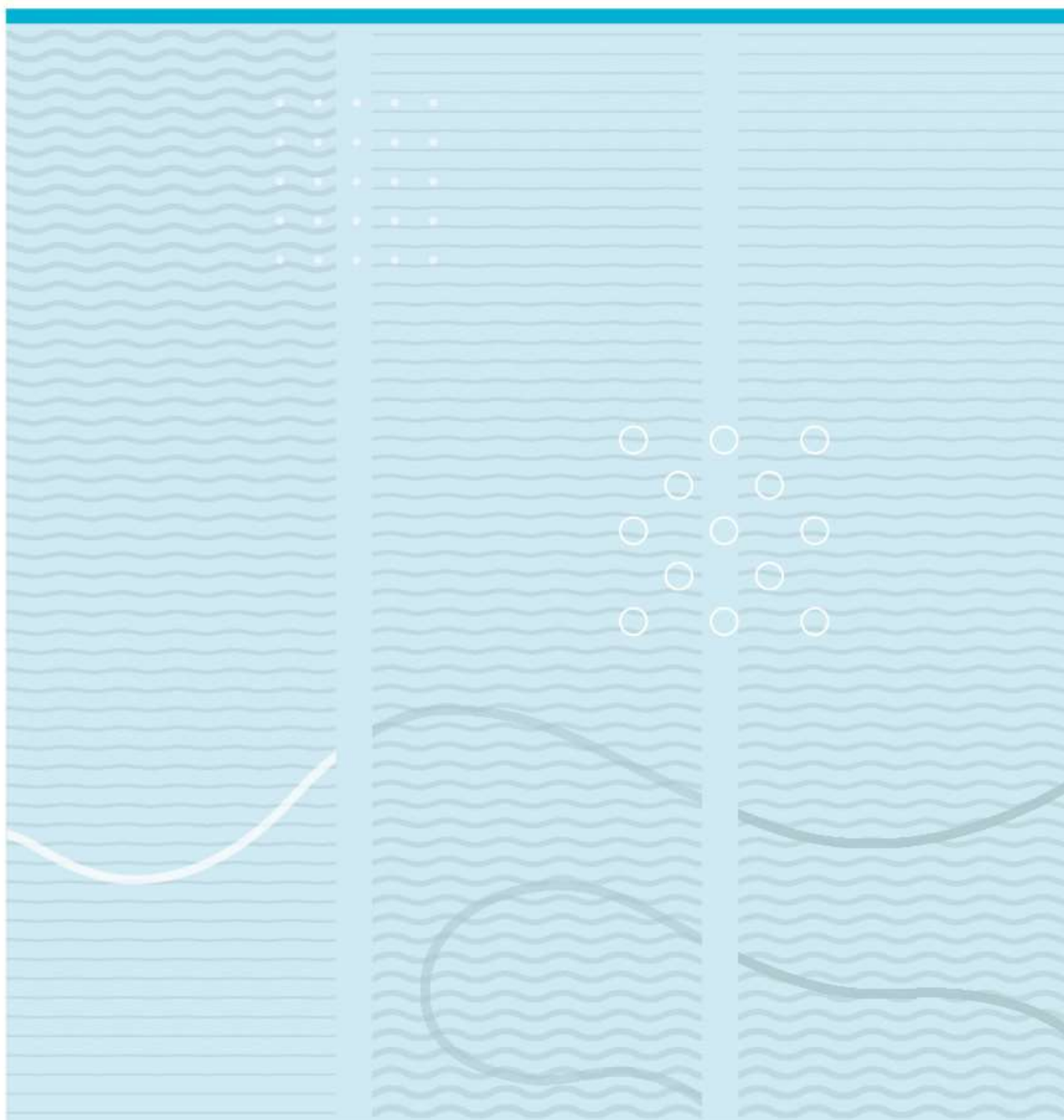


Liene Stipina-Manihasa

Pasientsikkerhet ved transfusjon av fullblod i situasjon med massiv blødning



Universitetet i Sørøst-Norge
Fakultet for helse- og sosialvitenskap
Institutt for sykepleie- og helsevitenskap
Postboks 235
3603 Kongsberg

<http://www.usn.no>

© 2021 Liene Stipina-Manihasa

Denne avhandlingen representerer 30 studiepoeng

Sammendrag

Introduksjon: Hypovolemisk sjokk grunnet massiv blødning har en mortalitetsrate på 30 %. Omtrent 10 % av dødsfallene anses som mulig å forebygge med optimalisert hemostatisk resuscitering. Økt fokus på balansert transfusjon har ført til reintroduksjon av fullblod som transfusjonsalternativ til traumatiserte pasienter - først i militære, senere i sivile settinger. Flere nasjonale og internasjonale fagmiljøer har de siste årene tatt fullblod i bruk, både prehospitalt og inhospitalt. Der enkelte fagmiljøer har anerkjent fullblod som et godt alternativ til blodkomponenter, er andre avventende og begrunner dette med mangelfull evidens for at fullblod fører til forbedret pasientutfall. Systematiske oversikter som har kartlagt den kliniske effekten av fullblod har konkludert med at produktet muligens kan sidestilles med komponenter. Lav kvalitet og betydelig heterogenitet blant kliniske studier gjør konklusjonene usikre. Dersom effekten anses å være like god, finnes det da grunnlag for å endre dagens transfusjonspraksis?

Hensikt: En systematisk litteraturstudie ble igangsatt med formål om å undersøke følgende: blir pasientsikkerheten forbedret, redusert eller uendret ved transfusjon av fullblod?

Metode: I tidsrommet juni-oktober 2020 ble det gjennomført systematiske databasesøk i UpToDate, BMJ Best Practice, Medline, Cochrane Library og Cinahl Complete. Etter gjennomgang av databasetreff og applikasjon av inklusjons- og eksklusjonskriterier ble ni kliniske studier inkludert i dataanalysen.

Resultater: Resultater ble fremstilt gjennom tematisk analyse og representeres av fire hovedtemaer (ingen økning i forekomst av transfusjonskomplikasjoner; ingen økning i forekomst av hemolyse; usikker effekt på totalt blodforbruk; bedret hemostatisk potensial og økt oksygenbæreevne) og tre subtemaer (bedret korttidsoverlevelse, usikker effekt på langtidsoverlevelse; ingen signifikant reduksjon av multiorgansvikt; uendret lengde for opphold på sykehus).

Konklusjon: Det foreligger ingen evidens som indikerer at transfusjon av kaldt lagret, lavt titret, leukocyttrert, type-O fullblod utgjør økt fare for pasientsikkerheten. Redusert donoreksponering, forenklet transfusjonslogistikk og minsket fare for administrative feil er faktorer som bedrer pasientsikkerheten når fullblod benyttes til massiv transfusjon.

Abstract

Introduction: Hypovolemic shock due to massive blood loss comes with a mortality rate of 30 %, of which 10 % are considered preventable with optimized hemostatic resuscitation. Increased focus on balanced transfusion has led to the reintroduction of whole blood as a transfusion alternative for traumatized patients – first in military, later in civilian settings. There is a resurgence of interest amongst national and international clinicians for the prehospital and in-hospital use of whole blood. Where some professional communities have recognized it as a good alternative to blood components, others are hesitant and justify this with insufficient evidence that whole blood leads to improved patient outcomes. Previous systematic reviews on subject does not provide evidence to support or reject use of whole blood transfusion compared with component therapy. If the clinical effect is considered to be equally good, is there a basis for changing current transfusion practice?

Purpose: A systematic literature study was initiated with the aim of investigating following: what implications does whole blood transfusion have for patient safety? Is patient safety improved, reduced or remains unchanged?

Method: A systematic literature search was performed between June and October 2020. UpToDate, BMJ Best Practice, Medline, Cochrane Library and Cinahl Complete were searched. In total nine clinical trials met inclusion criteria.

Results: Results were presented through thematic analysis and consist of four main themes (no increase in the incidence of transfusion complications; no increase in the incidence of hemolysis; uncertain effect on total blood consumption; improved hemostatic potential and increased oxygen carrying capacity) and three subthemes (improved short-term survival, uncertain effect on long-term survival; no significant reduction in multiorgan failure; unchanged length of hospital stay).

Conclusion: There is no evidence to indicate that transfusion of cold stored, low titer, leucoreduced, type-O whole blood poses an increased risk to patient safety. Reduced donor exposure, simplified transfusion logistics and reduced risk of administrative errors are all factors that improve patient safety when whole blood is used for massive transfusions.

Forord

For en reise det har vært!

Forordet går til alle de flotte menneskene som har omgitt meg og på hver sin måte bidratt til en lærerik opplevelse.

Først og fremst ber jeg oppriktig om unnskyldning til alle dere som har spurt: «Hvordan går det med oppgaven?». Dere har lyttet til lange statusoppdateringer, vært tålmodige og til tider medfølende. Mer ble det visst ikke rom til i disse samtalene ...

Et hav av fine og dyktige mennesker har støttet meg gjennom denne perioden. Hjemme har mine tre gutter, store og små, i lang tid holdt ut med en mor og kone som har hatt tankene sine et annet sted. Uten at dere tok støyten, ville ikke reisen vært mulig! På arbeidsplassen har min leder Saman Rasapour strukket seg langt for å legge til rette for godt planlagte og spontane påfunn, mens bibliotekar Stine Helene Dahl har kvalitetssikret søkestrategien som danner grunnlaget for oppgaven. Ved USN har min veileder Fiona Mary Flynn rettet utallige versjoner og styrt meg trygt gjennom prosessen. Professor Berit Taraldsen Valeberg har satt av tid til å vurdere metodisk kvalitet til inkluderte studier og bidratt med kritisk blick der jeg selv kom til kort. Ved OUS har spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin Aurora Espinosa validert faglig innhold relatert til transfusjonsmedisin. Alle bidrag gir oppgaven en sterkere faglig ballast og gjør meg stolt over resultatet. Tusen takk!

En stor takk går til alle dere som har svart på henvendelser og åpnet opp for hospitering ved blodbankene, både på egen arbeidsplass og ved Haukeland universitetssykehus. Takk til alle dyktige fagpersoner ved blodbankvirksomhetene i Helse-Bergen, Helse-Førde, Helse-Fonna og Sykehuset i Innlandet som har stilt opp og velvillig delt med seg av kunnskap, både gjennom e-postutveksling og Skype-samtaler. Og sist, men ikke minst, takker jeg gode venner som har satt av tid til å lese og kommet med gode innspill både til korrektur og disposisjon.

Og nå blir det fint å vende hjemover igjen 😊

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	3
Abstract	4
Forord	5
Innholdsfortegnelse	6
1 Introduksjon	8
2 Bakgrunn	10
2.1 Pasientsikkerhet og sikkerhetskultur.....	10
2.2 Pasientsikkerhet på operasjonsstuen og utenfor	12
2.3 Anestesisykepleie til pasienter med livstruende blødninger	15
2.4 Hemostatisk resuscitering og massiv transfusjon.....	18
2.5 Fullblod.....	21
2.6 Pasientsikkerhet i transfusjonstjenesten.....	23
2.7 Transfusjonsrelaterte komplikasjoner	25
2.8 Komplikasjoner relatert til massiv transfusjon	28
3 Metode	30
3.1 Design.....	30
3.2 Datainnsamling.....	30
3.3 Dataanalyse	34
3.3.1 Kritisk vurdering av metodisk kvalitet	34
3.3.2 Tematisk analyse	38
3.4 Forskningsetiske overveielser.....	41
4 Resultater	43
4.1 Ingen økning i forekomst av hemolyse.....	46
4.2 Ingen økning i forekomst av transfusjonsrelaterte komplikasjoner	46
4.3 Usikker effekt på totalt blodforbruk.....	47
4.4 Bedret hemostatisk potensial og økt oksygenbæreevne	48
4.4.1 Bedret korttidsoverlevelse; usikker effekt på langtidsoverlevelse.	49
4.4.2 Ingen signifikant reduksjon i multiorgansvikt.....	50
4.4.3 Uendret lengde for opphold på sykehus	50

5	Diskusjon	51
5.1	Hemolyse.....	51
5.2	Transfusjonsrelaterte komplikasjoner	53
5.3	Totalt blodforbruk	54
5.4	Hemostatisk potensial og sikkerhetsprofil til fullblod	55
5.5	Klinisk effekt av fullblodtransfusjon sammenlignet med standard komponentterapi	57
5.6	Anestesisykepleierens ulike dimensjoner - pasientnær, samfunnsengasjert og framtdsrettet.....	58
5.7	Styrker og svakheter ved eget arbeid.....	63
6	Konklusjon	65
	Referanser	67
	Vedlegg.....	75
	Vedlegg 1: PICO versjon 1	75
	Vedlegg 2: PICO versjon 2	75
	Vedlegg 3: Bred søkestrategi i Medline.....	76
	Vedlegg 4: Smal søkestrategi i Medline.....	76
	Vedlegg 5: Eksempel på kritisk vurdering med CASP	77
	Vedlegg 6: <i>Storage lesion</i> i blodkomponenter	84
	Vedlegg 7: Et utvalg av pågående og planlagte kliniske studier	86

Antall ord: 14 500

1 Introduksjon

Hypovolemisk sjokk grunnet massivt blodtap er en livstruende tilstand. Ubehandlet er hypovolemisk sjokk irreversibel og fører til multiorgansvikt med dødelig utfall (Gaieski & Mikkelsen, 2018). På verdens basis er 30 % av traumerelaterte dødsfall knyttet til hypovolemi og koagulopati, der 10 % anses som mulig å forebygge (Vernon, Morgan, & Morrison, 2019). Koagulopati kan påvises hos 25-35 % av traumepasienter allerede ved ankomst til sykehus (Kutcher & Cohen, 2020). I tillegg til hemostatisk nødkirurgi og intervensjonsradiologiske prosedyrer kreves det erstatning for tap av det sirkulerende blodvolum (Colwell, 2021). Transfusjon av blodprodukter øker hjertets minuttvolum, bedrer oksygenering til kroppens vev og sikrer blodets hemostatiske potensial (Hess, 2021).

Traumer av forskjellige slag, obstetriske katastrofer, akutte gastrointestinale og kirurgiske blødninger kan føre til et betydelig blodtap (Gaieski & Mikkelsen, 2018). En pasient med pågående og ukontrollert blødning vil kunne være fysisk skadet og marginalisert på måter som krever avansert medisinsk og kirurgisk behandling, deriblant et antall anestesirelaterte prosedyrer som ivaretar sikker luftvei og optimaliserer ventilasjon, samt støtter hemodynamikk og hemostase. Med bakgrunn i anestesisykepleierens fag- og funksjonsområder (Anestesisykepleierne NSF, 2020) opptrer en anestesisykepleier som profesjonell utøver og kliniker, der hun er aktivt deltakende i både vurdering og behandling av pasienter med livstruende blødninger. Da anestesisykepleieren er deltakende i samtlige prosedyrer, kan totaliteten arte seg som svært ressurskrevende arbeid i en ofte uoversiktlig setting. I tråd med sitt mandat som akademiker, skal anestesisykepleier reflektere over og kritisk vurdere anestesisykepleiefaglig og anesthesiologisk praksis. Gjennom å søke etter oppdatert kunnskap og arbeide med fagutvikling skal hun også legge til rette for kvalitetsforbedring der behovet synes å være tilstede (Anestesisykepleierne NSF, 2020). Krav til økt kvalitet og fagutvikling gjenspeiler seg tydelig i nasjonale planer for fremtidig helse- og omsorgstjeneste (Helse- og omsorgsdepartement, 2019, 2020).

Engasjementet for temaet stammer fra selvoopplevde pasientsituasjoner ved et regionalt helseforetak med akuttfunksjon og inspirasjon til fordypning ble hentet under Kurs i hemostatisk nødkirurgi ved Haukeland universitetssykehus. Ved Haukeland er fullblodtransfusjoner første valg ved livstruende blødning. Blodkomponenter brukes dersom fullblod ikke er tilgjengelig (Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin - Blodbanken, 2018; Kristoffersen K, 2020). Ny kunnskap og

erfaringer fra kurset skapte interesse for alternative løsninger ved massiv transfusjon, samt nytenkning og innovasjon i transfusjonspraksis.

Egen erfaring har ført til refleksjon over måten pasientsikkerheten blir ivaretatt ved akutt og massiv blødning, samt undring og følgende forskningsspørsmål: finnes det et potensial for bedret pasientutfall ved endring av transfusjonspraksis? Masteroppgaven ble igangsatt med hensikt om å undersøke følgende problemstilling: «*Transfusjonsbehandling med fullblod ved massiv blødning: klinisk effekt, sikkerhet og etiske aspekter*». Problemstillingen ble videreutviklet og innsnevret ettersom man gjorde seg kjent med tilgjengelig litteratur. Et bredt utgangspunkt, med ønske om å kartlegge både klinisk effekt, sikkerhet og etiske problemstillinger, ble justert til å sette søkelys på pasientsikkerhet ved transfusjon av et svært spesifikt blodprodukt. Den endelige problemstillingen ble formulert til:

“Pasientsikkerhet ved transfusjon av kaldt lagret, lavt titret, leukocyttrert, type-O fullblod i situasjon med massiv blødning.”

Hensikt med masteroppgaven er å undersøke følgende forskningsspørsmål: blir pasientsikkerheten like godt ivaretatt, redusert eller økt ved transfusjon av fullblod sammenlignet med standard komponentterapi?

2 Bakgrunn

Kapittelet belyser og utdyper ulike problemstillinger relatert til pasientsikkerhet og i forbindelse med hemostatisk resuscitering av hypovolemisk sjokk. Sentrale begreper, slik som *pasientsikkerhet*, *massiv transfusjon*, *fullblod* og *transfusjonsrelaterte komplikasjoner* avklares. Anestesisykepleierens rolle og funksjon i behandlingsteamet, samt arbeidsforhold synliggjøres. Problemstillingene som løftes, nyanserer kompleksiteten i omsorgen og behandlingen av pasienter i hypovolemisk sjokk. Grunnet begrensninger i oppgavens omfang og rammer, blir behandlingsstrategier slik som hemostatisk nødkirurgi, intervensjonsradiologiske prosedyrer, permissiv hypotensjon og annen væskeresuscitering enn transfusjon, ikke diskutert nærmere. Ved interesse oppfordres det til fordypning i refererte kilder.

2.1 Pasientsikkerhet og sikkerhetskultur

I takt med teknologiutviklingen og stadig mer avansert pasientbehandling ved årtusenskiftet, økte også prevalensen av påførte pasientskader i helsetjenesten internasjonalt (WHO, 2019). En *pasientskade* defineres som: «Utsiktet fysisk skade som har oppstått som resultat av medisinsk behandling eller som behandlingen har bidratt til, som krever ytterligere overvåking, behandling eller sykehusinnleggelse, eller som har dødelig utgang.» (Helse- og omsorgsdepartement, 2020, s. 33).

I årene 1999 til 2001 ble det utgitt tre omfattende helse rapporter: «*To Err Is Human*» og «*Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*» i USA (Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America, 2000, 2001) og «*An organization with a memory*» i Storbritannia (Department of Health, 2000). Dokumentene beskrev betydelige utfordringer hva angår sikkerheten i pasientbehandlingen, i form av omfattende forekomst av uønskede hendelser og pasientskader. «*To Err Is Human*» løftet fram de personlige, fysiske og psykiske konsekvensene for pasienten det gjelder, i tillegg til konsekvenser for familier og samfunn som helhet. Rapporten beskrev blant annet de ødeleggende effektene på personlig- og samfunnsøkonomi, og hvordan mistillit til helsevesenet øker i takt med frustrasjon til helsearbeidere, som opplever å mislykkes i å innfri profesjonelle og etiske normer (Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America, 2000).

Til tross for økt fokus på pasientsikkerhet og koordinert arbeid med pasientsikkerhetskultur, går den positive utviklingen sent (Sevdalis, Hull, & Birnbach, 2012). Internasjonalt påføres fortsatt 10-15 % av pasienter en utilsiktet skade under sykehusopphold, der nær halvparten av tilfellene anses som mulig å forebygge gjennom positiv sikkerhetskultur og målbevisste sikkerhetstiltak (Panagioti et al., 2019; WHO, 2019). Norske tall for andel av pasientskader under sykehusinnleggelse har ligget stabilt siden 2012 og betegnes som relativt høye (Helsedirektoratet, 2019b). Siden 2012 har det vært en svak nedgang i omfanget av pasientskader med varige mén eller døden som følge. Skader som fører til forlenget opphold har derimot økt kraftig. I 2019 oppstod det minst en pasientskade ved 12,4 % av sykehusopphold ved somatiske sykehus i Norge (Helsedirektoratet, 2019b).

De siste 20 årene har WHO arbeidet målrettet med å sette fokus på pasientskader og forebygging av disse. En positiv sikkerhetskultur og sikkerhetstenkning preger helsevesenet i økende grad, både internasjonalt og nasjonalt. Der det tradisjonelt sett ble forventet at feilbehandling førte til individuelt ansvar og sanksjoner, har pasientsikkerhet nå blitt et kollektivt ansvar der informasjon om uønskede hendelser deles, slik at andre kan lære og forhåpentligvis unngå de samme feiltrinn. Målsettingen er en positiv pasientsikkerhetskultur som preges av samarbeid og åpenhet til pasientens beste, og det skal være trygt å melde fra (Aase & Wiig, 2018; Haugen & Storm, 2018; WHO, 2019).

Tross målrettet og mangeårig systeminnsats og tiltak som inviterer til åpenhet, både rettet mot pasienter og helsepersonell, finnes det fortsatt utfordringer knyttet til skyld, skam og frykt for sanksjoner. Dette utgjør en betydelig barriere i arbeidet (Rodziewicz, Houseman, & Hipskind, 2021). Grunnet store forskjeller i meldekultur og måten ulike land registrerer diagnoser og prosedyrer på, er pasientsikkerhet vanskelig å måle i internasjonal sammenheng. Gode resultater og lav forekomst av uønskede hendelser er ikke ensbetydende med god pasientsikkerhet, da rapporteringen kan være mangelfull. Samtidig kan dårlige resultater skyldes kultur med større åpenhet om uønskede hendelser og gode prosedyrer for registreringen av slike (Helse- og omsorgsdepartement, 2020).

Det interessante ved en vanlig oppfatning av god og sunn åpenhetskultur i Norge er at den ikke står i samsvar med resultater fra ny undersøkelse gjennomført ved norske helseforetak (Norsk pasientskadeerstatning, 2020). Resultatene peker på et stort gap mellom saker der pasienten har fått medhold for påførte skader, og avviksmeldingene som er registrert. Det foreligger relativt store

forskjeller blant helseforetakene hva angår prosentandel i samsvar. Gjennomsnittlig samsvarer medhold og avviksmeldinger i 33 % (19 til 59 %) av sakene. Regjeringen tar disse resultatene i betraktning og reflekterer over kvaliteten på det systematiske kvalitetsarbeidet som gjøres ved helseforetakene. Det etterspørres åpenhet rundt uønskede hendelser og pekes på faktorer som: ledelse, system og kultur. Samtidig erkjennes det at svak meldekultur kan skyldes ansattes mangel på kunnskap eller forståelse av hensikten med å melde avvik; mangel på tilbakemeldinger og oppfølging av avvikene, eller mangel på arenaer for felles gjennomgang som sikrer organisatorisk læring (Helse- og omsorgsdepartement, 2020). De nasjonale satsingsområdene for fremtidens helsetjeneste er godt beskrevet og innebærer: færre pasientskader, bedret pasientsikkerhetskultur og implementering av varige strukturer for kvalitetsforbedring i helse- og omsorgstjenesten. Det tallfestede målet for reduksjon av antall pasientskader er fra dagens nivå på omtrent 12 % til 10 % innen 2023 (Helsedirektoratet, 2019b).

2.2 Pasientsikkerhet på operasjonsstuen og utenfor

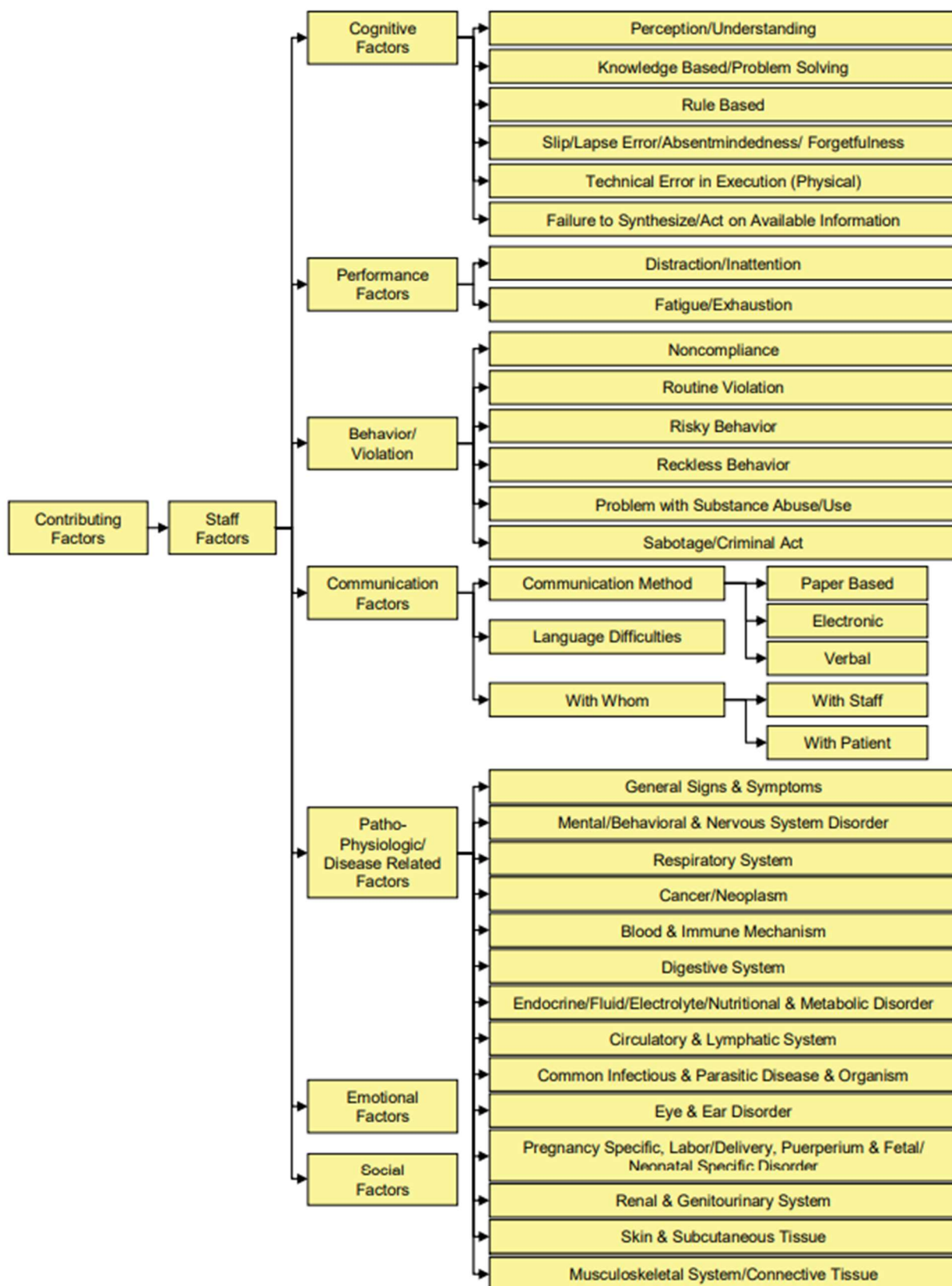
Anestesisykepleiere forventes å mestre et bredt spekter av pasientsituasjoner. De møter avklarte og godt forberedte pasienter til elektiv kirurgi, for så i neste øyeblikk hjelpe akutt- og kritisk syke mennesker, på operasjonsstuen eller utenfor. Anestesisykepleier møter pasienter med ulikheter i alder, komorbiditet, hastegrad, kirurgiske og medisinske problemstillinger (Anestesisykepleierne NSF, 2020). Også settingen kan variere i stor grad. Anestesisykepleiefaglig kompetanse benyttes både ved planlagte prosedyrer i poliklinisk virksomhet eller radiologiske undersøkelser og assistanse kreves ved akutte hendelser i akuttmottak, sengepost eller prehospitalt (Chang & Urman, 2016; Woodward, Urman, & Domino, 2017).

I all hovedsak utøver anestesisykepleiere sitt virke på operasjonsstuen; i team med anestesilege, kirurger og operasjonssykepleiere. Operasjonsstuen representerer komplekse omgivelser preget av avansert teknologi, høy grad av kompetanse, hierarkisk struktur, tidspress og krav om effektivitet (Ingvarsdottir & Halldorsdottir, 2018; Sevdalis et al., 2012). I likhet med aktivitet ved intensiv- og akuttavdelinger (Amanian, Faldaas, Logan, & Vaismoradi, 2020) innebærer kirurgisk virksomhet høy helserisiko for pasienten. Omtrent 40-50 % av uønskede hendelser ved sykehusene internasjonalt oppstår i forbindelse med kirurgi (de Vries, Ramrattan, Smorenburg, Gouma, & Boermeester, 2008; Ugur, Kara, Yildirim, & Akbal, 2016). Interessant nok oppstår majoriteten av disse pre- eller postoperativt, og i mindre grad på selve operasjonsstuen (Rodziewicz et al., 2021).

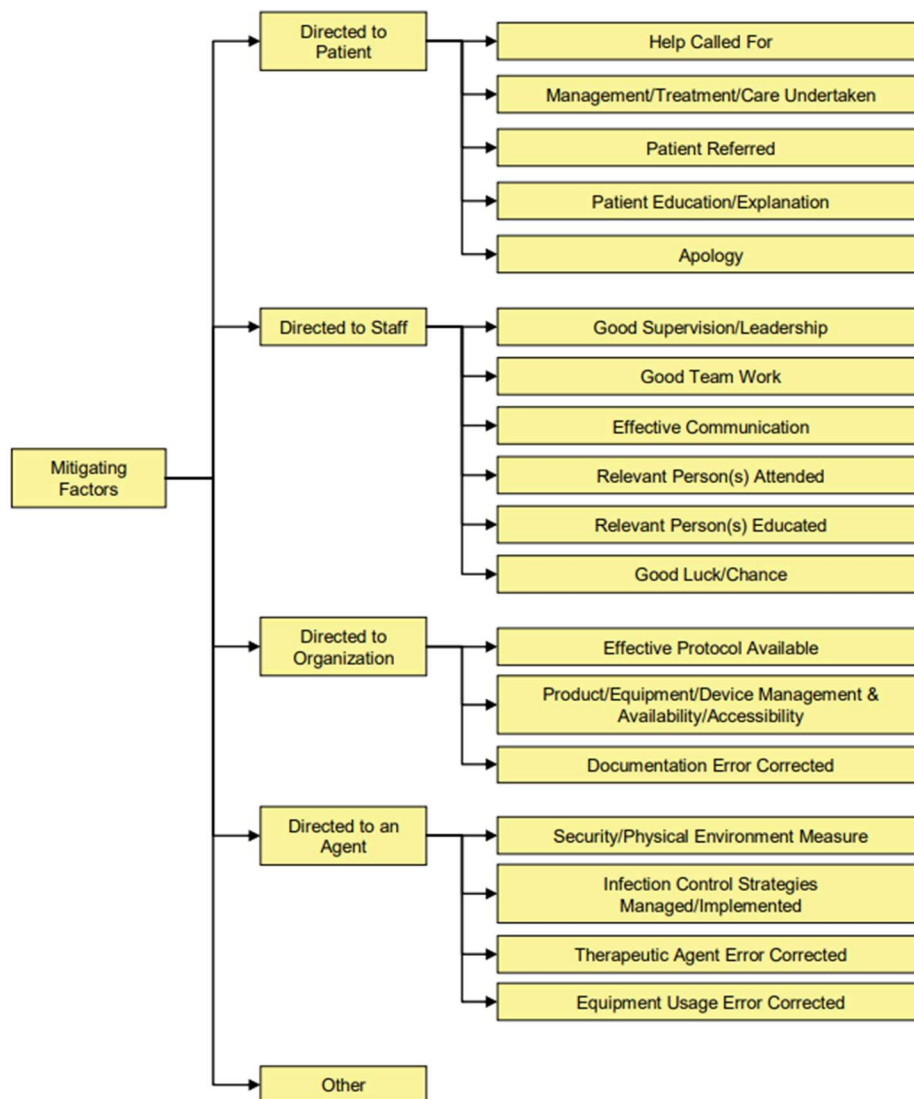
En mulig årsakssammenheng kan være det intensiferte arbeidet med å bygge en positiv pasientsikkerhetskultur i operasjonsavdelingen, samt simuleringstrening av både tekniske og ikke tekniske ferdigheter (Flynn, Sandaker, & Ballangrud, 2017; Higham & Baxendale, 2017; Sevdalis et al., 2012).

Omsorg for pasient i generell anestesi krever høy grad av våkenhet, situasjonsbevissthet og konsentrasjon. Uønskede forstyrrelser og distraksjon som forekommer på operasjonsstuen er godt beskrevet og kan føre til negative implikasjoner for pasientsikkerheten (Campbell, Arfanis, & Smith, 2012; Ingvarsdottir & Halldorsdottir, 2018). Operasjonsstuen preges av høyt tempo, avansert pasientbehandling og invasive prosedyrer. Feilmarginene er små og pasientkonsekvenser alvorlige der prosedyrene svikter. Det er gjerne i pressede situasjoner, som preges av samtidighetskonflikt, vanskelig prioritering, raske kliniske avgjørelser og som involverer et stort antall profesjonelle aktører, at oppmerksomhet fragmenteres, konsentrasjonen svekkes, kommunikasjonen i teamet bryter sammen og uønskede hendelser oppstår (Bion, Abrusci, & Hibbert, 2010; Salas, Rosen, & King, 2007). Kompleksiteten og sammensetningen av personellrelaterte faktorer som påvirker pasientsikkerheten direkte og indirekte er fremstilt i Figur 1.

Tilgjengelig dokumentasjon antyder at pasientsikkerhet økes betraktelig ved bevisst bruk av retningslinjer, protokoller og sjekklister (Ingvarsdottir & Halldorsdottir, 2018; Simmons & Huang, 2019). En trygg pasientbehandling i situasjon med massiv blødning forutsetter at helseforetakets retningslinjer for traumemottak, postpartum blødning, dobbeltkontroll av blodprodukter, massiv transfusjonsprotokoll, «Trygg kirurgi» sjekklister og closed-loop kommunikasjon prioriteres og følges (forfatterens egen tolkning). Sammensetningen av pasient-, personell- og systemrelaterte faktorer som bedrer pasientsikkerheten er fremstilt i Figur 2.



Figur 1 Personellrelaterte faktorer med implikasjoner for pasientsikkerheten (WHO, 2007)



Figur 2 Faktorer som bedrer pasientsikkerheten (WHO, 2007)

2.3 Anestesisykepleie til pasienter med livstruende blødninger

Å praktisere anestesisykepleie kan karakteriseres som å yte sykepleie på et avansert nivå, der pasienten ivaretas i et høyteknologisk, og til tider, fremmedgjørende miljø (Bruun, 2021). Rollen og funksjonen til en anestesisykepleier er klart definert og avgrenset, samtidig som oppgavene i stor grad overlapper med anestesilegen (Anestesisykepleierne NSF, 2020; NAF & ALNSF, 2016).

Anestesisykepleiens egenart kan i korte trekk beskrives som: *keeping in touch with the patient*, *watching over the patient* og *being one step ahead* (Nilsson & Jaensson, 2016).

En akutt- og kritisk syk pasient, i dette tilfellet en pasient med livstruende blødning, utfordrer anestesisykepleieren på mange plan. Pasient med alvorlig grad av hypovolemi fremstår med påvirket bevissthet og truet luftvei grunnet mangelfulle luftveisreflekser. Ansiktstraume med anatomisk maldeforrasjon, fremmedlegemer og ventrikkelinhold i luftveier, samt blødninger som involverer luftveier og øsofagus, vil kunne true luftvei direkte (Raja & Zane, 2020). Skader mot thorax, samt nedsatt bevissthet grunnet massivt blodtap, vil kunne føre til ineffektiv eller fraværende egenrespirasjon med sviktende oksygenering og ventilasjon (Raja & Zane, 2020). Anestesisykepleier står sammen med anestesilegen ansvarlig for å gjøre vurderinger og igangsette tiltak som støtter pasientens egenrespirasjon, eller overtar pasientens respirasjon i sin helhet. Anestesisykepleier vil i forbindelse med sikring av luftvei og adekvat ventilasjon utføre en rekke prosedyrer: monitorere, medisinere, assistere ved intubasjon og dokumentere (Anestesisykepleierne NSF, 2020; NAF & ALNSF, 2016).

Uavhengig av om hypovolemi skyldes blødning som følge av traume, uterus atoni eller gastrointestinal sykdom, vil pasienten fremstå som hemodynamisk ustabil og ha behov for en rekke intervensjoner (Colwell, 2021). I forbindelse med dette har anestesisykepleier i samarbeid med anestesilegen ansvar for å sikre adekvate intravenøse tilganger og støtte sirkulasjon gjennom administrering av vasoaktiv medikasjon, væske og blodprodukter. Dokumentasjon av funn og iverksatte tiltak er igjen i stor grad anestesisykepleierens ansvar. Å praktisere dobbeltkontroll av blodprodukter og medikamenter som gis er særlig viktig å tilstrebe i akuttsituasjoner der oppmerksomheten fragmenteres. Svikt i rutiner for dobbeltkontroll av blodprodukter har vist å føre til pasientskader, noen med letalt utfall (Helsedirektoratet, 2017, 2020; WHO, 2019).

I tillegg til å monitorere og vurdere vitale funksjoner som hjerterefrekvens, respirasjonsfrekvens og blodtrykk har anestesisykepleieren ansvar for å monitorere pasientens kroppstemperatur og, sammen med andre i behandlingsteamet, sikre normotermi (Kolstadbråten & Bjørnstad, 2021). Utsiktet hypotermi har alvorlige konsekvenser for pasienten på flere plan, blant annet sviktende koagulasjon, økt oksygenforbruk og forstyrret legemiddeleliminasjon (Zafren & Crawford, 2020). Hypotermi utgjør sammen med acidose og koagulopati en *letal triade* - ubehandlet og drevet fram av hverandre, fører tilstandene til irreversibel sjokk med potensielt dødelig utfall (Kutcher & Cohen, 2020; White & Ward, 2020).

Sist, men ikke minst, lindrer anestesisykepleier smerte og stress hos pasienter med livstruende blødning. Våkne pasienter kan oppleve tap av kontroll i situasjonen og kan fremstå som svært angstpreget. Selv om situasjonen er kritisk og det handler om liv, gjelder prinsippene om personorientert sykepleie og oppmerksomt nærvær. Anestesisykepleier skal tilstrebe å behandle pasienten med diskresjon og respekt, tilpasse informasjonen etter behov og bygge opp under egenkontroll (Nilsson & Jaensson, 2016). Anestesisykepleier har inngående kunnskaper og høy kompetanse hva angår lindring av smerte og stress ved hjelp anestesispesifikk medikasjon. Etter forordning fra anestesilege, sørger anestesisykepleier for smertelindring, varierende grad av sedasjon, og generell anestesi der det er hensiktsmessig (Anestesisykepleierne NSF, 2020; NAF & ALNSF, 2016).

Som beskrevet over, fremstår en pasient med akutt- og massiv blødning med truet fysiologi og krever flerdimensjonal og kompleks omsorg. Anestesisykepleier stilles høye krav til hva angår faglig kunnskap og praktisk gjennomføring av et antall praktiske prosedyrer – tekniske ferdigheter. I tillegg krever effektiv og sikker oppgaveløsning i høyrisikosituasjoner visse kognitive, sosiale og interpersonelle egenskaper, betegnet som ikke-tekniske ferdigheter (Flynn, 2021; Ingvarsdottir & Halldorsdottir, 2018). Ikke-tekniske ferdigheter kan hovedsakelig deles i fire kategorier: *situasjonsbevissthet, beslutningstaking, oppgaveløsning og teamarbeid*. God situasjonsbevissthet og tilstedeværelse står sentralt i trygg og sikker anestesigjennomføring og innebærer elementer som observasjon og innhenting av informasjon, bearbeiding og tolkning av innhentet informasjon, samt evne til å forutse hvilke konsekvenser den nye informasjonen vil ha for pasienten (Flynn, 2021). Beslutningstaking består i evnen til å identifisere potensielle problemer, risikofaktorer og tilgjengelig tid, som i sin tur avgjør respons og handling. Oppgaveløsning omhandler planlegging, prioritering og koordinering av ressurser. Teamarbeid omfatter evnen til å kommunisere presist, tydelig og forståelig, vise autoritet når det er nødvendig, samtidig som man styres av vilje til samarbeid i felleskap (Flynn, 2021; Ingvarsdottir & Halldorsdottir, 2018).

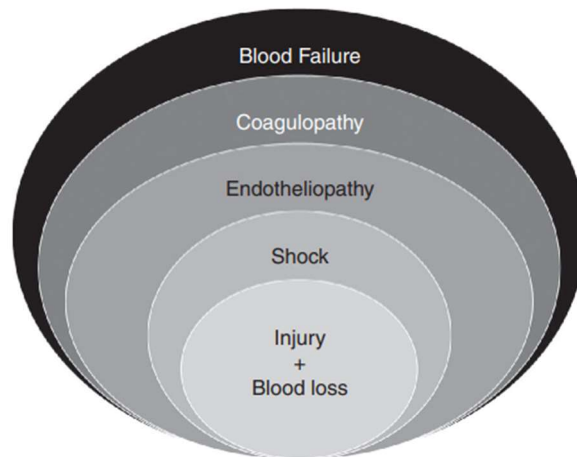
2.4 Hemostatisk resuscitering og massiv transfusjon

Behandling av hypovolemisk sjokk er et prioritert forskningsområde da mortaliteten i pasientgruppen som krever massiv transfusjon grunnet traume i USA estimeres til 40-50 % (Dunbar, Seheult, & Yazer, 2019; Weymouth, Long, Koyfman, & Winckler, 2019). Det antas at minst 10 % av dødsfallene kan unngås med rett behandling (Weymouth et al., 2019). I tall fra USA stadfestes det at omtrent 2 til 5 % av sivile traumepasienter behøver massiv transfusjon (Dunbar et al., 2019; Kutcher & Cohen, 2020). *Massiv transfusjon (MT)* til voksne kan defineres som transfusjon av 10 eller flere erytrocyttkonsentrater (SAG) i løpet av 24 timer, tilsvarende omtrent en gang totalt blodvolum (Dunbar et al., 2019; Hess, 2021).

I hemostatisk resuscitering av hypovolemisk sjokk er fokuset tredelt: opprettholde nødvendig sirkulerende blodvolum, bedre oksygenering, samt forebygge og behandle koagulopati (Hess, 2021). Væske- og hemostatisk resuscitering har de siste 100 årene gjennomgått flere paradigmeskifter. Gjentatte ganger har behandlingsstrategien i sivil sektor endret seg gjennom lærdom fra militære erfaringer (P. A. Cap, Gurney, & Meledeo, 2020; Thompson & Strandenes, 2020).

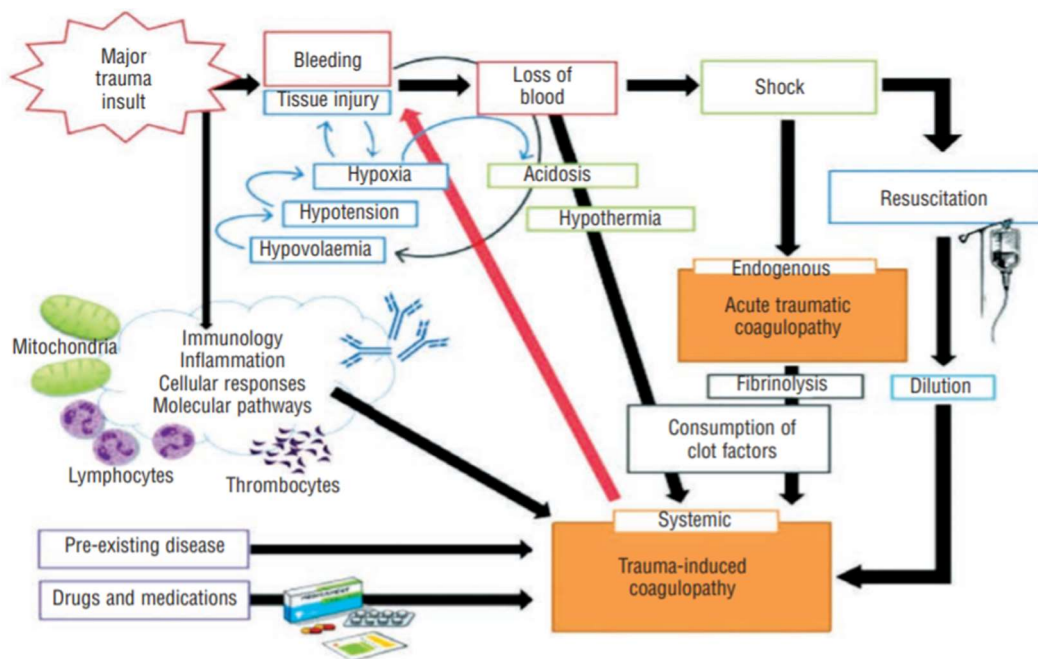
Økt forståelse av samspillet mellom påført traume, hypovolemi, organsystemenes fysiologi og biokjemi har de siste årene ført til utvikling av konseptet der blodet, i tilknytting til endotelet, blir sett på som et eget organsystem, som også krever spesifikk oppmerksomhet og behandling på lik linje med andre organsystemer (P. A. Cap et al., 2020). Konseptet, som anser blodet som eget organ, knytter vevskade, hypovolemisk sjokk, hypoxemi og «oksygen gjeld» tett sammen med kaskaden av ødeleggende effekter på mikrosirkulasjon, endotel og koagulasjon. Illustrert i Figur 3, betegnes konseptet som *Blood Failure* og er definert til:

«...an emergent state of blood leading to hemostatic dysfunction and a bleeding phenotype resulting from the physiologic and biochemical exhaustion of the blood-endothelium interface caused by a combination of hemorrhage-driven shock and tissue hypoxia, tissue injury, and blood cellular and plasma component loss» (C. K. Bjerkvig et al., 2016; White & Ward, 2020, s. 42).



Figur3 Rammeverk som betegner utvikling av blodsvikt (White & Ward, 2020).

De siste årene har også fokus på traumeindusert koagulopati (TIC), også kalt akutt traumatisk koagulopati (ATC), økt. Tross stadig kortere tid fra skadetidspunkt til behandling, fremstår omtrent 25 – 35 % av traumepasienter som koagulopatiske ved ankomst til sykehus (Kutcher & Cohen, 2020). TIC påvises tidlig etter traume: før eller uavhengig av metabolsk acidose, hypotermi og hemodilusjon. TIC øker i takt med skadeomfang, hypotensjon, basedeficit og hodeskade. Koagulopati generelt, og TIC spesielt, er assosiert med økt transfusjonsbehov, høyere grad av organsvikt, samt økt antall ventilatordøgn og liggedøgn på intensivavdeling (Kutcher & Cohen, 2020). De ulike mekanismene som fører til TIC illustreres godt i Figur 4.



Figur 4 Effekter som leder til traumeindusert koagulopati (Jones & Frazier, 2017)

Standard MT administreres i form av massive transfusjonspakker (MTP). Ved eget sykehus er MTP sammensatt av fire SAG, fire Octaplas (virusinaktivert plasma) og en trombocyttkonsentrat fra fire blodgivere (Lund, 2019). Ved Oslo universitetssykehus består en MTP av fem SAG, fem Octaplas og en trombocyttkonsentrat fra fem givere (Ingvaldsen, 2019). Ved eget sykehus oppbevares blodkomponentene i blodbanken under ulike lagringsforhold og utstedes ved etterspørsel eller aktivering av massiv transfusjonsprotokoll. Komponenter leveres som oftest ved ulike tidspunkt, ettersom de klargjøres fra blodbanken. Erytrocyttkonsentrat av type-O Rh- eller + og trombocytter utleveres uten forsinkelse. Opptining av Octaplas derimot tar omtrent 10 minutter og leveringsforsinkelse på ytterligere 5-10 minutter må påregnes.

Ved administrering av MTP skal samtlige blodkomponentenheter dobbeltkontrolleres mot pasientens identitet, blodtype, gyldig antistofscreening og utløpsdato (Thormodsrød, 2019).

Produktene skal administreres i spesifikk rekkefølge og i egnede intravenøse sett.

Trombocyttkonsentrat gis via eget sett og egen intravenøs inngang grunnet fare for aggregatdannelse. Blodvarmer benyttes til samtlige produkter og dersom det er hensiktsmessig administreres komponentene under overtrykk (Ingvaldsen, 2019; Thormodsrød, 2019).

Trombocyttkonsentrat skal behandles med forsiktighet, da cellenes funksjon og levedyktighet er sårbar for manipulasjon (Jones & Frazier, 2017).

MT krever omfattende logistikk, tilstrekkelig antall med intravenøse tilganger for optimal og samtidig transfusjon, og ikke minst, nok personalressurser. Anestesilegen holder oversikt, overvåker pasientens respons samt forordner blodprodukter og annen koagulasjonsbehandling. To personer utfører dobbeltkontroll, en kritisk oppgave som skal utføres med konsentrert oppmerksomhet og en til to personer administrerer blodproduktene ettersom disse infunderes. Administrering av blodproduktene kommer i tillegg til andre anestesisykepleiefaglige oppgaver, slik som sikring av pasientens luftvei, ventilasjon, hemodynamisk stabilitet, analgesi og anestesi. I en slik situasjon er oppgaveglidning, koordinering og delegering helt nødvendig, og optimal pasientbehandling vil kreve gode tekniske og ikke-tekniske ferdigheter av samtlige teammedlemmer (Rinden, 2021). En slik problemstilling kan løses på en god og trygg måte på dagtid, der rikelig med personellressurser er tilgjengelig. Egen erfaring tilsier derimot at på vakttid (natt, helg, helligdager) kan slike situasjoner utgjøre en betydelig risiko for pasientsikkerheten.

Resuscitering med blodkomponenter i innbyrdes forhold 1:1:1 viser å gi best hemostatisk effekt. Balansert transfusjon forebygger og reduserer koagulopati og regnes i dag som den foretrukne metoden i behandling av hypovolemisk sjokk (P. A. Cap et al., 2020; Kutcher & Cohen, 2020). Ved å transfundere MTP i form av 1: 1: 1 forsøker man å etterligne fullblod (Kutcher & Cohen, 2020). I enkelte militære og sivile fagmiljøer, både i Norge og internasjonalt, anerkjennes fullblodtransfusjon som den optimale behandlingsmetoden i en massiv blødningssituasjon (P. A. Cap et al., 2020).

2.5 Fullblod

Fullblod til transfusjon er et blodprodukt som er tappet fra blodgiver ved å følge antiseptiske prosedyrer, tilført antikoagulant løsning og administrert til pasienten uten annen prosessering. Fullblod inneholder samtlige blodkomponenter: erytrocytter, trombocytter og plasma med koagulasjonsfaktorer i biologiske forhold (EDQM, 2020).

Fullblod til transfusjoner forekommer i flere former og har ulik lagringstid. Egenskapene til fullblodenhetene varierer i stor grad: det foreligger ulikheter i forhold til testing for infeksjonssykdommer, forlikelighet (ABO og RhD +/-) og plasmaantistoff titrering (anti-A og anti-B). Blodet kan være nytappet (fresh warm whole blood), lagret i romtemperatur eller kaldt lagret (cold stored whole blood). Blodet kan være leukocyttrert eller ufiltrert og tappingen kan være forbeholdt kun mannlige givere eller inkludere begge kjønn. Variasjonene skyldes ulike bruksområder og det skilles mellom tiltenkt militært bruk eller sivil bruk (EDQM, 2020; Philip C. Spinella et al., 2016; Weymouth et al., 2019).

Fullblod ble benyttet til transfusjoner gjennom 1. og 2. verdenskrig, Koreakrigen og Vietnamkrigen (Philip C. Spinella et al., 2016). I Vietnamkrigen alene ble det transfundert over en million kaldtlagrede fullblodenheter (Weymouth et al., 2019). I 30- og 40 årene begynte fraksjoneringen av plasma og albumin - en innovasjon som ble drevet fram av krig og behov for å frakte blodbestanddeler over lange avstander (H. E. Heier, 2000; Thompson & Strandenes, 2020). Mot slutten av og etter Vietnamkrigen kom det et stadig økende behov for separate blodbestanddeler til klinisk bruk grunnet mer avansert pasientbehandling. Koagulasjonsfaktorer fra plasma ble fremstilt til behandling av hemofilipasienter, mens trombocytter og erytrocytter ble brukt som støttebehandling av kreftpasienter. På denne måten ble det maksimale potensialet av blodet

utnyttet og flere pasientgrupper kunne hjelpes samtidig (H. E. Heier, 2000; Philip C. Spinella et al., 2016). Fra midten av 70-tallet ble fraksjoneringen av blodprodukter enklere og komponentene holdt god kvalitet under stadig lengre lagringstid. Innen 90-tallet ble blodkomponentterapi gullstandard og bruken av fullblod avtok, muligens grunnet praktiske og logistiske utfordringer med å ha begge alternativene tilgjengelig, samt fokus på å behandle blodet som en verdifull ressurs og utnytte dets potensial maksimalt (Weymouth et al., 2019; WHO, 2006). Skiftet ble ikke gjort på bakgrunn av kliniske studier som kunne vise til at blodkomponenter, sammenlignet med fullblod, gir like bra eller bedre pasientutfall ved massiv blødning (Cantle & Cotton, 2017; Pereira et al., 2019; Raymer, Flynn, & Martin, 2012).

I industriland har blodkomponentterapi vært enerådende i omtrent 30 år. Flere utviklingsland gjorde aldri denne overgangen grunnet økonomiske og teknologiske utfordringer og har fullblod som eneste alternativ for transfusjon (Philip C. Spinella et al., 2016; WHO, 2020). Siden årtusen-skiftet har det vært økende fokus på behandling av hypovolemisk sjokk ved hjelp av blodprodukter. Nok en gang var innovasjon og forskning drevet fram av krig og militære behov, nå grunnet konfliktene i Irak og Afghanistan (Philip C. Spinella et al., 2016). I tillegg til utstrakt bruk i militær sektor (USA, Israel, Norge) brukes fullblod i økende omfang til sivilbefolkningen prehospitalt og intrahospitalt både nasjonalt og internasjonalt (Doughty & Strandenes, 2019; Kaada Helland et al., 2019; Philip C. Spinella et al., 2016). Til bruk i militær sektor er klinisk effekt og sikkerhet ved fullblodtransfusjoner forholdsvis godt dokumentert. Flere kliniske studier angående bruk til sivilbefolkningen etterspørres og det foreligger en betydelig faglig uenighet hva angår bruken av fullblod i sivil sektor (Philip C. Spinella et al., 2016; Weymouth et al., 2019).

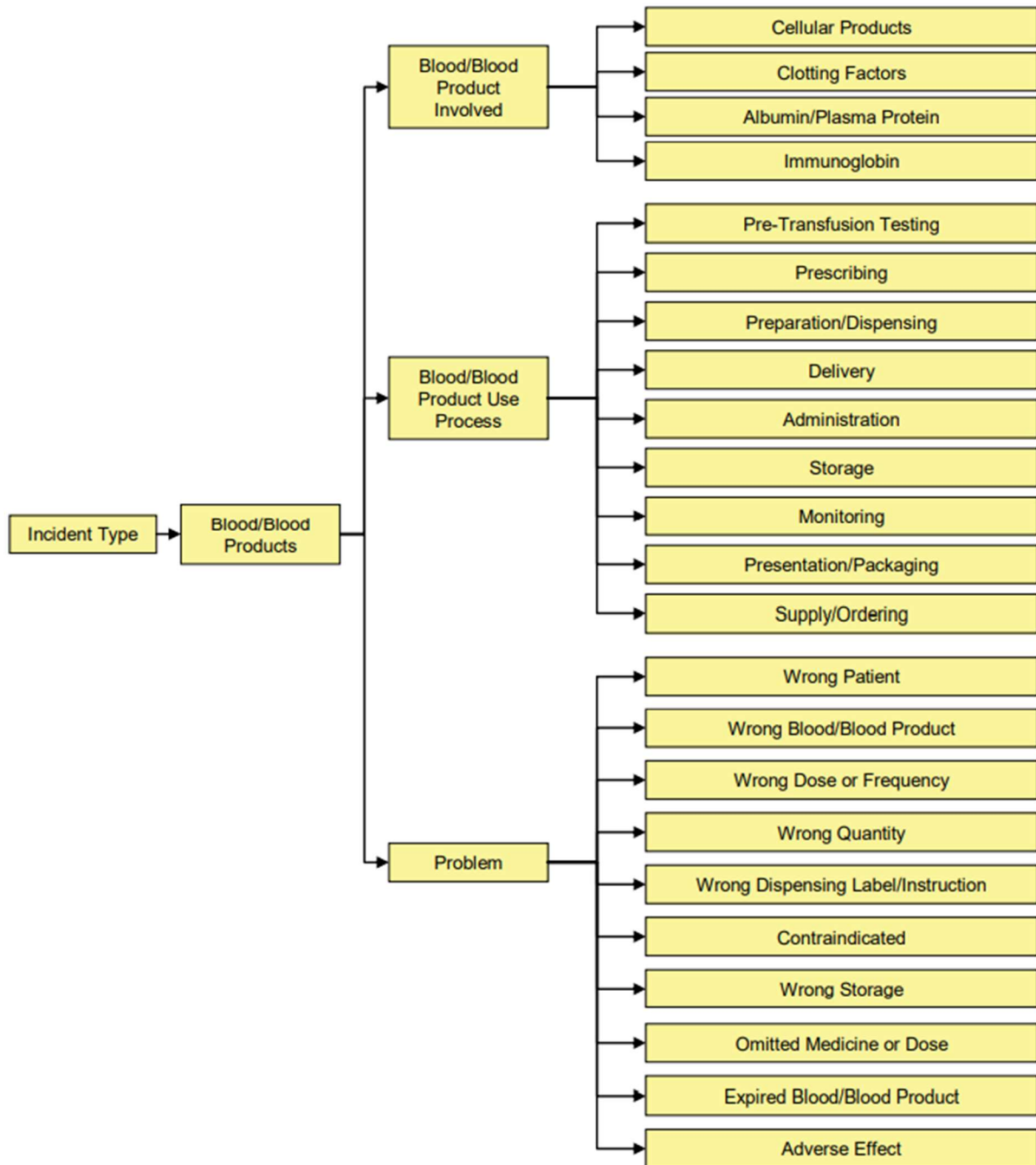
Masteroppgaven omhandler fullblod som er infeksjonstestet, leukocytfiltrert, lagret i inntil 21 dager ved 2-6 °C, blodtype-O, med lavt titer av anti-A og anti-B. Blodproduktet er godkjent til bruk i sivil sektor ved massiv og livstruende blødning av Food and Drug Administration (FDA) i USA (AABB, 2018) og av European Committee on Blood Transfusion i Europa (EDQM, 2020).

2.6 Pasientsikkerhet i transfusjonstjenesten

Transfusjonstjenesten i Norge er en del av spesialisthelsetjenesten og er omfattet av bred lovgivning som sikrer forsvarlighetskravet i prosesser som involverer både blodgiver og blodmottaker (Blodforskriften, 2005; EDQM, 2020; Helsedirektoratet, 2017). Etter anbefaling fra WHO skal hvert enkelt land i størst mulig grad være selvforsynt med egne blodprodukter (EDQM, 2020; WHO, 2020). I Norge sikres tjenesten via frivillig og vederlagsfri blodgivning (Helsedirektoratet, 2017). I tillegg til egen lovgivning, er transfusjonstjenesten i Norge forpliktet til å følge bestemmelser i EUs direktiver via EØS-avtalen. Minimumskravet til sikkerhet og kvalitet ved humant blod og blodkomponenter er lik i hele EØS-området, og dermed skal blodprodukter som innføres til Norge fra EØS oppfylle de samme kvalitetskravene hva angår tapping, testing og sporbarhet (Helsedirektoratet, 2017). Tross WHO's anbefaling om at alle land skal sikre sin egen forsyning av blod og blodprodukter, ligger Norge blant de landene som er avhengig av import av plasmaprodukter. Dette innebærer reduserte muligheter for egenkontroll av prosesser relatert til blodgivingen, noe som kan påvirke pasientsikkerheten negativt (H. E. Heier, 2000; WHO, 2020).

Pasientsikkerhet i forbindelse med transfusjon starter med utvelgelse av egnede blodgivere. Blodgivere som motiveres av frivillighet, nestekjærlighet og altruisme (H. E. Heier, 2000) og deltar i forutsigbar og regelmessig blodgivning, karakteriseres som den sikreste blodgivergruppen med lavest forekomst av infeksjonssykdommer som overføres med blod (WHO, 2020). Til kontrast fra Norge er ikke vederlagsfri blodgivning lovregulert i alle verdensdeler. Innsamlede data fra 108 land i 2018, viser at i 56 land utgjør betalte givere, eller familiemedlemmer mer enn 50 % av blodgivingen (WHO, 2020). I Norge foreligger det svært strenge kriterier for blodgiverens helsemessige status. Dette sikrer at blodgivning ikke er til skade for blodgiver og hindrer at blodproduktene medfører risiko for pasienter. Fravær av holdepunkter for at en blodgiver kan ha en infeksjonssykdom som kan overføres med blod og fravær av risikoatferd er blant absolutte krav til å få lov til å donere blod i Norge (Helsedirektoratet, 2017). Når det gjelder transfusjon av type-O fullblod finnes det tilleggskriterier for hvem egner seg som blodgiver. Dette blir nærmere beskrevet i senere avsnitt.

Før blodproduktet transfunderes til pasienten har giverblodet vært gjennom mange ledd, der enhver prosess utgjør en fare for alvorlige bivirkninger og alvorlige uønskede hendelser for pasienten (Helsedirektoratet, 2017). Prosesskjeden i transfusjonstjenesten med implikasjoner for pasientsikkerheten er fremstilt i Figur 5.



Figur 5 Prosesskjeden i transfusjonstjenesten med implikasjoner for pasientsikkerhet (WHO, 2007)

I Blodforskriften defineres *alvorlig bivirkning* som: «Enhver utilsiktet respons hos blodgiver eller blodmottaker som oppstår i tilknytning til tapping eller transfusjon av blod og blodkomponenter, der responsen er fatal, livstruende, invalidiserende, medfører arbeidsudyktighet, eller forårsaker eller forlenger sykehusopphold eller sykdomstilstand» (Blodforskriften, 2005, § 1-4). *Alvorlig uønsket hendelse* defineres som: «Enhver uønsket hendelse som oppstår i tilknytning til tapping, testing, prosessering, oppbevaring, distribusjon og utlevering av blod og blodkomponenter, der hendelsen enten fører til død eller er livstruende, invalidiserende eller medfører arbeidsudyktighet hos pasienten, eller forårsaker eller forlenger sykehusopphold eller sykdomstilstand» (Blodforskriften, 2005, § 1-4). Både alvorlige bivirkninger og alvorlige uønskede hendelser er meldepliktige, og skal følges opp av hemovigilanssystemet i Norge. Hemovigilans, som betyr overvåking av blod, kartlegger alvorlige eller uventede komplikasjoner og hendelser ved både fremstilling og overføring av blod og blodprodukter. Ved å analysere årsaker og foreslå tiltak til forbedring bidrar hemovigilanssystemet til økt kvalitet i transfusjonstjenesten og forbedret pasientsikkerhet (Helsedirektoratet, 2019a).

2.7 Transfusjonsrelaterte komplikasjoner

Prevalensen for alvorlige transfusjonsrelaterte komplikasjoner i Europa ligger på 7 per 100 000 transfunderte blodkomponentenheter i gjennomsnitt (EDQM, 2016). I 2019 ble det registrert 144 meldinger om transfusjonskomplikasjoner i det norske hemovigilanssystemet. Totalt utgjør dette ca. 65 per 100 000 transfunderte enheter. Med enkelte variasjoner har komplikasjonsraten vært tilnærmet lik for de siste 10 år (Helsedirektoratet, 2020). Av komplikasjoner registrert i 2019 betegnes 82 % som milde. Reaksjoner som meldes hyppigst er mildt allergiske, etterfulgt av febrile non-hemolytiske transfusjonsreaksjoner og transfusjonsassosiert overbelastning av kretsløpet. Også alvorlige transfusjonskomplikasjoner i form av akutt- og forsinket hemolytisk reaksjon og anafylaksi forekommer, dog i mindre grad. Alvorlige komplikasjoner ble registrert hos 26 pasienter (18,1 %): to pasienter fikk livstruende komplikasjon og en pasient døde som følge av akutt hemolytisk transfusjonsreaksjon. Det er meldt om to tilfeller der feil blodprodukt har blitt transfundert og svikt i rutiner for kontroll er meldt som årsak til forvekslingen (Helsedirektoratet, 2020).

Forståelse av årsakssammenheng i hvordan komplikasjonene oppstår er essensielt i forebygging av slike. En kort innføring i relevante komplikasjoner, årsaker og mekanismer til disse, samt konsekvenser for pasienten er fremstilt i Tabell 1.

Tabell 1 Transfusjonsrelaterte komplikasjoner

Komplikasjon	Årsak og mekanisme	Konsekvens for pasienten
Akutt hemolytisk transfusjonsreaksjon (AHTR)	1) Mottakeren har preformerte antistoffer rettet mot giverens erythrocytter (ABO uforlikelighet) 2) Giverplasma inneholder antistoffer rettet mot mottakerens erythrocytter (anti-A og anti-B)	Få minutter etter transfusjonsstart, oppstår akutt intravaskulær hemolyse (ødeleggelse av de tilførte erythrocyttene eller pasientens egne erythrocytter). Hemodynamisk sjokk, bilirubinemi, hemoglobinuri, akutt oligorisk nyresvikt, disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC). Potensielt dødelig utfall.
Forsinket hemolytisk transfusjonsreaksjon (DHTR)	Likt som ved AHTR. «Mildere» antistoffer, som ikke gir akutt livstruende tilstand, men aktiverer immunforsvaret.	Oppstår 24 timer til 28 dager etter transfusjon. Erythrocyttene destrueres ved fagocytose ekstravasalt (i milt og lever). Manglende effekt av transfusjon med fallende Hb. Temperaturstigning, hemoglobinuri og ikterus kan forekomme.
Febril non-hemolytisk transfusjonsreaksjon (FNHTR)	Tilstedeværelse av leukocytt i blodprodukter som transfunderes aktiverer mottakerens immunrespons. HLA-antistoffer dannes (HLA-immunisering). HLA-komplekset er blant immunapparatets viktigste molekyler og danner grunnlag for individets vevstype. Cytokiner i blodproduktet (signalmolekyler som produseres av leukocytt) spiller en rolle i mottakerens inflammasjonsrespons	Frigjøring av cytokiner i blodproduktet so så transfunderes gir temperaturstigning hos pasienten: under eller like etter transfusjonen. Kroppstemperatur normaliserer seg etter et par timer. HLA-immuniseringen derimot kan skape problemer ved senere transfusjonsbehov, spesielt transfusjon av trombocytt
Transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert syndrom (TA-GVHD)	Tilstedeværelse av leukocytt i blodproduktet som transfunderes. Giverens T-lymfocytter etablerer seg i mottakerens immunsystem (ved umodent immunforsvar eller immunosupprimert pasient), for så å angripe mottakerens organsystemer.	Svært sjelden komplikasjon med høy mortalitetsrate. 1 til 6 uker etter transfusjon oppstår leversvikt og pancytopeni (anemi, leukopeni og trombocytopeni samtidig). Hindres ved optimal leukocytfiltering og bestråling av blodproduktene før transfusjon.

Transfusjonsassosiert akutt lungeskade (TRALI)	1) Reaksjon mellom mottakerens vevstypeantigener og giverens leukocytantistoffer (granulocytter og/eller HLA) 2) Lagring av erytrocytt- og trombocyttkontrater frigjør cytokiner og betennelsesmediatorer i blodproduktene som transfunderes	TRALI debuterer vanligvis innen 6 timer etter transfusjon og fører til bilaterale lungeinfiltrater og hypoxemi. Feber og hemodynamisk ustabilitet. Kan være vanskelig å skille fra ARDS.
Allergiske reaksjoner og anafylaksi	Antistoffer hos mottaker reagerer mot plasmaproteiner hos giver. En reaksjon mellom antistoffer fra en allergisk giver og tilsvarende allergen hos mottaker vil også fremkalle allergisk reaksjon.	Reaksjon vil variere fra mild til uttalt. Utslett med kløe, elveblest, lokalisert angioødem med hovne lepper, tunge og drøvel, stridor og økende pustebesvær, bronkospasme og anafylaktisk sjokk kan forekomme.
Transfusjonsassosiert overbelastning av kretsløpet (TACO)	Transfusjonshastighet og/eller mengde blod transfundert overstiger kapasiteten til pasientens kretsløp	Stadig økende sentralt venetrykk resulterer i venstresidig hjertesvikt og lungeødem.
Overføring av virus, bakterier og parasitter	1) Svikt i donorutvalgelse, testing og/eller karantenebestemmelser 2) Kriterier er oppfylt, men donasjon skjer i et tidsvindu der giveren er smitteførende mens antistoff nivå for lavt til å kunne påvises ved testing	Blodgiverne testes for følgende sykdommer ved hver tapping: HIV, HepB og HepC. Ved registrering av ny blodgiver testes det i tillegg for <i>Treponema pallidum</i> (Syfilis). Utvidet testing gjøres dersom for eksempel langvarige reiser eller giverens opprinnelsesland tilsier det. En rekke sykdommer som overføres via blodtransfusjon (inkludert de det ikke finnes testregime for) vil ha alvorlige konsekvenser for pasienten. Slik situasjon skal i størst mulig grad hindres, men kan aldri utelukkes i sin helhet.

Tabellen er egenprodusert gjennom fordypning i relevante kilder (Helsedirektoratet, 2019a; Tor Hervig, Kronborg, & Espinosa, 2017; Solheim & Thorsby, 2007).

I tillegg til å oppfylle krav om infeksjonstesting, lagringsforhold og leukocytfiltrering, skal type-O fullblod kontrolleres for nivå av plasmaantistoffer anti-A og anti-B, også kalt titer (T. Hervig et al., 2020; Yazer, Cap, Spinella, Alarcon, & Triulzi, 2018). Kun blod fra givere med et forhåndsbestemt antistoffnivå i sitt plasma egner seg til fullblodtransfusjon. Høyt nivå av anti-A og anti-B som finnes i fullblod, kan utløse hemolytiske reaksjoner hos mottakeren på lik linje med ABO-uforlikelighet (Yazer, Cap, & Spinella, 2018; Yazer, Seheult, Kleinman, Sloan, & Spinella, 2018). Antistofftitrering er et felt under utvikling og antistoffnivået vil kunne avhenge av titreringsmetoden som benyttes. Det foreligger ingen internasjonal konsensus, verken om

titreringsmetode eller antistoffnivå (T. Hervig et al., 2020; M. H. Yazer, J. Seheult, et al., 2018). I Norge er antistoffnivå <256 både for IgM og IgG ansett som «lavt tittel» og praktiseres (Espinosa, Dybvik, Medby, & Vangberg, 2019; Kaada Helland et al., 2019).

Det finnes andre blodgiverfaktorer som potensielt kan føre til komplikasjoner hos mottakeren. Kvinnelig kjønn og dannelse av HLA-antistoffer under svangerskapet, som så transfunderes er en av flere kompliserende faktorer (Helsedirektoratet, 2017; T. Hervig et al., 2020). Grunnet oppgavens rammer og omfang utdypes ikke dette nærmere, men ved interesse oppfordres det til fordypning i referert litteratur.

2.8 Komplikasjoner relatert til massiv transfusjon

MT er assosiert med en rekke hemostatiske og metabolske komplikasjoner, deriblant uønskede effekter på syre-base status og elektrolyttforstyrrelser, slik som serum kalsium og kalium (Hess, 2021). Som beskrevet over, gis standard massiv transfusjon i form av MTP bestående av blodkomponenter. En pasient med ukontrollert blødning vil kunne ha behov for transfusjon av en eller flere MTP. Totalt kan dette kan utgjøre et betydelig antall blodkomponentenheter (Ingvaldsen, 2019; Lund, 2019). Transfusjonsrelatert overbelastning av kretsløpet (TACO) og hypotermiproblematikk er beskrevet tidligere. Dog er det viktig å poengtere at hypotermi i forbindelse med MT utgjør en alvorlig trussel for pasientens fysiologi og forverrer pasientutfallet betydelig. Seks enheter av temperert SAG til 4°C vil redusere kjernetemperatur hos en voksen pasient på 70 kg med 1°C (Hess, 2021). Fall i kjernetemperatur med 1 °C senker koagulasjonsfaktoraktivitet med ca. 10 % (Ingvaldsen, 2019).

Blodkomponenter som inngår i MTP er tilsatt citrat for antikoagulerende effekt via kalsiumbindende mekanismer. MT med citratholdige komponenter kan føre til citratintoksikasjon med metabolsk alkalose, hypokalemi og hypokalsemi, og føre til tetani og hjerterytmeforstyrrelse. Da kalsium inngår i koagulajonskaskaden vil hypokalsemi føre til økt blødningstendens. Syre-base og elektrolyttstatus, inkludert nivå av serum kalsium og kalium, skal monitoreres nøye ved MT (Hess, 2021; Ingvaldsen, 2019).

Flere uønskede effekter ved massiv transfusjon er direkte relatert til biokjemiske, metabolske og morfologiske endringer blodcellene gjennomgår under lagring, også kalt *storage lesion* (Jones & Frazier, 2017). Storage lesion forekommer både i blodkomponenter og fullblod. Kjennskap til og forståelse av disse mekanismene legges til grunn for forebygging og behandling av komplikasjoner i forbindelse med MT (Hess, 2021). Grunnet begrensninger i oppgavens rammer utdypes denne informasjonen ikke nærmere i tekst, men gjøres tilgjengelig i Vedlegg 6.

3 Metode

Kapittelet, som gir en detaljert beskrivelse av benyttet metodikk, åpner med kort beskrivelse av studiedesign, etterfulgt av redegjørelse for datainnsamling og analyseprosesser av innsamlede data. Avslutningsvis gjøres det rede for etiske prinsipper og normer som har vært viktige i arbeidet.

3.1 Design

Det finnes et stort spekter av studier som har benevnelse litteraturstudie eller litteraturoversikt, også kalt *litteratur review* (Grant & Booth, 2009). Litteraturstudier av god kvalitet utgår fra en forhåndsbestemt og tydelig formulert problemstilling og med tilhørende forskningsspørsmål, som i sin tur besvares ved hjelp av systematiske søk etter relevant forskningslitteratur (Forsberg & Wengström, 2017). Formålet med en slik studie er å gi en grundig og utfyllende oversikt over litteraturen som er relevant for et definert område. Slik dannes ny, oppsummert og kvalitetssikret kunnskap (Aveyard, 2019).

3.2 Datainnsamling

Datainnsamlingen foregikk i tidsrommet juni-oktober 2020. Med utgangspunkt i den originale og brede problemstillingen «*Transfusjonsbehandling med fullblod ved massiv blødning: klinisk effekt, sikkerhet og etiske aspekter*» ble det, i samarbeid med helseforetakets bibliotekar, utarbeidet en søkestrategi for systematiske databasesøk. Følgende søkeord ble definert: *hemorrhage, hemorrhagic shock, bleeding, blood loss, blood transfusion, whole blood*. Søkeordene ble systematisert i et PICO-skjema (vedlegg 1) - et arbeidsverktøy som er tiltenkt for oppdeling av forskningsspørsmålene på en måte som er hensiktsmessig ved utarbeidelse av søkestrategi (Nortvedt, Jamtvedt, Graverholt, Nordheim, & Reinart, 2012). Søkeordene med sine respektive synonymer ble formulert til emneord ved hjelp av Medical Subject Headings (MeSH) og Cinahl Headings i relevante databaser. Både MeSH og Cinahl Headings er et emneordsystem for bibliografisk indeksering og katalogisering av biomedisinske termer. Selv om emneordene er forhåndsdefinerte og spesifikke for de ulike databasene, letter disse søkearbeidet når brukt som tiltenkt (Aveyard, 2019). Søkeord og synonymer som manglet emnekode ble notert som tekstord (key words).

Et bredt litteratursøk ble utført i følgende databaser: UpToDate, BMJ Best Practice, Medline (vedlegg 3), Cochrane Library og Cinahl Complete. I følge Aveyard (2019), skal all tilgjengelig forskning på feltet gjennomgås dersom man tar sikte på å utarbeide en systematisk litteraturoversikt av høy kvalitet. På det aktuelle feltet omfatter dette data som går tilbake til 1. og 2. verdenskrig. Dette er arbeid som ikke lar seg gjennomføre i avsatt tidsramme. Etter at blodkomponentterapi tok over for fullblodtransfusjoner på 70-tallet, ble det heller ikke gjort nevneverdig forskning innen feltet på omtrent 30 år. Som nevnt tidligere, økte interessen for fullblodtransfusjoner i stor grad etter tusenårsskiftet. Valget faller derfor på å begrense søket til de siste 20 år. Referanselister til relevante artikler ble gjennomgått manuelt for å sikre et minimum av aktuell litteratur som forble uoppdaget.

Databasesøk førte til et rikelig utvalg av litteratur og ble etterfulgt av et omfattende manuelt arbeid med gjennomlesning av alle artikkeloverskrifter, samt abstrakter som var av interesse. Det som definerte abstrakter av interesse var artikler som omhandlet massiv blødning, hypovolemisk sjokk, resuscitering av hypovolemi ved hjelp av blodprodukter og bruk av fullblod. Til gjennomgang av artiklene ble det konkretisert flere inklusjons- og eksklusjonskriterier. På dette tidspunktet var kriteriene ikke ansett som endelig bestemt og muligheten for at disse ville kunne justeres, ettersom man ble kjent med datamaterialet, ble holdt åpen.

Inklusjonskriterier:

- militær og sivil befolkning
- prehospital og intrahospital kasuistikk
- større blodtap med behov for massiv transfusjon uansett årsak (traume, kirurgi, obstetriske komplikasjoner med flere)
- voksne pasienter
- kliniske studier (in vivo data)

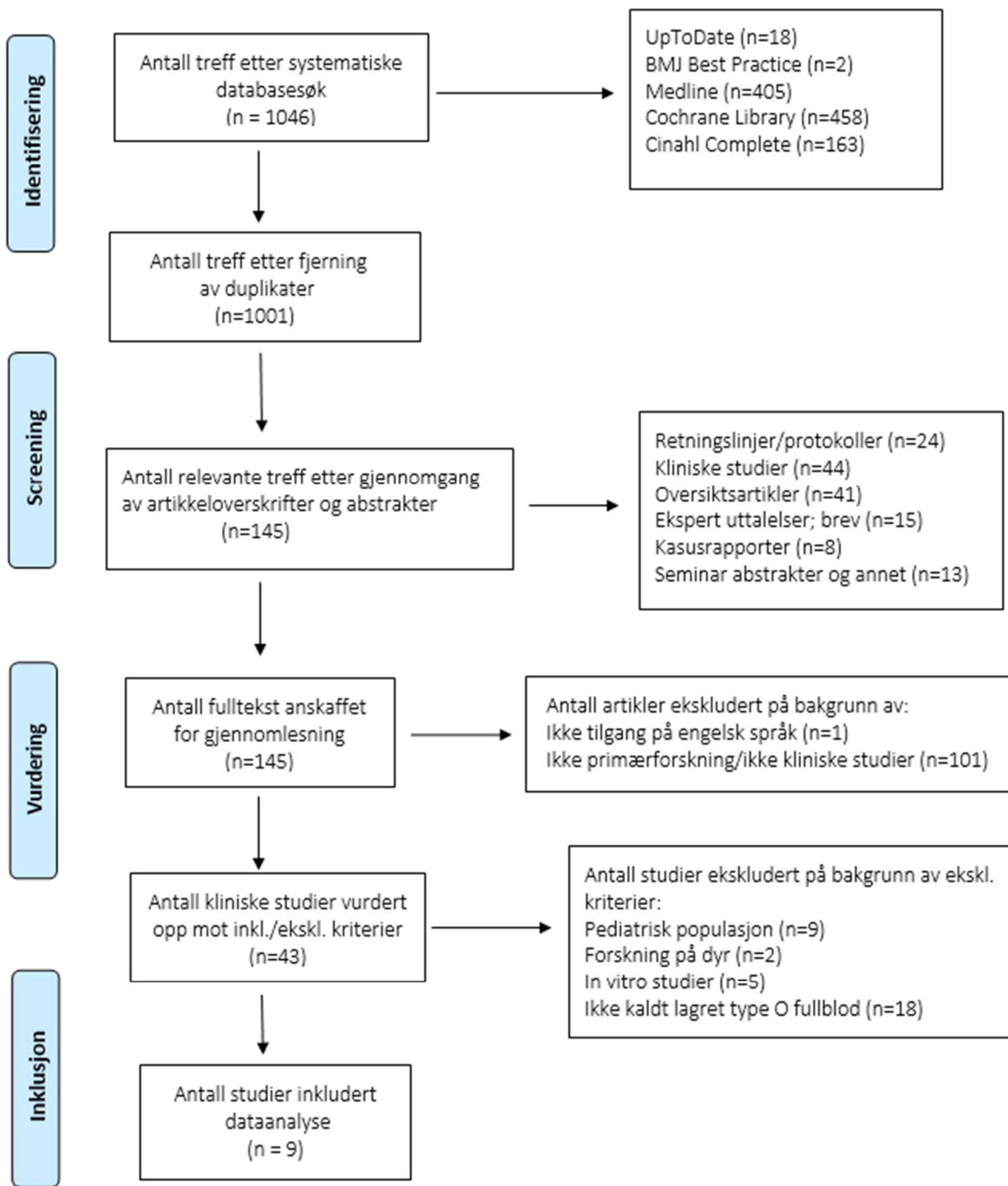
Eksklusjonskriterier:

- pediatrik populasjon
- laboratoriestudier (in vitro data)

Proessen med databasesøk og litteraturgjennomgang foregikk over et tidsrom på flere måneder. I løpet av denne tiden ble det publisert flere systematiske oversikter og metaanalyser angående klinisk effekt av fullblod sammenlignet med standard komponentterapi (Avery et al., 2020; Crowe et al., 2020; Cruciani et al., 2020; Jackson, Murphy, & Fontaine, 2020; Naumann et al., 2020). Ved gjennomgang av oversiktsartiklene ble det tydelig at masteroppgaven, med fokus på klinisk effekt, ikke vil bidra med ny kunnskap av vesentlig betydning. Derimot førte en grundigere gransking til ny innsikt - i samtlige oversiktsartikler manglet det systematisk kartlegging av pasientsikkerhet ved transfusjon av fullblod.

Nye forskningsspørsmål ble definert og problemstillingen innsnevret slik beskrevet i introduksjonen. Søkestrategien ble etterjustert og et nytt databasesøk gjennomført for å sikre at all tilgjengelig og relevant forskning ble gjennomgått. Det ble utarbeidet et nytt PICO skjema (Vedlegg 2) med «gamle» og nye søkeord: *whole blood, cold stored, blood transfusion, patient safety, transfusion reaction, complications*. Denne gangen ble systematiske søk gjort kun Medline (Vedlegg 4) og Cinahl. Valget ble gjort på bakgrunn av nylig erfaring med flest relevante treff i nettopp disse databasene. Det ble ikke oppdaget noen nye aktuelle artikler ved endret søkestrategi. Mangel på nye funn ble akseptert og sett i sammenheng med det omfattende arbeidet med databasesøk gjennomført tidligere. Til gjennomgang av artiklene ble tilleggskriterier for inklusjon definert; kun studier som omfattet *kaldt lagret, lavt tittret, type-O fullblod* ble ansett som relevant. Ved å følge grundige og systematiske prosesser ble ni kliniske studier valgt ut og inkludert i det videre arbeidet med systematisk litteraturstudie.

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) er en internasjonal ressurs som er anbefalt å benytte ved utarbeidelse av systematiske oversikter (Ottawa Hospital Research Institute & University of Oxford, 2015). PRISMA Flow Diagram strukturerer og dokumenterer databasetreff. Det ble utarbeidet et flytdiagram som viser hvordan utvalget av studier, inkludert i dataanalysen, foregikk (Figur 6). Et sammendrag av sentrale karakteristikk ved de inkluderte studiene ble utarbeidet i form av en litteraturmatrise (Tabell 4).



Figur 6 PRISMA flytdiagram: databasetreff og utvelgelse av studier

3.3 Dataanalyse

Det videre metodiske arbeidet besto i artikkelgjennomgang, kritisk vurdering av de inkluderte studiene med tanke på validitet og reliabilitet og tematisk analyse. Ved å gjøre validitetsvurdering måles dataenes gyldighet i forhold til det fenomenet som studeres. Validitet sier noe om i hvilken grad kan resultater fra en studie av begrenset omfang generaliseres til å kunne gjelde en større del av befolkningen. Også kartlegging av skjevheter i datasettet, kalt bias, hører med til validitetsvurdering (Forsberg & Wengström, 2017; Johannessen, Christoffersen, & Tufte, 2016). Reliabilitet er knyttet til studienes pålitelighet og viser til nøyaktigheten av forskningsdata. Studier med høy reliabilitet kan i prinsippet gjentas og oppnå samme resultat (Forsberg & Wengström, 2017; Johannessen et al., 2016)

3.3.1 Kritisk vurdering av metodisk kvalitet

Under kvalitetsvurdering av studiene ble det gjort en vurdering av måten dataene var samlet inn på, hvilke data som var benyttet og på hvilken måte disse var bearbeidet. Arbeidet ble gjennomført ved hjelp av sjekkelister fra Critical Appraisals Skills Programme (CASP), også kalt CASP Tools.

Sjekklistene, som er et internasjonalt anerkjent, pedagogisk og vel utprøvd verktøy, benyttes til vurderingen av systematiske oversikter, kasus kontroll og kohortstudier, samt randomiserte kontrollerte studier (Oxford Centre for Triple Value Healthcare, 1993). CASP vurdering ble gjennomført av to uavhengige personer: undertegnede og en person med høy faglig kompetanse i forskningsmetode. Vurderingene ble så sammenlagt, nyanser diskutert og en felles enighet utviklet i tråd med retningslinjer for arbeid med systematiske oversikter (Folkehelseinstituttet, 2018).

Sammendrag av kritisk vurdering vises i Tabell 2. Spørsmål nr. 7 (What are the results of this study?) og spørsmål nr.8 (How precise are the results?) er besvart med tekst i CASP sjekkelister; eksemplifisert i Vedlegg 5. Svar på spørsmål nr. 7 og nr. 8 er også tilgjengelig i litteratormatrisene (Tabell 2 og 4).

Tabell 2 Kritisk vurdering av utvalgte studier

Forfatter År	1. Did the study address a clearly focused issue?	2. Was the cohort recruited in an acceptable way?	3. Was the exposure accurately measured to minimise bias?	4. Was the outcome accurately measured to minimise bias?	5a. Have the authors identified all important confounding factors?	5b. Have they taken account of the confounding factors in the design and/or	6a. Was the follow up of subjects complete enough?	6b. Was the follow up of subjects long enough?	9. Do you believe the results?	10. Will the results help locally?	11. Can the results be applied to the local population?	12. What are the implications of this study for practice?
Gallaher et al. 2020	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	?	Y	N	Y
<p>Styrker: Alle massivt blødende traumepasienter over 15 år (både kvinner og menn) ble inkludert med unntak av innsatte i fengsel, gravide og pas. med >20 % kroppsforbrenning. Omfattende kliniske og biokjemiske undersøkelser og oppfølging av pasientene.</p> <p>Svakheter: Retrospektivt studiedesign, singelsenter studie. Bias i pasientutvalg kan ikke utelukkes grunnet retrospektivt design. En enhet fullblod likestilles med 1 erytrocyttkonsentrat, 1 plasma og 1/6 del trombocyt-konsentrat uten å oppgi eksplisitt beregning. Bakkeinnhold og tilgjengelighet for blodprodukter endret seg underveis i studieperioden. Ingen retningslinje for volumbegrensning av fullblod transfundert, annet enn antall enheter tilgjengelig i blodbanken. Inkonsekvent praksis. Studien har kartlagt sikkerhet uten å undersøke hemolyse forekomst (haptoglobin ble ikke målt). Ikke alle pasienter har alle blodprøver til alle tidspunkter. Kun 9 pasienter av 42 ble transfundert med fullblod alene.</p>												
Harrold et al. 2020	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	?	Y	Y
<p>Styrker: Multisenter (2) studie. Kvinner og menn inkludert. Nøyaktig beregning og anslag av volumet med uforlikelig plasma transfundert. Lik protokoll for kartlegging av transfusjonsrelatert hemolyse hos alle pasienter.</p> <p>Svakheter: Retrospektivt studiedesign, få pasienter. Manglende blodprøver hos noen pasienter. Pasienter som døde innen 24 timer ble ekskludert (akutt hemolytisk reaksjon med døden som følge kan ikke utelukkes). Blodprøvetaking stopper ved dag 3 (ingen fokus på forsinket hemolytisk reaksjon)</p>												

Hazelton et al., 2019	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
<p>Styrker: Multisenter (2) studie. Kvinner og menn inkludert. Gruppene er like med tanke på kliniske og biokjemiske innkost data. Antall pasienter som ble overflyttet til operasjon og radiologisk intervensjon var like mellom gruppene.</p> <p>Svakheter: Retrospektivt studiedesign. Propensity matching utført på bakgrunn av tre parametere (godt nok?). Det foreligger ingen data for demografiske forskjeller mellom gruppene (f.eks. alder, sykehistorie og medikamentforbruk vil kunne påvirke pasientutfall). Ingen data for oppholdslengde på traumestua (mulighet for at pasienter som ble overflyttet raskt, døde et annet sted enn på traumestua). Store forskjeller i antall blodproduktenheter transfundert både innad i og mellom gruppene (ikke statistisk signifikant, men skjevheter i resultater kan ikke utelukkes). Nøyaktig fremstilling av biokjemiske markører, frekvensen av blodprøvetaking og varigheten av oppfølgingen mangler.</p>												
Seheult et al. 2018 (a)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
<p>Styrker: Prospektivt studiedesign, multisenter (2) studie. Kvinner og menn inkludert. Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene med tanke på skadeomfang og demografiske data. Nøyaktig beregning og ingen signifikant forskjell i volumet med uforlikelig plasma transfundert mellom gruppene. Samtlige pasienter fikk gjennomført like biokjemiske analyser til like tidspunkt. Pasienter som manglet enkelte blodprøver, ble ekskludert fra studien.</p> <p>Svakheter: Pasienter som ikke overlevde i minst 24 timer ble ekskludert fra studien. Akutt hemolytisk reaksjon med døden som følge hos disse pasientene kan ikke utelukkes. Forsinket hemolytisk reaksjon vil ikke bli oppdaget da blodprøvetaking avsluttes ved dag 2</p>												
Seheult et al. 2018 (b)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
<p>Styrker: Kvinner og menn inkludert. Propensity score matching av omfattende størrelse (12 parametere). Selv om kliniske og biokjemiske undersøkelser ikke er 100 % komplette, er det generelle inntrykket at resultatene gir et helhetlig bilde over pasientutfall. Avansert beregning og nøyaktig fremstilling av mengde citrat- og næringsløsning samt plasmainnhold i blodproduktene. Utfyllende beskrivelse av metode og statistiske beregninger gjennomført i denne studien, uten at funn overdrives, vekker tillitt til resultatene.</p> <p>Svakheter: Retrospektivt studiedesign, singelsenter studie. Propensity score matching er en anerkjent dog ikke feilfri statistisk analyse metode, skjevheter i pasientutvalg kan ikke utelukkes. Biokjemiske analyser er ikke 100 % komplette hos alle pasienter, skjevheter i resultater kan forekomme. Det var ingen krav til minimumstid for overlevelse etter transfusjon. Pasienter som døde kort tid etter transfusjon av et spesifikt blodprodukt, kan danne et misvisende negativt inntrykk tilknyttet transfusjon av et spesifikt blodprodukt.</p>												
Seheult et al. 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	?	Y	Y
<p>Styrker: Prospektivt studiedesign. Hemolyse forekomst ble kartlagt ved å følge lik protokoll for biokjemiske analyser hos samtlige pasienter. Det er gjort gode beregninger på volum av uforlikelig plasma transfundert i form komponenter i tillegg til fullblod. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom gruppene.</p> <p>Svakheter: Singelsenter studie. Kun mannlige pasienter inkludert. Mangler nøyaktig fremstilling av hvordan pasientutvalget ble foretatt (annet enn hypotensive mannlige traumepasienter). Forsinket hemolytisk reaksjon vil ikke oppdages da blodprøvetaking stopper ved dag 2.</p>												

Shea et al. 2020	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
<p>Styrker: Prospektivt studiedesign. Alle massivt blødende traumepasienter (der MTP ble aktivert) over 18 år ble inkludert. Frekvensen og omfanget av biokjemiske analyser, samt dokumentasjon av det totale blodforbruket oppfattes som god. Det er gjort avanserte statistiske beregninger i kartleggingen av pasientutfall.</p> <p>Svakheter: Singelsenter studie. Et lite pasientutvalg. Data som angår skadetidspunkt, prehospital behandling og bruk av traneksamsyre er mangelfulle og blodprøvetaking noe inkonsekvent, noe som potensielt kan ha påvirket resultatene.</p>												
Yazer et al. 2016	Y	Y	Y	?	Y	Y	N	N	Y	?	Y	Y
<p>Styrker: Prospektivt studiedesign (pasienter som mottok fullblod). Ingen signifikante forskjeller i mengde uforlikelig plasma transfundert mellom gruppene.</p> <p>Svakheter: Retrospektiv statistisk analyse (pasienter som mottok komponenter). Redegjørelsen for demografiske pasientdata, skademekanisme, graden av hypovolemi og biokjemiske analyser er mangelfull. Det er ikke gjort rede for hvordan deltakere til komponentgruppen ble valgt ut annet enn at dette var retrospektive data fra pasientjournaler. Studien er den første på feltet som er gjennomført blant sivil befolkning. Pasientgrunnlaget er lite, tilnærming svært forsiktig (inntil 2 enheter fullblod transfundert) og den kliniske usikkerheten stor grunnet mangel på tidligere forskning. Det bærer både studiedesign, pasientutvalg og dataanalyse preg av. Større mangler ved studiens utforming og gjennomføring reduserer troverdigheten til resultatene isolert sett, dog er funnene verifisert i senere forskning.</p>												
Williams et al. 2019	Y	Y	N	Y	?	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
<p>Styrker: Prospektivt studiedesign. Både kvinner og menn inkludert. Stort pasientgrunnlag i sitt felt. Begge gruppene var like med tanke på demografiske data og traumemekanisme. Like kriterier for transfusjon av kriseblod til alle pasienter benyttet. Både fullblod og komponenter tilgjengelig prehospitalt og i akuttmottak. Alle pasienter gjennomgikk de samme biokjemiske og kliniske undersøkelsene og de samme parameterne ble kartlagt på en objektiv måte</p> <p>Svakheter: Avgjørelsen om å transfundere fullblod eller komponenter ble overlatt til behandleren i sin helhet. Dette kan ha ført til at de dårligste pasientene fikk fullblod fremfor komponenter (grunnet trombocyt innhold i fullblod). Pasienter med kjent blodtype annen enn O ble ekskludert fra å motta fullblod, på bakgrunn av helseforetakets retningslinjer for bruk av kriseblod. Dette kan ha ført til skjevheter i vurderingen av hemolyse forekomst. Det er nettopp pasienter med annen blodtype enn O som er utsatt for hemolyse ved transfusjon av fullblod type O. Forsinket hemolytisk reaksjon vil ikke bli fanget opp dersom blodprøvetaking med hemolyse panel stoppes etter 48 timer.</p>												

Y=yes, N=No, ?=Can't Tell

3.3.2 Tematisk analyse

Vitenskapelig analysearbeid innebærer å granske et fenomen ved å bryte det ned i mindre enheter, undersøke enhetene separat og lete etter mønstre i datasettet, for så sette dataene sammen igjen til ny, meningsbærende enhet, også kalt kategori eller tema (Forsberg & Wengström, 2017).

Prosessen skiller seg nevneverdig fra enkelt å skrive et sammendrag av resultatene presentert i enkeltstudiene (Braun & Clarke, 2006). Temaene arbeides fram ved å ta i betraktning den metodiske kvaliteten ved enkeltstudiene og ved å legge større vekt på studier som betegnes som «sterke». Temaene og subtemaene som arbeides fram gjennom analyse, anses som resultater i en litteraturstudie (Aveyard, 2019). Selv om det finnes ulike tilnærminger å gjøre tematisk analyse på, skal den gjennomføres på en systematisk måte. I masteroppgaven er hovedsakelig fremgangsmåten til Aveyard (2019) benyttet, mens økt forståelse for tematisk analyse og inspirasjon til utarbeidelse av flytskjemaer er hentet fra Braun & Clarke (2006).

Identifisering av resultater

Identifisering av resultater foregikk på en induktiv og visuell arbeidsmåte. Prosessen ble startet ved gjentatt gjennomlesning av resultater til de utvalgte studiene. Ettersom lesearbeidet foregikk ble resultatene uthevet ved bruk av fargekoder, ut ifra hva resultatene omhandlet. Resultater som fikk en egen fargekode var: demografiske pasientdata, blodprodukter transfundert, data for forekomst av transfusjonsreaksjoner og hemolyse, samt data for pasientutfall. I neste steg ble de fargelagte sitatene klippet ut og plassert på egne ark for hver artikkel. Arkene ble så kopiert, sitatene klippet ut igjen og referanse på baksiden av hvert utklipp notert. Videre ble utklippene gruppert og plassert ut etter farge. På denne måten ble det skapt en god oversikt for hvilket materiale man hadde å arbeide med. Utklippene ble gransket, nå med problemstillingen, og spesifikt pasientsikkerheten, i fokus. Resultater som ikke var direkte relatert til problemstillingen ble lagt til side. Dette gjaldt demografiske pasientdata og noen tallfestede data for transfunderte blodprodukter.

Utvikling av temaer

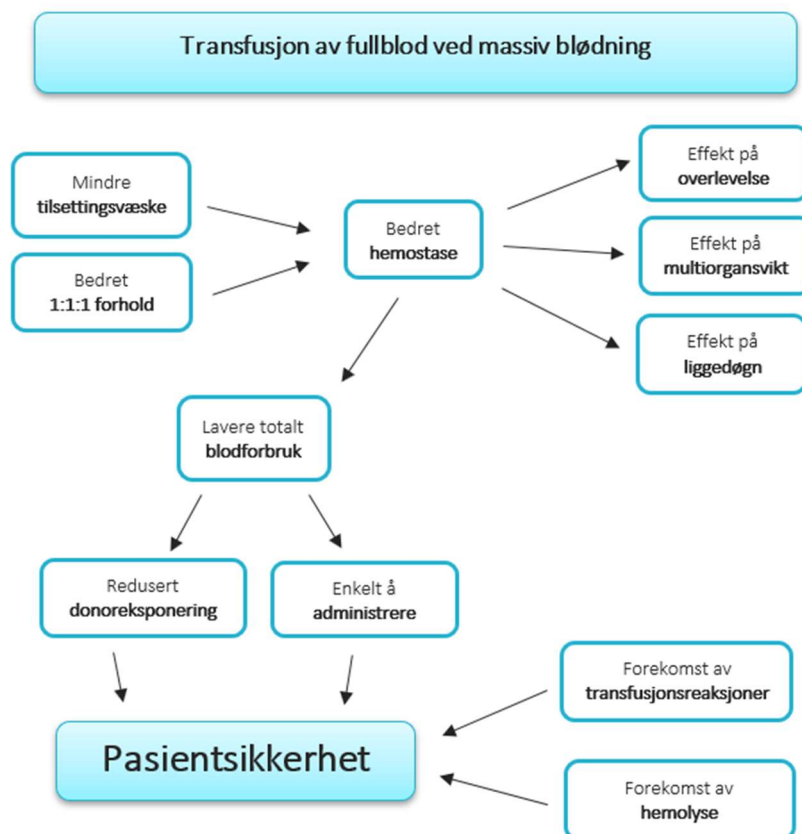
De resterende utklippene ble gruppert etter som hva de handlet om, og hva de hadde til felles. Gruppene ble navnet med følgende stikkord: *hemostase, overlevelse, organsvikt, liggedøgn, transfusjonsreaksjoner, hemolyse, totalt blodforbruk, 1:1:1 forhold og donoreksponering.*

Troverdig dataanalyse forutsetter at man til enhver tid kan vise til hvilke studier stikkordene og temaene er hentet fra (Aveyard, 2019). Det ble utarbeidet en oversiktstabell (Tabell 3) der dette er fremvist.

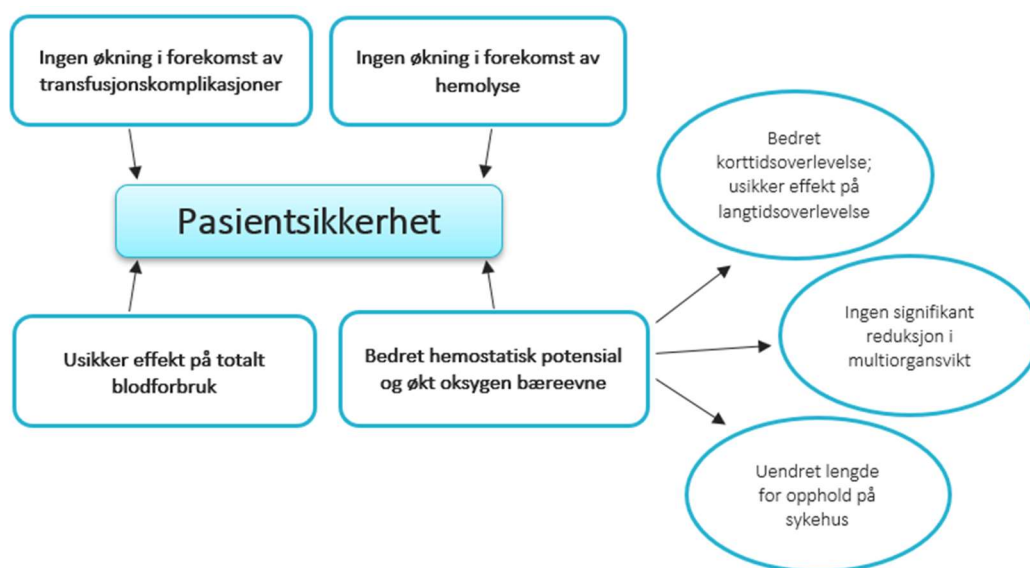
Tabell 3 Oversikt for stikkord og temaer som er felles for studiene

Artikkel ⇔ Tematikk ⇓	Gallaher 2020	Harrold 2020	Hazelton 2019	Seheult 2018 a	Seheult 2018 b	Seheult 2017	Shea 2020	Yazer 2016	Williams 2019
Antikoagulant, næringsløsning					X		X		
1:1:1 forhold	X				X		X	X	
Hemostase	X		X		X				
Overlevelse	X		X		X		X		X
Organsvikt						X	X		X
Liggedøgn	X							X	
Hemolyse		X	X	X		X			X
Transfusjons- reaksjoner	X	X	X	X	X	X		X	X
Totalt blodforbruk	X		X		X		X	X	X
Donor- eksponeringer					X		X		

Den visuelle arbeidsmåten med fargekoder og grupperinger gjorde det mulig å oppdage flere mønstre i datasettet, i forhold til hvordan resultatene var relatert til hverandre og til problemstillingen. Det ble utarbeidet et flytskjema der stikkordene ble plassert i relasjon til hverandre og i relasjon til pasientsikkerhet (Figur 7). Videre ble stikkordene med tilhørende grupper slått sammen til større grupper i et nytt flytskjema, og på denne måten utgjorde de et tema (Figur 8).



Figur 7 Flytskjema for temautvikling, steg 1



Figur 8 Flytskjema for temautvikling, steg 2

3.4 Forskningsetiske overveielser

Etiske standarder skal ligge til grunn for all virksomhet som får konsekvenser for andre mennesker og all forskning forutsetter at det gjøres kontinuerlige etiske avveininger. Dette er noe som forskeren står individuelt ansvarlig for (Johannessen et al., 2016). Under arbeid med studier skal det tas forskningsetiske hensyn i alle undersøkelsens ledd: under planleggingen, gjennomføringen og, ikke minst, formidlingen av resultater. Ved å følge normer for forskningsetikk sikres personvernet på en god måte og troverdigheten til forskningsresultater økes (Dalland, 2012).

Når det gjelder arbeid med systematisk litteraturoversikt stilles det ingen formelle krav om godkjenningen hos etiske komiteer (Aveyard, 2019). Her benyttes allerede publisert datamateriale og det foreligger ingen direkte kontakt med forskingsdeltakere. Aveyard presiserer samtidig at systematisk litteraturoversikt er arbeid som følger spesifisert metodikk og defineres derfor som selvstendig forskningsstudie.

Selv om masteroppgaven utarbeides i form av systematisk litteraturstudie, og ikke som systematisk oversikt, faller oppgaven innunder kategori av studier som skal følge generelle forskningsetiske retningslinjer (De nasjonale forskningsetiske komiteene, 2014; Forsberg & Wengström, 2017). Retningslinjene omhandler etiske prinsipper og hensyn ved gjennomføring av forskningsstudier. Som hovedprinsipp skal forskeren tilstrebe gode konsekvenser gjennom sin forskervirksomhet og vise høy grad av integritet gjennom å følge anerkjente forskningsetiske normer og opptre ansvarlig ovenfor kolleger og offentlighet. Også sannhetsbestrebelse er et sentralt fenomen i arbeid med systematisk litteraturstudie. Det vil si, i streben etter ny kunnskap skal ærlighet, åpenhet, dokumenterbarhet og systematikk legges til grunn for å nå målet (De nasjonale forskningsetiske komiteene, 2014). Krav til kvalitet og redelighet er to andre momenter som skal ivaretas. Det vil si at forskningen det refereres til skal ha høy faglig kvalitet. Samtidig skal metodevalg, utforming av relevante forskningsspørsmål, datainnhenting og databehandling være forsvarlig og hensiktsmessig gjennomført. Sist, men ikke minst, skal forskeren, gjennom å ta ansvar for egen forskningstroverdighet, vise redelighet. Fabrikking, forfalskning og plagiering er alvorlige brudd på god vitenskapelig praksis og skal unngås (De nasjonale forskningsetiske komiteene, 2014; Forsberg & Wengström, 2017).

Under arbeid med masteroppgaven har intensjonen vært å følge god forskningsetisk skikk og oppfylle krav til metodisk systematikk ved litteratursøk, troverdig dataanalyse og redelig formidling av resultater. Det har vært viktig å skille egne erfaringer, samt personlige overbevisninger fra det metodiske arbeidet, og tilstrebe at etiske, lovregulerte normer har blitt fulgt.

4 Resultater

Kapittelet fremstiller artikler som er inkludert i dataanalysen og resultater fra tematisk analyse av disse. Resultatene presenteres tema vis og stammer fra ni kliniske studier og inkluderer 850 fullblodtransfunderte pasienter; enten fullblod alene eller i kombinasjon med blodkomponenter.

Tabell 4 Litteratormatrise med sentrale karakteristika til utvalgte studier

Forfatter/År Studiedesign Ant. pasienter	Inklusjons- og eksklusjonskriterier	Outcomes	Resultater
<p>Gallaher et al. 2020 Portland, Oregon, USA</p> <p>Retrospektivt singelsenter kohortstudie</p> <p>CWB (n=42) vs. BCT (n= 83)</p>	<p>Inkludert: Traumepasienter Alle >15 år Massiv transfusjonsprotokoll aktivert Minimum 1 enhet av CWB eller RBC (red blood cells) gitt de første 24 timene</p> <p>Ekskludert: Gravide; innsatte i fengsel; >20 % brannskade</p>	<p>Sikkerhet og effektivitet ved massiv transfusjon CWB vs. BCT</p>	<p>Ingen transfusjonsreaksjoner i noen av gruppene registrert. Ingen signifikante forskjeller i antall liggedøgn på intensiv og/eller sykehus. Ingen forskjeller i 24 timers- og 30 dagers overlevelse. Resuscitering med CWB kommer nærmere 1:1:1 enn BCT.</p>
<p>Harrold et al. 2020 Pittsburgh, Pennsylvania, USA</p> <p>Retrospektivt multisenter (2) kohortstudie</p> <p>Pasienter med blodtype O (n=23) vs. pasienter med annen blodtype enn O (n=54)</p>	<p>Inkludert: Alle mannlige og kvinnelige (>50 år) traumepasienter med pågående blødning. Fått minst 4 enheter fullblod. Overlevd i minst 24 timer etter innleggelse. Tatt hemolysemarkører på dag 0, 1, 2 og 3</p> <p>Ekskludert: Død innen 24 timer etter ankomst. Mangel på blodprøver på dag 0, 1, 2 og/eller 3</p>	<p>Nivå av hemolysemarkører: haptoglobin, laktat dehydrogenase (LDH), bilirubin, kreatinin og kalium (K) målt på dag 0 (kort etter innleggelse, men etter oppstart av transfusjon), dag 1, 2 og 3</p>	<p>Ingen signifikant forskjell i forekomst av hemolyse mellom gruppene. Ingen rapporterte tilfeller av transfusjonsreaksjon i sikker relasjon til fullblod.</p>
<p>Hazelton et al. 2019 Hershey, Pennsylvania, USA</p>	<p>Inkludert: Menn >16 år Kvinner >50 år Syst.BT < 90 mm Hg Identifisert blødning</p> <p>Ekskludert:</p>	<p>Primær: Dødelighet på traumestua</p> <p>Sekundær: 24-timers og 30-dagers overlevelse;</p>	<p>Sign. lavere dødelighet på traumestua ved bruk av CWB (2.2 % CWB vs. 8,8 % BCT (p = 0.039). Ingen forskjell i 24-timers og 30-dagers overlevelse (p>0,05). Ingen hemolyse eller dødsfall relatert til</p>

Retrospektivt multisenter (2) kohortstudie-case match 1:2 CWB (n=91) vs. BCT (n=182)	HLR pre- eller inhospitalt TBI (traumatic brain injury) Kvinner < 50 år	Nivå av hemolysemarkører 4 timer og 24 timer etter transfusjon; totalt blodforbruk	transfusjon i noen av gruppene. Ett tilfelle av TACO (transfusjonsassosiert sirkulatorisk overload) med CWB. Ingen sign. forskjell i totalt blodforbruk i perioden på 4 timer og 24 timer.
Seheult et al. 2018 (a) Pittsburgh, Pennsylvania, USA Prospektivt multisenter (2) kohortstudie Type-O (n=70) vs. annen type enn O (n=102)	Inkludert: Alle mannlige og kvinnelige (<50 år) traumepasienter med pågående blødning. Fått minst 1 enhet fullblod. Overlevd i minst 24 timer etter ankomst. Tatt hemolysemarkører på dag 0, 1 og 2. Ekskludert: Død innen 24 timer etter ankomst. Manglende blodprøver på dag 0, 1 og/eller 2	Nivå av hemolysemarkører: haptoglobin, LDH, bilirubin, kreatinin og K målt på dag 0 (kort etter innleggelse, men etter oppstart av transfusjon), dag 1 og dag 2	Forhøyede nivåer av LDH og reduserte nivåer av haptoglobin i begge gruppene (kan forklares med vevstraume og storage lesion i blodproduktene). Ingen signifikante forskjeller i hemolysemarkører mellom gruppene.
Seheult et al. 2018 (b) Pittsburgh, Pennsylvania, USA Retrospektivt statistisk analyse, kohortstudie CWB (n=135) vs. BCT (n=135)	Inkludert: Hypotensive traumepasienter med massiv blødning. Kvinner >50 år Alle menn	Primær: Inhospital mortalitet 6-timers og 24-timers mortalitet 24-timers blodforbruk Sekundær: Liggedøgn på intensiv og sykehus Grad av nyresvikt målt ved hjelp av kreatinin nivå (de første 96 timene) Hastighet på normalisering av laktat (de første 96 timene)	Ingen sign. forskjell i 6-timers og 24-timers (inhospital) mortalitet. Ingen sign. forskjell i utviklingen av akutt nyresvikt de første 96 timene. Tendens til raskere normalisering av laktat nivå i CWB gruppen. Ingen registrerte tilfeller av TRALI (transfusjonsassosiert akutt lungeskade) i noen av gruppene. Signifikant bedret 1:1:1 forhold mellom RBC:plasma:trombocytter i CWB gruppen. Lavere mengde antikoagulant/næringsløsning i CWB gruppen administrert, dog ikke statistisk signifikant.
Seheult et al. 2017 Pittsburgh, Pennsylvania, USA Prospektivt singelsenter kohortstudie Type-O (n=17) vs. annen type enn O (n=27)	Inkludert: Hypotensive mannlige traumepasienter med massiv blødning Ekskludert: Kvinnelige pasienter	Nivå av hemolysemarkører: haptoglobin, LDH, bilirubin, kreatinin og K målt på dag 0 (kort etter ankomst, men etter oppstart av transfusjon), dag 1 og dag 2	Signifikant høyere bilirubin på dag 0 hos pasienter med annen blodtype enn O, dog fortsatt innen normal referanseverdi. Ingen signifikante forskjeller i andre hemolysemarkører mellom gruppene. Ingen registrerte tilfeller med mistenkt transfusjonsreaksjon.

<p>Shea et al. 2020 Houston, Texas, USA</p> <p>Prospektiv singelsenter kohort studie</p> <p>CWB (n=44) vs. BCT (n=42)</p>	<p>Inkludert: Alle traumepasienter, eldre enn 18 år med aktivert massiv transfusjonsprotokoll</p>	<p>Primær: 24-timers overlevelse</p> <p>Sekundær: 28-dagers overlevelse 72-timers totalt blodforbruk 72-timers MODS (multipelt organ dysfunksjon skår)</p>	<p>Transfusjon av CWB er assosiert med signifikant økt 24-timers og 28-dagers overlevelse, særlig hos pasienter med MCF (maximum clot formation) < 60 mm (svak koagel) både ved 24 timer og 28 dager. Signifikant lavere 72-timers blodforbruk ved bruk av CWB kontra BCT. Totalt høyere mengde blodprodukter transfundert ved bruk av BCT, dermed økt donoreksponering. Ingen forskjeller i MODS ved 72 timer mellom gruppene.</p>
<p>Yazer et al. 2016 Pittsburgh, Pennsylvania, USA</p> <p>Prospektiv singelsenter kohortstudie med retrospektiv statistisk analyse</p> <p>CWB (n=47) vs. BCT (n=145)</p>	<p>Inkludert: Mannlige traumepasienter med syst. Bt <90 mm Hg grunnet blødning</p> <p>Ekskludert: Kvinnelige pasienter</p>	<p>Nivå av haptoglobin 24 timer etter transfusjon. Respiratordøgn/liggedøgn på intensiv/sykehus. Mortalitet.</p>	<p>Redusert nivå av haptoglobin hos 7 av 30 pasienter med annen blodtype enn O. Ingen registrerte tilfeller med mistenkt transfusjonsreaksjon. Ingen signifikante forskjeller mellom CWB og BCT kohortene med hensyn til antall liggedøgn på intensiv avd. eller sykehus, respiratordøgn eller mortalitet.</p>
<p>Williams et al. 2019 Houston, Texas, USA</p> <p>Prospektiv singelsenter kohortstudie</p> <p>CWB (n=198) vs. BCT (n=152)</p>	<p>Inkludert: Alle traumepasienter >16 år i hemoragisk sjokk</p> <p>Ekskludert: Pasienter med kjent ABO type annen enn O Kjente alloantistoffer mot RBC Pasienter med behov for bestrålte blodprodukter</p>	<p>Biokjemiske og kliniske tegn på hemolytiske reaksjoner registrert ved 3, 24 og 48 timer Blodprøver (K, kreatinin, bilirubin, LDH, haptoglobin) Ventilasjon (PaO₂/Fi O₂ ratio P/F) Kliniske tegn på TACO, TRALI og andre reaksjoner; DAT (direkte antiglobulin test) på alle suspekter tilfeller</p>	<p>Ingen signifikant forskjell i hemolyse markører mellom gruppene. Lik P/F ratio bortsett fra høyere P/F ved 24 timer i CWB gruppen (mindre akutt lungeskade). To TRALI registrert (begge i BCT), ingen transfusjonsreaksjoner i CWB gruppen. Ingen forskjell i 30-dagers overlevelse mellom gruppene i univariat analyse. To ganger høyere 30-dagers overlevelse i CWB gruppa ved multivariat logistisk regresjon. Etter overflyttingen fra traumestua ble blodforbruket redusert med over 50 % hos pasienter som fikk CWB sammenlignet med BCT.</p>

CWB=Cold Stored Whole Blood; BCT=Blood Components

4.1 Ingen økning i forekomst av hemolyse

Seks av ni studier har hatt hemolyseforekomst som primær outcome. I tre av ni studier ble hemolyse kartlagt ved å måle biokjemiske markører i blodet og sammenligne funn mellom to kohorter: pasienter med blodtype O og pasienter med annen blodtype enn O (Harrold et al., 2020; Seheult, Bahr, et al., 2018; Seheult et al., 2017). Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller i hemolysepanelet mellom gruppene. Endringer i serum haptoglobin, laktat dehydrogenase (LDH), totalt bilirubin, kreatinin og kaliumverdier var lik mellom gruppene. To andre studier har sett etter evidens for hemolyse blant pasienter som har blitt transfundert med fullblod, uavhengig av blodtype (Hazelton et al., 2019; Williams et al., 2019). Det ble ikke registrert noen funn i biokjemiske markører som tyder på hemolyse hos pasienter transfundert med fullblod.

I tre studier ble det funnet forhøyede verdier av LDH og lett redusert nivå av haptoglobin (Harrold et al., 2020; Seheult, Bahr, et al., 2018; Seheult et al., 2017). Funnet ble verifisert i begge gruppene (pasienter med blodtype O og pasienter med annen blodtype enn O). De økte verdiene hadde ingen signifikant klinisk betydning og ble knyttet til generell organskade og faktorer som skyldes lagring av blodproduktene (storage lesion).

4.2 Ingen økning i forekomst av transfusjonsrelaterte komplikasjoner

Fullblodtransfunderte pasienter ble fulgt opp med tanke på transfusjonsrelaterte komplikasjoner; fra transfusjonsøyeblikket til og med to til tre påfølgende døgn. I samtlige studier, med unntak av en (Hazelton et al., 2019), ble det ikke rapportert om noen tilfeller med transfusjonsrelaterte komplikasjoner blant pasienter som mottok fullblod (Gallaher et al., 2020; Harrold et al., 2020; Seheult, Anto, et al., 2018; Seheult, Bahr, et al., 2018; Seheult et al., 2017; Williams et al., 2019; Yazer et al., 2016). Hazelton og kolleger registrerte ett tilfelle med TACO hos pasient som ble transfundert med fullblod. Ingen dødsfall i denne studien ble knyttet opp mot fullblodtransfusjon (Hazelton et al., 2019). Det ble utført direkte antiglobulintest (DAT) hos ti fullblodtransfunderte pasienter grunnet funn av antistoffer. Ingen av funnene ble direkte knyttet til fullblodtransfusjon (Harrold et al., 2020; Seheult, Bahr, et al., 2018; Seheult et al., 2017; Yazer et al., 2016). Blant pasienter som mottok blodkomponenter eksklusivt ble det registrert to tilfeller av TRALI (Williams et al., 2019).

4.3 Usikker effekt på totalt blodforbruk

Totalt blodforbruk ble kartlagt i fire av ni studier inkludert i litteraturstudien. Blodforbruket ble sammenlignet mellom to kohorter av pasienter: fullblodgruppen og komponentgruppen.

Resultatene spriket betydelig. Multivariat logistisk regresjon gjennomført i en av studiene viste at hos pasienter som ble transfundert med fullblod på traumestua ble det totale blodforbruket etter overflytting redusert med 50 % til sammenligning med pasienter som fikk komponenter initialt.

Transfusjon av fullblod initialt ble assosiert med redusert forbruk av blodprodukter senere (Williams et al., 2019).

I statistiske beregninger, gjort av Gallaher og kolleger, ble en enhet fullblod likestilt med 1 erytrocyttkonsentrat, 1 plasma og 1/6 trombocyttkonsentrat. Studien viste at i løpet av det første døgnet fikk fullblodtransfunderte pasienter signifikant færre enheter med erytrocytter (4 vs.6; $p=0,03$) og signifikant færre plasmaenheter (4 vs. 5; $p=0,01$). Estimat for transfunderte trombocytter var like mellom gruppene. Det totale blodforbruket det første døgnet hos pasienter som fikk blodkomponenter i tillegg til fullblod, viste til å bli høyere i fullblodgruppen sammenlignet med komponentgruppen (28,2 blodproduktenheter vs. 12,0 blodproduktenheter; $p<0,005$) (Gallaher et al., 2020).

Liknende funn har Yazer og kolleger gjort i sin studie. En fullblodenhet ble likestilt med 1 erytrocyttkonsentrat, 1 trombocyttkonsentrat, 1 plasma og 1 kryopresipitat (blandede koagulasjonsfaktorer). Pasienter som ble transfundert med fullblod fikk det første døgnet signifikant høyere kvantitet av blodprodukter, når omregnet til komponenter (Yazer et al., 2016).

En studie kartla totalt blodforbruk de første 4 og 24 timene mellom pasienter som mottok komponenter og fullblod uten å finne signifikante forskjeller i volumet transfundert (Hazelton et al., 2019). En annen studie som kartla blodforbruk de første 24 timene dokumenterte at 40,7 % av fullblodmottakere ikke hadde behov for tilleggstransfusjon av andre blodprodukter senere (Seheult, Anto, et al., 2018). Shea og kolleger kunne påvise at det totale blodforbruket de første 72 timene og dermed donoreksponeringer var økt i komponentgruppen sammenlignet med fullblodgruppen. Forskergruppen analyserte volumet av transfunderte blodprodukter, regulert etter pasientvekt, og registrerte at fullblodgruppen fikk totalt 44,1 mL/kg (25,8-107) mens komponentgruppen fikk 74,9 mL/kg (40,2-116,1). Statistisk signifikans ble målt til $p=0,093$ (Shea et al., 2020).

4.4 Bedret hemostatisk potensial og økt oksygenbæreevne

To studier dokumenterte lavere mengde næringsløsning og antikoagulant transfundert i fullblodgruppen sammenlignet med komponentgruppen (Seheult, Anto, et al., 2018; Shea et al., 2020). Seheult og kolleger kunne ikke dokumentere statistisk signifikans i mengden tilsetningsvæske, mens det gjorde Shea og kolleger. Hos sistnevnte fikk pasientene i komponentgruppen median 3385 ml blod og 1232 ml tilsetningsvæske, mens fullblodgruppen fikk median 3149 ml blod og 730 ml tilsetningsvæske. Dette utgjør 40 % reduksjon av tilsatt væske ved bruk av fullblod (Shea et al., 2020).

Utregninger gjort av Gallaher og kolleger viste at forholdet mellom plasma og erytrocytter i fullblodgruppen lå på et ratio 0,94:1, mens i komponentgruppen lå den på 0,8:1 med statistisk signifikans på $p < 0.001$ (Gallaher et al., 2020). Lignende funn ble gjort av Seheult og kolleger; ratio for plasma: erytrocytter og ratio for trombocytter: erytrocytter var signifikant høyere ($p < 0,01$) i fullblodgruppen sammenlignet med komponentgruppen (Seheult, Anto, et al., 2018). Også Yazer og kolleger registrerte ratio for plasma: erytrocytter signifikant nærmere 1 i fullblodgruppen sammenlignet med komponentgruppen (Yazer et al., 2016).

Blodets hemostatiske potensial bestemmes av flere faktorer. Blant disse er nivå av koagulasjonsfaktorer og antall trombocytter viktig som også ble undersøkt. Gallaher og kolleger fant ingen signifikante forskjeller i biokjemiske hemostatiske parametere mellom fullblodgruppen og komponentgruppen, målt ved ankomst, etter 1, 12, 24 og 48 timer. Uten å nå statistisk signifikans var fullblodtransfunderte pasienter mer trombocytopeniske enn motparten (Gallaher et al., 2020). Hazelton og kollegaer derimot fant ingen forskjeller i trombocyttnivå mellom gruppene de første 24 timene etter transfusjon (Hazelton et al., 2019).

Blodets evne til å bære oksygen bestemmes blant annet av hemoglobin- og hematokrittverdier. En studie har undersøkt dette og sammenlignet resultater mellom fullblodgruppen og komponentgruppen (Hazelton et al., 2019). Forskergruppen registrerte signifikant høyere gjennomsnittlig nivå av hemoglobin (11 ± 2 g/dL vs. 10 ± 2 g/dL; $p = 0,004$) og hematokritt ($32,1 \pm 5,9\%$ vs. $29,2 \pm 6,1\%$; $p = 0,006$) i fullblodgruppen.

Status for sirkulasjon og hemostase vises blant annet ved måling av laktatnivå i blodet. Seheult og kolleger observerte laktatverdier de første 96 timene etter transfusjon av fullblod versus komponenter. Forskergruppen dokumenterte en tendens til raskere normalisering av laktatnivå hos pasienter som ble transfundert med fullblod (Seheult, Anto, et al., 2018). Funnet ble satt i sammenheng med bedret sirkulasjon og raskere hemostase.

4.4.1 Bedret korttidsoverlevelse; usikker effekt på langtidsoverlevelse.

Fem av ni studier har kartlagt overlevelse ved bruk av fullblod. Både korttidsoverlevelse (4, 6 eller 24 timer) og langtidsoverlevelse (28-30 dager) har blitt undersøkt. Hazelton og kolleger kunne vise til at pasienter som ble transfundert med fullblod initialt med større sannsynlighet ville overleve behandling på akuttmottak. Mortaliteten på traumestua ble registrert til 2,2 % i fullblodgruppen, sammenlignet med 8,8 % i komponentgruppen ($p=0,039$). Studien fant ingen forskjeller i 24-timers og 30-dagers overlevelse mellom gruppene (Hazelton et al., 2019).

Williams og kolleger utførte en multivariat logistisk regresjon, der det ble regulert for faktorer som alder, AIS (Abbreviated Injury Scale), prehospital blodtrykk, ankomst pH og traumemekanisme. Der univariat statistisk analyse fant ingen signifikante forskjeller i prosentandel overlevende ved 30 dager (73% i fullblodgruppen vs. 74 % i komponentgruppen; $p=0,805$), viste en multivariat logistisk regresjon at bruk av fullblod var en uavhengig indikator for minsket mortalitet og var assosiert med to ganger økt overlevelse ved 30-dager (Williams et al., 2019).

Univariat statistisk analyse gjort av Shea og kolleger viste heller ingen statistisk signifikant forskjell i 24-timers eller 30-dagers overlevelse. Multivariat logistisk regresjon ble så gjennomført, der det ble kontrollert for faktorer som ISS (Injury Severity Score), GCS (Glasgow Coma Scale), PT (Protrombin Tid) og MCF (Maximum Clot Firmness). Det ble dokumentert en 23 % økt odds for å overleve de første 24 timene. Studien viste at størst nytte av fullblodtransfusjon lå hos pasienter med MCF på 60 mm og lavere (verdien indikerer en svak koagel). Hos disse pasientene viste man økt overlevelse både ved 24 timer og 28 dager (Shea et al., 2020).

Seheult og kolleger fant ingen statistisk signifikant forskjell i 6-timers og 24-timers mortalitet mellom fullblodgruppen og komponentgruppen. Selv om inhospital mortalitet lå noe høyere i komponentgruppen (24,4 %) sammenlignet med fullblodgruppen (18,5%) nådde ikke funnet statistisk signifikans ($p=0,24$). Gallaher og kolleger målte overlevelsen ved 24 timer og ved 30 dager uten å finne statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene (Gallaher et al., 2020).

4.4.2 Ingen signifikant reduksjon i multiorgansvikt

Shea og kolleger kartla organfunksjon på en systematisk måte i sin studie. De benyttet MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) skåringssystem som kartlegger respiratorisk, renal, hepatisk, kardiologisk, hematologisk og neurologisk organfunksjon. MODS ble registrert og sammenlignet ved 24 timer, 48 timer og 72 timer. Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller i MODS mellom gruppene, hverken for hver enkel kategori eller totalskår (Shea et al., 2020).

I studien til Williams og kolleger hadde pasienter i fullblodgruppen høyere AIS og viste tegn på alvorligere grad av hypovolemi ved ankomst til sykehus: mer uttalt hypotensjon, høyere hjertefrekvens, lavere pH, større base deficit og høyere laktat (funn nådde ikke statistisk signifikans). Allikevel hadde fullblodgruppen høyere P/F ratio ved 24 timer sammenlignet med komponentgruppen, noe som indikerer lavere grad av akutt lungeskade fullblodgruppen (Williams et al., 2019). Seheult og kolleger kartla nyrefunksjon ved å følge kreatinverdier i serum de første 96 timene. Det ble ikke dokumentert signifikante forskjeller i kreatininnivå mellom gruppene. (Seheult, Anto, et al., 2018).

4.4.3 Uendret lengde for opphold på sykehus

Når det gjelder antall ventilatordøgn, liggedøgn på intensiv og lengde på sykehusopphold generelt, ble det ikke funnet signifikante forskjeller mellom fullblodgruppen og komponentgruppen i to av studiene som har undersøkt dette (Gallaher et al., 2020; Yazer et al., 2016).

5 Diskusjon

Ved å drøfte egne resultater i lys av relevant forskning og annen faglitteratur vil ulike aspekter, knyttet til klinisk bruk av fullblod, belyses. Anestesisykepleierens kliniske kompetanse, bestående av ulike fag- og funksjonsområder, danner grunnlaget for diskusjon av pasientsikkerhet i relasjon til helsepolitikk og innovasjon. Kapittelet avslutter med å fremvise styrker og svakheter ved eget arbeid.

5.1 Hemolyse

Ingen av de inkluderte studiene som undersøkte hemolyse ved transfusjon av kaldt lagret, lavt titret, type-O fullblod kunne påvise økt forekomst hos transfunderte pasienter (Harrold et al., 2020; Hazelton et al., 2019; Seheult, Anto, et al., 2018; Seheult, Bahr, et al., 2018; Williams et al., 2019; Yazer et al., 2016). Ut i fra data som foreligger finnes det ingen holdepunkter for at transfusjon av opptil åtte (Harrold et al., 2020), ti (Shea et al., 2020) og elleve (Gallaher et al., 2020) fullblodenheter forårsaker hemolyse og fører til negative implikasjoner for pasientsikkerheten. En kasusrapport fra USA, som i gjentatte sammenhenger trekkes fram i litteraturen (Condrón, Scanlan, & Schreiber, 2019) beskriver resusciteringen av en trafikkskadd, 69 år gammel mannlig pasient. Pasienten ble, i tillegg til transfusjon med blodkomponenter, resuscitert med 38 kaldtlagrede fullblodenheter av type O RhD+ uten å vise tegn til hemolyse (Condrón et al., 2019). Selv om rapporten dokumenterer en suksessfull behandling, er den noe uklar når det gjelder hemolyseutvikling. Da pasienten det henvises til har blodtype O Rh+ er det minimal sannsynlighet for at transfusjon av O Rh+ fullblod fører til hemolyse grunnet plasmauforlikelighet.

Forfattere bak kliniske studier som er inkludert erkjenner flere svakheter i måten hemolyse har blitt kartlagt på. Hemolyse diagnostiseres ved hjelp av biokjemiske markører i serum, slik som LDH, bilirubin, kalium, haptoglobin, kreatinin og dersom hensiktsmessig, direkte antiglobulintest (DAT) eller Coombs test (Helsedirektoratet, 2017). Selv om enkelte markører er sensitive for hemolyse, er disse ikke spesifikke for hemolyse. Nivået av LDH øker også ved generelt vevstraume og skader i muskulatur, samt mekanisk traumatiserte erythrocytter. Fritt hemoglobin frigjøres både ved intravaskulær hemolytisk reaksjon og ved *storage lesion* i eldre erythrocytt- og fullblodenheter. Haptoglobin, som binder til seg fritt hemoglobin, vil kunne være redusert i begge situasjoner; dog fører intravaskulær hemolyse til markant fall i haptoglobinverdi (ned mot null), i motsetning til lett

reduksjon som følge av storage lesion (Harrold et al., 2020; Seheult, Bahr, et al., 2018; Yazer et al., 2016).

I samtlige studier, både prospektive og retrospektive, var blodprøvetakingen noe mangelfull. Ingen av studiene kunne dokumentere alle blodprøveverdier hos alle pasienter til alle oppsatte tidspunkter. Frafall og mangelfull blodprøvetaking kan ha ført til skjevheter i analysene. En annen svakhet er mangelen på forsøk med å avdekke forsinket hemolytisk reaksjon. I samtlige studier ble systematiserte biokjemiske analyser avsluttet på 2. eller 3. posttransfusjonsdag, mens forsinket hemolytisk reaksjon vil kunne oppstå fra 24 timer til 28 dager etter transfusjon (Helsedirektoratet, 2020). Disse forhold gjør at fravær av hemolyse i resultater må tolkes med forsiktighet.

Oppsummert vil forekomst av hemolyse avgjøres av multiple faktorer, relatert til pasient (vekt og sirkulerende blodvolum), blodgiver (isotype og titer av antistoffer i plasma) og transfundert volum av uforlikelig plasma (Harm & Dunbar, 2019; M. H. Yazer, J. Seheult, et al., 2018). I en internasjonal spørreundersøkelse, gjennomført ved 27 traumesentre som praktiserer fullblodtransfusjon ved massiv blødning, ble både titer og maksimum tillatt transfusjonsvolum kartlagt (Yazer & Spinella, 2019). Verdier som ble ansett som *lavt tittret* varierte fra <50 til <256; verdier på <200 ble praktisert oftest. Lavest antistofftiter reduserer sannsynligheten for akutt hemolytisk reaksjon mest, samtidig som tilgangen på egnede blodgivere reduseres i takt med synkende titer (M. H. Yazer, J. Seheult, et al., 2018). Frafall på 20 % av blodgivere til type-O fullblod, ved maksimum tillatt titer nivå på 50, er dokumentert (Seheult, Bahr, et al., 2018). Tilgjengeligheten på egnede blodgivere og god pasientsikkerhet er en balansekunst. Pasientsikkerhet er en selvsagt prioritert, noe som innebærer begrenset tilgang på egnede blodgivere og betydelige logistiske utfordringer for blodbankene som yter denne tjenesten (M. H. Yazer, J. Seheult, et al., 2018).

Hva angår maksimum tillatt transfusjonsvolum foreligger det store ulikheter mellom traumesentrene som deltok i undersøkelsen. Alt fra maksimalt fire fullblodenheter til ubegrenset transfusjonsvolum praktiseres (Yazer & Spinella, 2019). Før 2015 var det ingen sivile traumesentre i industriland som transfunderte massivt blødende pasienter med fullblod rutinemessig. I den første studien, som undersøkte hemolyseforekomst ved fullblodtransfusjon til sivilbefolkningen, forelå en volumbegrensning på maksimalt to enheter (Yazer et al., 2016). I takt med økende bruk av fullblod uten funn av hemolyse, øker også tillatt transfusjonsvolum (Yazer & Spinella, 2019). Enn så lenge er

antallet av undersøkte pasienter for lite til å kunne slå fast at, transfusjon av uforlikelig plasma i form av lavt titret fullblod utgjør ingen fare for pasienten. Det foreligger derimot god dokumentasjon på hemolyseforekomst ved transfusjon av uforlikelig plasma i form av type-O trombocyttkonsentrat og type-A plasma til mottakere med ukjent blodtype (Harm & Dunbar, 2019; M. H. Yazer, J. Seheult, et al., 2018). Trombocyttkonsentrat og plasma som inngår i standard MTP blir ikke rutinemessig titret for nivå av anti-A og anti-B. En sjelden gang forekommer det svært høyt titer av antistoffnivå i disse produktene, men forblir uoppdaget før transfusjon. Risiko for akutt hemolytisk reaksjon aksepteres som en del av behandlingen (M. H. Yazer, J. Seheult, et al., 2018). Ut fra en slik synsvinkel anses lavt titret, type-O fullblod som et sikrere blodprodukt, sammenlignet med blodkomponenter som ikke titreres rutinemessig (Remy et al., 2018).

5.2 Transfusjonsrelaterte komplikasjoner

Som beskrevet i resultater ble det ikke registrert noen transfusjonsreaksjoner blant pasienter som mottok fullblod, bortsett fra et tilfelle med TACO (Hazelton et al., 2019). Hazelton og kolleger setter fenomenet i sammenheng med den forenklete logistikken ved transfusjon av fullblod - dersom en ikke er oppmerksom på det transfunderte volumet i forhold til blodtapet, gjør den enkle og raske administrasjonsmåten det lett å overtransfundere pasienten (Hazelton et al., 2019).

Fravær av transfusjonsrelaterte komplikasjoner må sees i lys av måten reaksjonene ble registrert på. I samtlige studier som inngår i resultater, var registrering av transfusjonsrelaterte komplikasjoner passiv og lagt opp til at klinikerne meldte ifra om suspekke tilfeller. Uten mistanke om og varsling av reaksjonene, ville ikke disse blitt fanget opp og dokumentert. Denne problemstillingen løftes og diskuteres av flere (Harrold et al., 2020; Seheult, Bahr, et al., 2018; Seheult et al., 2017). Forskergruppene er åpne for at mangelfull rapportering av transfusjonsreaksjoner kan forekomme. Det foreligger ingen mistanke om at klinikerne bevisst lar være å rapportere om suspekke tilfeller, men forfatterne er oppmerksomme på at pasientens kliniske tilstand kan gjøre diagnostiseringen av transfusjonsreaksjoner vanskelig. Dette gjelder både ved transfusjon av fullblod og blodkomponenter. En pasient i hypovolemisk sjokk, resuscitert med massiv transfusjon og kirurgisk intervensjon, etterfulgt av reperfusjonsskade og multiorgansvikt, vil kunne vise lignende kliniske og biokjemiske avvik som pasienter med transfusjonsrelaterte komplikasjoner (P. A. Cap et al., 2020; Tor Hervig et al., 2017, s. 26-27; Seheult, Bahr, et al., 2018).

Dermed foreligger det en viss fare for at reaksjonene ved transfusjon både fullblod og komponenter overses og underrapporteres. Resultatene bør derfor tolkes med forsiktighet.

En faktor med klare implikasjoner for pasientsikkerheten og transfusjonsrelaterte komplikasjoner, er såkalt *donoreksponering*. MTP bestående av multiple blodkomponent-enheter eksponerer pasienten for et betydelig antall blodgivere, litt avhengig av metodene for tapping og komponentfremstilling (EDQM, 2020). Ved eget sykehus vil pasienten som mottar en MTP med 4:4:1 (Lund, 2019) eksponeres for fire givere med SAG, fire givere med trombocyttkonsentrat og et ukjent antall vanskelig sporbare givere med fire Octaplas. Octaplas fremstilles fra plasma-pools på 280 liter fra omtrent 1500 blodgivere (Tanaka & Bolliger, 2019). En MTP av tilsvarende størrelse bestående av fire enheter fullblod vil eksponere pasienten for fire blodgivere. Som følge av at en fullblodenhet inneholder alle de nødvendige komponentene, reduseres antall donoreksponeringer ved massiv transfusjon betraktelig (Holcomb & Jenkins, 2018; M. H. Yazer, A. P. Cap, et al., 2018). Selv om blodprodukter som transfunderes i industriland gjennomgår infeksjonstesting, karanterisering, leukocyttrifisering og virusinaktivering, foreligger det en fare for transfusjonsassosierte komplikasjoner slik beskrevet tidligere (tabell 1). Hver donoreksponering øker dessuten immuniseringsfare av pasienten. Immunisering kan forekomme som følge av transfusjon med blodprodukter som uttrykker antigener blodmottakeren selv ikke har. Slik immunisering kan gi betydelige implikasjoner for pasientsikkerheten, blant annet ved senere transfusjoner eller svangerskap (Harm & Dunbar, 2019; Solheim & Thorsby, 2007, s. 5-19). Selv om donorblodet gjennomgår omfattende deteksjon av antistoffer, forblir en betydelig andel av disse uoppdaget før transfusjon (Tormey & Hendrickson, 2019). Et logisk resonnement i denne sammenhengen er - å holde donoreksponering på et lavt nivå reduserer risikoen for immunisering og bidrar til økt pasientsikkerhet i forbindelse med massiv transfusjon.

5.3 Totalt blodforbruk

Gjentatte studier har dokumentert lavere totalt blodforbruk når fullblod brukes til hemostatisk resuscitering (Black, Pierce, Kerby, & Holcomb, 2020; Shea et al., 2020; Williams et al., 2019). Dog er kliniske data hva angår det totale blodforbruket noe sprikende: både høyere forbruk ved bruk av fullblod (Gallagher et al., 2020; Yazer et al., 2016) og ingen ytterligere transfusjonsbehov etter initial bruk av fullblod er dokumentert (Williams et al., 2019). Uten at dette foreløpig er bekreftet av store randomisert kontrollerte studier (RCT), er det grunn til å anta at fullblod gir en fullgod hemostase

under resuscitering (Black et al., 2020; A. P. Cap et al., 2018). En logisk konsekvens av at fullblod benyttes til massiv transfusjon, er at komponenter benyttes i mindre grad. I teorien bør dette minke behov for komponentfremstilling og spare ressurser i form av materiell, tid og personell i blodbank- og laboratorievirksomheten. Aktivering av massiv transfusjonsprotokoll utløser arbeidsoppgaver som kommer i tillegg til ordinær drift bioingeniørene står ansvarlig for. Særlig på vakttid, med begrensede ansattressurser, fører dette til høy arbeidsbelastning slik det debatteres i det offentlige rom (Dybvik, 2018; Hansen, 2018). Tining av plasma, klargjøring av SAG og trombocyttenheter, kontroll av kvalitet og forlikelighet av samtlige enheter er en krevende oppgave og menneskelig svikt i presset situasjon kan forekomme (Helsedirektoratet, 2017; Holcomb & Jenkins, 2018). Mye av dette faller bort eller blir betydelig forenklet ved utlevering av fullblod til massiv transfusjon. En annen logisk konsekvens av at fullblod benyttes til massiv transfusjon er at pasientbehandlingen forenkles (Holcomb & Jenkins, 2018). Det vil si: færre enheter å dobbeltkontrollere, lavere støynivå på behandlingsrommet eller operasjonsstua, behov for færre intravenøse tilganger, færre poser å henge opp og ta ned, færre stativer, blodvarmere, ledninger og annet utsyr som står i veien og skaper ugunstige arbeidsforhold. Den totale arbeidsbelastningen og stressnivået hos personalet, deriblant anestesisykepleiere, reduseres; tid og overskudd til å optimalisere andre aspekter ved pasientbehandlingen frigjøres og pasientsikkerheten øker (Holcomb & Jenkins, 2018).

5.4 Hemostatisk potensial og sikkerhetsprofil til fullblod

Lavere mengde tilsetningsvæske i fullblod sammenlignet med komponenter er godt dokumentert (Seheult, Anto, et al., 2018; Seheult, Bahr, Spinella, Triulzi, & Yazer, 2019; Shea et al., 2020). Tilsatt antikoagulant- og næringsløsning er væske uten hemostatisk potensial og uten evne til å bære oksygen. Selv om man lykkes med å tilstrebe optimal 1:1:1 ratio og timing, vil MTP bestående av komponenter aldri kunne tilsvare fysiologisk ratio i den grad fullblod gjør og anses som et dillutert produkt, med lavere nivåer av hemoglobin, hematokritt og fibrinogen (Black et al., 2020; A. P. Cap et al., 2018).

Med økende interesse for og bruk av fullblod har det også vært økt fokus på trombocyttenes funksjonalitet og levedyktighet ved langtidslagring i kalde omgivelser. Bekymringen for redusert funksjonalitet til kaldlagrede trombocytter har vist seg å være ubegrunnet. Tvert imot er økt hemostatisk aktivitet dokumentert (Kristoffersen & Apelsest, 2019; Reddoch-Cardenas et al., 2019). Kald lagringstemperatur og den mekaniske påkjenningen fra leukocyttreringer preaktiverer

trombocytene slik at de agerer raskere etter transfusjon, noe som dessverre går på bekostning av levedyktigheten. Kaldlagrede trombocytter fjernes fra blodomløpet raskere enn romtempererte. I behandling av trombocytopeni, ved blant annet kreftsykdom, er levetiden til trombocytene av stor betydning. Ved massiv og pågående blødning derimot, er rask hemostase viktigere og preaktiveringen kommer til nytte (T. Hervig et al., 2020; Kristoffersen & Apelsest, 2019; Reddoch-Cardenas et al., 2019).

Det finnes en bekymring knyttet til leukocyttrering og delvis tap av trombocytter i filtreringsprosessen (Kristoffersen & Apelsest, 2019). Selv ved bruk av trombocytbesparende leukocytfilter, går 10-20 % av trombocytene tapt (Kaada Helland et al., 2019). En in vitro RTC studie sammenlignet leukocyttrert og leukocytufiltrert fullblod og undersøkte blodets hemostatiske potensial ved hjelp av rotasjonstromboelastometri (RoTEM), tromboelatografi (TEG), trombocyt-tall og andre biokjemiske markører (Remy et al., 2018). Selv om det ble benyttet trombocytbesparende leukocytfilter (IMUFLEX WB-SP), ble det på dag 0 dokumentert et signifikant lavere innhold av trombocytter i filtrert fullblod (median $162 \times 10^9/L$) sammenlignet med ufiltrert fullblod (median $231 \times 10^9/L$); $p = 0,004$. Videre tap av trombocytter frem til dag 15 var lik mellom gruppene. Trombocytinnhold på dag 15 lå på $95 \times 10^9/L$ i leukocyttrert fullblod og $99 \times 10^9/L$ i ufiltrert fullblod. Til tross for redusert antall trombocytter i leukocyttrert fullblod, var det ingen signifikante avvik i fibrinogennivå, viskoelastiske og tromboplastiske målinger, sammenlignet med ufiltrert fullblod. Dermed finnes det en usikkerhet om tapet av trombocytter i filtreringsprosessen har en klinisk signifikant betydning (Remy et al., 2018).

Remy og kolleger erkjenner sannsynligheten for at leukocyttrering kan innvirke negativt på blodets hemostatiske potensial, og poengterer at klinikerne må veie opp viktigheten av optimalisert hemostatisk funksjon mot risikoen som tilløper ved unnlatt filtrering, slik som febrile transfusjonsreaksjoner, overføring av cytomegalovirus og HLA-sensitivisering (Remy et al., 2018). HLA-molekyler danner grunnlaget for individets vevstype og informerer T-lymfocytter om hvilke proteiner det til enhver tid befinner seg i cellene. I likhet med organtransplantasjon vil blodoverføring av fremmede HLA-molekyler føre til antistoffdannelse i mottakeren; som et ledd i avstøtningsreaksjon. Etter ti transfusjoner av leukocytufiltrert fullblod vil ca. 25 % av mottakere danne HLA-antistoffer (Solheim & Thorsby, 2007). Antistoffdannelse forekommer også i forbindelse med svangerskap og fødsel, grunnet transplacentale overgang av leukocytter fra barnet til mor. Etter

ett svangerskap danner 5-25 % av mødrene HLA-antistoffer (Solheim & Thorsby, 2007). Dette er grunnen til at det som oftest kun er menn eller kvinner som aldri har vært gravide, eller som har testet negativt for fremmede antistoffer aksepteres som fullblodgivere (Harm & Dunbar, 2019). Dersom pasienten som transfunderes med leukocyttiltrert fullblod er immunsupprimert eller har et umodent immunforsvar, kan giverens T-lymfocytter etablere seg i mottakerens immunsystem og utløse transplantat-mot-vert syndrom, også kalt graft vs. host disease (TA-GvHD). TA-GvHD er en svært alvorlig transfusjonskomplikasjon med høy mortalitet der immunforsvaret angriper kroppsegne organsystemer (Hans E. Heier, 2011; Solheim & Thorsby, 2007).

I likhet med resten av Europa tillates det kun transfusjon av leukocyttiltrert fullblod til sivilbefolkningen i Norge (EDQM, 2020). I spørreundersøkelsen til Yazer & Spinella (2019) oppga 41 % av institusjonene at de benyttet leukocyttiltrert blod til sivilbefolkningen. Omfanget overrasker, tatt risikoprofil til leukocyttiltrert blod i betraktning. Årsaker til at leukocyttiltreringen ikke foretas i stor skala ble ikke kartlagt i undersøkelsen. Forfattere antar at dette blant annet kan skyldes bekymringen for redusert hemostatisk potensial grunnet tap av trombocytterne i filtreringsprosessen (Yazer & Spinella, 2019). I så fall har klinikerne foretatt en prioritering: optimal blødningskontroll fremfor minimalisering av transfusjonsrisiko. Ulik praktisering av leukocyttiltrering, lagringstid og lagringstemperatur gjør det svært vanskelig å sidestille og sammenligne to ulike fullblodprodukter: leukocyttiltrert, kaldt lagret fullblod donert av regelmessig blodgiverpool i sivil setting og nytappet, ikke leukocyttiltrert fullblod (warm fresh whole blood) fra pre-testet blodgiver pool (walking blood bank) i militær setting. Selv om begge alternativene kan imøtekomme krav til forlikelighet, titrering og til en viss grad infeksjonstesting, vil det foreligge ulikheter i pasientsikkerhet, hemostatisk potensial og klinisk effekt (A. P. Cap et al., 2018).

5.5 Klinisk effekt av fullblodtransfusjon sammenlignet med standard komponentterapi

Til tross for økende evidens av flere gunstige effekter ved transfusjonsbehandling med lavt tittel, leukocyttiltrert fullblod stiller en stor del av fagmiljøet seg tvilende til å endre dagens praksis. Motstanden skyldes blant annet mangel på overbevisende kliniske studier av signifikant størrelse og kvalitet, som kan dokumentere bedret klinisk effekt ved fullblodtransfusjon (Holcomb & Jenkins, 2018). Fordypning i nylig publiserte systematiske oversikter og metaanalyser (Avery et al., 2020; Crowe et al., 2020; Cruciani et al., 2020; Jackson, Murphy, & Fontaine, 2020) har ført til inkonklusive

funn. Samtlige oversikter konkluderte med at den kliniske effekten av fullblodtransfusjon muligens kunne likestilles med komponentterapi, men evidensen holdt lavt nivå og resultatene var usikre. Forfatterne bak samtlige oversiktsartikler erkjente store svakheter ved arbeidet sitt, grunnet høy grad av heterogenitet blant studiene inkludert. Studiene spriket betydelig hva angår populasjon (militær vs. sivil befolkning), antistoff titrering, lagringsforhold og lagringstid, forlikelighet (typelikt vs. type-O) og leukocytffiltrering (filtrert vs. ufiltrert) av fullblod. Ingen signifikante fordeler, for eksempel på langtidsoverlevelse, kunne dokumenteres. Samtidig, var det ingen indisier som utpekte fullblod som mulig årsak til forverret pasientutfall eller direkte pasientskade. Samtlige oversikter etterspurte gode RCT før sikre konklusjoner kunne trekkes.

Fullblodtransfusjon ved hemostatisk resuscitering av hypovolemisk sjokk er et felt under aktiv forskning. Det er flere utfordringer knyttet til utformingen og gjennomføringen av RCT på massivt blødende pasienter. Da kun 2-5 % av traumepasienter behøver massiv transfusjon utgjør dette et svært lite pasientbelegg (Dunbar et al., 2019; Kutcher & Cohen, 2020). Kun et fåtall av institusjoner i industrialiserte land transfunderer fullblod til sivilbefolkningen (Yazer & Spinella, 2019). I tillegg ligger det begrensninger i hvilke pasientgrupper som transfunderes med fullblod. Selv om obstetriske, gastrointestinale og ukontrollerte kirurgiske blødninger egner seg til fullblodtransfusjon slik beskrevet i kasusrapporter (Bahr et al., 2019; Morris et al., 2020; Newberry et al., 2020; Tseng et al., 2004) benyttes fullblod i størst grad til traumepasienter foreløpig (Yazer & Spinella, 2019). Som resultat, vil det ta mange år før en RCT oppnår stor nok studiepopulasjon som også utgjør et objektivt generaliseringsgrunnlag. Slike studier er det vanskelig å skaffe finansiering til. Flere studier, blant disse 2 RCT, pågår i skrivende stund (vedlegg 7). I fagmiljøet er det stor spenning knyttet til resultatene av disse - skal standard komponentterapi ved massiv blødning bestå, eller er tiden inne for endring?

5.6 Anestesisykepleierens ulike dimensjoner - pasientnær, samfunnsengasjert og framtidsrettet

Anestesisykepleierens kliniske kompetanse består av flere, og ut fra forfatterens oppfatning, sidestilte roller: *kliniker, samarbeidspartner, samfunnsaktør, kommunikator, akademiker og leder* (Anestesisykepleierne NSF, 2020). Anestesisykepleiefaget er mangfoldig og omfattes av flere dimensjoner. Fagutøvelse er tett knyttet opp mot pasienten i klinisk hverdag (Nilsson & Jaensson,

2016) slik allerede beskrevet i tidligere i oppgaven. Faget utøves både selvstendig og i samarbeid med behandlingsteamet med felles målsetting om optimal og trygg pasientomsorg (Anestesisykepleierne NSF, 2020). Ut fra egenerfaring samsvarer teori og virkelighet godt. Gjennom flere års praksiserfaring utvikles en viss forståelse for hvilke faglige og personlige evner som må ligge til grunn for sikker pasientbehandling. Optimal fagutøvelse forutsetter at høye, og tidvis motstridende, krav oppfylles. Selvpålevde pasientsituasjoner som har krevd høy grad av selvtilit og selvstendighet, har samtidig vist at ydmykhet, evne til samarbeid og åpenhet for innspill er essensielle. Som anestesisykepleier forventes man å mestre avansert teknologi og prosedyrer, samtidig som empati, evne og vilje til å være et medmenneske for pasienten, pårørende og kollegaer bør ligge sentralt. Enkelte ganger når pasient- og kollegasamarbeid flyter uanstrengt, prosedyrer følges, utstyret og teknologien fungerer som tiltenkt oppleves hverdagen som dypt meningsgivende, nesten musikalsk. Pasientsituasjoner med livstruende blødning derimot kan utfordre teammedlemmene svært, både på personlig og faglig plan. I disse situasjonene utgjør både tekniske og ikke-tekniske ferdigheter en sentral betydning og rollene som *kliniker*, *kommunikator* og *samarbeidspartner* trer godt frem (Anestesisykepleierne NSF, 2020).

Dog, er ikke anestesisykepleiefaget begrenset til klinisk hverdag. Også rollene som *samfunnsaktør* og *akademiker* står sterkt i forfatterens faglige integritet. Dette gjenspeiles i den videre diskusjonen. I rollen som samfunnsaktør bruker anestesisykepleier sin ekspertise, situasjonsbevissthet og påvirkning for å fremme helse hos både individ og samfunn som helhet. Anestesisykepleiere kan og bør sette fokus på faktorer i helsepolitiske føringer som kan påvirke ressurstilgangen og kvaliteten på pasientomsorg negativt, og dermed utgjøre en trussel mot pasientsikkerheten (Anestesisykepleierne NSF, 2020). Sentrale helsepolitiske styringsdokumenter omhandler målsetting om et trygt og likeverdig tjenestetilbud, stiller krav til forskningsbasert praksis og oppfordrer til reduksjon av uønsket variasjon i helsetjenesten (Helse- og omsorgsdepartement, 2019, 2020). De nasjonale helsemyndighetenes visjon om «En trygg og sikker helse- og omsorgstjeneste, uten skade, for hver pasient og bruker, alltid og overalt» (Helsedirektoratet, 2019b, s. 2) rettes mot politikere, sentrale helseaktører, systemledelse og klinikere, deriblant anestesisykepleiere!

I rollen som *akademiker*, forholder anestesisykepleier seg kritisk til anesthesiologisk og anestesisykepleiefaglig praksis, tilstreber å arbeide kunnskapsbasert samt oppsøker og følger opp

mulighetene for forbedringspotensial. I akademikerrollen anvender anestesisykepleier sine kunnskaper og ferdigheter til fagutvikling, forskning og innovasjon (Anestesisykepleierne NSF, 2020, s. 27). På denne måten utøver anestesisykepleiere et bidrag i å heve kvaliteten til *pasientens helsetjeneste*, der rask, trygg og god hjelp ytes, samtidig som pasienten opplever å være en likeverdig part (Helse- og omsorgsdepartement, 2020). Regjeringen påpeker samtidig at pasientens helsetjeneste skal være førende for kompetanseutvikling i et helsefelleskap - *utadvendte sykehus*, der kompetansen deles mellom team og mellom institusjoner (Helse- og omsorgsdepartement, 2020). Helsemyndighetenes ønske for fremtidig forbedringsarbeid er at ledere og fagutviklere spør seg: «Hva kan vi lære av andre?» og «Hvem kan vi dele denne kunnskapen med?» Selv om spesialisthelsetjenesten er tuftet på innovasjon og utvikling i medisinfaget, har tradisjonen for deling av kunnskap på tvers, både mellom helseforetakene og næringslivet, vist seg å være svak. Det er ønskelig at disse mulighetene skal utnyttes i større grad (Helse- og omsorgsdepartement, 2019).

Innovasjonspådrivere i helsesektoren, spesifikt transfusjonsmedisin, har blitt kartlagt med spennende funn i en kvalitativ casestudie gjennomført ved Senter for teknologi, innovasjon og kultur ved Universitetet i Oslo (Furdman, 2014). Studien er basert på dokumentanalyse og datainnsamling fra kvalitative forskningsintervjuer med spesialister innen transfusjonsmedisin og anesthesiologi, der flere av dem er engasjert i innovasjonsvirksomhet ved Oslo universitetssykehus. Studien viser at innovasjon og nytenking i transfusjonspraksis forutsetter et tett samarbeid mellom et antall spesialiteter, deriblant anesthesiologi, kirurgi, og blodbankvirksomhet, i tillegg til systemledelse og industri. Mens offentlig helsesektor drives av noe motstridende mål: høyere behandlingsstandard og reduksjon av kostnader, drives industri, nærmere bestemt plasmaindustri, av profitt og ønske om inntjening fra helsesektoren (Furdman, 2014). Selv om blodgiving er vederlagsfritt i Norge, er dette ikke tilfelle i andre deler av verden (H. E. Heier, 2000; WHO, 2020). Blod og blodprodukter er en verdifull ressurs grunnet stadig mangel på blodgivere og dermed ligger prisnivået og muligheten for inntjening høyt (Furdman, 2014; H. E. Heier, 2000).

Fordypning i litteratur, hospitering ved blodbankene og meningsutveksling med nøkkelpersoner har ført med seg undring og refleksjon: til tross for økende bevisbyrde, for at standard blodkomponentterapi ikke nødvendigvis er den optimale behandlingsstrategien for den massivt blødende pasienten og det faktum at gode kliniske studier etterspørres, hvorfor uteblir finansiering

til god forskning? Hvordan har det seg at utvikling av ny teknologi til leukocytffiltrering og oppbevaring av fullblod ikke skyter fart? Etter egen tolkning ligger svaret sannsynligvis et sted mellom tap av inntjening ved fremstilling av fullblod og merarbeid som gagnar få pasienter. Sett fra en slik synsvinkel: hvordan står regjeringens målsetting - om et likeverdig helsetilbud og fravær av uønsket variasjon - seg i dagens situasjon? Variasjon i tjenestetilbud betegnes som uønsket dersom det ikke kan forklares av ulikheter i demografi, geografi, sykkelighet eller andre forhold som sykehusene ikke kan gjøre noe med (Helse- og omsorgsdepartement, 2020). Selv om mulighetene for fritt behandlingssted finnes er ikke dette et reelt alternativ for pasienter som står i behov for akutt helsehjelp. Pasienter med akutte, livstruende blødninger vil i dag bli tilbudt ulik behandling med hensyn til hvor i landet de befinner seg, noe som kan ha direkte negative implikasjoner for pasientsikkerheten. Omfanget av prehospital mortalitet ved massiv blødning er godt dokumentert. Det er vist at mortaliteten øker med 5 % for hvert minutt i forsinket transfusjon (Meyer et al., 2017). Samtidig er forsinkelse i respons tid og «on scene» tid assosiert med 2 % og 1 % økt mortalitet for hvert løpende minutt (Nasser et al., 2020). Fullblod åpner mulighet for balansert transfusjon prehospitalt uten at det går på bekostning av transporttiden nevneverdig (Mapp et al., 2020; P. C. Spinella, Gurney, & Yazer, 2019). Per dags dato bærer luftambulansetjenesten i Trondheim, Bergen, Førde og Innlandet fullblod ombord. I tillegg finnes det mulighet for fullblodtransfusjon ved enkelte sykehus, deriblant Haukeland, Førde og Tynset, mens andre mindre sykehus er i planleggingsfasen (privat korrespondanse med ressurspersoner ved blodbanken i Helse-Førde, Helse-Bergen, Helse-Fonna og Sykehuset i Innlandet). Små og avsidesliggende sykehus uten trombocyt-beredskap, vil kunne optimalisere sitt tilbud ved å ha fullblod tilgjengelig. Akuttbilen som er etablert ved eget sykehus, er bemannet med anestesilog og utstyrt med kjølesystem for frakt av erytrocyttkonsentrat. Her vil man uten vesentlig ulempe kunne bytte erytrocyttkonsentrat til fullblod og tilby balansert transfusjon prehospitalt (P. C. Spinella et al., 2019). Fullblod har vist å holde god kvalitet og opprettholdt hemostatisk aktivitet også under transport (C. Bjerkvig et al., 2020).

I et pasientsikkerhetsperspektiv, ser forfatteren et åpenbart behov for kvalitetsheving av dagens tjenestetilbud til pasienter med livstruende blødning, både prehospitalt og inhospitalt. En anestesisykepleier har i tråd med sin rolle som samfunnsaktør og kommunikator mulighet til løfte diskusjonen på et helsepolitisk nivå. Ikke minst, gir rollen som akademiker gode muligheter til å utvikle kunnskapsbasert transfusjonspraksis, bidra til nytenkning og implementering av

innovasjoner (Anestesisykepleierne NSF, 2020). Uavhengig om lønnsomheten ved medisinske innovasjoner måles i kroner, livskvalitet eller antall reddede liv, innebærer implementering av ny praksis i helsesektoren en lang reorganiseringsprosess. Endring av behandlingsstandard i helsesektoren forutsettes av systemtilnærming, da den utfordrer organisasjonskultur, profesjonskultur og hierarkisk struktur, samt etablerte systemer av oppgaver og ansvar. Selv om bedre resultater relatert til kvalitet og kostnader formes på lang sikt, kan mangelen på umiddelbar lønnsomhet utgjøre en betydelig hinder for implementering av medisinske innovasjoner (Furdman, 2014).

Helseinnovasjoner er et felt under stadig utvikling. Tidlig på 1930-tallet ble *diffusjonsteori* utviklet på bakgrunn av målsetting for økt kostnadseffektivitet innen landbruksteknologi i USA (Dearing & Cox, 2018). Ved å observere kommunikasjon mellom bønder og måten de kopierte hverandre på når innovasjoner skulle implementeres, ble ulike brukerkategorier identifisert: *innovatører, tidlige brukere, sene brukere og etternølere*. Diffusjonsteori brukes i dag som et teoretisk grunnlag for å forstå forbrukernes atferd; hvordan nye prinsipper og ideer sprer seg – eller ikke sprer seg (Dearing & Cox, 2018). Diffusjonsteori er like relevant for systematisert innføring av nye metoder i helsesektoren (Furdman, 2014). Her gjøres det en kontinuerlig og krevende avveining: når vet man nok om en ny metode før valget om å innføre den som standard behandling kan tas? Helsesektor som bruker unødig lang tid på å gjøre sin vurdering og ta beslutning, kan føre til begrenset og forsinket tilgang på ny og effektiv behandling. På den andre siden, kan nye metoder som innføres for tidlig og uten tilstrekkelig utredning utgjøre en risiko for pasientene. Det er en forutsetning at effekt og sikkerhet for nye metoder er avklart som gode nok før de innføres i helse- og omsorgstjenester (Helsedirektoratet, 2009). Slike vurderinger gjøres regelmessig både lokalt, regionalt og nasjonalt (www.nyemetoder.no). *Mini-metodevurdering*, som er en integrert del av et nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, brukes av lokale fagmiljøer som vurderer å innføre en ny metode, eventuelt avskaffe en gammel. Elementer som klinisk effekt, sikkerhet, kostnader, etiske og organisatoriske konsekvenser kartlegges på en systematisk og forskningsbasert måte og danner et godt grunnlag for prioriteringer og avgjørelser som tas (Folkehelseinstituttet, 2013). Nytteverdien av mini-metodevurderinger som gjøres er nylig rapportert inn av landets helseforetak (Folkehelseinstituttet, 2020). Rapporten, som også inkluderer forslag til tiltak og videreutvikling, viser at et stort antall metoder som til enhver tid innføres, eller utfases ved sykehusene, ikke oppfyller kriterier for nasjonal metodevurdering. I

tilfeller der nivået av usikkerhet angående klinisk effekt, sikkerhet, økonomi og organisering utøver hindring, er mini-metodevurdering svært nyttig. Og det foreligger en enighet om at beslutningsverktøyet i større grad bør gjøres kjent og tilgjengelig for ansatte og ledere i spesialisthelsetjenesten (Folkehelseinstituttet, 2020).

I forbindelse med slutført masteroppgave, og med bakgrunn i rollen som akademiker, kommunikator og samarbeidspartner, har forfatteren invitert Transfusjonsutvalg, Avdeling for fag- og forskning, samt klinikkledelse ved eget sykehus til å gjennomføre en Mini-metodevurdering av fullblod som transfusjonsalternativ ved større blødninger. Forhåpentligvis anses invitasjonen som en kilde til inspirasjon og vekker følgende refleksjon: hvem er vi og hvem ønsker vi å være i diffusjonsteoriens hierarki? Tilhører vår organisasjon tidlige brukere, etternølere eller et sted imellom? 😊

5.7 Styrker og svakheter ved eget arbeid

Masteroppgaven ville oppnådd høyere grad av validitet og reliabilitet dersom databasesøk, gjennomgang av databasetreff og dataanalyse ble gjort i samarbeid med medstudent – i gruppe slik anbefalt av USN. Troverdigheten til funn og resultater ville økt dersom søkearbeidet og gjennomgangen ble utført av minst to personer - uavhengig av hverandre. Med bakgrunn i arbeids- og familiesituasjon og behovet for å «porsjonere» ut arbeidsomfanget over to år, benyttet forfatteren seg av muligheten til å søke om fritak fra gruppearbeid. Ulempene ved selvstendig utført arbeid av noviseforsker er forsøkt moderert ved å aktivt søke om råd og veiledning, både ved USN og sentrale fagpersoner i aktuelle helseforetak. Søkestrategi og søkeord er utarbeidet i samarbeid med sykehusets bibliotekar, mens kritisk vurdering av metodisk kvalitet til inkluderte studier er utført av to uavhengige personer gjennom tilrettelegging av USN. Oppgavetekst og innhold i tabeller som omhandler pasientsikkerhet i transfusjonsmedisin, blodprodukter og transfusjonskomplikasjoner er validert av spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin. Selv om forskningsetiske normer og systematikk er forsøkt fulgt i alle undersøkelsens ledd vil det kunne forekomme mangler som er bunnet i forfatterens begrensede kunnskaps- og erfaringsnivå i gjennomføringen av et forskningsprosjekt.

Blant svakhetene ved litteraturstudien inngår forskningsdesignet til inkluderte studier. Det generelle inntrykket er at studiene er godt gjennomført, men små i størrelsesorden. Data relatert til

totalt blodforbruk, samt forekomst av hemolyse og transfusjonsreaksjoner kan genereres fra objektive målbare verdier, også i en mindre populasjon. Klinisk effekt derimot, i form av overlevelse, liggetid og multiorgansvikt, krever større populasjon før statistisk signifikans kan påvises. I motsetning til systematiske oversikter og metaanalyser som er referert til tidligere, utgjør kliniske studier inkludert i eget arbeid begrenset grad av heterogenitet. Alder, kjønn, og ikke minst traumemekanismer i militær populasjon som er omhandlet i metaanalysene, er i liten grad generaliserbare til den generelle befolkningen. Studiepopulasjonen i egen litteraturstudie består av sivile traumepasienter i hypovolemisk sjokk, både kvinner og menn eldre enn 15 år.

Fem av ni studier behandler retrospektive data, bias kan dermed ikke utelukkes. Med noen variasjoner er fem av ni studier gjennomført av de samme forskergruppene ved traumesentre i Pennsylvania, USA. Fullblodtransfusjon til sivilbefolkningen har vært praktisert lengst ved de respektive sentrene og det er derfor naturlig at mesteparten av forskningen har sin opprinnelse der. Det er usikkert hvilke implikasjoner dette har for generaliserbarheten. Addert fra samtlige studier, utgjør fullblodtransfunderte pasienter en andel på 850 deltakere. Retrospektive analyser sammenfaller i tid og sted med faktum at noe pasientdata kan ha blitt benyttet gjentatte ganger. Oversikt for omfanget av denne sannsynligheten mangler.

6 Konklusjon

Som et ledd i pågående forskning på feltet bidrar masteroppgaven til å oppsummere kunnskap om fullblodtransfusjoner som et alternativ til standard blodkomponentterapi. Hensikten med masteroppgaven var å undersøke på hvilken måte innvirker transfusjon av kaldt lagret, lavt titret, leukocyttrert, type-O fullblod på pasientsikkerhet i situasjon med massiv blødning. Gjennom databasesøk og fordypning i relevant litteratur er følgende forsøkt besvart: blir pasientsikkerheten like godt ivaretatt, redusert eller forbedret, ved transfusjon av fullblod sammenlignet med blodkomponenter?

Hemostatisk resuscitering og bruk av fullblod er et felt under aktiv forskning. Gjennomgang av databasetreff har avdekket usikker kvalitet og høy grad av heterogenitet blant tilgjengelig forskning. En rekke spørsmål angående klinisk effekt av fullblodtransfusjon, målt ved overlevelse, multiorgansvikt, liggetid på sykehus og totalt blodforbruk forblir, til en viss grad, ubesvarte. Pasientsikkerhet kan derimot kartlegges også ved begrenset omfang av objektivt målbare data, slik som forekomst av hemolyse og transfusjonsreaksjoner.

På bakgrunn av best tilgjengelig evidens foreligger det ingen indikasjon som peker på at transfusjon av kaldt lagret, lavt titret, leukocyttrert, type-O fullblod utgjør fare for pasientsikkerheten. Gjennom titrering og leukocyttrering modereres risikoen for en rekke komplikasjoner. Redusert donoreksponering, forenklet transfusjonslogistikk og redusert arbeidsbelastning til behandlende personell, deriblant anestesisykepleiere, er faktorer som forbedrer sikkerheten i omsorg for kritisk skadde og massivt blødende pasienter. Transfusjon av fullblod innebærer forenklet utlevering, kvalitets- og dobbeltkontroll av massive transfusjonspakker og reduserer fare for administrative feil i alle ledd. Ikke minst, forbedres behandlingstilbudet og dermed pasientsikkerheten gjennom forkortet forsinkelsestid og økt mulighet for balansert transfusjon prehospitalt.

Avslutningsvis må det presiseres at selv om totalvurderingen indikerer på forbedret pasientsikkerhet ved massiv transfusjon av et spesifikt blodprodukt, er ikke funnene validert i randomiserte kontrollerte studier. I skrivende stund pågår det flere kliniske studier av størrelsesorden og kvalitet som i fremtiden vil gjøre det mulig å trekke konklusjoner på bakgrunn av større faglig ballast.

I tillegg til begrenset evidens av god kvalitet som taler i favør av fullblod som transfusjonsalternativ, må flere faktorer tas i betraktning før en eventuell praksisendring kan innføres. Selv om tilgjengelig evidens ikke indikerer økt forekomst av hemolyse, er denne faren ikke eliminert. Det mangler fortsatt internasjonal konsensus om titreringsmetode og «trygt» antistoffnivå. Å opprettholde beredskap med fullblod til massivt blødende pasienter faller i tillegg til arbeid med komponentfremstilling. Trombocytopeni, anemi og koagulasjonsforstyrrelser må fortsatt behandles med komponentterapi. Dette kan utfordre arbeidskapasiteten og logistikken ved blodbankene, blant annet når det gjelder å finne egnede blodgivere. Ikke minst må noe økt kassasjon av ubrukte blodprodukter påregnes da fullblod har forkortet holdbarhet og kun et mindretall av pasienter fremstår med livstruende blødning. Kassasjon i sin tur fører med seg både økonomiske og etiske problemstillinger. Dette til tross blir fullblod i økende grad tatt i bruk både nasjonalt og internasjonalt, ofte initiert av innovative fagmiljøer som ser muligheter fremfor begrensninger. Anestesileger er sentrale pådrivere i dette arbeidet og anestesisykepleiere bør i større grad utnytte sin posisjon som profesjonelle yrkesutøvere i debatten om implikasjoner for praksis.

Referanser

- AABB. (2018). Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 31st edition. In. USA: American Association of Blood Banks
- Aase, K., & Wiig, S. (2018). Læring og uønskede hendelser. In K. Aase (Ed.), *Pasientsikkerhet* (3 ed.). Oslo: Universitetsforlaget.
- Amaniyani, S., Faldaas, B. O., Logan, P. A., & Vaismoradi, M. (2020). Learning from Patient Safety Incidents in the Emergency Department: A Systematic Review. *J Emerg Med*, *58*(2), 234-244. doi:10.1016/j.jemermed.2019.11.015
- Anestesisykepleierne NSF. (2020). Grunnlagsdokument for anestesisykepleiere. In. Oslo: Anestesisykepleierne NSF.
- Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin - Blodbanken. (2018). Massiv transfusjonspakke. Analyse 556. In G. Melgren (Ed.), *Analyseoversikten*. Bergen: Laboratorieklinikken. Haukeland universitetssykehus. Helse-Bergen.
- Avery, P., Morton, S., Tucker, H., Green, L., Weaver, A., & Davenport, R. (2020). Whole blood transfusion versus component therapy in adult trauma patients with acute major haemorrhage. *Emergency Medicine Journal*, *37*(6), 370-378. doi:10.1136/emered-2019-209040
- Aveyard, H. (2019). *Doing a literature review in health and social care : a practical guide* (4th ed. ed.). London: Open University Press/ McGraw- Hill Education.
- Bahr, T. M., DuPont, T. L., Morris, D. S., Pierson, S. E., Esplin, M. S., Brown, S. M., . . . Christensen, R. D. (2019). First report of using low-titer cold-stored type O whole blood in massive postpartum hemorrhage. *Transfusion*, *59*(10), 3089-3092. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/trf.15492>
- Bion, J. F., Abrusci, T., & Hibbert, P. (2010). Human factors in the management of the critically ill patient. *Br J Anaesth*, *105*(1), 26-33. doi:10.1093/bja/aeq126
- Bjerkvig, C., Sivertsen, J., Braathen, H., Lunde, T. H. F., Strandenes, G., Assmus, J., . . . Apelseth, T. O. (2020). Cold-stored whole blood in a Norwegian emergency helicopter service: an observational study on storage conditions and product quality. *Transfusion*, *60*(7), 1544-1551. doi:10.1111/trf.15802
- Bjerkvig, C. K., Strandenes, G., Eliassen, H. S., Spinella, P. C., Fosse, T. K., Cap, A. P., & Ward, K. R. (2016). "Blood failure" time to view blood as an organ: how oxygen debt contributes to blood failure and its implications for remote damage control resuscitation. *Transfusion*, *56*, S182-S189. doi:10.1111/trf.13500
- Black, J. A., Pierce, V. S., Kerby, J. D., & Holcomb, J. B. (2020). The Evolution of Blood Transfusion in the Trauma Patient: Whole Blood Has Come Full Circle. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis*, *46*(2), 215-220. doi:<https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-3402426>
- Forskrift om tapping, testing, prosessering, oppbevaring, distribusjon og utlevering av humant blod og blodkomponenter og behandling av helseopplysninger i blodgiverregistre, (2005).
- Braun, V., & Clarke, V. (2006). Using thematic analysis in psychology. *Qualitative research in psychology*, *3*(2), 77-101. doi:10.1191/1478088706qp063oa
- Bruun, A. M. G. (2021). Anestesisykepleierens identitet og kompetanse. In A.-C. L. L. Leonardsen (Ed.), *Anestesisykepleie* (3 ed., pp. 21-34). Oslo: Cappelen Damm.
- Campbell, G., Arfanis, K., & Smith, A. F. (2012). Distraction and interruption in anaesthetic practice. *Br J Anaesth*, *109*(5), 707-715. doi:10.1093/bja/aes219
- Cantle, P. M., & Cotton, B. A. (2017). Balanced Resuscitation in Trauma Management. *Surg Clin North Am*, *97*(5), 999-1014. doi:10.1016/j.suc.2017.06.002

- Cap, A. P., Beckett, A., Benov, A., Borgman, M., Chen, J., Corley, J. B., . . . Stockinger, Z. (2018). Whole Blood Transfusion. *Military Medicine*, 183, 44-51. doi:10.1093/milmed/usy120
- Cap, P. A., Gurney, J., & Meledeo, M. (2020). Hemostatic Resuscitation. In P. Spinella (Ed.), *Damage Control Resuscitation* (1 ed., pp. 117-144).
- Chang, B., & Urman, R. D. (2016). Non-operating Room Anesthesia: The Principles of Patient Assessment and Preparation. *Anesthesiol Clin*, 34(1), 223-240. doi:10.1016/j.anclin.2015.10.017
- Colwell, C. (2021). Initial management of moderate to severe hemorrhage in the adult trauma patient. In M. Moreira (Ed.), *UpToDate*.
- Condrón, M., Scanlan, M., & Schreiber, M. (2019). Massive transfusion of low-titer cold-stored O-positive whole blood in a civilian trauma setting. *Transfusion*, 59, 927-930. doi:10.1111/trf.15091
- Crowe, E., DeSantis, S. M., Bonnette, A., Jansen, J. O., Yamal, J. M., Holcomb, J. B., . . . Wang, H. E. (2020). Whole blood transfusion versus component therapy in trauma resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Emerg Physicians Open*, 1(4), 633-641. doi:10.1002/emp2.12089
- Cruciani, M., Franchini, M., Mengoli, C., Marano, G., Pati, I., Masiello, F., . . . Liumbruno, G. M. (2020). The use of whole blood in traumatic bleeding: a systematic review. *Intern Emerg Med*, 16(1), 209-220. doi:10.1007/s11739-020-02491-0
- Dalland, O. (2012). *Metode og oppgaveskriving for studenter* (5. utg. ed.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- De nasjonale forskningsetiske komiteene. (2014). Generelle forskningsetiske retningslinjer. Retrieved from https://www.etikkom.no/globalassets/documents/publikasjoner-som-pdf/fek_generelle_retningslinjer.pdf
- de Vries, E. N., Ramrattan, M. A., Smorenburg, S. M., Gouma, D. J., & Boermeester, M. A. (2008). The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care*, 17(3), 216-223. doi:10.1136/qshc.2007.023622
- Dearing, J. W., & Cox, J. G. (2018). Diffusion Of Innovations Theory, Principles, And Practice. *Health Aff (Millwood)*, 37(2), 183-190. doi:10.1377/hlthaff.2017.1104
- Department of Health. (2000). *An organisation with a memory. Report of an expert group on learning from adverse events in the NHS*. London, United Kingdom.
- Doughty, H., & Strandenes, G. (2019). Whole blood in disaster and major incident planning. *ISBT Science Series*, 14(3), 323-331. doi:10.1111/voxs.12503
- Dunbar, N. M., Seheult, J. N., & Yazer, M. H. (2019). Massive Transfusion. In B. H. Shaz, C. D. Hillyer, & M. Reyes Gil (Eds.), *Transfusion Medicine and Hemostasis. Clinical and laboratory aspects* (3 ed.). US: Elsevier Science.
- Dybvik, J. (2018). Arbeidspresstet er alt for høyt – nå må vi bioingeniører ta debatten! *Bioingeniøren*. Retrieved from <https://bioingenioren.no/meninger/debatt/arbeidspresstet-er-alt-for-hoyt-na-ma-vi-bioingeniorer-ta-debatten/>
- EDQM. (2016). *The collection, testing and use of blood and blood components in Europe*. Retrieved from France: <https://www.edqm.eu/en/blood-transfusion-reports-70.html>
- EDQM. (2020). *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components* (20 ed.). Retrieved from <https://freepub.edqm.eu/publications>
- Espinosa, A., Dybvik, B., Medby, C., & Vangberg, G. (2019). Implementation of a protocol for prehospital transfusion of low-titer, leukocyte-depleted whole blood for civilian bleeding patients. *Transfusion & Apheresis Science*, 58(2), 212-215. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2019.03.012>

- Flynn, F. M. (2021). Å sikte mot "excellence". In A.-C. L. L. Leonardsen (Ed.), *Anestesisykepleie* (pp. 26-28). Oslo: Cappelen Damm.
- Flynn, F. M., Sandaker, K., & Ballangrud, R. (2017). Aiming for excellence - A simulation-based study on adapting and testing an instrument for developing non-technical skills in Norwegian student nurse anaesthetists. *Nurse Educ Pract*, 22, 37-46. doi:10.1016/j.nepr.2016.11.008
- Folkehelseinstituttet. (2013). Den nasjonale databasen for mini-metodevurdering. Retrieved from <https://www.helsebiblioteket.no/minimetodevurdering>
- Folkehelseinstituttet. (2018). *Slik oppsummerer vi forskning* (4 ed.). Oslo: Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet.
- Folkehelseinstituttet. (2020). *Innføring av nye metoder i sykehus- Er mini-metodevurdering nyttig?* . Retrieved from Oslo:
- Forsberg, C., & Wengström, Y. (2017). *Att göra systematiska litteraturstudier : värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning* (4. utg. ed.). Stockholm: Natur & kultur.
- Furdman, O. (2014). *Innovasjonspådrivere i helsesektoren. En kvalitativ casestudie av transfusjonsmedisin*. Senter for teknologi, innovasjon og kultur. Universitetet i Oslo.,
- Gaieski, D. F., & Mikkelsen, M. E. (2018). Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/definition-classification-etiology-and-pathophysiology-of-shock-in-adults?search=shock&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Gallaher, J. R., Dixon, A., Cockcroft, A., Grey, M., Dewey, E., Goodman, A., & Schreiber, M. (2020). Large volume transfusion with whole blood is safe compared with component therapy. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 89(1), 238-245. doi:10.1097/ta.0000000000002687
- Grant, M. J., & Booth, A. (2009). A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J*, 26(2), 91-108. doi:10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x
- Hansen, G. (2018). Arbeidsdagen er en overflow av prøver. *Bioingeniøren*. Retrieved from <https://bioingenioren.no/aktuelt/2018/--arbeidsdagen-er-en-overflow-av-prover/>
- Harm, S. K., & Dunbar, N. M. (2019). Immunologic risks of whole blood: ABO compatibility, D alloimmunization, and transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 59(S2), 1507-1511. doi:10.1111/trf.15168
- Harrold, I. M., Seheult, J. N., Alarcon, L. H., Corcos, A., Sperry, J. L., Triulzi, D. J., & Yazer, M. H. (2020). Hemolytic markers following the transfusion of uncrossmatched, cold-stored, low-titer, group O+ whole blood in civilian trauma patients. *Transfusion (Philadelphia, Pa.)*, 60(S3), S24-S30. doi:10.1111/trf.15629
- Haugen, A. S., & Storm, M. (2018). Sikkerhetskultur i sykehus. In K. Aase (Ed.), *Pasientsikkerhet* (3 ed.). Oslo: Universitetsforlaget.
- Hazelton, J. P., Cannon, J. W., Zatorski, C., Roman, J. S., Moore, S. A., Young, A. J., . . . Porter, J. (2019). Cold-stored whole blood: A better method of trauma resuscitation? *Journal of Trauma & Acute Care Surgery*, 87(5), 1035-1041. doi:10.1097/TA.0000000000002471
- Heier, H. E. (2000). *Blod og samfunn : streiftog med refleksjoner i transfusjonstjenestens historie* (Vol. 2000:1). Oslo: Senter for helseadministrasjon, Universitetet i Oslo.
- Heier, H. E. (Ed.) (2011). *Håndbok i transfusjonsmedisin* (Vol. 2). Oslo: Helsedirektoratet.
- Helse- og omsorgsdepartement. (2019). *Nasjonal helse- og sykehusplan 2020-2023*. (Meld. St. 7 (2019-2020)). Retrieved from <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-7-20192020/id2678667/>

- Helse- og omsorgsdepartement. (2020). *Kvalitet og pasientsikkerhet 2019*. (Meld. St. 11 (2020-2021)). Retrieved from <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-11-20202021/id2791147/>
- Helsedirektoratet. (2009). *Nye og kostnadskrevende metoder. Forslag til system for håndtering av ny teknologi i helsetjenesten*. Retrieved from
- Helsedirektoratet. (2017). *Veileder for transfusjonstjenesten i Norge* [7.3]. Retrieved from <https://www.helsedirektoratet.no/tema/blodgivning-og-transfusjonsmedisin>
- Helsedirektoratet. (2019a). Hemovigilans. Retrieved from <https://www.helsedirektoratet.no/tema/blodgivning-og-transfusjonsmedisin/meld-uonsket-hendelse-blodgivning-og-blodtransfusjon-hemovigilans>
- Helsedirektoratet. (2019b). *Nasjonal handlingsplan for pasientsikkerhet og kvalitetsforbedring 2019-2023*. Retrieved from <https://www.helsedirektoratet.no/tema/pasientsikkerhet-og-kvalitetsforbedring>
- Helsedirektoratet. (2020). *Overvåking av blod i Norge 2019-Transfusjonskomplikasjoner*. Retrieved from <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/overvaking-av-blod-i-norge>
- Hervig, T., Doughty, H., Cardigan, R., Apelseth, T., Hess, J. R., Noorman, F., . . . Sparrow, R. (2020). Re-introducing whole blood for transfusion: considerations for blood providers. *Vox sanguinis*. doi:10.1111/vox.12998
- Hervig, T., Kronborg, J., & Espinosa, A. (Eds.). (2017). *Klinisk transfusjonshåndbok*. Oslo: Norsk forening for immunologi og transfusjonsmedisin. Den norske legeförening.
- Hess, J. R. (2021). Massive blood transfusion. In A. Silvergleid (Ed.), *UpToDate*.
- Higham, H., & Baxendale, B. (2017). To err is human: use of simulation to enhance training and patient safety in anaesthesia. *Br J Anaesth*, 119(suppl_1), i106-i114. doi:10.1093/bja/ae302
- Holcomb, J. B., & Jenkins, D. H. (2018). Get ready: whole blood is back and it's good for patients. *Transfusion*, 58(8), 1821-1823. doi:10.1111/trf.14818
- Ingvaldsen, B. (2019). Blodprodukter og transfusjon. In *Væske, elektrolytter, blodgasser og infusjonsterapi* (6 ed., pp. 242-259). Oslo: Oslo universitetssykehus.
- Ingvarsdottir, E., & Halldorsdottir, S. (2018). Enhancing patient safety in the operating theatre: from the perspective of experienced operating theatre nurses. *Scand J Caring Sci*, 32(2), 951-960. doi:10.1111/scs.12532
- Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. (2000). *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Retrieved from Washington (DC):
- Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. (2001). *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century* (0309072808). Retrieved from Washington, D.C:
- Jackson, B., Murphy, C., & Fontaine, M. J. (2020). Current state of whole blood transfusion for civilian trauma resuscitation. *Transfusion*, 60 Suppl 3, S45-s52. doi:10.1111/trf.15703
- Johannessen, A., Christoffersen, L., & Tufte, P. A. (2016). *Introduksjon til samfunnsvitenskapelig metode* (5. utg. ed.). Oslo: Abstrakt.
- Jones, A. R., & Frazier, S. K. (2017). Consequences of Transfusing Blood Components in Patients With Trauma: A Conceptual Model. *Critical Care Nurse*, 37(2), 18-30. doi:10.4037/ccn2017965
- Kaada Helland, S., Apelseth Oveland, T., Hagen Gjerde, K., Kristoffersen Klæboe, E., Gjerde, S., Sønstabø, K., . . . Strandenes, G. (2019). How do I get an emergency civilian walking blood bank running? . *Transfusion*, 59. doi:10.1111/trf.15184
- Kolstadbråten, K. M., & Bjørnstad, K. K. (2021). Traumepasienter. In A.-C. L. L. Leonardsen (Ed.), *Anestesi- og sykepleie* (3 ed., pp. 340-356). Oslo: Cappelen Damm.

- Kristoffersen K, E. (2020). Praktisk transfusjon. ID D32611. In E. Kristoffersen K (Ed.), *Kvalitetssystem. Helse-Bergen: Haukeland universitetssykehus*.
- Kristoffersen, K. E., & Apelseth, O. T. (2019). Platelet functionality in cold-stored whole blood. *ISBT Science Series*. doi:10.1111/voxs.12501
- Kutcher, M. E., & Cohen, M. J. (2020). Coagulopathy in trauma patients. In E. M. Bulger & L. L. Leung (Eds.), *UpToDate*.
- Lund, F. R. (2019). Massiv transfusjonsprotokoll - MTP ID 13435. In *Helix - Helhetlig kvalitetssystem*. Skien: STHF.
- Mapp, J. G., Bank, E. A., Osborn, L. A., Stringfellow, M. L., Reiningger, D. W., & Winckler, C. J. (2020). Epidemiological and Accounting Analysis of Ground Ambulance Whole Blood Transfusion. *Prehosp Disaster Med*, 35(1), 98-103. doi:10.1017/s1049023x1900517x
- Meyer, D. E., Vincent, L. E., Fox, E. E., O'Keeffe, T., Inaba, K., Bulger, E., . . . Cotton, B. A. (2017). Every minute counts: Time to delivery of initial massive transfusion cooler and its impact on mortality. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 83(1), 19-24. doi:10.1097/ta.0000000000001531
- Morris, D. S., Braverman, M. A., Corean, J., Myers, J. C., Xenakis, E., Ireland, K., . . . Jenkins, D. H. (2020). Whole blood for postpartum hemorrhage: early experience at two institutions. *Transfusion*, 60 Suppl 3, S31-s35. doi:10.1111/trf.15731
- NAF, & ALNSF. (2016). Norsk standard for anestesi. In Oslo: Norsk anesthesiologisk forening og Anestesisykepleiernes landsgruppe av NSF.
- Nasser, A. A. H., Nederpelt, C., El Hechi, M., Mendoza, A., Saillant, N., Fagenholz, P., . . . Kaafarani, H. M. A. (2020). Every minute counts: The impact of pre-hospital response time and scene time on mortality of penetrating trauma patients. *Am J Surg*, 220(1), 240-244. doi:10.1016/j.amjsurg.2019.11.018
- Naumann, D. N., Boulton, A. J., Sandhu, A., Campbell, K., Charlton, W., Gurney, J. M., . . . Doughty, H. (2020). Fresh whole blood from walking blood banks for patients with traumatic hemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. doi:10.1097/ta.0000000000002840
- Newberry, R., Winckler, C. J., Luellwitz, R., Greebon, L., Xenakis, E., Bullock, W., . . . Mapp, J. (2020). Prehospital Transfusion of Low-Titer O+ Whole Blood for Severe Maternal Hemorrhage: A Case Report. *Prehosp Emerg Care*, 24(4), 566-575. doi:10.1080/10903127.2019.1671562
- Nilsson, U., & Jaensson, M. (2016). Anesthetic Nursing: Keep in Touch, Watch Over, and Be One Step Ahead. *J Perianesth Nurs*, 31(6), 550-551. doi:10.1016/j.jopan.2016.09.005
- Norsk pasientskadeerstatning. (2020). *Undersøkelse av samsvar mellom NPE-saker og saker i sykehusenes meldesystemer*. Retrieved from <https://www.npe.no/no/Om-NPE/pasientsikkerhet/rapporter/undersokelse-av-samsvar-mellom-npe-saker-og-saker-i-sykehusenes-meldesystemer/>
- Nortvedt, M. W., Jamtvedt, G., Graverholt, B., Nordheim, L. V., & Reinar, L. M. (2012). *Jobb kunnskapsbasert! : en arbeidsbok* (2. utg. ed.). Oslo: Akribe.
- Ottawa Hospital Research Institute, & University of Oxford. (2015). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Retrieved from <http://www.prisma-statement.org/>
- Oxford Centre for Triple Value Healthcare. (1993). Critical Appraisals Skills Programme (CASP). Retrieved from <https://casp-uk.net/>
- Panagioti, M., Khan, K., Keers, R. N., Abuzour, A., Phipps, D., Kontopantelis, E., . . . Ashcroft, D. M. (2019). Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 366, l4185. doi:10.1136/bmj.l4185

- Pereira, B., Dorigatti, A., Calderon, L., Negrão, M., Meirelles, G., & Duchesne, J. (2019). Pre-hospital environment bleeding: from history to future prospects. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 51(3), 240-248. doi:10.5114/ait.2019.86059
- Raja, A., & Zane, R. D. (2020). Initial management of trauma in adults. In M. Moreira (Ed.), *UpToDate*.
- Raymer, J. M., Flynn, L. M., & Martin, R. F. (2012). Massive transfusion of blood in the surgical patient. *Surg Clin North Am*, 92(2), 221-234, vii. doi:10.1016/j.suc.2012.01.008
- Reddoch-Cardenas, K. M., Bynum, J. A., Meledeo, M. A., Nair, P. M., Wu, X., Darlington, D. N., . . . Cap, A. P. (2019). Cold-stored platelets: A product with function optimized for hemorrhage control. *Transfus Apher Sci*, 58(1), 16-22. doi:10.1016/j.transci.2018.12.012
- Reilly, J. (2021). Use of blood products in the critically ill. In S. Manaker & A. Silvergleid (Eds.), *UpToDate*.
- Remy, K. E., Yazer, M. H., Saini, A., Mehanovic-Varmaz, A., Rogers, S. R., Cap, A. P., & Spinella, P. C. (2018). Effects of platelet-sparing leukocyte reduction and agitation methods on in vitro measures of hemostatic function in cold-stored whole blood. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 84(6S Suppl 1), S104-s114. doi:10.1097/ta.0000000000001870
- Rinden, Å. M. (2021). Traumatiserte pasienter - rutiner ved mottak ID 12196. In *Helix - Helhetlig kvalitetssystem*. Skien: STHF.
- Rodziewicz, T. L., Houseman, B., & Hipskind, J. E. (2021). Medical Error Reduction and Prevention. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Salas, E., Rosen, M. A., & King, H. (2007). Managing teams managing crises: principles of teamwork to improve patient safety in the Emergency Room and beyond. *Theoretical issues in ergonomics science*, 8(5), 381-394. doi:10.1080/14639220701317764
- Seheult, J. N., Anto, V., Alarcon, L. H., Sperry, J. L., Triulzi, D. J., & Yazer, M. H. (2018). Clinical outcomes among low-titer group O whole blood recipients compared to recipients of conventional components in civilian trauma resuscitation. *Transfusion*, 58(8), 1838-1845. doi:10.1111/trf.14779
- Seheult, J. N., Bahr, M., Anto, V., Alarcon, L. H., Corcos, A., Sperry, J. L., . . . Yazer, M. H. (2018). Safety profile of uncrossmatched, cold-stored, low-titer, group O+ whole blood in civilian trauma patients. *Transfusion*, 58(10), 2280-2288. doi:10.1111/trf.14771
- Seheult, J. N., Bahr, M. P., Spinella, P. C., Triulzi, D. J., & Yazer, M. H. (2019). The Dead Sea needs salt water... massively bleeding patients need whole blood: The evolution of blood product resuscitation. *Transfusion Clinique et Biologique*, 26(3), 174-179. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2019.06.003>
- Seheult, J. N., Triulzi, D. J., Alarcon, L. H., Sperry, J. L., Murdock, A., & Yazer, M. H. (2017). Measurement of haemolysis markers following transfusion of uncrossmatched, low-titre, group O+ whole blood in civilian trauma patients: initial experience at a level 1 trauma centre. *Transfusion Medicine*, 27(1), 30-35. doi:10.1111/tme.12372
- Sevdalis, N., Hull, L., & Birnbach, D. J. (2012). Improving patient safety in the operating theatre and perioperative care: obstacles, interventions, and priorities for accelerating progress. *Br J Anaesth*, 109 Suppl 1, i3-i16. doi:10.1093/bja/aes391
- Shea, S. M., Staudt, A. M., Thomas, K. A., Schuerer, D., Mielke, J. E., Folkerts, D., . . . Spinella, P. C. (2020). The use of low-titer group O whole blood is independently associated with improved survival compared to component therapy in adults with severe traumatic hemorrhage. *Transfusion*. doi:10.1111/trf.15696
- Simmons, W. R., & Huang, J. (2019). Operating Room Emergency Manuals Improve Patient Safety: A Systemic Review. *Cureus*, 11(6), e4888. doi:10.7759/cureus.4888

- Solheim, B., & Thorsby, E. (2007). *Klinisk blodtransfusjon. Hemoterapi. En kort praktisk veiledning*. (Vol. 13). Oslo: Rikshospitalet-Radiumhospitalet.
- Spinella, P. C., Gurney, J., & Yazer, M. H. (2019). Low titer group O whole blood for prehospital hemorrhagic shock: It is an offer we cannot refuse. *Transfusion*, *59*(7), 2177-2179. doi:10.1111/trf.15408
- Spinella, P. C., Pidcoke, H. F., Strandenes, G., Hervig, T., Fisher, A., Jenkins, D., . . . Cap, A. P. (2016). Whole blood for hemostatic resuscitation of major bleeding. *Transfusion*, *56*(S2), S190-S202. doi:10.1111/trf.13491
- Tanaka, K. A., & Bolliger, D. (2019). Transfusion and Coagulation Therapy. In H. C. Hemmings & T. D. Egan (Eds.), *Pharmacology and Physiology for Anesthesia. Foundations and Clinical Application* (2 ed., pp. 849-869): Elsevier.
- Thompson, P., & Strandenes, G. (2020). The History of Fluid Resuscitation for Bleeding. In P. Spinella (Ed.), *Damage Control Resuscitation* (1 ed., pp. 3-29).
- Thormodsrød, R. (2019). Transfusjon av blod og blodprodukter ID 12181. In *Heliks - Helhetlig kvalitetssystem*. Skien: STHF.
- Tormey, C. A., & Hendrickson, J. E. (2019). Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences. *Blood*, *133*(17), 1821-1830. doi:10.1182/blood-2018-08-833962
- Tseng, Y.-L., Tseng, Y.-L., Wu, M.-H., Wu, M.-H., Lin, M.-Y., Lin, M.-Y., . . . Lai, W.-W. (2004). Massive Upper Gastrointestinal Bleeding after Acid-corrosive Injury. *World Journal of Surgery*, *28*(1), 50-54. doi:10.1007/s00268-003-6831-0
- Ugur, E., Kara, S., Yildirim, S., & Akbal, E. (2016). Medical errors and patient safety in the operating room. *J Pak Med Assoc*, *66*(5), 593-597.
- Vernon, T., Morgan, M., & Morrison, C. (2019). Bad blood: A coagulopathy associated with trauma and massive transfusion review. *Acute Med Surg*, *6*(3), 215-222. doi:10.1002/ams2.402
- Weymouth, W., Long, B., Koyfman, A., & Winckler, C. (2019). Whole Blood in Trauma: A Review for Emergency Clinicians. *Journal of Emergency Medicine*, *56*(5), 491-498. doi:10.1016/j.jemermed.2019.01.024
- White, N. J., & Ward, K. R. (2020). Blood Failure: Pathophysiology and Diagnosis. In P. Spinella (Ed.), *Damage Control Resuscitation* (1 ed., pp. 41-65).
- WHO. (2006). The appropriate clinical use of blood and blood products: information sheet for clinicians. In: Department of Essential Health Technologies.
- WHO. (2007). The Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety. In *World alliance for patient safety. Taxonomy*.
- WHO. (2019). Patient Safety. Fact-sheet. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>
- WHO. (2020). Blood safety and availability. Fact-sheet. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>
- Williams, J., Merutka, N., Meyer, D., Bai, Y., Prater, S., Cabrera, R., . . . Cotton, B. A. (2019). Safety profile and impact of low-titer group O whole blood for emergency use in trauma. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, *88*(1), 87-93. doi:10.1097/ta.0000000000002498
- Woodward, Z. G., Urman, R. D., & Domino, K. B. (2017). Safety of Non-Operating Room Anesthesia: A Closed Claims Update. *Anesthesiol Clin*, *35*(4), 569-581. doi:10.1016/j.anclin.2017.07.003 www.nyemetoder.no. Retrieved from <https://nyemetoder.no/>
- Yazer, M. H., Cap, A. P., & Spinella, P. C. (2018). Raising the standards on whole blood. *Journal of Trauma & Acute Care Surgery*, *84*, S14-S17. doi:10.1097/TA.0000000000001778

- Yazer, M. H., Cap, A. P., Spinella, P. C., Alarcon, L., & Triulzi, D. J. (2018). How do I implement a whole blood program for massively bleeding patients? *Transfusion*, *58*(3), 622-628. doi:10.1111/trf.14474
- Yazer, M. H., Jackson, B., Sperry, J. L., Alarcon, L., Triulzi, D. J., & Murdock, A. D. (2016). Initial safety and feasibility of cold-stored uncrossmatched whole blood transfusion in civilian trauma patients. *Journal of Trauma & Acute Care Surgery*, *81*(1), 21-25. doi:10.1097/TA.0000000000001100
- Yazer, M. H., Seheult, J., Kleinman, S., Sloan, S. R., & Spinella, P. C. (2018). Who's afraid of incompatible plasma? A balanced approach to the safe transfusion of blood products containing ABO-incompatible plasma. *Transfusion*, *58*(2), 532-538. doi:10.1111/trf.14415
- Yazer, M. H., & Spinella, P. C. (2019). Review of low titre group O whole blood use for massively bleeding patients around the world in 2019. *ISBT Science Series*, *14*(3), 276-281. doi:10.1111/voxs.12495
- Zafren, K., & Crawford, M. (2020). Accidental hypothermia in adults. In D. Danzl (Ed.), *UpToDate*.

Vedlegg

Vedlegg 1: PICO versjon 1

Patient/Problem (Hvem/hva handler det om, hvilken setting?)	Intervention / Exposure (Hvilke tiltak vurderes?)	Comparison (alternative tiltak)	Outcome (Hvilke resultat /utfall er av interesse?)
<p>Søkeord med synonymer: Blødning, blodtap</p> <p>MESH terms: Hemorrhage; Bleeding; Shock hemorrhagic, Blood Loss, Surgical; Exsanguination; Postoperative, Hemorrhage</p> <p>Key words: bleeding; blood loss</p>	<p>Søkeord med synonymer: Transfusjonsbehandling; blodtransfusjon; blodoverføring fullblod</p> <p>MESH terms: Blood Transfusion</p> <p>Key words: whole blood</p>		

Vedlegg 2: PICO versjon 2

Patient/Problem (Hvem/hva handler det om, hvilken setting?)	Intervention / Exposure (Hvilke tiltak vurderes?)	Comparison (alternative tiltak)	Outcome (Hvilke resultat/utfall er av interesse?)
	<p>Søkeord med synonymer: Transfusjonsbehandling; blodtransfusjon; blodoverføring fullblod, kaldt lagret</p> <p>MESH terms: Blood Transfusion</p> <p>Key words: whole blood, cold soled</p>		<p>Søkeord med synonymer: Pasientsikkerhet, transfusjonsreaksjoner, komplikasjoner</p> <p>MESH terms: Transfusion Reaction, Patient Safety</p> <p>Key words: complications</p>

Vedlegg 3: Bred søkestrategi i Medline

Søk nr.	Søkeord/Kombinasjoner	Antall treff
1	Hemorrhage/	72523
2	bleeding.mp.	201504
3	blood loss*.mp.	59659
4	Shock, Hemorrhagic/	11438
5	Blood Loss, Surgical/	17773
6	Exsanguination/	350
7	Postoperative Hemorrhage/	9755
8	Hemorrhage*.mp.	348410
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	511922
10	Blood Transfusion/	50574
11	Blood Transfusion*.mp.	86720
12	10 or 11	86720
13	Whole blood.mp.	54468
14	12 and 13	3129
15	9 and 14	781

Vedlegg 4: Smal søkestrategi i Medline

Søk nr.	Søkeord/Kombinasjoner	Antall treff
1	whole blood.mp.	54985
2	cold stored.mp.	808
3	Blood Transfusion/	50983
4	Patient Safety/	20819
5	Complications.mp.	2960986
6	Transfusion Reaction/	16054
7	1 and 2	46
8	4 or 5 or 6	2990238
9	3 and 7 and 8	11

Vedlegg 5: Eksempel på kritisk vurdering med CASP



CASP Checklist: 12 questions to help you make sense of a **Cohort Study**

How to use this appraisal tool: Three broad issues need to be considered when appraising a cohort study:

- ┆ Are the results of the study valid? (Section A)
- ┆ What are the results? (Section B)
- ┆ Will the results help locally? (Section C)

The 12 questions on the following pages are designed to help you think about these issues systematically. The first two questions are screening questions and can be answered quickly. If the answer to both is “yes”, it is worth proceeding with the remaining questions. There is some degree of overlap between the questions, you are asked to record a “yes”, “no” or “can’t tell” to most of the questions. A number of italicised prompts are given after each question. These are designed to remind you why the question is important. Record your reasons for your answers in the spaces provided.

About: These checklists were designed to be used as educational pedagogic tools, as part of a workshop setting, therefore we do not suggest a scoring system. The core CASP checklists (randomised controlled trial & systematic review) were based on JAMA 'Users' guides to the medical literature 1994 (adapted from Guyatt GH, Sackett DL, and Cook DJ), and piloted with health care practitioners.

For each new checklist, a group of experts were assembled to develop and pilot the checklist and the workshop format with which it would be used. Over the years overall adjustments have been made to the format, but a recent survey of checklist users reiterated that the basic format continues to be useful and appropriate.

Referencing: we recommend using the Harvard style citation, i.e.: *Critical Appraisal Skills Programme (2018). CASP (insert name of checklist i.e. Cohort Study) Checklist. [online] Available at: URL. Accessed: Date Accessed.*

©CASP this work is licensed under the Creative Commons Attribution – Non-Commercial-Share A like. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/> www.casp-uk.net

Paper for appraisal and reference: Williams et al. 2019 "Safety profile and impact..."

Section A: Are the results of the study valid?

1. Did the study address a clearly focused issue?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: A question can be 'focused' in terms of

- the population studied
- the risk factors studied
- is it clear whether the study tried to detect a beneficial or harmful effect
- the outcomes considered

Comments: Studien kartlegger sikkerhetsprofil til kaldtlagret lavttitret type O fullblod transfundert til massivt blødende, sivile traumepasienter. Studien undersøker forekomsten av transfusjonsreaksjoner (hemolyse, TACO, TRALI og andre), samt at den kartlegger mortalitet og totalt blodforbruk. Disse outcomes blir så sammenlignet mellom to pasientergrupper:
1) pasienter som mottar komponenter (erytrocytter+plasma)
2) pasienter som mottar fullblod

2. Was the cohort recruited in an acceptable way?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Look for selection bias which might compromise the generalisability of the findings:

- was the cohort representative of a defined population
- was there something special about the cohort
- was everybody included who should have been

Comments: Alle massivt blødende traumepasienter over 16 år ble inkludert i datainnsamlingen. Kriterier for oppstart av transfusjon av kriseblod var de samme for alle pasienter:
1) ABC score (Assessment of Blood Consumption) på 2 eller høyere
2) behandlerens kliniske vurdering av behovet for massiv transfusjon. Både fullblod og komponenter var tilgjengelig både prehospitalt og i akutt mottak.

Is it worth continuing?

3. Was the exposure accurately measured to minimise bias?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>

HINT: Look for measurement or classification bias:

- did they use subjective or objective measurements
- do the measurements truly reflect what you want them to (have they been validated)
- were all the subjects classified into exposure groups using the same procedure

Comments: Avgjørelsen om å transfundere fullblod eller komponenter ble overlatt til behandleren i sin helhet. Dette kan ha ført til at de dårligste pasientene fikk fullblod fremfor komponenter (grunnet trombocyt innhold i fullblod). Pasienter med kjent blodtype annen enn O ble ekskludert fra å motta fullblod, på bakgrunn av helseforetakets retningslinjer for bruk av kriseblod. Dette kan ha ført til skjevheter i vurderingen av hemolyse forekomst. Det er nettopp pasienter med annen blodtype enn O som er utsatt for hemolyse ved transfusjon av fullblod type O.

4. Was the outcome accurately measured to minimise bias?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Look for measurement or classification bias:

- did they use subjective or objective measurements
- do the measurements truly reflect what you want them to (have they been validated)
 - has a reliable system been established for detecting all the cases (for measuring disease occurrence)
 - were the measurement methods similar in the different groups
 - were the subjects and/or the outcome assessor blinded to exposure (does this matter)

Comments: Alle pasienter gjennomgikk de samme biokjemiske og kliniske undersøkelsene og de samme parametrene ble kartlagt på en objektiv måte. Dog var blodbankpersonalet avhengig av at klinikkerne meldte inn suspekke tilfeller med tanke på transfusjonsreaksjon (feber, frysinger, hjertebank, utslett allergi/anafylaksi). Disse raksjonene ville ikke blitt registrert dersom klinikere ikke meldte ifra.

5. (a) Have the authors identified all important confounding factors?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT:

- list the ones you think might be important, and ones the author missed

Comments: Begge gruppene var like med tanke på demografiske data og traumemekanisme. Gruppene ble behandlet på bakgrunn av kliniske funn og behandlerens vurdering av situasjonen. Dog er det er problematisk å ekskludere pasienter med kjent ABO type som er annen enn type O når en skal kartlegge forekomst av hemolyse ved transfusjon av type O fullblod. Det fremkommer heller ikke, hvor mange pasienter dette evt.gjaldt.

5. (b) Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT:

- look for restriction in design, and techniques e.g. modelling, stratified-, regression-, or sensitivity analysis to correct, control or adjust for confounding factors

Comments: Forfatterne skriver at blodtype O domierte med over 40 % i både komponent- og fullblod gruppen og at 90 % av disse var Rh + . Er denne poupulasjonen representativ for den generelle befolkningen? Dette vil være noe forskjellig fra nasjon til nasjon.

6. (a) Was the follow up of subjects complete enough?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider

- the good or bad effects should have had long enough to reveal themselves
- the persons that are lost to follow-up may have different outcomes than those available for assessment
- in an open or dynamic cohort, was there anything special about the outcome of the people leaving, or the exposure of the people entering the cohort

6. (b) Was the follow up of subjects long enough?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>

Comments: Forsinket hemolysereaksjon oppstår mellom 24 timer og 28 dager etter transfusjon. Biokjemiske analyser som fanger opp hemolyse ble avsluttet etter 48 timer.

Section B: What are the results?

7. What are the results of this study?

HINT: Consider

- what are the bottom line results
- have they reported the rate or the proportion between the exposed/unexposed, the ratio/rate difference
- how strong is the association between exposure and outcome (RR)
- what is the absolute risk reduction (ARR)

Comments: Det er ingen signifikante forskjeller i forekomst av hemolyse og/eller andre transfusjonseaksjoner mellom gruppene. Multivariat logistisk regresjon viser at kaldt lagret lavt tittet type O fullblod bedrer overlevelse og reduserer det totale blodforbruket (se spørsmål nr. 8). Transfusjon av inntil 6 enheter fullblodf kan anses som en effektiv og trygg metode for pasienter med massiv transfusjonsbehov.

8. How precise are the results?

HINT:

- look for the range of the confidence intervals, if given

Comments: Multivariat logistisk regresjon viser at transfusjon av fullblod er assosiert med :
 1) 53 % reduksjon i totalt blodforbruk (post-ED) $p=0.033$, OR 0.47, (0,23-0,94), CI 95 %
 2) 2 ganger økt sannsynlighet for 30 dagers overlevelse $p=0,047$, OR 2.19 (1.01-4.76), CI 95 %
 Dette til tross for at pasienter som mottok fullblod var mer skadet og hadde alvorligere grad av hemorragisk sjokk (høyere skår for thoraxskader (AIS) $p=0.027$, lavere BE ved ankomst til mottak $p=0.014$ og høyere laktat $p<0.001$)
 Det ble registrert 2 tilfeller av TRALI, begge i blodkomponentgruppen ($p=0.061$). Ikke påvist noen signifikante forskjeller i forekomst av hemolyse mellom gruppene.

9. Do you believe the results?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider

- big effect is hard to ignore
- can it be due to bias, chance or confounding
- are the design and methods of this study sufficiently flawed to make the results unreliable
- Bradford Hills criteria (e.g. time sequence, dose-response gradient, biological plausibility, consistency)

Comments: Fra Bradford Hill kriterier: 1) Strength of association: transfusjon av fullblod er assosiert med 2 ganger økt 30 dagers overlevelse (OR 2,19) OR >1 viser en assosiasjon, dog en OR på 5 eller mer, ville pekt mot kausalitet i større grad. Fullblodtransfusjoner reduserte post-ED blodforbruket med 53 % (OR 0,47). OR <1 viser en assosiasjon, men kan ikke bestemme kausalitet sikkert. 2) Consistency: se spørsmål nr.11 3) Biological plausibility: fullblod har høyere Hb, Htc, koagulasjonsfaktoraktivitet; større hemostatisk og oksygenbærende potensial. Dermed er det et mer effektivt produkt til å behandle hemorragisk sjokk med bedret outcome.

Section C: Will the results help locally?

10. Can the results be applied to the local population?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider whether

- a cohort study was the appropriate method to answer this question
- the subjects covered in this study could be sufficiently different from your population to cause concern
- your local setting is likely to differ much from that of the study
- you can quantify the local benefits and harms

Comments: Massivt blødende traumepasienter fremstår med lik fysiologi i Norge og USA. De vil ha behov for samme behandling og det kan tenkes at behandlingen vil kunne gi lik pasientutfall. Dog må en ta i betraktning forskjeller i tilgjengelighet av kompetanse og mulighet for radiologisk/kirurgisk intervensjon både prehospitalt og innhospitalt.

11. Do the results of this study fit with other available evidence?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments: Lignende studier gjennomført på lignende populasjon har vist lignende funn hva anngår sikkerhet av fullblodtransfusjoner. Ingen studier har vist økt forekomst av transfusjonsreaksjoner, deriblant hemolyse ved transfusjons kaldt lagret lavt titrert type O fullblod. Studier som måler effekt på overlevelse, har mer sprikende resultater.

12. What are the implications of this study for practice?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider
- one observational study rarely provides sufficiently robust evidence to recommend changes to clinical practice or within health policy decision making
 - for certain questions, observational studies provide the only evidence
 - recommendations from observational studies are always stronger when supported by other evidence

Comments: Denne og liknende studier viser at, fullblodtransfusjon kan en være en effektiv og sikker behandlingsmetode ved massiv blødning og bør muligens få større plass i Damage Control Resuscitation nasjonalt og internasjonalt. Resultater fra pågående RCT vil fastslå eller avkrefte dette.

Vedlegg 6: *Storage lesion* i blodkomponenter

Tabellen fremstiller metabolske, morfologiske og biokjemiske endringer blodceller gjennomgår under lagring og beskriver kort hvilke konsekvenser dette har for pasienten. Det foreligger til dels ulike tradisjoner for fremstilling og oppbevaring av komponenter i ulike land. Innholdet i tabellen gjenspeiler norske forhold.

Endringer som forekommer under lagring	Mulige konsekvenser for pasienten
<p>Erytrocytt-konsentrat (SAG) Oppbevares ved 2-6 °C. Holdbarhet: 5 uker (35 dager). Tilsatt 2 typer antikoagulans og næringsløsning: 63 ml CPDA-1 (citrat/fosfat/dextrose/adenin) og 100 ml SAGMAN (saltvann/adenin/glukose/mannitol) henholdsvis.</p>	
<p>Erytrocytter inneholder 2,3-difosfoglyserat (2,3-DPG)-et fosforholdig molekyl som kontrollerer hemoglobinetts affinitet for oksygen, og dermed frigjøringsgraden av oksygen til vevet. Konsentrasjonen av 2,3-DPG faller raskt under lagring.</p>	<p>Lav konsentrasjonen av 2,3-DPG i erytrocyttene → hemoglobinetts dissosiasjons kurve venstre forskyves → redusert mengde oksygen avgis til vevet. Etter 2 ukers lagring er erytrocyttenes evne til å frigi oksygen halvert. Massiv transfusjon av eldre enheter kan føre til hypoxemi som vedvarer i flere timer etter transfusjon. 2,3-DPG nivået og oksygenaffiniteten normaliserer seg i løpet av 1-2 døgn.</p>
<p>Erytrocyttenes metabolisme skifter fra aerob til anaerob og over tid svikter produksjonen av energi i form av adenosintrifosfat molekyler (ATP). Fallende konsentrasjon av ATP → svikt i den ATP avhengige Na-K pumpen i cellemembran → opphopning av Na i cellen → oppsvulming av cellen, svikt i cellemembran → hemolyse</p>	<p>Nedsatt levetid for erytrocyttene, redusert effekt av transfusjon. Anaerob metabolisme av glukose fører til økning i CO₂ og laktat enheten. Blodets pH synker i takt med lagringstid og ligger på 6,8 ved dag 35. Massiv transfusjon av eldre enheter kan føre til acidose hos pasienten. Metabolsk acidose og pH<7,1 hos pasienten knyttes blant annet til økt nedbryting av fibrinogen, redusert antall trombocytter og forstyrret trombocytffunksjon</p>
<p>Svikt i Na-K pumpen og hemolyse → frislipp av kalium i blodkomponentenheten → kalium innhold i enheten øker fra ca. 3,6-5 mmol/l på donasjonsdagen, til ca. 20 mmol/l på dag 14-21 og til ca. 40 mmol/l på dag 35</p>	<p>Massiv transfusjon av erytrocytteneheter eldre enn 10 dager kan føre til hyperkalemi og forårsake hjerterytmeforstyrrelse hos pasienten (særlig nyfødte og nyresviktpasienter). Uttalt hyperkalemi forekommer sjeldent, da kaliumrik tilsetningsvæske utgjør begrensede mengder og kalium tas raskt opp av kroppens celler etter transfusjon. Kalium nivå skal allikevel monitoreres nøye.</p>
<p>Fallende ATP konsentrasjon → tap av fosfolipider i cellemembran → erytrocyttene forandrer form; blir stivere og mindre fleksible → hemolyse</p>	<p>Forringet passasje av erytrocyttene i mikrosirkulasjonen forstyrret gassutveksling og iskemi i vevet. Nedsatt levetid for transfunderte celler.</p>
<p>Ødeleggelse av cellemembranen og hemolyse → frislipp av intracellulært innhold, fritt Hb, fritt jern, lipider og cytokiner i komponentenheten</p>	<p>Transfusjon av mikropartikler fra cellenedbrytingen (fritt jern og fritt Hb) utløser oksidativt stress i vevet. Frie oksygenradikaler forårsaker skade på cellenes DNA og er medvirkende til reperfusjons skade og organsvikt.</p>

	Inflammasjonsmediatorer i enheten forårsaker inflammatorisk respons og bidrar til utvikling av organsvikt. Via mekanismer relatert til nitrogen oksyd og endotelets funksjon, fører mikropartikler i den transfunderte enheten til vasokonstriksjon og hyperkoagulasjon, med blodproppdannelse og vevsskade.
Trombocyttkonsentrat Oppbevares ved 20-24 °C under agitasjon. Holdbarhet: 5-7 døgn, med bakteriologisk kontroll etter 5 døgn. Oppbevares i plasma og/eller adativløsning, tilsatt citrat og dextrose	
Trombocyttenes metabolisme skifter fra aerob til anaerob → fall i ATP konsentrasjon → Svikt i Na-K pumpe → opphopning an Na i cellen → cellulær oppsvulming → nedbryting av cellemembran → frislipp av intracellulært innhold og mikropartikler i komponentenheten	Mikropartikler som slippes ved nedbryting av trombocytter induserer betydelig sterkere inflammatorisk respons sammenlignet med erytrocytter. Allergiske reaksjoner, transfusjonsrelatert akutt lungeskade og febrile non-hemolytiske reaksjoner forekommer oftere ved transfusjon av trombocytter.
Aerob metabolisme skifter til anaerob → opphopning av laktat og senket pH	Transfusjon av trombocyttkonsentrat med høyt laktat og lav pH, bidrar til forverret metabolsk acidose hos pasienten
Fallende ATP konsentrasjon + mekanisk påvirkning ved manipulering og leukocytfiltrering → aktivering av trombocytterne → forandring i trombocyttenes form og cellemembran	Aktivering og endringer i trombocyttenes utforming vanskeliggjør passasje i mikrosirkulasjonen, trombocytterne destrueres og seponeres fra sirkulasjonen prematurt, noe som er ugunstig ved behandling av trombocytopeni, ved for eksempel kreftbehandling. Ved pågående blødning derimot, responderer de preaktiverede trombocytterne raskere og har vist å gi bedret hemostase.
Oppbevaring i romtemperatur gir gunstige forhold til bakterievekst ved kontaminasjon	Transfusjonsrelatert sepsis forekommer og er en svært alvorlig komplikasjon for pasienten
Ferskfrosset virusinaktivert pool-plasma (Octaplasma) Oppbevares dypfrosset ved -18 til -25 °C. Holdbarhet dypfrosset <-25 °C=36 mnd.; mellom -18 og -25 °C=3 mnd. Holdbarhet etter tining: 2-6 °C=24 timer; 20-24 °C= 4-8 timer. Kan brukes ved massiv blødning i inntil 5 dager dersom oppbevart i 2-6 °C etter tining. Tilsatt betydelig mengde citrat for antikoagulasjon.	
Plasma blir nedfrost kort etter tapping og sentrifugering. I dypfrost tilstand transporteres plasma til Sverige/Sveits for videre fremstilling: den tines, blandes sammen med plasma fra andre europeiske land (280 liter fra ca.1500 givere), virus inaktiveres og fryses igjen for returtransport.	Dyppfrysing bevarer koagulasjonsfaktorene i større grad enn oppbevaring kjøleskaps temperatur. Etter opptining og særlig ved oppbevaring i romtemperatur forringes koagulasjonsfaktor aktivitet rask og hemostase potensialet svekkes. Hos pasient med metabolsk acidose, svekkes koagulasjonsfaktoraktivitet ytterligere og fibrinogen nedbrytes i større grad.

Tabellen er egenprodusert gjennom fordypning i relevant litteratur (EDQM, 2020; Helsedirektoratet, 2017; Tor Hervig et al., 2017; Hess, 2021; Ingvaldsen, 2019; Jones & Frazier, 2017; Reilly, 2021).

Vedlegg 7: Et utvalg av pågående og planlagte kliniske studier

Overskrift ClinicalTrials.gov identifiser	Studiedesign Pasienter inkludert Tidsplan/Land	Intervensjon Primær outcomes
“Evaluation of a Transfusion Therapy Using Whole Blood in the Management of Coagulopathy in Patients With Acute Traumatic Hemorrhage” (T-STORHM) NCT04431999	Multisenter RCT ved 6 traumesentre (både sivile og militære). Inkluderer 200 pasienter. Forventet oppstart juni 2021, forventet ferdig juni 2024. Frankrike	Sammenligner fullblodtransfusjon med standard komponentterapi. Kartlegger klinisk effekt gjennom korreksjon av koagulopati, mål for bedret sirkulasjon, korttids- og langtidsoverlevelse og totalt blodforbruk.
“Pragmatic Prehospital Group O Whole Blood Early Resuscitation Trial” (PPOWER) NCT03477006	RCT studie, prehospitalt og inhospitalt felt. Inkluderer 86 pasienter. Studien ble startet i november 2018 og var forventet ferdig i oktober 2020. Pittsburgh, USA	Sammenligner fullblodtransfusjon og standard komponentterapi i prehospital behandling, samt den tidlige fasen for inhospital behandling. Kartlegger pasientutfall og måler klinisk effekt ved outcomes som korttids- og langtidsoverlevelse, samt forekomst av multiorgansvikt.
“Shock, Whole blood and Assessment of TBI” (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03402035).	Prospektivt multisenter kohortstudie. Inkluderer 1050 pasienter ved 6 traumesentre. Oppstart mai 2018, forventet ferdig august 2022 Pittsburgh, USA.	Sammenligner fullblodtransfusjon og standard komponentterapi. Måler pasientutfall i form av korttids- og langtidsoverlevelse, samt totalt blodforbruk.

