



LUND UNIVERSITY

Fibrinogen--kritisk faktor vid massiv blödning. Retrospektiv studie av omhändertagandet vid trauma

Erlandsson, Evelina; Winstedt, Dag; Tornqvist, Fredrik; Frigyesi, Attila; Schött, Ulf

Published in:
Läkartidningen

2011

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Erlandsson, E., Winstedt, D., Tornqvist, F., Frigyesi, A., & Schött, U. (2011). Fibrinogen--kritisk faktor vid massiv blödning. Retrospektiv studie av omhändertagandet vid trauma. *Läkartidningen*, 108(44), 2219-2223.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22165181?dopt=Abstract>

Total number of authors:
5

General rights

Unless other specific re-use rights are stated the following general rights apply:

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Read more about Creative commons licenses: <https://creativecommons.org/licenses/>

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

LUND UNIVERSITY

PO Box 117
221 00 Lund
+46 46-222 00 00

Fibrinogen – kritisk faktor vid massiv blödning

Retrospektiv studie av omhändertagandet vid trauma

EVELINA ERLANDSSON, med stud,
T11

DAG WINSTEDT, specialistläkare,
VO intensiv- och perioperativ
vård, Skånes universitetssjukhus,
Lund

FREDRIK TORNOVIST, AT-forskare,
Skånes universitetssjukhus,
Lund

ATTILA FRIGYESI, ST-läkare, med
dr, VO intensiv- och perioperativ
vård, Skånes universitetssjukhus,
Lund

ULF SCHÖTT, överläkare, docent,
VO intensiv- och perioperativ
vård, Skånes universitetssjukhus,
Lund

ulf.schott@skane.se
samtliga universitetet i Lund

Traumapatienter uppvisar ofta en bild av koagulopati, trauma- och blödningsinducerad, som har multifaktoriell och ofullständigt kartlagd genes. Brohi et al [1] har visat att patienter med koagulopati vid ankomst till sjukhus också varit i chock och menar att det finns en initial koagulopati som beror på hypoperfusion och som orsakar systemisk antikoagulation och hyperfibrinolys genom aktivering av protein C. När kristalloida och kolloida vätskor används tillsammans med massiva transfusioner för att ersätta förlorad blodvolym försämrar koagulationen ytterligare genom dilution och hypotermi [2]. Koagulopatin kommer då att innefatta ett komplext samspel mellan vävnadsskada, chock, hemodilution, hypotermi, acidos och inflammation [2, 3]. Koagulationsrubbnings ökar mortaliteten vid trauma [4]. Aktiv behandling med blodkomponenter och koagulationsfaktorkoncentrat enligt nedan minskar mortaliteten [5].

Massiv blödning definieras som förlust av hela blodvolymen (eller förlust av halva blodvolymen under 3 timmar), medan transfusion av ≥ 10 enheter erytrocytkoncentrat/24 timmar motsvarar massiv transfusion. Massiv blödning är orsak till närmare 40 procent av dödsfallen vid trauma [6]. Traumats svårighetsgrad, hög ålder och samtidiga skallskador är andra faktorer som ökar mortaliteten [7]. Fibrinogen är det plasma-protein som först når kritiskt låga nivåer [8, 9] vid massiv blödning och transfusion. För att häva koagulopatin och hindra att patienten blöder ihjäl har behandling med fibrinogenkoncentrat kommit att spela en allt större roll i traumasammanhang.

Inom traumaforskningen används tromboelastografi och tromboelastometri, som detekterar koagelstrukturer, dvs sekundär hemostas (fibrinogen/fibrinogenpolymerisering) och hyperfibrinolys, snabbare och bättre än rutinkoagulationsstatus [10]. Båda analysmetoderna kan ställas in på patientens aktuella temperatur och återspeglar hypotermieffekterna på koagulationssystem och trombocytfunktion [11].

Syftet med detta arbete är att göra en revision av vårt traumaomhändertagande med särskilt fokus på hur fibrinogenkoncentrat, blodprodukter och kolloida vätskor används och

»För att häva koagulopatin och hindra att patienten blöder ihjäl har behandling med fibrinogenkoncentrat kommit att spela en allt större roll ...«.

ställa detta i relation till hur plasmafibrinogen och övriga koagulationsfaktorer förändras.

METOD OCH MATERIAL

Vi har retrospektivt studerat alla traumafall vid kliniken för intensiv och perioperativ vård, Skånes universitetssjukhus i Lund, från 1 januari till och med 31 december 2010. Laboratorievärden och uppgifter om blodkomponent- och vätskebehandling har hämtats från transfusionsprotokoll. För statistisk analys har Wilcoxon's rangsummetest använts och som signifikansnivå har $P < 0,001$ definierats.

Detta är ett delprojekt i ett större projekt kring blodersättning till traumapatienter, som har godkänts av regionala etiknämnden i Lund.

RESULTAT

Av traumapatienterna som under ett år vårdats på IVA vid Skånes universitetssjukhus i Lund inkluderades 51: 42 män och 9 kvinnor. Medelåldern var 44 år (variationsvidd 16–87). Åtta patienter saknade fibrinogenvärden och exkluderades.

Under ambulanstransporterna infunderades ibland >1 liter Ringeracetat till cirkulatoriskt stabila patienter då i stället permissiv hypotension borde ha använts. Även patienter med cirkulatoriskt stabila skallskador fick ibland >1 liter Ringeracetat, med ökad risk för intracerebrala ödem/tryckstegring.

Tabell I visar antalet patienter som behandlats med kolloider, blodprodukter och faktorkoncentrat relaterat till plasmafibrinogen och dag. Totalt fem patienter hade en blödning med ett transfusionsbehov på ≥ 10 enheter erytrocytkoncentrat (ERC) under det första dygnet. Av dem hade ingen ett Hb < 80 g/l under de första fyra dyggen, alltså adekvata nivåer.

Vid massiv blödning transfunderades färskfrusen plasma (FFP) och ERC i kvoter från 1:0,9 till 1:3 och trombocytkoncentrat (TRC) och ERC i kvoter från 1:3,6 till 1:12. Vi har noterat att fibrinogenkoncentrat använts, men målvärden för P-fibrinogen vid massiv blödning uppnåddes inte alltid. Fem av patienterna (varav två med massiv blödning) fick fibrinogenkoncentrat (licenspreparatet Haemocompletan, nu registre-

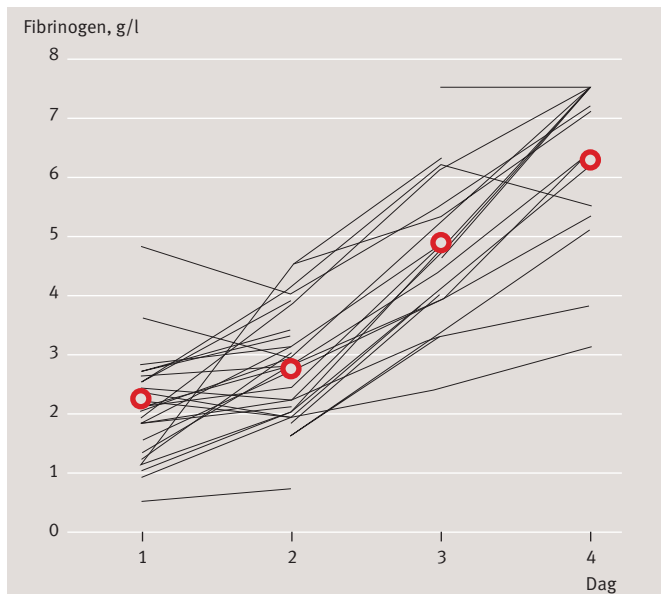
SAMMANFATTAT

Fibrinogen är det koagulationsprotein som först når kritiskt låga nivåer vid massiv blödning. Målvärdet i plasma har höjts till >2 g/l i senare tids riktlinjer. Fibrinogen är en akutfasreaktant, och stigande värden ses efter avstannad blödning, då fibrinogenkoncentrat sällan behövs.

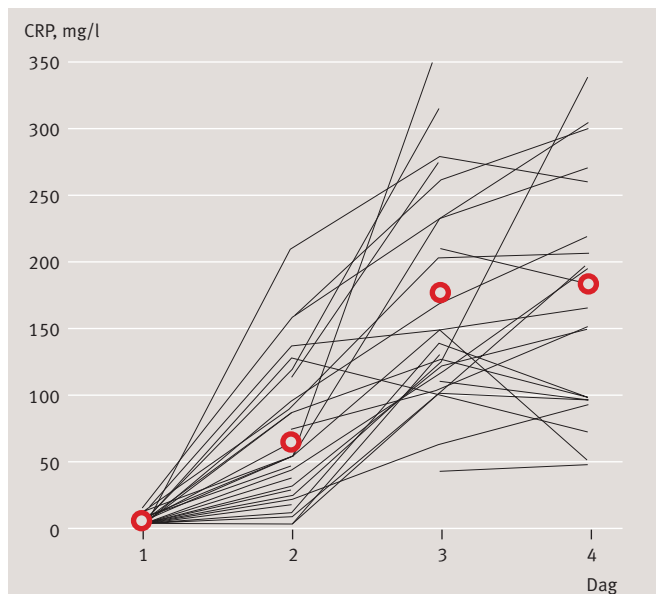
Fibrinogenkoncentrat har ersatt rekombinant aktiverad faktor VII (rfVIIa) som förstahandsval vid stora blödning-

ar men har fram till nu varit ett licenspreparat och har inte genomgått lika stora studier som rfVIIa.

Syntetiska kolloider och i mindre grad albumin ger koagelstrukturdefekter och kan öka blödningen vid trauma, som kan reverseras med fibrinogenkoncentrat. Syntetiska kolloider påverkar den optiska fibrinogenbestämningsmetoden enligt Clauss och ger falskt höga värden $>0,5$ g/l.



Figur 1. P-fibrinogen dag 1 (ankomstdagen) till dag 4. Röda cirklar anger medelvärden.



Figur 2. CRP dag 1–4. Röda cirklar anger medelvärden.

rat som Riastap) i dosen 2 g, en patient fick ytterligare 2 g. Tre av patienterna som fick fibrinogenkoncentrat fick även rfVIIa (Novoseven) i doser om 10, 10 och 7 g. I ett fall gavs rfVIIa först och sedan fibrinogenkoncentrat. Fyra av sju patienter med massiv blödning fick tranexamsyra.

Figur 1 visar P-fibrinogen över tid. Signifikanta skillnader för medelvärden sågs mellan dag 1 (ankomstdagen) och 2,

mellan dag 2 och 3 samt mellan dag 3 och 4. I Figur 1 och Tabell I kan vi identifiera 16 patienter med P-fibrinogen <2 g/l dag 1 och ytterligare 12 patienter med P-fibrinogen 2,0–2,4 g/l dag 1. Av dessa hade fyra redan fått infusion med hydroxietylsterkelse (HAES) eller dextran och hade således ännu lägre reella P-fibrinogenvärden. Dag 2 hade åtta patienter P-fibrinogenvärden på <2 g/l. Det fanns också fyra patienter med värden över 2,0 g/l men som hade fått HAES eller dextran före provtagningen, varför också deras värden kan vara falskt höga.

Figur 2 visar CRP över tid. Här sågs signifikanta skillnader i medelvärden mellan dag 1 och 2 och mellan dag 2 och 3 men ingen signifikant skillnad mellan dag 3 och 4 ($P=0,12$). P-fibrinogen är en akutfasreaktant, dvs vid inflammation ökar syntesen av proteinet i levern. Detta kan också ses i vårt traumamaterial (Figur 1) och korrelerar med CRP-stegringen i Figur 2. Störst korrelation förelåg mellan P-fibrinogen och CRP dag 2 ($r=0,79$). Redan dag 3 har de flesta patienternas P-fibrinogen passerat >3 g/l och fortsatte sedan att stiga. Nästan alla patienter hade ett P-fibrinogen >7,5 g/l från och med dag 8 (ej visat i figuren).

Figur 3 visar medelvärde \pm SD för APTT, PK, trombocytantal och D-dimer. För APTT sågs en signifikant stegring från dag 1 till dag 4, medan trombocyter och D-dimer sjönk under samma tid ($P<0,01$). Däremot fanns ingen signifikant skillnad i PK mellan dag 1 och dag 4 ($P=0,1$). Trombocytmedelvärdena låg över rekommenderade nivåer hela tiden.

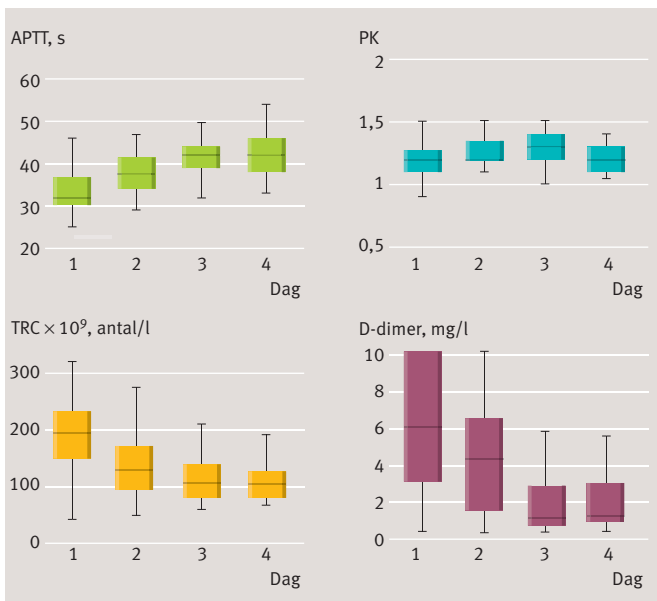
DISKUSSION

Aktuella traumariklinjer rekommenderar permissiv hypotension, där man iakttar restriktiv vätskeresuscitering, ger mindre dilution, bibehåller skyddande vasokonstriktion i blödningsområden och motverkar bortsköljning av den initiala trombocytpluggen i den primära hemostasen. De senaste europeiska [12], svenska [13] och skandinaviska [14] riktlinjerna kring massiv blödning rekommenderar ett systoliskt blodtryck på 80–100 mm Hg. Permissiv hypotension ska dock inte användas vid skall- och ryggmärgsskador, inte heller vid artioskleros och diabetes.

För att optimera koagulationen ska hypotermi och acidosis

TABELL I. Antal patienter som behandlats med kolloider, blodprodukter och faktorkoncentrat relaterat till plasmafibrinogen och dag. HAES = hydroxietylsterkelse, ERC = erytrocytkoncentrat, TRC = trombocytkoncentrat.

	Dag 1		Dag 2	
	<2,0	2,0–2,4	<2,0	2,0–2,4
Plasmafibrinogen, g/l				
Totalt antal patienter	16	12	8	6
Patienter med massiv blödning	4	1	3	2
<i>Antal patienter som fick respektive behandling före provtagning</i>				
HAES	3	–	2	3
Dextran	–	1	3	1
HAES + dextran	–	–	–	–
Albumin	–	–	1	3
ERC	–	–	1	5
Plasma	–	–	1	3
TRC	1	–	1	2
Fibrinogenkoncentrat	–	–	2	1
rfVIIa	–	–	2	1
<i>Antal patienter som fick respektive behandling efter provtagning</i>				
HAES	6	4	–	1
Dextran	5	2	1	1
HAES + dextran	2	–	–	–
Albumin	5	2	3	4
ERC	14	5	6	4
Plasma	9	2	5	2
TRC	3	1	4	1
Fibrinogenkoncentrat	2	–	–	1
rfVIIa	2	–	–	–



Figur 3. Medelvärden ±SD för APTT, PK, trombocytantal och D-dimer, dag 1–4.

korrigeras. De vätskor som tillförs patienter med hypotermi eller acidosis bör därför förvaras i värmeskåp (37 °C). Acidosis behandlas med bikarbonat/tribonat. Målvärden anges inte i de europeiska eller skandinaviska riktlinjerna men väl i de svenska (pH >7,2). Vi har tidigare sett förbättrad koagulation med tromboelastometri genom att det normaliserar pH fullt ut [15, 16]. Kristalloida vätskor bör användas initialt vid blödning och kolloider kan övervägas, enligt europeiska riktlinjer. Svenska och skandinaviska riktlinjer rekommenderar båda.

Målvärdet för Hb anges till >90 g/l i svenska riktlinjer, 80–100 g/l i skandinaviska och 70–90 g/l i europeiska riktlinjer. Hb har betydelse för den primära hemostasen genom den sk trombocytmargineringen [17, 18]. Vid högre Hb-värden centreras erytrocyterna till mitten av blodflödet och trycker ut trombocytterna mot kärlväggarna, där de snabbt kan bilda en trombocytplugg vid kärlskada (primär hemostas). Erytrocyterna släpper även trombocytstimulerande faktorer som adenosindifosfat (ADP), aktiverar cyklooxygenas hos trombocytterna, ökar bildning av tromboxan A2 och kan också ge ökad trombinbildning via prokoagulatoriska fosfolipider [18].

Färskfrusen plasma (FFP) eller färskplasma (FP) ska ges tidigt, och förhållandet 1:1 i relation till ERC har angivits som optimalt. Det senare är dock under debatt. Därefter kan ytterligare plasmatillförsel styras via tromboelastografi/tromboelastometri enligt skandinaviska och europeiska riktlinjer [12, 14]. Trombocyt-nivån ska ligga åtminstone över 50 × 10⁹/l vid alla typer av trauma. Vid stort trauma med allvarlig blödning eller vid skallskada ska lägsta nivån vara 100 × 10⁹/l. I skandinaviska riktlinjer rekommenderas att TRC och ERC tillförs i proportionerna 2:5, och i de svenska rekommenderas proportionen 1:4.

Vid allvarlig blödning bör även behandling med koagulationsfaktorkoncentrat övervägas tidigt. Enligt svenska riktlinjer kan man vid massiv blödning ge fibrinogenkoncentrat i en dos om 2–4 g tillsammans med transfusionspaketet ERC: FFP:TRC 4:4:1 utan att invänta provsvar. Ytterligare fibrinogen ges efter fibrinogenbestämning, och nivån ska vara >2,0–2,5 g/l. Europeiska riktlinjer rekommenderar en något högre dos fibrinogenkoncentrat: 3–4 g vid signifikant blödning och tecken till fibrinogenbrist på tromboelastografi/tromboelas-

tometri eller vid ett P-fibrinogen <1,5–2,0 g/l. Skandinaviska riktlinjer rekommenderar doser om 2 g fibrinogenkoncentrat då brist uppstår; nivån får inte vara under 1,0 g/l.

Rekombinant aktiverad faktor VII (rfVIIa) kan användas i fall där svår blödning efter trubbigt våld fortsätter trots optimal standardbehandling enligt ovan. Protrombinkomplexkoncentrat (PKK) ingår inte i vårdprogrammen för blödning annat än för att reversera antivitamin K-behandling. PKK tilldrar sig dock mycket intresse som kombinationsbehandling till fibrinogenkoncentrat vid massiv blödning. Tranexamsyra används som antifibrinolytisk behandling vid blödning [12–14]. Rekommenderad dos är 2 g, som kan upprepas [13].

Mer plasma vid trauma

Kristalloider och kolloider kan användas som volymsubstitution, men det är oklart vilket som är bäst vid blödning och trauma [12]. Syntetiska kolloider bör användas med försiktighet vid blödning då de påverkar koagulationen mer än genom enbart utspädningseffekten [19]. I Sverige finns ett utbrett bruk av dextran och stärkelse [20]; det senare har dock minskat i användning inom intensivvården [21]. I stället för syntetiska kolloider bör plasma användas tidigt vid massiv blödning och vid svår blödning som komplicerats av koagulopati (PK eller APTT >1,5 över normalvärdet) [12].

I vår revision såg vi ingen signifikant minskning i PK från dag 1 till dag 4. Enstaka patienter har fortfarande höga PK-värden dag 2 (1,5–2). Det är i nuläget oklart när trauma- och blödningskoagulopatin i det initiala förloppet inte längre behöver korrigeras med blodkomponenter eller faktorkoncentrat. Om patienten inte blöder eller är i riskzonen för komplikationer är evidensen för transfusion av plasma låg [22]. APTT stiger signifikant från dag 1 till dag 4 (Figur 3). Det har vi sett även efter stor kirurgi [23], vilket delvis kan bero på interaktion med trombosprofylax men också på fortsatt användning av syntetiska kolloider. Detta bör utforskas mer.

Färskplasma lagrad vid 4 °C är en svensk företeelse, som dock inte finns på alla sjukhus. Risken för allergiska biverkningar ökar och koagulationsfaktoraktiviteten minskar under andra veckans förvaring. På vissa sjukhus används därför bara en veckas lagrad färskplasma [24]. Internationellt är det brukligt att tina ett antal enheter färskfrusen plasma dagligen för att ha plasma snabbt tillgängligt vid blödningsfall. Vid fortsatt stor blödning bör färskfrusen plasma tinas fortlöpande och användas i stället för färskplasma.

Det finns studier som tyder på att en ökad kvot av FFP i förhållande till ERC, mer liknande helblod vid massiv transfusion, ger ökad överlevnad [25–27], medan andra visar att det inte finns någon överlevnadsvinst med ett sådant program [28, 29]. Plasmadeficit kan vara ett bättre mått, då skillnaden i absolut mängd plasma vid större transfusioner jämfört med mindre transfusioner är stor trots att förhållandet till ERC är detsamma [30]. Det finns också studieresultat som indikerar att större transfusioner ger större risk för multipel organsvikt och infektioner [31]. Transfusionskomplikationer, som transfusionsrelaterad cirkulatorisk överbelastning och transfusionsrelaterad immunmodulation, utgör andra risker tillsammans med potentiell överföring av virus och anafylatoxiner [32].

I vår revision såg vi att patienterna med massiv blödning transfunderades med FFP:ERC i kvoter från 1:0,9 till 1:3, vil-

»Plasma borde ha använts tidigare som volymsubstitution i stället för HAES eller dextran.«

ket ligger omkring den ovan diskuterade 1:1-kvoten. Plasma borde ha använts tidigare som volymsubstitution i stället för HAES eller dextran (Tabell I).

Mer trombocyter vid trauma

Det optimala förhållandet mellan TRC, FFP och ERC är oklart. Både skademekanism och patientgrupp skiljer sig väsentligt åt mellan krigsrelaterade och civila trauman, vilket gör att resultat från studier av krigsrelaterade trauman inte är direkt överförbara till civila och vice versa. På Rigshospitalet i Köpenhamn har ett koncept med akuta transfusionspaket (5 ERC, 5 FFP, 2 TRC) införts för att användas initialt vid massiv blödning där vidare tillförsel av blodprodukter styrs med hjälp av viskoelastiska instrument, tex tromboelastografi, vilket har visats ge förbättrad koagulation och tendens till minskad mortalitet [33, 34].

Vi såg att transfusion av TRC i förhållande till ERC bland patienter med massiv blödning i vår revision varierade med kvoter från 1:3,6 till 1:12 men att trombocytantalet i de flesta fall låg på en acceptabel nivå (Figur 3). Det är viktigt att ta hänsyn till inte bara trombocyternas antal utan också deras funktion [35]. Vi har under det senaste året använt oss av bedside multipel elektrodaggregometri (Multiplate) på intensivvårds- och perioperativa patienter och i flera fall upptäckt tecken på defekt trombocytfunktion när tromboelastometri indikerat normal trombocytfunktion.

Fibrinogenkoncentrat när blodkomponenter inte räcker till

Fibrinogen är efter albumin och immunglobuliner det vanligaste proteinet i plasma och förekommer normalt i koncentrationen 2–4 g/l, något högre hos gravida. Det är först på senare år som ersättning av lågt P-fibrinogen med virussäkrade fibrinogenkoncentrat blivit möjlig.

Fibrinogenkoncentrat har tidigare använts vid framför allt hereditära tillstånd med brist på fibrinogen [36]. Dessa tillstånd är ovanliga, och antalet studier om säkerhet och farmakokinetik kring fibrinogenanvändning är litet. Infusion av fibrinogenkoncentrat höjer P-fibrinogen till önskad nivå inom 1 timme, utan ökad tendens till tromboembolism eller andra allvarliga händelser [37]. Det är dock värt att påpeka att effekten av fibrinogenkoncentrat vid trauma eller massiv blödning, med koagulopati och preexisterande nivåer av P-fibrinogen, är mer komplex och inte direkt kan jämföras med effekten av substitutionsterapi vid kongenital brist.

Behandling med fibrinogenkoncentrat i dosen 4–8 g/gång har rapporterats vid trauma [38], med kraftig minskning av transfunderade blodkomponenter som följd. Precis som vid behandling med rfVIIa, där ökad risk för arteriella och tromboemboliska komplikationer noterats [39], bör man vara försiktig med att ge så höga doser och i stället titrera fibrinogenkoncentrat i doser om 2–4 g för att uppnå ett P-fibrinogen >2,0 g/l tills fler studier utvärderat nytta och risk med högre doser och målvärden [40]. Detta måste även gälla kombinationen fibrinogenkoncentrat och rfVIIa. Vi kan se i vår revision att P-fibrinogen stiger snabbt när blödningen har stannat av (Figur 2) och att man bör vara restriktiv med att ge empirisk behandling utan monitorering med P-fibrinogen eller tromboelastografi/tromboelastometri i detta skede.

Rekombinant aktiverad faktor VII

Flera stora studier har visat att tillförsel av rfVIIa har minskat transfusionsbehovet men inte påverkat mortaliteten [41], utom en studie av soldater med krigsskador [42]. Multiorgansvikt kunde minskas i en studie hos patienter med mer uttalad koagulationsstörning [43].

Kolloidinducerade koagulationsdefekter motverkas inte av rfVIIa [44], vilket fibrinogenkoncentrat eller fibrinogenkoncentrat i kombination med PKK eller faktor XIII-koncentrat gör [45–47]. Det är dock djurexperimentellt visat att rfVIIa tillsammans med fibrinogenkoncentrat är mer effektiv än fibrinogen enbart för att minska blödning efter trubbigt våld [48]. Tre av våra patienter som fick fibrinogenkoncentrat fick även rfVIIa i doser om 10, 10 och 7 g, vilket är höga doser (oftast räcker 4 g). I ett fall gavs rfVIIa först och fibrinogenkoncentrat senare i en dos om 2 g, där borde ordningen varit den omvända. Dessutom borde en högre dos fibrinogen getts till patienten. Hos denna patient hade även dextran använts, vilket motverkar effekten av rfVIIa.

Syntetiska kolloider ger falskt höga P-fibrinogenvärden

Det finns olika metoder att mäta P-fibrinogen. Vanligast är Claussmetoden, där fibrinogenkoncentrationen är omvänt proportionell mot koagulationstiden efter att plasma har aktiverats med trombin. Claussmetoden används enligt två principer, mekaniskt och optiskt. Det är viktigt att veta att syntetiska kolloider (HAES, dextran, gelatin och i mindre grad albumin) kan påverka den optiska metoden och resultera i P-fibrinogenvärden 10–40 procent över det sanna värdet [49, 50]. Felet blir större vid högre grad av utspädning, men även typen av trombinreagens kan påverka resultatet [51].

En anpassad Claussmetod, framtagen för att mäta låga fibrinogenkoncentrationer, kan överskatta P-fibrinogen med

upp till 50–120 procent, och ett reellt värde på <1,5 g/l kan då synas vara >2 g/l [50, 51]. Den lägsta behandlingsgränsen, som anges till 2,0 g/l vid blödningar, bör därför höjas till 2,5 g/l. P-fibrinogen i vår studie har analyserats med optisk Claussmetod, vilket betyder att flera av patienterna som redovisas troligen har falskt högt P-fibrinogen på grund av tidigare kolloid-tillförsel (Tabell I).

Ska man undvika kolloider vid trauma?

Vi har sett att HAES och dextran används i stor utsträckning initialt vid trauma och att man även fortsätter att använda HAES och dextran senare i förloppet trots att koagulationen är påverkad (Tabell I). I traumalitteraturen poängteras att kolloider, i huvudsak stärkelse och gelatin, kan förstöra fibrinpolymeriseringen och koagelstrukturen, framför allt visat med tromboelastografi/tromboelastometri och elektronmikroskopi [45, 52]. Dextran har liknande effekter [53, 54].

Vid 30 procents utspädning med HAES in vivo sjunker aktiviteten av fibrinogen, faktor II, faktor X och faktor XIII under nivån för vad som kan förväntas av motsvarande utspädningsgrad, medan trombinbildningen är oförändrad [19]. Det är visat in vitro att HAES påverkar koagulationen mer än vad gelatin eller Ringer-laktat gör [55] och att effekten är dosberoende [56]. Tillsatt fibrinogen förbättrade tromboelastometriparametrarna för blod utspätt med gelatin och stärkelse, men inte ens höga doser förmådde helt normalisera någon av parametrarna [55].

Efter 60 procents spädning med Ringer-laktat [47] förbättrades samtliga tromboelastometriparametrar dosberoende av fibrinogen. Högdos, motsvarande 8 mg/70 kg, till och med normaliserade värdena. Faktor XIII var verkningslöst, men kombinationen faktor XIII och lågdos fibrinogen (4 mg/70 kg) var mer effektiv än enbart lågdos fibrinogen. Färskfrusen plasma i doser motsvarande lågdos respektive högdos fibrino-

gen hade signifikant sämre effekt på alla parametrar.

Fries et al har i djurexperiment visat att kolloider ökar blödningen i samband med penetrerande levertrauma [52]. Koagulopatin kunde nästan helt normaliseras med fibrinogenkoncentrat. En kombination av fibrinogenkoncentrat och PKK gav ännu tydligare resultat [45]. Samma forskargrupp inducerade koagulopati på grisar genom trombocytaferes till TPK $30 \times 10^9/l$. Tio grisar fick sedan placebo, tio fick TRC och tio fick fibrinogen i hög dos. Fibrinogen förbättrade koagulationen signifikant bättre än TRC [57]. Nyligen har ett nytt rekombinant protrombin (fII) testats djurexperimentellt, och kombinationsterapi med de andra faktorkoncentraterna ter sig lovande [58].

Antifibrinolyt, desmopressin

I en stor traumastudie, CRASH-2-studien, kunde tranexamsyra given inom tre timmar från traumat minska både total och blödningsrelaterad mortalitet [59]. Fyra av våra sju patienter med massiv blödning fick tranexamsyra, vilket egentligen alla med massiv blödning bör få. Desmopressin kan förbättra trombocytaggregationen vid hypotermi och acidosis [60] men rekommenderas för närvarande inte vid traumatisk blödning, såvida patienten inte har använt trombocythämmande läkemedel eller har redan känt trombocytddefekt [12-14].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ulf Schött och Dag Winstedt har mottagit forskningsstöd i form av läkemedel för in vitro studier från CSL Behring. Ulf Schött har erhållit föreläsararvode från CLS Behring.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg*. 2007;245:812-8.
2. Pötzsch B, Ivaskевич V. Haemostasis management of massive bleeding. *Hamostaseologie*. 2011;31:15-20.
3. Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, Jámor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma*. 2009;67:125-31.
4. Johansson PI, Stissing T, Bochsén L, Ostrowski SR. Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009;17:45.
5. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2010;14:R52.
6. Svenska sällskapet för trombos och hemostas. Hemostas vid allvarlig blödning [citerat 1 nov 2010]. <http://www.ssth.se>
7. Gaarder C, Naess PA, Frischknecht Christensen E, Hakala P, Handolin L, Heier HE, et al. Scandinavian guidelines – »The massively bleeding patient«. *Scand J Surg*. 2008;97:15-36.
8. Engström M, Schött U, Romner B, Reinstrup P. Acidosis impairs the coagulation: a thromboelastographic study. *J Trauma*. 2006;61:624-8.
9. Tokarev AA, Butylin AA, Ataullakhanov FI. Platelet adhesion from shear blood flow is controlled by near-wall rebounding collisions with erythrocytes. *Biophys J*. 2011;100:799-808.
10. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, MacLeod JB, Young AN, Easley K, et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion*. 2010;50:493-500.
11. Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, Hess JR, Dutton R, Pyle A, et al. Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg*. 2008;248:578-84.
12. de Biasi AR, Stansbury LG, Dutton RP, Stein DM, Scalea TM, Hess JR. Blood product use in trauma resuscitation: plasma deficit versus plasma ratio as predictors of mortality in trauma. *Transfusion*. Epub 18 febr 2011.
13. Johansson PI, Bochsén L, Stensballe J, Secher NH. Transfusion packages for massively bleeding patients: the effect on clot formation and stability as evaluated by thrombelastograph (TEG). *Transfus Apher Sci*. 2008;39:3-8.
14. Heindl B, Delorenzo C, Spannagl M. High dose fibrinogen administration for acute therapy of coagulopathy during massive perioperative transfusion. *Anaesthesist*. 2005;54:787-90.
15. Mazer CD, Leong-Poi H, Mahoney J, Latter D, Strauss BH, Teitel JM. Vascular injury and thrombotic potential: a note of caution about recombinant factor VIIa. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;11:261-4.
16. Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion*. 2010;50:2571-6.
17. Adam S, Karger R, Kretschmer V. Influence of different hydroxyethyl starch (HES) formulations on fibrinogen measurement in HES-diluted plasma. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;16:454-60.
18. Mitterlechner T, Innerhofer P, Streif W, Lödl M, Danninger T, Klima G, et al. Prothrombin complex concentrate and recombinant prothrombin alone or in combination with recombinant factor X and FVIIa in dilutional coagulopathy: a porcine model. *J Thromb Haemost*. 2011;9:729-37.
19. Crash-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an explanatory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;26:1096-101.
20. Hanke AA, Dellweg C, Kienbaum P, Weber CF, Görlinger K, Rahe-Meyer N. Effects of desmopressin on platelet function under conditions of hypothermia and acidosis: an in vitro study using multiple electrode aggregometry. *Anaesthesia*. 2010;65:688-91.