (2016, 11 15). *Sjokk og resuscitering*. Hentet fra Traumemanualen.no: <https://www.traumemanualen.no/index.php?action=showtopic&topic=MUPrmwuV>
- Støren, I. (2013). *Bare søk! Praktisk veiledning i å skrive litteraturstudier* (2.. utg.). Oslo: Cappelen Damm akademisk.
- Sykehuset i Vestfold. (2019, 3 26). *Medisinsk prosedyrekort, Traneksamsyre*. Hentet fra Bliksund: [https://www.bliksundweb.no/v2/procedure\\_manual/288](https://www.bliksundweb.no/v2/procedure_manual/288)
- Wafaisade, A., Lefering, R., Bouillon, B., Böhmer, A. B., Gäßler, M., & Ruppert, M. (2016). Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Critical Care*, 143.
- Ørn, S. (2016). Sirkulasjonsforstyrrelser. I S. Ørn, & E. Bach-Gransmo, *Sykdom og behandling* (2.. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.

## VEDLEGG 1 – Prosedyre traneksamsyre

Sykehuset i Vestfold

Tiltaksbok Ambulanse / MPK - Medisinsk Prosedyrekort

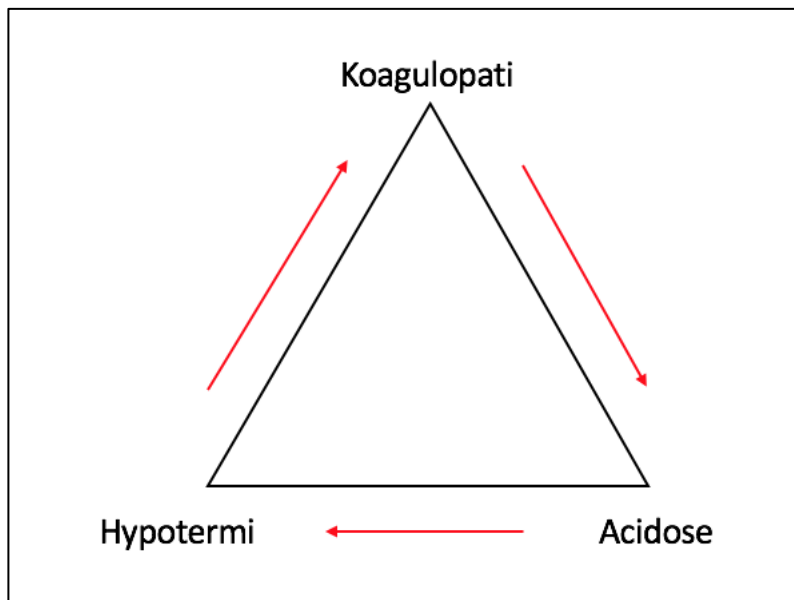
## MPK Traneksamsyre (TXA), (Cyklokapron) 100 mg/ ml

Delegering	System (grønn)
Indikasjoner	<p>Fare for stor blødning</p> <p>Traume med fysiologisk påvirkning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traume og hjerterefrekvens &gt; 110 (voksne)</li> <li>• Traume og BT syst &lt; 90 mmHg</li> </ul> <p>Store synlige blødninger, eller alvorlig traume med stor fare for indre blødninger:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Knivstikk eller skudd i buk/ thoraks</li> <li>• Blødning etter operasjon (mandler etc)</li> <li>• Ukontrollert neseblødning</li> <li>• Postpartumbldning som ikke lar seg stoppe med manuell kompresjon</li> </ul>
Kontraindikasjoner	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mer enn 3 timer siden skaden oppstod</li> <li>• Isolert hodeskade (ingen andre skader)</li> <li>• Subaraknoidalblødning</li> <li>• Kjent fersk trombose eller lungeemboli</li> <li>• Restriktiv bruk på gravide, kun ved erkjent massiv blødning som ikke lar seg stanse på annen måte</li> </ul>
Bivirkninger/ ulempes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rask, konsentrert injeksjon kan gi litt hypotensjon (blodtrykksfall)</li> <li>• Kvalme, oppkast, diare, synsforstyrrelse, svimmelhet</li> <li>• Økt fare for trombose/ emboli</li> </ul>
Administrasjon og dosering	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1000 mg (to fem milliliter ampuller, tilsettes 100 ml NaCl, og infunderes over 10 min, så raskt som praktisk mulig etter skaden)</li> <li>• 1000 mg (to fem milliliter ampuller) gis ufortynnet over 1-2 minutter IV/ IO</li> </ul>
Merknader	Den samme dosen gjentas på sykehus som en infusjon over 8 timer
Tips	Bland gjerne opp infusjonen på vei til pasienten dersom du forventer pasient med stor blødning, slik at tid ikke må brukes på dette under pasientbehandlingen.

Medisinsk prosedyrekort Traneksamsyre (2019). Hentet fra

[https://www.bliksundweb.no/v2/procedure\\_manual/288](https://www.bliksundweb.no/v2/procedure_manual/288)

VEDLEGG 2 – LETHAL TRIAD OF DEATH



*Egenprodusert illustrasjon*