



DANSK SELSKAB FOR KLINISK IMMUNOLOGI

National vejledning om transfusionsmedicinsk behandling og monitorering af blødende patienter

Revideret: August 2026



DANSK SELSKAB FOR KLINISK IMMUNOLOGI

Redaktion:

Martin Vigstedt
Afdeling for Klinisk Immunologi
Rigshospitalet
martin.vigstedt@regionh.dk

Jakob Stensballe
Afdeling for Bedøvelse, Operation og Traumecenter & Afdeling for Klinisk Immunologi, Rigshospitalet
Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet
jakob.stensballe@regionh.dk

Rune Larsen
Klinisk Immunologisk Afdeling
Sjællands Universitetshospital
runla@regionsjaelland.dk

Emilie A. Jochumsen
Klinisk Immunologisk Afdeling
Odense Universitetshospital
emil.ainsworth.jochumsen2@rsyd.dk

Trine-Line W. Korsholm
Blodbank og Immunologi
Aarhus universitetshospital
trine.korsholm@skejby.rm.dk

Thure M. Haunstrup
Klinisk Immunologisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital
t.haunstrup@rn.dk

Behandlingsvejledningen har været i høring hos følgende lægevidenskabelige selskaber: Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik, Dansk Neurokirurgisk Selskab, Dansk Selskab for Anæstesi og Intensivmedicin, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase, Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Ortopædisk Selskab, Dansk Thoraxkirurgisk Selskab, Dansk Karkirurgisk Selskab, Dansk Urologisk Selskab, Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi, Dansk Selskab for Otorhinolaryngologi, Hoved- & Halskirurgi, Dansk Oftalmologisk Selskab.

INDHOLD

1	Indledning.....	4
2	Forkortelser	5
3	Definitioner.....	4
3.1	Blødningskategorier	4
3.2	Blodprodukter	4
3.3	Prohæmostatika og antidoter.....	5
4	Behandling af livstruende blødning.....	6
4.1	Behandlingsanbefaling.....	6
4.2	Baggrund.....	7
5	Behandling af kontrollabel blødning	9
5.1	Behandlingsanbefaling.....	9
5.2	Baggrund.....	10
6	Anvendelse af erythrocytsuspension.....	13
6.1	Behandlingsanbefaling.....	13
6.2	Baggrund.....	14
7	Anvendelse af tranexamsyre	16
7.1	Behandlingsanbefaling.....	16
7.2	Baggrund.....	17
8	Revertering af antitrombotika	20
8.1	Behandlingsanbefaling.....	20
8.2	Baggrund.....	22
9	Referencer	24

1 INDLEDNING

De seneste to årtier har transfusionspraksis ændret sig i Danmark og internationalt i en mere restriktiv retning. I Danmark er forbruget af erythrocytsuspension (ES) halveret fra 348.000 i 2007 til 175.000 i 2023 [1,2], men forbruget er dog fortsat højt i forhold til andre europæiske lande [3,4].

Sundhedsstyrelsens Vejledning om blodtransfusion fra 2015 og Nationale kliniske retningslinjer om indikation for transfusion med blodkomponenter fra 2018 [1] anbefaler en generelt restriktiv transfusionspolitik, i særdeleshed for ES, men omvendt anbefales ved livstruende blødning præget af hypovolæmisk shock, at balanceret blodkomponentterapi med ES, plasma og trombocyt koncentrat (TK) initieres tidligst muligt. Organisatorisk er det fra Sundhedsstyrelsen indskærpet, at balanceret blodkomponentterapi skal kunne leveres inden for 15 minutter til patienter med livstruende blødning på operationsafdelinger, fødeafdelinger, skadestuer, akutmodtagelser og traumecentre. Sundhedsstyrelsen anbefaler tillige brugen af viskoelastisk hæmostasemonitorering til blødende patienter for at optimere outcome og samtidig minimere antallet af unødvendige transfusioner.

Formålet med nærværende vejledning er at give opdaterede retningslinjer for hæmostatisk monitorering og transfusionsmedicinsk behandling med blodkomponenter og prohæmostatiske lægemidler af blødende patienter. Det overordnede mål er at sikre optimal og rationel anvendelse af blodkomponenter, samt at nedsætte mortalitet og morbiditet som følge af koagulopatisk blødning. Behandling med blodkomponenter til ikke-blødende patienter er beskrevet i National vejledning om transfusion med blodkomponenter til ikke-blødende patienter og derfor ikke indeholdt i nærværende vejledning.

Vejledningen består af en række behandlingsanbefalinger, som hver er efterfulgt af en kort redegørelse for evidensen bag anbefalingerne. Vejledningen er forfattet og redigeret af Transfusionsmedicinsk Udvalg under Dansk Selskab for Klinisk Immunologi (DSKI) og tager udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens vejledninger fra 2015 og 2018 [1], samt Fagudvalget for antitrombotisk behandlings vejledning om blødning under antitrombotisk behandling fra 2016 [5].

Nærværende version af vejledningen er gennemredigeret siden forrige version fra 2019 og er opdateret i henhold til den nyeste viden og evidens. Der er de seneste 6 år publiceret en række vigtige videnskabelige studier inden for området, bl.a. med fokus på transfusionsgrænser og hæmostasemonitorering hos blødende patienter, samt nye data på flere sub-populationer af blødende patienter, herunder hjertepatienter og neurokriske patienter, hvilket afspejles i de opdaterede behandlingsanbefalinger. Endelig er der tilføjet særskilte behandlingsanbefalinger om anvendelse af tranexamsyre ved en række specifikke blødningstilstande, samt om revertering af antitrombotika ved blødning.

2 FORKORTELSER

A10: amplitude 10 min efter CT	IE: internationale enheder
AABB: Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (tidl. American Association of Blood Banks)	INR: international normaliseret ratio
ACT: aktiveret clotting-tid	INTEM: intrinsisk tromboelastometri
ADP: adenosindifosfat	ITA: intensiv terapi afsnit
AKS: akut koronart syndrom	K-tid: kinetik-tid
APTEM: aprotinin tromboelastometri	LI30: fibrinolyse-indeks 30 min efter CT
APTT: aktiveret partiel tromboplastintid	LI60: fibrinolyse-indeks 60 min efter CT
ASA: acetylsalicylsyre	LMWH: lavmolekylærvægt heparin
aSAH: aneurismal subaraknoidalblødning	Ly30: fibrinolyse 30 min efter MA
ASPI: aspirin-assay (arachidonsyre)	MA: maksimal amplitude
ATP: akut-transfusionspakke	MCF: maksimal clot-styrke
BT: blodtryk	MEA: multipel-elektrode-aggregometri
CFT: clot-formationstid	ML: maksimal fibrinolyse
CI: konfidensinterval	MTP: massiv-transfusionsprotokol
CK: citrat-kaolin	NKR: national klinisk retningslinje
CKH: citrat-kaolin-heparinase	NSAID: non-steroid antiinflammatorisk lægemiddel
CPB: kardiopulmonal bypass	OR: odds ratio
CRT: citrat-rapid-thrombelastografi	PCC: protrombinkomplekskoncentrat
CT: clot-tid	PPH: postpartumblødning
CT: computertomografi	PT: protrombintid
CTC: computertomografi af cerebrum	R-tid: reaktionstid
DOAK: direkte orale antikoagulantia	RCT: randomiseret kontrolleret forsøg
DSKI: Dansk Selskab for Klinisk Immunologi	rFVIIa: rekombinant faktor VIIa
dTt: fortyndet trombintid	ROTEM: rotationstromboelastometri
ECMO: ekstrakorporal membranoxxygenering	RR: risk ratio
ECT: ecarin størkningstid	SAGM: saltvand-adenin-glucose-mannitol
ES: erytrocytsuspension	SAH: subaraknoidalblødning
EXTEM: ekstrinsisk tromboelastometri	S/D: solvent/detergent
F: faktor	SDH: subduralt hæmatom
FF: funktionel-fibrinogen	TBI: traumatisk hjerneskade
FFH: funktionel-fibrinogen-heparinase	TEG: trombelastografi
FFP: frisk-frosset plasma	TK: trombocyt-koncentrat
FIBTEM: fibrinogen tromboelastometri	TRAP: trombinreceptoraktiverende peptid
GI: gastrointestinal	TXA: tranexamsyre
GP: glykoprotein	U: unit
HEPTEM: heparinase tromboelastometri	UFH: ufraktioneret heparin
Hgb: hæmoglobin	VKA: vitamin K-antagonist
ICH: intrakraniell blødning	VTE: venøs tromboemboli
	vWF: von Willebrand Faktor
	WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies

3 DEFINITIONER

3.1 BLØDNINGSKATEGORIER

Livstruende blødning: Pågående transfusionskrævende blødning præget af hypovolæmisk shock (systolisk blodtryk <90 mmHg) eller betydende blødning på kritisk lokalisation (fx hjerne, rygmarg, hjerte, lunger).

Kontrollabel blødning: Blødning præget af hæmodynamisk kontrol (kortvarig hypovolæmi kan dog forekomme). Kan opdeles i alvorlig, moderat og mild blødning.

Alvorlig blødning: Fx visse mindre intrakranielle blødninger, gastrointestinale blødninger uden hypovolæmi, blødning med hæmoglobinfald >1,2 mmol/L (med hæmodynamisk kontrol), gentagne moderate blødninger.

Moderat blødning: Fx subkutan/intramuskulær blødning, vedvarende slimhindeblødning, spontane hudblødninger, gentagne milde blødninger.

Mild blødning: Fx epistaxis, menoragi, tandkødsblødning, mindre hæmatomer.

3.2 BLODPRODUKTER

Erythrocytsuspension (ES): Ca. 150 ml røde blodlegemer suspenderet i 100 ml saltvand-adenin-glukose-mannitol (SAGM) samt 5-10 ml plasma, i alt ca. 250 ml med hæmatokrit på ca. 60%.

Frisk-frosset plasma (FFP): Ca. 250-300 ml plasma stabiliseret med citrat-fosfat-dextrose. Indeholder samtlige koagulationsfaktorer. Frosset inden 6 timer eller evt. 24 timer (PF24) fra tapning.

Flydende plasma: Plasma som aldrig har været frosset.

Frysetørret plasma: Lyofiliseret plasma i pulverform til opblanding med 200 ml sterilt vand, hvorefter det svarer til og anvendes som en portion FFP. Distribueres i Danmark af Region H's Blodbank pba. af produkt fra Tysk Røde Kors. Produces også af kommercielle virksomheder, disse er dog ikke aktuelt markedsført i Danmark.

S/D-behandlet plasmapool: 200 ml plasma fra pool af ca. 500-1500 donorer, som er virusinaktiveret ved solvent/detergent-behandling. Indikationer og anvendelse som for FFP og gives ligeledes blodtypespecifikt som et blodprodukt. Findes også som et frysetørret produkt.

Kryopræcipitatpool: Ca. 100 ml præcipitat, fremstillet fra 3-4 portioner plasma. Høj koncentration af koagulationsfaktorer, især fibrinogen, vWF, faktor VIII og faktor XIII, samt fibronectin. Middelfibrinogenindholdet varierer fra ca. 0,9-1,5 g per komponent, afhængig af lokale forhold.

Trombocytkoncentrat (TK): Ca. 200 mia. trombocytter, der enten er en pool af trombocytter fra flere bloddonorer eller et afereseprodukt fra én bloddonor. Suspenderet i plasma og trombocytopbevaringsvæske, afere-seprodukt dog 100% plasma. Opbevares ved stuetemperatur i op til 7 dage. TK opbevaret ved køleskabstemperatur (kølede trombocytter) er godkendt i bl.a. USA, England og Norge til opbevaring i op til 14 dage, men er aktuelt ikke tilgængeligt i Danmark pga. endnu manglende evidens for virkning og sikkerhed.

Fuldblod: Leukocytfiltreret, ufraktioneret donorblod, dvs. samlet produkt med erythrocytter, trombocytter og plasma. Findes som varmt fuldblod, typisk <48 timer gammelt, til brug i militære sammenhænge og bered-skabshændelser, eller som kølet fuldblod godkendt til opbevaring i 14 dage ved 5 grader i bl.a. USA og Norge. Aktuelt ikke tilgængeligt i Danmark pga. endnu manglende evidens.

3.3 PROHÆMOSTATIKA OG ANTIDOTER

Tranexamsyre (TXA): Antifibrinolytisk lægemiddel, der hæmmer plasminbinding og -aktivering. Registreret og godkendt til forebyggelse og behandling af blødning ved hæmofili og von Willebrands sygdom, samt behandling eller forebyggelse af blødning, som skyldes øget fibrinolyse eller fibrinogenolyse.

Fibrinogenkoncentrat: Humant fibrinogen. Registreret og godkendt til behandling og perioperativ profylakse af blødninger hos patienter med medfødt hypo- eller afibrinogenæmi med blødningstendens, samt som supplerende behandling ved alvorlig blødning hos patienter med erhvervet hypofibrinogenæmi.

Desmopressin: Syntetisk fremstillet vasopressinanalogue (antidiuretisk hormon), som øger frisætningen af vWF fra endotelet, hvilket øger trombocyttaktiveringen men også fibrinolysen. Registreret og godkendt til behandling af hæmofili A og von Willebrands sygdom type I. Behandling med desmopressin kan overvejes ved blødning hos patienter i behandling med trombocythæmmer, trombocytdysfunktion eller von Willebrands sygdom (type 1, 2A, 2M og 2N).

Rekombinant faktor VIIa (rFVIIa): Øger trombindannelsen på trombocytterne. Er registreret og godkendt til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili A og B, samt medfødt FVII-mangel. Også godkendt til anvendelse ved visse tilfælde af Glanzmanns trombasteni og ved alvorlig postpartumblødning (PPH), når øvrige tiltag er utilstrækkelige til at opnå hæmostase. Behandling med rFVIIa kan, også hos patienter uden hæmofili, overvejes ved livstruende blødninger, der ikke responderer på øvrige kirurgiske og transfusionsmedicinske interventioner (ved PPH evt. før hysterektomi), i samråd med lokal blødningsvagt/koagulationssekspert.

Vitamin K: Koncentrat af vitamin K1 (phytomenadion). Registreret og godkendt ved vitamin K-mangel samt som antidot ved overdosering af vitamin K-antagonist og som profylakse mod blødningstendens ved overdosering med acetylsalicylsyre. Paraklinisk effekt på de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer ses efter få timer men klinisk effekt opnås først efter 12-36 timer.

Protrombinkomplekskoncentrat (PCC): Koncentrat af vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer (faktor II, VII, IX og X), samt protein C og protein S, evt. tilsat heparin. Registreret og godkendt til brug i patienter med behov for akut revertering af behandling med vitamin K-antagonist. Kan også anvendes ved blødning og akutte kirurgiske procedurer hos patienter i behandling med direkte orale antikoagulantia (DOAK). Desuden hos patienter med medfødt mangel på de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer II og X, når rensede specifikke koagulationsfaktor-produkter ikke er tilgængelige.

Protaminsulfat: Danner et stabilt kompleks uden antikoagulerende effekt med ufraktioneret og lavmolekylært vægt heparin (reverterer primært antitrombin-effekten men også delvis anti-Xa-effekten). Registreret og godkendt til revertering af ufraktioneret og lavmolekylært vægt heparin.

Idarucizumab: Humaniseret monoklonalt antistofragment, som bindes til dabigatran og herved neutraliserer den antikoagulerende virkning. Registreret og godkendt til brug i patienter med behov for akut revertering af behandling med dabigatran.

Andexanet alfa: Rekombinant modificeret (inaktiveret) faktor Xa, som bindes til faktor Xa-hæmmere kompetitivt med patientens eget faktor Xa og på den måde kan ophæve effekten af faktor Xa-hæmmere. Initialt godkendt til akut revertering af faktor Xa-hæmmere rivaroxaban og apixaban i USA og EU trods øget risiko for trombose i de kliniske studier. Pga. usikkerhed om effekt og bivirkninger anbefaler Medicinrådet ikke anvendelse af andexanet alfa, og præparatet er i 2025 taget af markedet i USA.

4 BEHANDLING AF LIVSTRUENDE BLØDNING

4.1 BEHANDLINGSANBEFALING

4.1.1 BALANCERET TRANSFUSION

På hospitaler, der håndterer patienter med alvorlige og livstruende blødninger, bør der være adgang til TEG/ROTEM, akut transfusionspakker og prohæmostatika inden for relevant tidsramme. Akut transfusionspakker bør være tilgængelige inden for 15 min.

Ved pågående transfusionskrævende blødning præget af hypovolæmisk shock (systolisk blodtryk <90 mmHg) anbefales at starte balanceret blodkomponentterapi med ES, plasma og TK i form af akut-transfusionspakker inden for 15 minutter og fortsætte indtil blødningskontrol.

En akut-transfusionspakke indeholder ES, plasma og TK i et forhold, der er tilnærmelsesvis ækvivalent til fuldblod. Det konkrete forhold mellem antal komponenter i en transfusionspakke (fx 5:5:2, 4:4:2, 4:4:1, 3:3:1) kan variere mellem regioner afhængig af lokale fremstillingsprocedurer. TK gives som første komponent, derefter gives ES og plasma efter volumenbehov i forholdet 1:1. Denne rækkefølge gentages ved behov for flere akut-transfusionspakker, indtil målrettet substitution på baggrund af monitorering med TEG/ROTEM kan gennemføres.

Hos børn anvendes bolus 10 ml/kg (ES 4 ml/kg, plasma 4 ml/kg og TK 2 ml/kg), gentaget efter volumenbehov.

For at sikre balanceret blodkomponentterapi og undgå hypotermi, kan transfunderes under tryk/sug/varme med high flow-system og blodvarmer. Dette gælder alle blodkomponenter, også TK.

ES transfunderes for at opretholde et Hgb-niveau på 5,6 mmol/L af hensyn til både ilttransport og hæmostase.

Da det ikke på alle lokaliteter er logistisk muligt at udlevere optøet eller flydende plasma inden for de anbefalede 15 min, kan plasma i den første pakke erstattes med 4 portioner frysetørret plasma (4 x 200 ml) eller én portion kryopræcipitatpool (100 ml, indeholder præcipitat fra 4 portioner plasma) i ventetiden på plasma.

Ved isoleret betydende blødning på kritisk lokalisation, uden hypovolæmisk shock, er der oftest ikke behov for balanceret blodkomponentterapi.

4.1.2 KRYSTALLOID OG KOLLOID

Ved pågående transfusionskrævende blødning præget af hypovolæmisk shock (systolisk blodtryk <90 mmHg) kan i ventetiden på blodprodukter anvendes krystalloider i mindst mulig mængde som volumenterapi, fx gentagne doser af 250 ml Ringer eller isotont saltvand.

Præhospitalt anbefales plasma eller plasma+ES, frem for krystalloid, som volumenterapi, især til traumepatienter eller ved transporttid >20 min.

Det anbefales at afstå fra behandling med kolloider, både syntetiske og naturlige, herunder human albumin.

4.1.3 TRANEXAMSYRE (TXA)

Ved pågående transfusionskrævende blødning præget af hypovolæmisk shock (systolisk blodtryk < 90 mmHg) anbefales TXA 1-2 g (børn: 15-30 mg/kg) hurtigst muligt, og derefter yderligere TXA 1 g (børn: 15 mg/kg) for hvert halve til hele udskiftede blodvolumen, samt ved fibrinolyse på TEG/ROTEM.

Ved livstruende blødning anbefales generelt ovenstående strategi for anvendelse af TXA. Visse specifikke tilstande, fx septisk DIC, spontan intracerebral blødning og aneurismal subaraknoidalblødning, er dog undtaget herfra. Se særskilt behandlingsanbefaling i denne vejledning om anvendelse af TXA ved traume, traumatisk

hjerneskade, postpartumblødning, gastrointestinal blødning, spontan intracerebral blødning og aneurismal subaraknoidalblødning.

4.1.4 MÅLSTYRET ANVENDELSE AF BLODPRODUKTER OG PROHÆMOSTATIKA

TEG/ROTEM: Udføres hurtigst muligt mhp. at identificere og substituere mangler, der kompromitterer normal hæmostase. Gentages hver halve time og/eller efter hæmostatiske interventioner indtil blødningskontrol. Hgb monitoreres ved arteriel eller venøs gasanalyse. Ved livstruende blødning skal der ikke afventes svar på TEG/ROTEM før der anvendes plasma, TK eller prohæmostatika. Målet er hæmostase, ikke normalisering af TEG/ROTEM. Søg råd hos regionale blødningsvagt.

Plasmabaserede analyser: Udføres hos patienter i kendt/mistænkt AK-behandling (fx INR, APTT, P-DOAK, P-heparin), se også afsnit 8. Ved mistanke om DIC bør plasmabaserede analyser udføres, lige som de har en plads ved ECMO-behandling og ved udredning af koagulopati hos intensivpatienter. Til øvrige patienter er den kliniske nytteværdi af analyser som INR og APTT som supplement til TEG/ROTEM ved blødning tvivlsom.

Trombocytfunktionsanalyser: Udføres hos patienter i kendt/mistænkt trombocythæmmende behandling. Trombocytfunktionsanalyser skal tolkes kritisk ved trombocytopeni (<100 mia/L) eller lav hæmatokrit.

Hvis TEG/ROTEM ikke er tilgængelig: Som alternativ monitorering anbefales løbende analyse af trombocytaltal (mål ≥ 80 mia/L, ved CNS-blødning ≥ 100 mia/L, behandles med TK), funktionel fibrinogen (Clauss, mål ≥ 6 mikromol/L, behandles med fibrinogenkoncentrat 25-50 mg/kg) og hæmoglobin (mål $\geq 5,6$ mmol/L, behandles med ES) indtil blødningskontrol. Ved hypofibrinogenæmi med samtidig mistanke om generelt mangel på koagulationsfaktorer kan overvejes behandling med kryopræcipitatpool 2-5 ml/kg.

4.1.5 HYPOCALCÆMI, HYPOTERMI OG ACIDOSE

Forebyggelse og behandling af hypocalcæmi: Calcium monitoreres løbende og substitueres med 5 mmol Calcium pr. akut transfusionspakke, samt ved $P\text{-Ca}^{2+} < 1,15$ mmol/L.

Forebyggelse og behandling af hypotermi: Kropstemperatur søges opretholdt >36 °C ved brug af blodvarmer samt opvarmning af patienten.

Forebyggelse og behandling af acidose: pH søges opretholdt $>7,2$.

4.2 BAGGRUND

Patienter med livstruende blødning præget af hypovolæmisk shock (faldende blodtryk og stigende puls), har behov for akut transfusionsbehandling samt kirurgisk/endovaskulær intervention for at stoppe blødningen. En række definitioner for livstruende blødning har været foreslået: >10 ES inden for 24 timer, >1 blodvolumen inden for 24 timer, >10 ES inden for 6 timer, $>1/2$ blodvolumen inden for 3 timer, blødningshastighed >150 ml/min. Ofte vil diagnosen dog stilles på baggrund af konkret klinisk vurdering af tilstanden [6]. I denne vejledning definerer vi livstruende blødning som pågående transfusionskrævende blødning præget af hypovolæmisk shock (systolisk blodtryk <90 mmHg) eller betydende blødning på kritisk lokalisation (fx hjerne, rygmarg, hjerte, lunger). Ved isoleret betydende blødning på kritisk lokalisation, uden hypovolæmisk shock, er der oftest ikke behov for balanceret blodkomponentterapi.

4.2.1 MASSIV-TRANSFUSIONSPROTOKOLLER

Den akutte håndtering af kritisk syge patienter med livstruende blødning kræver en multidisciplinær tilgang til blødningskontrol, korrektion af koagulopati og genoprettelse af fysiologisk homøostase. Komplexiteten i dette kan imødekommes ved at implementere såkaldte massiv-transfusionsprotokoller (MTP), der sikrer umiddelbar og strømlinet tilgængelighed af blodkomponenter til transfusion fra tidligste fase, algoritmebaseret struktur for monitorering af hæmostatisk kapacitet, øvrige laboratorieanalyser, anvendelse af blodkomponenter og prohæmostatika, samt andre aspekter, der medvirker til at sikre, at nødvendig behandling kan effektueres uden forsinkelse. Transfusionsbehandling ved livstruende blødning har ændret sig inden for seneste årtier med begrebet damage control-resuscitation, der inkluderer aktivering af MTP med balanceret blodkomponentterapi fra tidligste fase samt begrænset brug af krystalloider. ES alene kan ikke opretholde koagulationsevnen, og rationalet for balanceret blodkomponentterapi er at erstatte det tabte blods forskellige elementer med en ratio af ES, plasma og TK, der kommer så tæt som muligt på fuldblod (fuldblods-ækvivalent). MTP med initial balanceret blodkomponentterapi minimerer krystalloid og køber tid til kirurgisk/endovaskulær blødningskontrol samt mulighed for monitorering med henblik på målrettet substitution. Livstruende blødning ses i komplekse kliniske scenarier, ikke sjældent ledsaget af

koagulopati, der kan være udløst af den bagvedliggende tilstand, fx traume-induceret koagulopati og/eller fortyndingskoagulopati. For at forebygge og behandle koagulopati anbefales, at den initiale balancerede transfusion tidligst muligt og inden for 15 min suppleres med en målrettet, personaliseret intervention baseret på tidlig og regelmæssig monitorering af patientens hæmostatiske kapacitet ved brug af TEG/ROTEM. MTP'er medfører risiko for behandlingsinduceret koagulopati af forskellige årsager. Det er vigtigt at forebygge og korrigere hypocalcæmi (forårsaget af citrat i blodkomponenter), hypotermi (eksponering, kolde væsker/blodkomponenter) og acidose (hypoperfusion, shock og vævshypoxi), da disse forværrer koagulopati og er associeret med betydeligt øget mortalitet [7].

4.2.2 AKUT-TRANSFUSIONSPAKKER

Udvikling af koagulopati ved livstruende blødning er associeret med dårligere prognose og mindst 17 studier viser samstemmende i forskellige patientpopulationer, at tidlig og aggressiv behandling med plasma og TK, parallelt med ES, er associeret med øget overlevelse, sammenlignet med patienter, hvor transfusion af plasma og TK først startes når et helt blodvolumen er udskiftet [8]. Der er publiceret flere studier, der beskriver resultatet af tidlig og aggressiv transfusionsbehandling med akutte transfusionspakker (ATP) som en del af MTP, hvor optøet plasma er tilgængeligt og kan udleveres straks som en samlet pakke sammen med TK og ES. Disse studier viser samstemmende en signifikant reduktion i mortaliteten blandt patienter, der modtager >10 ES inden for 24 timer fra ankomst til hospital, sammenlignet med patienter der modtager standardbehandling med plasma og TK [9–11]. I et fase 3-studie fra USA (PROPPR) [12], hvor 680 svært tilskadekomne traumepatienter blev randomiseret til en initial plasma-TK-ES-ratio på 1:1:1 (balanceret transfusion) vs. 1:1:2 (ES-domineret transfusion), opnåede flere i 1:1:1-gruppen blødningskontrol (86% vs. 78%, $p=0,006$), 3-timersmortaliteten var signifikant reduceret (6% vs. 11%, $p=0,02$) [13] og 24-timersmortaliteten var non-signifikant reduceret (13% vs. 17%, aRR 0,75, CI 0,52–1,08, $p=0,12$) [13]. Resultater fra et mindre substudie af PROPPR fandt association mellem trombocytttransfusion fra tidligste fase og hæmostase samt overlevelse [14]. En metaanalyse af publicerede studier på traumepatienter med livstruende blødning har vist, at tidlig og aggressiv behandling med plasma og TK er associeret med ca. 50% reduceret odds ratio for død [15]. Udover reduceret mortalitet er det rapporteret, at behandling efter ATP-konceptet er associeret med færre senkomplikationer såsom sepsis og abdominalt kompartmentsyndrom [16]. På baggrund af en metaanalyse af de få eksisterende randomiserede studier, udført i forbindelse med Sundhedsstyrelsens Nationale kliniske retningslinjer om indikation for transfusion med blodkomponenter fra 2018 [1], anbefales at behandle med balanceret blodkomponentterapi fra den tidligste fase, primært baseret på data fra PROPPR-studiet. Kvaliteten af evidensen bedømmes dog som lav, på baggrund af det lave antal randomiserede studier, og evidensen kan ikke direkte ekstrapoleres til andre patientgrupper.

4.2.3 KOLLOIDER

Naturlige kolloider, herunder human albumin, har ikke vist superioritet over for krystalloid i generelle kohorter af blødende patienter. SAFE-studiet fra 2004 var et RCT med 6997 intensiv-patienter, som viste ligeværdighed mellem 4% human albumin vs. saltvand både for mortalitet (RR: 0,99) og for sekundære effektmål inkl. indlæggelsesvarighed og organsvigt [17]. ALBICS-studiet fra 2022 undersøgte 4% human albumin vs. Ringer hos 1407 patienter som undergik hjertekirurgi med brug af hjertelungemaskine [18]. Det primære effektmål var død eller alvorlig hændelse (myokardieskade, hjertesvigt, resternotomi, stroke, arytm, blødning, infektion, eller akut nyrersvigt), og blev mødt af 37% i albumingruppen mod 34% i Ringer-gruppen ($p=0,20$). De sekundære effektmåle viste at albumin-gruppen havde signifikant større postoperativ blødning og fik flere transfusioner med ES og TK. På baggrund af dette studie anbefales ikke brug af human albumin til denne patientgruppe. Der er ikke konsensus om, hvorvidt naturlige kolloider har en plads i behandlingen af særlige patientpopulationer, hvorfor der ikke generelt anbefales for eller imod naturlige kolloider ved ønske om plasmaekspander.

Anvendelse af syntetiske kolloider (HES, Voluven) til patienter med blødning anses for uhensigtsmæssigt, idet de syntetiske molekyler inkorporeres i koaglet, som derved bliver porøst og mindre stabilt [19,20]. Denne kolloidinducerede koagulopati fører til øget blødning og transfusionsbehov hos flere patientgrupper [21,22]. Det er påvist, at behandling af kritisk syge patienter med HES er nefrotoksisk og associeret med øget mortalitet, sammenlignet med human albumin og krystalloider [22–24], og er forbundet med øget blødning, transfusionsbehov og dødelighed hos patienter med svær sepsis [24–26]. Syntetiske kolloider kan derfor ikke anbefales til blødende patienter, hverken med kontrollabel eller livstruende blødning.

5 BEHANDLING AF KONTROLLABEL BLØDNING

5.1 BEHANDLINGSANBEFALING

5.1.1 MÅLSTYRET ANVENDELSE AF BLODPRODUKTER OG PROHÆMOSTATIKA

TEG: Som standard opsættes almindelig TEG (CK). Hos patientgrupper, hvor der hyppigt forekommer hypofibrinogenæmi (fx større blødning, PPH, urogenitalblødning, CPB, ECMO), eller ved nedsat MA på CK, opsættes også TEG-funktionel-fibrinogen (FF). Ved mistanke om heparinisering (evt. endogen), eller ved forlænget R-tid på CK, opsættes også TEG-heparinase (CKH og evt. FFH).

Tabel 1 TEG-behandlingsalgoritme ved blødning

Parameter	Værdi	Fortolkning	Behandling
CK/CKH R	9-14 min	Koagulationsfaktorer ↓	Plasma 5-10 ml/kg
CK/CKH R	>14 min	Koagulationsfaktorer ↓↓	Plasma 10-15 ml/kg eller kryopræcipitatpool 2-5 ml/kg*
CK/CKH MA	45-50 mm (og FF/FFH MA ≥19 mm)	Trombocytter ↓	TK 1-2 portioner (børn 5 ml/kg)
CK/CKH MA	<45 mm (og FF/FFH MA ≥19 mm)	Trombocytter ↓↓	TK 2-3 portioner (børn 10 ml/kg)
FF/FFH MA	<19 mm (CPB: <15 mm)	Fibrinogen ↓	Fibrinogenkoncentrat 20-50 mg/kg*
CK/CKH Ly30	>0%	Hyperfibrinolyse	TXA 1-2 g (børn 15-30 mg/kg)
R-difference (CK-CKH)	>3 min	Heparinisering	Protaminsulfat 10-50 mg

CK: citrat-kaolin; CKH: citrat-kaolin heparinase; CPB: kardiopulmonal bypass (hepariniserede patienter på hjertelungemaskine); FF: funktionel fibrinogen; FFH: funktionel fibrinogen heparinase; Ly30: fibrinolyse 30 min efter MA; MA: maksimal amplitude; R: reaktionstid; TK: trombocyt koncentrat; TXA: tranexamsyre.

*Ved svært forlænget R-tid hvor patienten ikke tåler volumen fra plasma, eller ved forlænget R-tid og samtidig nedsat FF MA, kan kryopræcipitatpool overvejes, men det kan ikke erstatte plasma som generel koagulationssupport, da sammensætningen af koagulationsfaktorer er forskellig.

Ved kendt/mistænkt antitrombotisk behandling, se afsnit 8.

ROTEM: Som standard opsættes tre kanaler: EXTEM, INTEM og FIBTEM. Sidste kanal kan anvendes til HEPTM eller APTM afhængig af den kliniske situation.

Tabel 2 ROTEM-behandlingsalgoritme ved blødning

Parameter	Værdi	Fortolkning	Behandling
EXTEM CT	>80 s	Koagulationsfaktorer ↓	Plasma 5-15 ml/kg
INTEM CT	200-240 s	Koagulationsfaktorer ↓	Plasma 5-10 ml/kg
INTEM CT	>240 s	Koagulationsfaktorer ↓↓	Plasma 5-15 ml/kg eller kryopræcipitatpool 2-5 ml/kg*
EXTEM A10	<42 mm (og FIBTEM A10 ≥10 mm) [†]	Trombocytter ↓	TK 1-2 portioner (børn 5 ml/kg)
EXTEM A10	<35 mm	Trombocytter ↓↓	TK 2-3 portioner (børn 10 ml/kg)
FIBTEM A10	6-9 mm	Fibrinogen ↓	Fibrinogenkoncentrat 1-2 g eller 20 mg/kg*
FIBTEM A10	3-6 mm	Fibrinogen ↓↓	Fibrinogenkoncentrat 2-3 g eller 35 mg/kg*
FIBTEM A10	<3 mm	Fibrinogen ↓↓↓	Fibrinogenkoncentrat 3-4 g eller 50 mg/kg*
EXTEM LI30 [‡]	<94%	Hyperfibrinolyse	TXA 1-2 g (børn 15-30 mg/kg)
EXTEM ML [‡]	>14%	Hyperfibrinolyse	TXA 1-2 g (børn 15-30 mg/kg)
INTEM CT/HEPTM CT	>1,25	Heparinisering	Protaminsulfat 10-50 mg

A10: amplitude 10 min efter CT; CT: clot-tid; LI30: fibrinolyse-indeks 30 min efter CT; ML: maksimal fibrinolyse; TK: trombocyt koncentrat; TXA: tranexamsyre.

*Ved svært forlænget CT hvor patienten ikke tåler volumen fra plasma, eller ved forlænget CT og samtidig nedsat FIBTEM A10, kan

kryopræcipitatpool overvejes, men det kan ikke erstatte plasma som generel koagulationssupport, da sammensætningen af koagulationsfaktorer er forskellig.

[†]Lav fibrinogen medfører nedsat A10 og MCF i EXTEM, hvorfor direkte tolkning af trombocytopenien kun sikkert kan anvendes ved normal fibrinogen.

[‡]EXTEM LI30 kan benyttes hvis den er tilgængelig på lokalt apparatur, alternativt kan den dynamiske værdi EXTEM ML inden for 60 min anvendes. Abnorme værdier for LI30/ML som isoleret fund i EXTEM (normal i øvrige kanaler) er foreneligt med fysiologisk clot retraction, og ikke hyperfibrinolyse (ikke indikation for TXA).

Ved kendt/mistænkt antitrombotisk behandling, se afsnit 8.

Plasmabaserede analyser: Hos patienter i kendt/mistænkt AK-behandling bør relevant plasmabaseret analyse udføres (eks. INR, APTT, P-DOAK, anti-Xa, ACT), se også afsnit 8. Ved mistanke om DIC bør plasmabaserede analyser udføres, lige som de ved ECMO-behandling og ved udredning af koagulopati hos intensiv-patienter har en plads. Til øvrige patienter er den kliniske nytteværdi af analyser som INR og APTT som supplement til ROTEM/TEG ved blødning tvivlsom.

Trombocytfunktionsanalyser: Udføres hos patienter i kendt/mistænkt trombocythæmmende behandling. Trombocytfunktionsanalyser skal tolkes kritisk ved trombocytopeni ($<100 \text{ mia/L}$) eller lav hæmatokrit.

Hvis TEG/ROTEM ikke er tilgængelig: Som alternativ monitorering anbefales løbende analyse af trombocytal (mål $\geq 50 \text{ mia/L}$, ved CNS-blødning $\geq 100 \text{ mia/L}$, behandles med TK), funktionel fibrinogen (Clauss, mål $\geq 6 \text{ mikromol/L}$, behandles med kryopræcipitatpool $2\text{--}5 \text{ ml/kg}$ eller fibrinogenkoncentrat $20\text{--}50 \text{ mg/kg}$) og hæmoglobin (mål $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$, behandles med ES) indtil blødningskontrol.

5.1.2 KRYSTALLOID OG KOLLOID

Generelt anbefales volumenterapi med Ringer eller isotont saltvand når TEG/ROTEM samt hæmoglobinmåling ikke giver anledning til transfusion med blodprodukter.

Hvis blødningen bliver livstruende, skiftes straks til balanceret transfusion.

Ved ønske om plasmaekspander kan til udvalgte patienter anvendes naturlige kolloider, herunder human albumin. Det anbefales at afstå fra behandling med syntetiske kolloider.

5.2 BAGGRUND

Kontrollabel blødning kan opdeles i mild blødning (fx epistaxis, menoragi, tandkødsblødning, mindre hæmatomer), moderat blødning (fx subkutan/intramuskulær blødning, vedvarende slimhindeblødning, spontane hudblødninger, gentagne milde blødninger), samt alvorlig blødning (fx visse mindre intrakranielle blødninger, gastrointestinale blødninger uden hypovolæmi, hæmoglobinfall $>1,2 \text{ mmol/L}$, gentagne moderate blødninger). En kontrollabel blødning kan udvikle sig til at blive livstruende (blødning præget af hypovolæmisk shock eller betydende blødning på kritisk lokalisation) og i disse tilfælde skiftes straks til behandlingsstrategien for dette. Patienter med kontrollabel blødning behandles med blodprodukter og prothrombotika efter monitorering mhp. opretholdelse af iltransportkapacitet og koagulationsevne.

De seneste to årtier er der sket et løbende skift i transfusionsmedicinsk monitorering af blødende patienter, fra brug af plasmabaserede analyser (fx PT/INR, APTT, p-fibrinogen, trombocytal) til brug af viskoelastiske hæmostaseanalyser, herunder trombelastografi (TEG) og rotationstromboelastometri (ROTEM). Baggrunden for dette skift er at de viskoelastiske hæmostaseanalyser er bedre korreleret med kliniske blødningstilstande end de plasmabaserede analyser [27,28]. Dette skyldes at TEG/ROTEM udføres på fuldblod med tilstedeværelse af blodets cellulære komponenter, hvilket er en forudsætning for at vurdere evnen til trombingenerering og koageldannelse in vivo. Evnen til trombingenerering er afgørende for koagelstyrken og dermed hæmostasen [29–31]. Ydermere kan TEG/ROTEM identificere hyperfibrinolyse, som kan optræde ved fx traumer, obstetriske blødninger eller iskæmi-reperfusionsindgreb såsom hjertekirurgi med hjertelungemaskine og aortakirurgi [32,33].

Der er publiceret en række studier, fortrinsvis inden for lever- og hjertekirurgi, men også med andre typer blødende patienter, hvor det er vist, at patienter der behandles med blodkomponenter baseret på TEG/ROTEM-monitorering, har mindre blodtab, transfunderes med færre blodkomponenter samt i nogle studier, en lavere frekvens af reoperation og lavere mortalitet, sammenlignet med patienter, der behandles på baggrund af plasmabaserede koagulationsanalyser [34,35]. Holcomb og kolleger viste i et studie fra 2012 med ca. 2000 traumepatienter, at TEG bedre identificerede behov for transfusion med ES, plasma og TK, samt hyperfibrinolyse, sammenlignet med plasmabaserede koagulationsanalyser [36]. Forfatterne konkluderede, at TEG/ROTEM bør erstatte de plasmabaserede analyser til

rutinemonitorering af traumepatienter med risiko for blødning. Gonzalez og kolleger viste i et mindre randomiseret studie af 111 patienter at TEG/ROTEM reducerede brug af blodkomponenter og reducerede mortalitet hos blødende traumepatienter, som resusciteredes primært med krystalloider [37]. Danske erfaringer fra et prospektivt, observationelt studie på Rigshospitalet indikerer ligeledes, at efter implementering af TEG-vejledt transfusionsbehandling i kombination med balanceret blodkomponentterapi med ATP, reduceres blødningsrelateret mortalitet hos massivt blødende patienter med 50% [38]. Lignende resultater er rapporteret i et amerikansk før-efter-studie (n=68), som fandt, at efter indførelse af TEG-guidet transfusionsterapi reduceredes mortaliteten med ca. 50% hos koagulationsrelaterede traumepatienter [39]. Et pragmatisk, randomiseret multicenter-studie udført på 7 store traumecentre i Europa (ITACTIC, n=396) undersøgte, om en TEG/ROTEM-guidet substitutionsstrategi sammenlignet med plasmabaserede koagulationsanalyser havde effekt på antal patienter i live og uden transfusionsbehov ved 24 timer (primære outcome), blandt voksne traumepatienter med klinisk tegn på blødning og aktivering af MTP inden for 3 timer efter traumat [40]. Alle patienter modtog balanceret transfusionsterapi. Algoritmer baseret på TEG/ROTEM vs. plasmabaserede koagulationsanalyser guidede substitution af fibrinogen, TXA og yderligere TK og plasma. Studiet fandt ingen signifikant forskel mellem grupperne på hverken primære eller sekundære effektmål, herunder mortalitet ved 24 timer og 28 dage, tid til hæmostase, symptomatisk tromboemboli, tid i respirator, eller varighed af intensiv- og hospitalsindlæggelse. I en planlagt subgruppeanalyse sås dog signifikant reduceret mortalitet i TEG/ROTEM-gruppen blandt patienter med svær traumatisk hjerneskade (44% vs. 74%, n=73). En sekundær analyse af ITACTIC (to sites, n=133) viste, at målrettet intervention kun blev givet til 65% af relevante patienter, der var forsinkelse på intervention (median tid til første intervention var 68 min i TEG/ROTEM-gruppen) og der var manglende korrektion af koagulopati hos 80% [41]. Resultaterne må tolkes i lyset af, at de forventede fordele ved hurtig diagnostik med TEG/ROTEM ikke blev realiseret pga. forsinket og mangelfuld intervention i en stor andel af kohorten, og resultaterne fra ITACTIC giver således ikke anledning til en ændring i anbefalingen om at anvende TEG/ROTEM i monitorering af patienter med alvorlig blødning. Der er brug for randomiserede studier til belysning af værdien af TEG/ROTEM hvor målrettet substitutionsterapi iværksættes straks når analyseresultater foreligger.

Et review fra 2025 undersøgte effekten af TEG/ROTEM-styrede algoritmer sammenlignet med klinisk vurdering og/eller plasmabaserede koagulationsanalyser [42]. Undersøgelsen opgjorde 35 randomiserede studier (n=3096), hvoraf 20 studier var inden for thoraxkirurgi. Man fandt at TEG/ROTEM-styrede algoritmer signifikant reducerede mortalitet (RR: 0,76, 95% CI: 0,63-0,92), blødningsvolumen, antal plasma- og trombocyttransfusioner, samt risiko for reoperation. Der var ingen forskel mellem TEG og ROTEM.

Siden 2008 har skandinaviske guidelines anbefalet, at svært blødende patienter behandles med balanceret blodkomponentterapi og monitoreres med TEG/ROTEM [43]. Samme anbefaling har siden 2010 været givet i amerikanske lærebøger i transfusionsmedicin og i den europæiske guideline for behandling af blødende traumepatienter [7]. Sundhedsstyrelsens retningslinje om blodtransfusion fra 2018 [1] anbefaler at TEG/ROTEM, hvor disse er tilgængelige, anvendes til at guide behandling med plasma og TK hos blødende patienter.

5.2.1 TEG/ROTEM

TEG/ROTEM er fuldblodsanalyser, der måler tiden til et koagel begynder at dannes (R, CT), hvor hurtigt koagelstyrken øges over tid (Angle, K, CFT, A10), den maksimale koagelstyrke (MA, MCF) samt hvor hurtigt koaglet opløses (Ly30, Li30, Li60, ML). Mangel på, eller hæmning af, koagulationsfaktorer inklusive fibrinogen og/eller trombocytter, samt øget fibrinolyse afspejles ved, at en eller flere TEG/ROTEM-parametre er udenfor det validerede referenceområde. Dette afspejler en kompromitteret hæmostase, der er associeret med øget risiko for blødning.

Det anbefales, at TEG/ROTEM, hvor disse er tilgængelige, udføres ved livstruende blødning (hver 30-60 min indtil kirurgisk kontrol af blødning), blodtab >30% af blodvolumen, patienter hvor anvendelse af plasma og/eller trombocytkoncentrat overvejes, sivblødning fra sår, slimhinder og/eller indstiksteder, postoperativt transfusionsbehov, eller vedvarende transfusionsbehov trods behandling med blodkomponenter og/eller prothæmostatika. TEG/ROTEM er akutte analyser, som bør være umiddelbart tilgængelige for kliniske afdelinger der varetager akut blødende patienter, fx på hospitaler med akutmodtagelse og/eller akut kirurgi [1].

Ved komplekse blødningstilstande (herunder septisk DIC, CPB, ECMO) er TEG/ROTEM ikke endeligt dokumenteret at tilføre klinisk værdi, og beslutningsgrænser for transfusion og anden hæmostatisk intervention er forskellige fra dem anvendt ved ikke-komplekse blødningstilstande [44–46]. Ved DIC-associeret livstruende blødning er der i DK dog konsensus om at anvende TEG/ROTEM, se også National Behandlingsvejledning i Dissemineret Intravaskulær Koagulation [47].

Analyserne bør udføres i et standardiseret laboratorium med faste rutiner for kvalitetskontrol og med transfusionsmedicinsk ekspertise på speciallægeniveau tilgængelig for rådgivning hele døgnet. Resultat af analysen kan afgives i realtid nær patienten, fx på monitor på operations- eller intensivstue. Målet er, at analysen kan startes inden for 10-15 min fra blodprøvetagning, så tolkning og behandling kan iværksættes, så snart de første resultater foreligger (10-15 min efter analysestart). Anvendelse af citratblodprøve sikrer stabilisering under transport til laboratorium og tillader analysestart umiddelbart ved ankomst [48].

De nyere versioner af TEG (6S) og ROTEM (Sigma) er automatiserede, og kan derfor udføres af klinisk personale oplært heri [49]. Dette muliggør at apparaterne kan placeres på de kliniske afdelinger, hvilket kan forkorte svartiden. Disse apparater kræver fortsat faste rutiner for validering og kvalitetskontrol udført af kompetent personale, hvorfor de fortsat anbefales forankret i afdelinger med ekspertise indenfor dette.

5.2.2 TROMBOCYTFUNKTIONSANALYSER

Lystransmissionsaggregometri (LTA) på trombocyt suspension (platelet-rich plasma), som beskrevet af Born i 1962 [50], betragtes som guldstandarden for trombocyt funktionsanalyser, og er stadig referencemetoden som nyere metoder valideres op imod. Multiplate og VerifyNow er point-of-care-trombocyt funktionsanalyser, der måler trombocyt aggregation i fuldblod. Multiplate anvender som princip multipel-elektrode-aggregometri (MEA), mens VerifyNow anvender LTA. Fordelen ved fuldblodsanalyserne er lettere og hurtigere analyse, som er anvendelig i klinisk praksis. Der findes flere andre apparater til trombocyt funktionsanalyse, herunder ROTEM platelet og TEG platelet mapping, men ingen af disse anvendes aktuelt i de danske blodbanker.

Princippet for analyserne er at måle trombocyt aggregation efter stimulation med forskellige aktivatorer, herunder trombinreceptor-aktiverende peptid (TRAP), adenosindifosfat (ADP), og arachidonsyre, for på den måde at kvantificere responset hos patienter behandlet med GP IIb/IIIa-hæmmere, ADP-hæmmere eller COX-hæmmere. Hos blødende patienter er point-of-care-analyserne primært undersøgt og valideret i forbindelse med kendt eller mistænkt trombocythæmmerbehandling [51–53], mens deres værdi hos patienter med trombocytdysfunktion eller uforklaret blødningstendens er dårligt belyst [54,55].

Aggregationen påvirkes negativt ved især trombocytopeni og muligvis også ved anæmi (lav hæmatokrit) og leukopeni [56–58], hvorfor analyserne bør fortolkes varsomt ved disse tilstande, særligt ved trombocyt tal $<100 \text{ mia/L}$.

6 ANVENDELSE AF ERYTHROCYTSUSPENSION

6.1 BEHANDLINGSANBEFALING

Ved livstruende blødning anbefales transfusion af ES ved Hgb <5,6 mmol/L og som led i balanceret blodkomponentterapi.

Ved type 2 akut myokardieinfarkt (AMI) eller type 1 AMI, som endnu ikke er revaskulariseret og med tegn på pågående iskæmi, anbefales at overveje transfusion af ES ved Hgb <5,6 mmol/L.

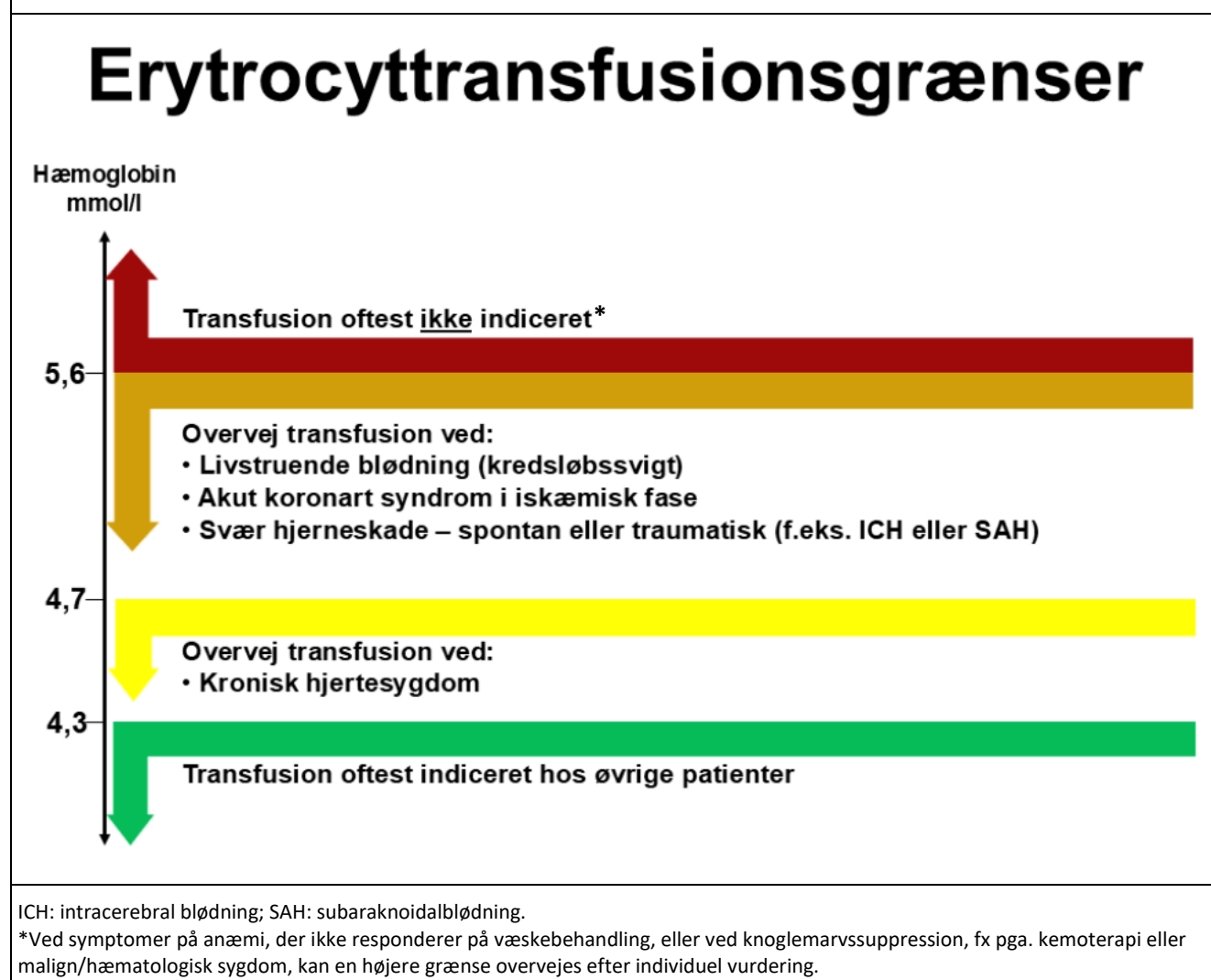
Ved neurokritiske tilstande, dvs. svært hovedtraume (TBI), intracerebral blødning (ICH) eller subaraknoidalblødning (SAH), anbefales at overveje transfusion af ES ved Hgb <5,6 mmol/L indtil én måned efter indlæggelse på intensiv afdeling.

Ved kronisk hjertesygdom anbefales at overveje transfusion af ES ved Hgb <4,7 mmol/L.

Til øvrige blødende patienter anbefales at overveje transfusion af ES ved Hgb <4,3 mmol/L.

Til ikke-blødende patienter henvises til DSKI Vejledning om transfusion med blodkomponenter til ikke-blødende patienter.

Figur 1 Anbefalede grænser for erythrocyttransfusion



6.2 BAGGRUND

6.2.1 GENERELLE TRANSFUSIONSGRÆNSER

FOCUS-studiet fra 2011 var et RCT af 2016 ældre højrisikopatienter (>50 år og med risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom), som i hæmodynamisk stabil fase efter operation for hoftefraktur blev randomiseret til restriktiv (Hgb <4,8 mmol/L) vs. liberal (Hgb <6,0 mmol/L) transfusion med ES. Dette studie viste, at den restriktive strategi var ligeværdig med den liberale, målt på det kompositte effektmål død eller mangel på selvstændig gangfunktion ved 60 dage [59]. Et randomiseret studie med 921 patienter med akut øvre gastrointestinal blødning (49% med ulcus, 31% med cirrose, 21% med øsofagusvaricer) viste at restriktiv (Hgb <4,3 mmol/L) vs. liberal (Hgb <5,6 mmol/L) transfusion reducerede 6-ugersmortaliteten (5% vs. 9%, $p=0.02$) og antal transfunderede patienter (49% vs. 86%) [60]. Fundene er siden bekræftet i et Cochrane-review med 31 randomiserede studier ($n=12.587$) [61] og en tilsvarende metaanalyse af 31 studier ($n=9.813$) [62], som begge viste ligeværdighed mellem restriktiv og liberal transfusion målt på overlevelse. TRISS-studiet fra 2014, som var et RCT med 1005 intensiv-patienter med septisk shock, viste at en restriktiv strategi for (Hgb <4,3 mmol/L), opretholdt under kirurgi, også i denne patientgruppe var ligeværdig med en liberal strategi (Hgb <5,6 mmol/L) målt på overlevelse, antal iskæmiske events og behov for organstøtte [63]. Disse studier har givet anledning til revision af transfusionsvejledninger, bl.a. fra AABB [64], som overordnet anbefaler en mere restriktiv transfusionspolitik end tidligere. Sundhedsstyrelsens retningslinje fra 2018 bekræftede ovenstående med en opdateret metaanalyse og gav en stærk anbefaling om en restriktiv transfusionsstrategi (<4,3 mmol/L) til kreds-løbsstabile patienter uden hjertesygdom [1]. Kreds-løbsstabilitet skal forstås som fravær af takykardi (puls >100), hypotension (systolisk BT <90 mmHg) og organpåvirkning, eller hvor disse tegn med større sandsynlighed kan forklares af andre faktorer (fx smerter, medicin eller dehydrering). Denne anbefaling gælder også akutte præoperative patienter.

6.2.2 KRONISK HJERTESYGDOM

Et britisk RCT fra 2015 (TITRe2) af 2003 elektive hjertekirurgiske patienter randomiseret til restriktiv (Hgb <4,7 mmol/L) vs. liberal (Hgb <5,6 mmol/L) transfusionsstrategi, viste ingen forskel i det primære effektmål, som var et komposit af alvorlig infektion eller iskæmisk event (hjerter, hjerne, tarm og nyre) inden for 3 måneder, og ligeledes var der ingen forskel i forekomst af postoperative komplikationer [65]. Der var ikke signifikant forskel i 30-dagesmortalitet (2,6% vs. 1,9%, $p=0,3$) men en uventet øget 90-dagesmortalitet i den restriktive gruppe (4,2% vs. 2,6%). Her bemærkes at dette var en overraskende stor effektstørrelse på et sekundært effektmål, at studiet havde mange protokolafvigelser, og at studiet reelt sammenlignede en relativt lille forskel i Hgb-niveau (5,0 mmol/L vs. 5,6 mmol/L), idet kun få patienter havde anæmi <4,7 mmol/L. TRIFE-studiet var et RCT med 284 ældre, skrøbelige patienter (fra beskyttet bolig/plejehjem), der efter ortopædkirurgi randomiseredes til en transfusionstrigger på <6,0 mmol/L vs. <7,0 mmol/L [66]. Studiet fandt ingen forskel i de præspecificerede effektmål (90-dagesmortalitet, infektion, samt dagligt aktivitetsniveau), men i en post-hoc-subgruppeanalyse fandtes overraskende en øget 90-dagesmortalitet i den restriktive gruppe (36% vs. 20%) hos patienter fra plejehjem [67]. TRIFE-studiet var ikke dimensioneret til at bedømme mortalitet og gruppen af patienter var meget selekteret. Det er desuden vigtigt at pointere, at begge grupper repræsenterer en transfusionsstrategi, der er mere liberal end vanligt anbefales. Et RCT med 198 patienter med behov for intensiv terapi efter abdominal cancerkirurgi, undersøgte restriktiv (<4,3 mmol/L) vs. liberal (<5,6 mmol/L) transfusionsstrategi [68]. Det kompositte primære effektmål, 30-dagesmortalitet eller komplikationer (kardiovaskulære, ARDS, dialyse, septisk shock, reoperation) blev mødt af 36% i den restriktive gruppe vs. 20% i den liberale gruppe. Studiet var ikke dimensioneret til at bedømme mortalitet og gruppen af patienter var meget selekteret. Dødeligheden skyldtes især abdominale infektioner, og der var en overraskende stor interventionseffekt. Efterfølgende er der i 2017 publiceret resultater fra et stort, veludført, randomiseret studie i hjertekirurgiske patienter (TRICS-III) [69]. Studiet randomiserede 5.243 patienter, der skulle undergå hjertekirurgi med brug af hjertelungemaskine, til transfusion ved en restriktiv trigger (<4,7 mmol/L) vs. liberal (<5,9 mmol/L). Det primære effektmål var et komposit af død, myokardieinfarkt, stroke eller dialysebehov. Studiet fandt ingen forskel på de to grupper for det primære effektmål eller for nogle af enkeltkomponenterne i det sammensatte effektmål. Den restriktive strategi medførte 30% reduktion i ES-forbrug og 30% reduktion i antal transfunderede patienter. Et follow-up studie fra TRICS-III rapporterede data for 6-månedersopfølgningen [70]. Disse data viste ingen forskel i primære eller sekundære effektmål, hvilket bekræftede at det er sikkert at benytte <4,7 mmol/L som transfusionstrigger i hjertekirurgiske patienter. Der er i data antydning af en effekt af alder, idet yngre (<45 år) kunne se ud til at have gavn af en liberal transfusionsstrategi, hvorimod ældre (>85 år) muligvis har fordel af en restriktiv strategi. Dette strider dog mod tidligere resultater fra intensivpatienter (TRICC), hvor de yngste patienter (<55 år) havde størst gevinst af den restriktive strategi [71], og giver derfor ikke umiddelbart anledning til at lave aldersafhængige anbefalinger. Samlet set giver ovenstående studier anledning til anbefaling om en moderat-restriktiv transfusionsgrænse på <4,7 mmol/L til kreds-løbsstabile patienter med kronisk hjertesygdom, hvilket er uændret fra Sundhedsstyrelsens retningslinje fra 2018 [1].

6.2.3 AKUT MYOKARDIEINFARKT

I tidligere retningslinjer er for patienter med akut myokardieinfarkt anbefalet en liberal transfusionsgrænse, primært på baggrund af usikker evidens for sikkerheden ved en restriktiv strategi hos netop denne patientgruppe. To pilotstudier pegede i hver deres retning [72,73], mens det efterfølgende REALITY-studie med 668 patienter tydede på non-inferioritet ved en restriktiv transfusionsgrænse [74], men med et bredt konfidensinterval på det primære effektmål (død, stroke, nyt myokardieinfarkt eller behov for akut revaskularisering inden 30 dage). MINT-studiet fra 2023 undersøgte restriktiv vs. liberal transfusionsstrategi til patienter med akut myokardieinfarkt

(AMI) og anæmi (Hgb <6,2 mmol/L), indtil 30 dage efter indlæggelse eller indtil udskrivelse [75]. Forsøget inkluderede 3504 patienter, hovedsageligt fra USA og Canada. I den restriktive gruppe var transfusion stærkt rekommanderet ved hæmoglobin <4,3 mmol/L men tilladt ved hæmoglobin <5,0 mmol/L. I den liberale gruppe var transfusionsgrænsen på <6,2 mmol/L, dvs. alle patienter i denne gruppe fik en portion ES ved inklusion. Ved inklusion havde patienterne i begge grupper en middelhæmoglobin på 5,3 mmol/L. På forsøgets dag 3 havde patienterne i den restriktive gruppe en middelhæmoglobin på 5,5 mmol/L (34% blev transfunderet), mod 6,5 mmol/L i den liberale gruppe (95% blev transfunderet). Forsøget viste ingen statistisk signifikant forskel i det primære outcome, nyt myokardieinfarkt eller død ved 30 dage, som blev mødt af 16,9% i den restriktive gruppe mod 14,5% i den liberale gruppe (RR 1,15, p=0,07). En præspecificeret subgruppeanalyse af patienter med type 1-infarkt viste dog en statistisk signifikant forskel i det primære outcome til fordel for liberal strategi (18,2% vs. 13,8%). Den nuværende evidens giver derfor ikke anledning til ændring af anbefalingen om en liberal transfusionsgrænse på <5,6 mmol/L ved type 2 AMI samt ved type 1 AMI som endnu ikke er revaskulariseret og med tegn på pågående iskæmi, og derefter <4,7 mmol/L som ved kronisk hjertesygdom.

6.2.4 NEUROKRITISKE TILSTANDE

Neurokritiske tilstande udgøres af svært hovedtraume (TBI), intracerebral blødning (ICH) og subaraknoidalblødning (SAH), hvor der kan være påvirket perfusion, iltning og tryk i og omkring hjernevævet med behov for særlig behandling. HEMOTION-studiet fra 2024 undersøgte effekten af restriktiv (Hgb <4,3 mmol/L) vs. liberal (<6,2 mmol/L) transfusion hos 742 TBI-patienter under deres indlæggelse på intensiv afdeling (median 15 dage) [76]. Der var ikke signifikant forskel i effekt mellem grupperne, bortset fra at de som overlevede måske havde bedre daglig funktionsevne ved den liberale strategi. Det efterfølgende TRAIN-studie sammenlignede transfusion ved Hgb <4,3 mmol/L vs. <5,6 mmol/L i 28 dage efter indlæggelse på intensiv afdeling i 850 neurokritiske patienter med TBI, ICH eller SAH [77]. Her fandt man at signifikant færre i den liberale gruppe havde dårligt neurologisk outcome (GOS-E score ≤5) efter 6 måneder (63% vs. 73%, p=0.002), og der var færre cerebrale iskæmiske episoder ved den liberale strategi (9% vs. 14%). SAHARA-studiet, ligeledes fra 2024, undersøgte effekten af transfusion ved <5,0 mmol/L vs. 6,2 mmol/L i 742 patienter med SAH [78]. Det primære effektmål var dårligt neurologisk outcome ved 12-måneders follow-up og blev mødt af 38% i den restriktive gruppe mod 34% i den liberale gruppe (p=0.22). På baggrund af ovenstående studier anbefales en liberal transfusionstrigger på <5,6 mmol/L indtil en måned efter ITA-indlæggelse hos neurokritiske patienter (ITA-krævende ICH, SAH, eller TBI) med anæmi.

6.2.5 LIVSTRUENDE BLØDNING

Ved livstruende blødning anbefales, som beskrevet ovenfor, balanceret transfusion fra tidligste fase, monitoreret ved TEG/ROTEM. Herudover anbefales en transfusionsgrænse på <5,6 mmol/L så længe patienten er præget af kredsløbssvigt, af hensyn til både ilttransport og hæmostase, idet erythrocytterne marginaliserer trombocytterne til karvæggen og inkorporeres i koaglet. Lagringstid for ES i forbindelse med livstruende blødning er omdiskuteret. I Danmark opbevares erythrocytter i SAGM i op til 35 dage. Der er i observationelle studier fundet en association mellem lang lagringstid og øget mortalitet [79–81], men dette er ikke genfundet i randomiserede studier. Tværtimod er der indikationer på, at blod med lang lagringstid giver færre transfusionsreaktioner [82,83]. INFORM-studiet analyserede data fra 20.858 patienter randomiseret 1:2 til at modtage blod med kortest mulig lagringstid eller længst mulig lagringstid [84,85]. Den gennemsnitlige lagringstid var 13 dage vs. 24 dage. Det primære effektmål var in-hospital-mortalitet, og de fandt ingen forskel mellem de to grupper (9,1% vs. 8,8%). Der er således ikke grundlag for generelt at anbefale brug af blod med kort lagringstid til blødende patienter. Heroverfor står det faktum, at koncentrationen af kalium i ES stiger med lagringstiden, hvilket kan medføre risiko for hyperkaliæmi hos patienter som modtager store mængder ES [86].

7 ANVENDELSE AF TRANEXAMSYRE

7.1 BEHANDLINGSANBEFALING

Generelt anbefales ved livstruende blødning TXA 1-2 g (børn 15-30 mg/kg) og ved alvorlig blødning TXA 1 g (børn: 15 mg/kg), evt. gentaget efter 2 timer ved fortsat blødning og/eller efter hvert halve til hele udskiftede blodvolumen, samt ved fibrinolyse på TEG/ROTEM. Nedenfor gennemgås anbefalinger til en række specifikke kliniske tilstande.

NB: Der bør udvises stor forsigtighed ved opbevaring, håndtering og administration af intravenøse formuleringer af TXA for at sikre den korrekte administrationsvej. Der er rapporteret alvorlige, herunder dødelige, bivirkninger som følge af utilsigtet intratekal administration pga. forvekslinger, hovedsageligt med injicerbare lokale anæstetika.

7.1.1 TRAUME

Præhospitalt, ved mistænkt eller verificeret alvorlig blødning: TXA 1 g (børn: 15 mg/kg). Ved livstruende blødning dog 2 g (børn: 30 mg/kg, maks. 2 g).

På hospital, ved verificeret alvorlig eller livstruende blødning: TXA 1 g (børn: 15 mg/kg) yderligere, hvis der kun er givet 1 g (børn: 15 mg/kg) præhospitalt.

Samlet dosis er 2 g (børn: 30 mg/kg, maks. 2 g) ved CT-/UL-verificeret alvorlig blødning, enten todelt eller i én dosis, hvis præhospital dosis ikke er givet. Der anvendes kun bolus og ikke TXA-infusion.

Effekten er associeret med administration inden 3 timer og yderligere udtalt ved administration inden 1 time.

7.1.2 TRAUMATISK HJERNESKADE (ISOLERET HOVEDTRAUME)

Præhospitalt, ved relevant hovedtraume med GCS ≤ 13 og klinisk mistanke om traumatisk intrakraniell blødning: TXA 1 g (børn 15 mg/kg). Ved GCS ≤ 8 og intubation evt. 2 g (børn: 30 mg/kg, maks. 2 g).

På hospital, ved CT-verificeret traumatisk intrakraniell blødning: TXA 1 g (børn: 15 mg/kg) yderligere, hvis der kun er givet 1 g (børn: 15 mg/kg) præhospitalt.

Samlet dosis er 2 g (børn: 30 mg/kg, maks. 2 g) ved CT-verificeret traumatisk intrakraniell blødning, enten todelt eller i én dosis, hvis præhospital dosis ikke er givet. Der anvendes kun bolus og ikke TXA-infusion.

Effekten er associeret med administration inden 3 timer.

7.1.3 POSTPARTUMBLØDNING

Ved PPH anbefales TXA 1 g hurtigst muligt. Ved fortsat blødning efter 30 min kan gives yderligere 1 g.

Ved fortsat blødning efter 2 g, kan gives yderligere doser ved tegn på hyperfibrinolyse i TEG/ROTEM eller efter hvert halve til hele udskiftede blodvolumen.

7.1.4 GASTROINTESTINAL BLØDNING

TXA ikke rutinemæssigt indiceret, men kan overvejes både ved øvre og nedre blødning, især ved hypovolæmi. Forsigtighed udvises ved samtidig leversygdom med rebalanceret hæmostatisk kapacitet. Ved trombocythæmmende behandling anbefales at følge behandlingsanbefalingerne for revertering af antitrombotika.

7.1.5 SPONTAN INTRACEREBRAL BLØDNING

TXA ikke rutinemæssigt indiceret. Bør kun gives efter aftale med neurolog/neurokirurg. Ved trombocythæmmende behandling anbefales at søge rådgivning hos regionale blødningsvagt.

7.1.6 ANEURISMAL SUBARAKNOIDALBLØDNING

TXA ikke rutinemæssigt indiceret. Bør kun gives efter aftale med neurolog/neurokirurg. Ved trombocythæm-mende behandling anbefales at søge rådgivning hos regionale blødningsvagt.

7.2 BAGGRUND

TXA er et antifibrinolytisk lægemiddel, der via hæmning af plasminogens binding og aktivering reducerer nedbrydning af fibrin. TXA er indiceret ved mange blødningstilstande, herunder traumatisk blødning, postpartumbldning og ved en række kirurgiske procedurer, herunder ortopæd-, hjerte-, kar- og leverkirurgi samt andre tilstande med øget fibrinolytisk aktivitet og blødning. Sikkerheden ved TXA er generelt god og er nøje belyst i talrige randomiserede studier. Lægemiddelstyrelsen udsendte i 2025 en sikkerhedsinformation om håndtering af TXA, efter flere tilfælde af utilsigtet intratekal administration, medførende alvorlige, herunder dødelige, bivirkninger [87]. Afsnittet beskriver evidens og anbefalinger for anvendelse af TXA ved akutte blødningstilstande med eller uden hyperfibrinolyse. Perio-perativ/profylaktisk anvendelse af TXA ved elektive kirurgiske procedurer beskrives ikke.

7.2.1 TRAUME

CRASH-2-studiet fra 2010 var et RCT med 20.211 patienter (høj andel af lavindkomstlande med behandlingsstandard væsentligt under aktuel dansk standard) som viste en beskedne, men signifikant reduktion af dødeligheden hos traumepatienter med mistænkt betyde-lig blødning (ekstrakranielt), når TXA blev givet inden for 3 timer efter tilskadekomst og bedst effekt når givet inden for 1 time [88,89]. I det amerikanske præhospitalt STAAMP-studie med 927 randomiserede patienter (behandlingsstandard sv.t. gældende guidelines) sås ingen overordnet forskel i 24-timers eller 30-dages mortalitet, men subgruppe- og post-hoc-analyser indikerede reduceret mortalitet ved tidlig behandling (<1 time efter traumet), ved svært blødningsskock med præhospitalt systolisk BT <70 mmHg samt ved tidlig gen-tagen bolus hos de sygeste patienter [90,91]. Studierne viste også, at TXA givet inden for 3 timer efter traumet ikke var forbundet med øget risiko for venøs tromboemboli eller multiorgansvigt. Det senere PATCH-studie (Australien, New Zealand og Tyskland) med 1310 randomiserede patienter understøtter ovenstående fund med signifikant reduceret dødelighed ved 24 timer og ved 28 dage, omend der ikke sås forskel i primære effektmål (overlevelse med favorabelt funktionelt outcome) [92]. Behandling med TXA tidligst muligt ved traumatisk blødning anbefales i internationale guidelines [7,93]. Dosisanbefalingerne til børn er, i fravær af tilstrækkelige pædiatriske effektdata, baseret på farmakokinetiske overvejelser og ekstrapolation fra den anbefalede voksendosis, snarere end dokumentation for en optimal pædiatrisk dosis [94,95]. Det anbefales at anvende TXA som bolus frem for infusion, da det er vist at være lettere at admini-strere. Rowell et al. fandt at 95% i bolus-gruppen mod 82% i bolus/infusion-gruppen fik den fulde dosis [96].

7.2.2 TRAUMATISK HJERNESKADE

CRASH-3-studiet fra 2019 var et RCT med 12.737 voksne patienter med isoleret TBI, hvor man undersøgte in-hospital TXA 1 g som bolus efterfulgt af 1 g infusion over 8 timer vs. placebo [97]. Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på det primære effektmål, TBI-relateret 28-dagesmortalitet, i den samlede kohorte, men fandt dog en signifikant reduktion i det primære effektmål i subgruppen med mild-moderat hovedskade (GCS ≥ 9), som havde fået TXA inden for 3 timer fra skadestidspunktet (5,8% vs. 7,5%). Det præhospitalt ROC-studie fra 2020 var et amerikansk-canadisk RCT med 966 patienter ≥ 15 år med isoleret TBI og GCS ≤ 12 , som blev randomiseret til TXA 2 g bolus vs. TXA 1 g bolus + 1 g infusion vs. placebo, fandt ingen signifikant forskel i primære outcome (favorabelt neurologisk outcome ved 6 måneder) [98], men 28-dagesmortaliteten var i en post-hoc-analyse betydeligt lavere i TXA 2 g bolus gruppen (17%) vs. 1 g bolus + 1 g infusion (26%) og placebo (27%), blandt de 541 patienter med CT-verificeret intrakranielt blødning [96]. CRASH-2, CRASH-3, PATCH-Trauma og STAAMP fandt ikke øget risiko for tromboemboli ved TXA ved TBI [88,90,92,97]. Et efterfølgende review af 11 randomiserede studier på ca. 11.000 patienter konkluderede ingen effekt af TXA ved TBI hverken på mortalitet eller funktionelt out-come [99]. Konkklusivt er ROC-studiet det eneste større RCT til dato, der undersøger en 2 g bolus administreret tidligt (<2 timer efter traumet) med en mulig betydelig reduktion i mortalitet. Optimal tidlig dosis, effekt og sikkerhed af TXA ved TBI er således endnu ikke afklaret. Dansk Neurotraume Udvalg (DNTU) anbefaler TXA tidligst muligt ved mistænkt intrakranielt blødning og GCS ≤ 13 eller CT-verifi-ceret intrakranielt blødning, i lighed med guideline fra NICE [94]. Dosisanbefalingerne til børn er, i fravær af tilstrækkelige pædiatriske effektdata, baseret på farmakokinetiske overvejelser og ekstrapolation fra den anbefalede voksendosis, snarere end dokumentation for en optimal pædiatrisk dosis [94,95]. Det anbefales at anvende TXA som bolus frem for infusion, da det er vist at være lettere at admini-strere. Rowell et al. fandt at 95% i bolus-gruppen mod 82% i bolus/infusion-gruppen fik den fulde dosis [96]. Intubationskriteriet for præhospital administration af 2 g (børn: 30 mg/kg, maks. 2 g) er sat under hensyntagen til kvalmerisikoen ved TXA, hvorfor det kan være praktisk at afvente præhospital administration af den høje dosis til luftvejene er sikret.

7.2.3 POSTPARTUMBLØDNING

Et mindre fransk open-label RCT med 144 kvinder med PPH >800 ml efter vaginal fødsel, undersøgte højdosis TXA 4 g bolus + 1 g infu-sion over 6 timer vs. ingen TXA [100]. Dette studie fandt at TXA reducerede blodtransfusion, tid til hæmostase, hæmoglobinfald samt risiko for udvikling af svær PPH (Hgb-fald >2,5 mmol/L, transfusion af ≥ 4 ES, invasiv procedure eller død). Studiet havde ikke tilstrække-lig power til at detektere forskel i VTE eller øvrige komplikationer, men rapporterer VTE hos 2 patienter i TXA-gruppen og 1 patient i

kontrolgruppen, og ingen forekomst af krøpper eller øvrige svære komplikationer. WOMAN-studiet inkluderede 20.060 kvinder med PPH i lav- og mellemlindkomstlande, som blev randomiseret til TXA 1 g + 1 g ved fortsat blødning efter 30 min eller ved reblødning vs. placebo [101]. Studiet fandt ingen forskel i det kompositte effektmål død eller hysterektomi, men en signifikant, omend beskeden, reduktion i blødningsrelateret død i TXA-gruppen (1,5% vs. 1,9%), der var mere udtalt hvis TXA blev givet inden for 3 timer (1,2% vs. 1,7%). Der var ingen forskel i VTE eller øvrige komplikationer mellem grupperne, men signifikant reduktion i behov for laparotomi til kontrol af blødning i TXA-gruppen. Et Cochrane-review af ovenstående to studier samt et mindre iransk studie konkluderede, at TXA reducerer blødningsrelateret mortalitet uden at øge risikoen for tromboemboliske events [102]. Samlet set drives aktuelle anbefalinger således primært af fundene fra WOMAN-studiet. Patienterne fra WOMAN-studiet kan muligvis ikke fuldstændigt ekstrapoleres til lande med høj behandlingsstandard. Flere kritikere har desuden påpeget, at resultaterne er behæftet med større usikkerhed end konklusionen antyder, og at blødningsrelateret død er et irrelevant effektmål, hvorfor resultaterne bør fortolkes varsomt [103,104]. På det aktuelle grundlag anbefales TXA tidligst muligt ved etableret PPH i nationale og internationale guidelines [105–107].

7.2.4 GASTROINTESTINAL BLØDNING

Et Cochrane-review fra 2014 med 8 RCT med i alt 851 patienter, indikerede reduceret mortalitet af TXA ved øvre GI-blødning, men det er primært båret af ét af de inkluderede studier publiceret i 1983 [108]. Et senere systematisk review fra 2020 med 13 RCT med i alt 2271 patienter, konkluderede at TXA vs. placebo signifikant reducerede mortalitet, blødning og behov for endoskopisk intervention ved øvre GI-blødning [109]. Kun 2 mindre studier undersøgte nedre GI-blødning, og de fandt ingen forskel på TXA og placebo [109]. Resultater fra denne metaanalyse skal dog tolkes kritisk pga. betydelig heterogenitet mellem de inkluderede studier samt inklusion af mange små studier. Det nylige HALT-IT-studie fra 2020 med 12.009 patienter med øvre eller nedre gastrointestinal blødning, randomiseret til 1 g bolus efterfulgt af 3 g infusion over 24 timer vs. placebo, fandt ingen forskel i det primære effektmål, blødningsrelateret 5-dagesmortalitet (4% vs. 4%), men risikoen for venøs tromboemboli var statistisk signifikant højere i TXA-gruppen (0,8% vs. 0,4%) og det samme gjorde sig gældende for krøpper (0,6% vs. 0,4%) [110]. Patienterne i HALT-IT var ældre (58 år i gennemsnit) og langt de fleste havde øvre blødning. Der var en betydelig andel med leversygdom (40%) og malignitet (7%), der må antages at bidrage til forekomsten af VTE i studiet, ligesom den anvendte dosis TXA var høj. Det var et inklusionskriterium at den behandlende læge var i tvivl om der skulle gives TXA, hvilket formentlig har frasorteret de sværest blødende patienter. Af de inkluderede patienter var kun 13% hæmodynamisk stabile og 8% fik antitrombotisk behandling. Samlet set er der aktuelt ikke evidens for at anbefale TXA som standard til øvre- eller nedre GI-blødning, men det kan overvejes ved livstruende blødning samt ved behandling med trombocythæmmer. Forsigtighed bør udvises ved samtidig cancer eller leversygdom med rebalanceret hæmostase.

7.2.5 SPONTAN INTRACEREBRAL BLØDNING

TICH-2-studiet fra 2018 var et RCT med 2325 patienter med spontan ICH med symptomer <8 timer, randomiseret til TXA 1 g bolus + 1 g infusion over 8 timer vs. placebo [111]. Studiet indikerede let reduceret mortalitet ved 7 dage i TXA-gruppen, men fandt ingen statistisk signifikant forskel i mortalitet eller funktionelt outcome ved 90 dage. Et mindre studie (TRAIGE), der anvendte samme intervention som TICH-2 fandt heller ikke signifikant reduktion i hæmatomekspansion [112]. I STOP-AUST, et mindre RCT med 100 patienter, igen med samme intervention som TICH-2, men dog med et kortere inklusionsvindue på 4,5 timer fra symptomdebut, sås reduceret hæmatomekspansion i en præspecificeret subgruppe behandlet inden for 3 timer, og mere udtalt i en post-hoc subgruppeanalyse på patienter behandlet inden for 2 timer [113]. Der er brug for yderligere randomiserede studier til afklaring af, om en tidlig intervention med TXA ved spontan ICH kan bedre overlevelse og funktionelt outcome. Resultater af et fase 2 RCT (STOP-MSU), hvor der gives TXA inden for 2 timer fra symptomdebut, afventes aktuelt [114]. Dansk Neurologisk Selskab anbefaler aktuelt, at TXA fortsat kun bør anvendes som led i protokollerede kliniske forsøg [115].

7.2.6 ANEURISMAL SUBARAKNOIDALBLØDNING

En række mindre studier fra 1970'erne og 80'erne (med sen langtidsbehandling og et enkelt med tidlig korttidsbehandling) viste en reduktion i reblødning, men ingen gavnlig effekt på død eller funktionelt outcome [116]. ULTRA-studiet fra 2021 var et RCT med 955 patienter med spontan SAH med symptomer (ictus) <24 timer og CTC-verificeret SAH, som blev randomiseret til TXA 1 g bolus efterfulgt af infusion 0,125 g/time indtil endovaskulær/kirurgisk procedure eller 24 timer vs. placebo [117]. Studiet fandt ingen forskel i det primære effektmål, godt klinisk outcome (modified Rankin Scale ≤3 efter 6 måneder), som blev mødt af 60% i TXA-gruppen vs. 64% i placebo-gruppen, men for det sekundære effektmål, excellent klinisk outcome (modified Rankin Scale ≤2 efter 6 måneder) var forskellen signifikant til fordel for placebo, 48% vs. 56%. Der var ingen signifikant forskel i reblødning eller tromboemboli. En post-hoc subgruppeanalyse af patienterne med aneurismal SAH viste heller ingen forskel [118]. I en efterfølgende post-post-hoc analyse opdelte man patienterne med aneurismal SAH i good-grade (WFNS-score 1-3 sv.t. GCS 15 eller GCS 13-14 uden neurologiske udfald) og poor-grade (WFNS-score 4-5 sv.t. GCS 13-14 med neurologiske udfald eller GCS <13). Denne analyse viste at patienter med good-grade SAH havde signifikant dårligere outcome i TXA-gruppen sammenlignet med kontrolgruppen, mens der ikke var forskel i outcome hos patienter med poor-grade SAH. Et Cochrane-review og metaanalyse konkluderede, at TXA reducerer reblødningsraten med 35%, men ikke har effekt på funktionelt outcome eller død, hvorfor aktuel evidens ikke støtter behandling med TXA ved aSAH [119]. Dansk Neurokirurgisk Selskab har på baggrund af ULTRA-studiet fjernet anbefalingen om TXA ved aSAH i 2024-revisionen af den nationale kliniske retningslinje, også gældende hvis aneurismet er utilgængeligt for endovaskulær behandling [120].

7.2.7 KRONISK SUBDURALT HÆMATOM

Der findes ikke god evidens for anvendelse af TXA ved kronisk SDH. Effekt og sikkerhed af TXA ved behov for revertering af antitrombotisk behandling forud for kirurgisk behandling af hæmatomet undersøges aktuelt i flere studier (NCT03582293, NCT06718751, NCT02568124, NCT05713630).

7.2.8 RUMPERET AORTAANEURISME

Ingen studier har undersøgt, om TXA hos patienter med mistænkt eller bekræftet rumperet og/eller symptomatisk aortaaneurisme, der kræver akut karkirurgisk intervention, har gavnlig effekt på dødelighed, perioperativ blødning, transfusionsbehov eller øvrige parametre, som TXA kunne have indflydelse på. I Danmark er der aktuelt ikke anbefalinger om administration af TXA præoperativt ved disse tilstande.

8 REVERTERING AF ANTITROMBOTIKA

8.1 BEHANDLINGSANBEFALING

8.1.1 MILDE OG MODERATE BLØDNINGER

Ved milde blødninger (fx epistaxis, menoragi, tandkødsblødning, mindre hæmatomer) eller moderate blødninger (fx subkutan/intramuskulær blødning, vedvarende slimhindeblødning, spontane hudblødninger, gentagne milde blødninger) anbefales at optage blødningsanamnese, overveje andre årsager til blødning end antitrombotisk behandling, herunder komorbiditet og interaktioner, samt overveje og revurdere indikation for antitrombotisk behandling i forhold til blødningsrisiko.

8.1.2 ALVORLIGE OG LIVSTRUENDE BLØDNINGER

Ved alvorlige blødninger (fx visse mindre intrakranielle blødninger, gastrointestinale blødninger uden hypovolæmi, hæmoglobinfall $>1,2$ mmol/L, gentagne moderate blødninger) eller livstruende blødninger (pågående transfusionskrævende blødning præget af hypovolæmisk shock eller betydende blødning på kritisk lokalisation) anbefales at overveje revertering af antitrombotisk behandling. Ved balanceret blodkomponentterapi reduceres koncentrationen af antitrombotika med 25-50% for hvert udskiftet blodvolumen, dog undtaget dagigatran, som har et stort fordelingsvolumen. I det følgende gennemgås hvordan alvorlig og livstruende blødning hos patienter i antitrombotisk behandling anbefales monitoreret og reverteret.

8.1.3 VITAMIN K-ANTAGONISTER (WARFARIN, PHENPROCOUMON)

Livstruende blødning: Overvej revertering. Hvis muligt i forhold til INR.

- Vitamin K 5-10 mg (begyndende effekt efter 6 timer og maksimal effekt efter 24-36 timer).
- PCC efter vægt og INR, hvis disse er til rådighed, se tabel nedenfor, alternativt 10-25 IE/kg.
- Søg evt. råd hos regionale blødningsvagt.

Tabel 3 Dosering af PCC ved ønske om fuld eller delvis revertering af vitamin K-antagonist*

Mål-INR	<1,5					1,5-2,5			2,0-3,0	
Start-INR	1,5-2,0	2,1-2,5	2,6-3,0	3,1-4,0	>4,0	2,6-3,0	3,1-4,0	>4,0	3,1-4,0	>4,0
40-49 kg	500 IE	1000 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	500 IE	1000 IE	500 IE	500 IE
50-59 kg	500 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	1500 IE	500 IE	500 IE	1000 IE	500 IE	500 IE
60-69 kg	1000 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	2000 IE	500 IE	1000 IE	1000 IE	500 IE	1000 IE
70-79 kg	1000 IE	1000 IE	1500 IE	1500 IE	2000 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	1000 IE
80-89 kg	1000 IE	1500 IE	1500 IE	2000 IE	2500 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	1000 IE
90-99 kg	1000 IE	1500 IE	1500 IE	2000 IE	2500 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	1000 IE
≥100 kg	1500 IE	1500 IE	2000 IE	2500 IE	2500 IE	1000 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	1000 IE

*Modificeret fra [121]

Alvorlig blødning: Pausér behandling. Monitorér: INR, standard hæmostasemonitorering. Overvej revertering i forhold til INR, indikation og blødningens karakter (lavere dosis end ved livstruende blødning, fx vitamin K 1-5 mg).

8.1.4 UFRAKTIONERET HEPARIN

Livstruende blødning: Overvej revertering. Hvis muligt i forhold til ACT, APTT, TEG/ROTEM, evt. anti-Xa, eller estimeret mængde heparin i kroppen ud fra halveringstid.

- Protaminsulfat (10 mg ophæver virkningen af 1400 IE UFH). Doseres efter estimeret mængde heparin i kroppen (halveringstid 40-150 min) eller efter monitorering. Kan evt. gentages jf. monitorering. Der er sjældent

behov for mere end 50 mg. Overskud af protaminsulfat medfører kortvarig øget blødningstendens (halveringstid 5 min, virkningen dog noget længere grundet irreversibel binding).

- Søg evt. råd hos regionale blødningsvagt.

Alvorlig blødning: Pausér behandling. Monitorér: ACT, APTT, og/eller TEG/ROTEM, evt. anti-Xa, standard hæmostasemonitorering. Overvej revertering i forhold til monitorering, indikation og blødningens karakter.

8.1.5 LAVMOLEKYLÆRT HEPARIN (TINZAPARIN, DALTEPARIN, ENOXAPARIN)

Livstruende blødning: Overvej revertering. Hvis muligt i forhold til anti-Xa eller APTT, evt. TEG/ROTEM (obs. sensitivitet), eller estimeret mængde heparin i kroppen ud fra halveringstid.

- Protaminsulfat (10 mg ophæver virkningen af 1000 IE LMWH). Doseres efter estimeret mængde heparin i kroppen ud fra halveringstid (tinzaparin 90 minutter, dalteparin 2 timer, enoxaparin 4 timer; ved s.c. administration forventes maksimal effekt efter 3-6 timer og længere halveringstid) eller efter monitorering. Kan evt. gentages jf. monitorering. Der er sjældent behov for mere end 50 mg. Overskud af protaminsulfat medfører kortvarig øget blødningstendens (halveringstid 5 min, virkningen dog noget længere grundet irreversibel binding).
- Søg evt. råd hos regionale blødningsvagt.

Alvorlig blødning: Pausér behandling. Monitorér: Anti-Xa eller APTT, evt. TEG/ROTEM (obs. sensitivitet), standard hæmostasemonitorering. Overvej revertering i forhold til monitorering, indikation og blødningens karakter.

8.1.6 PENTASACCHARIDER (FONDAPARINUX)

Livstruende blødning: Overvej revertering. Hvis muligt i forhold til TEG/ROTEM eller evt. anti-Xa (fondaparinux-kalibreret).

- Evt. rekombinant faktor VIIa, fx 90 µg/kg, i forhold til monitorering, indikation og blødningens karakter, opvejet mod betydelig tromboserisiko ved denne behandling. Kan gentages ved fortsat livstruende blødning.
- Søg evt. råd hos regionale blødningsvagt.

Alvorlig blødning: Pausér behandling. Monitorér: TEG/ROTEM, evt. anti-Xa (fondaparinux-kalibreret), standard hæmostasemonitorering. Overvej revertering i forhold til monitorering, indikation og blødningens karakter (lavere dosis end ved livstruende blødning).

8.1.7 DIREKTE ORALE FAKTOR XA-HÆMMERE (APIXABAN, RIVAROXABAN, EDOXABAN)

Livstruende blødning: Overvej revertering. Hvis muligt i forhold til TEG/ROTEM eller P-rivaroxaban/apixaban/edoxaban.

- Protrombinkomplekskoncentrat (PCC) 25 IE/kg, evt. gentaget i henhold til effekt. Højere dosis kan overvejes ved spontan ICH.
- Søg evt. råd hos regionale blødningsvagt.

Alvorlig blødning: Pausér behandling. Monitorér: P-rivaroxaban/apixaban/edoxaban, TEG/ROTEM, standard hæmostasemonitorering. Estimér behandlingseffekt pba. tid siden tabletindtagelse, nyre- og leverfunktion. Overvej revertering i forhold til monitorering, indikation og blødningens karakter.

8.1.8 DIREKTE ORALE TROMBINHÆMMERE (DABIGATRAN)

Livstruende blødning: Overvej revertering. Hvis muligt efter TEG/ROTEM eller P-dabigatran.

- Idarucizumab 5 g i to konsekutive infusioner (2 x 2,5 g) over 5-10 minutter.
- Aktivt kul 1 g/kg hvis under 2 timer fra seneste indtagelse.
- Søg evt. råd hos regionale blødningsvagt.

Alvorlig blødning: Pausér behandling. Monitorér: P-dabigatran, TEG/ROTEM, APTT, standard hæmostasemonitorering. Estimér behandlingseffekt pba. tid siden tabletindtagelse, nyre- og leverfunktion. Overvej dialyse. Overvej revertering i forhold til monitorering, indikation og blødningens karakter.

8.1.9 TROMBOCYTHÆMMERE (ASA, NSAID, CLOPIDOGREL, PRASUGREL, TICAGRELOR, CANGRELOR)

Livstruende blødning: Overvej revertering. Hvis muligt efter trombocytfunktionsanalyse. Obs: der er ikke tale om egentlig revertering, men nedenstående strategi kan forbedre hæmostasen.

- TXA 2 g (børn: 30 mg/kg).
- Desmopressin 0,3 mikrog/kg (obs: antidiuretisk og profibrinolytisk).
- Ved clopidogrel og prasugrel: TK 2-3 portioner (børn: 10 ml/kg).
- Ved ticagrelor: Evt. rFVIIa (fx 20 µg/kg, obs: tromboserisiko).
- Søg evt. råd hos regionale blødningsvagt.

Alvorlig blødning: Pausér behandling. Monitorér: Trombocyttal samt trombocytfunktion hvis til rådighed, standard hæmostasemonitorering. Overvej revertering i forhold til monitorering antitrombotisk behandling, indikation (forsigtighed især ved nylig stent eller AKS) og blødningens karakter, fx TXA 1-2 g (børn: 15-30 mg/kg) samt evt. TK 1-2 portioner (børn 5 ml/kg) ved clopidogrel og prasugrel.

8.2 BAGGRUND

Valget af reverteringsstrategi ved alvorlig og livstruende blødning styres af det enkelte lægemiddels virkningsmekanisme, halveringstid, fordelingsvolumen, og om der findes en specifik antidot. Hvor det er muligt, individualiseres behandlingen efter monitorering (TEG/ROTEM, trombocytfunktionsanalyse, INR, anti-Xa, specifikke lægemiddelkoncentrationer), og beslutningen afvejes altid mod den tromboemboliske risiko ved at ophæve den antitrombotiske effekt. Ved balanceret blodkomponentterapi fortyndes cirkulerende antitrombotika med anslået 25-50% pr. udskiftet blodvolumen (dog langsommere for dabigatran, der har et stort fordelingsvolumen).

8.2.1 VITAMIN K-ANTAGONISTER

For vitamin K-antagonister genopretter vitamin K syntesen af koagulationsfaktorer, men effekten indtræder først efter 6–24 timer, hvorfor akut revertering kræver faktorsubstitution. Protrombinkomplekskoncentrat (PCC) korrigerede INR hurtigere og med mindre volumen end frisk frosset plasma ved større blødning [122] og reducerede hæmatomekspansion sammenlignet med plasma ved vitamin K-antagonist-associeret ICH i INCH-studiet, der blev stoppet tidligt til fordel for PCC [123]. Dosering foretages efter vægt og INR [121].

8.2.2 HEPARINER

For ufraktioneret heparin neutraliserer protaminsulfat effekten fuldstændigt ved dannelse af et stabilt kompleks, doseret efter estimeret cirkulerende heparinmængde eller monitorering. Ved lavmolekylært heparin er protaminvirkningen kun delvis, idet anti-Xa-aktiviteten neutraliseres ufuldstændigt, hvilket bør indgå i forventningen til effekten [124]. For fondaparinux findes ingen antidot, og protamin er uvirksomt. Her kan faktor VIIa måske normalisere koagulationsparametre [125], men den kliniske evidens er sparsom og skal opvejes mod en betydelig tromboserisiko.

8.2.3 DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANTIA

Blandt de direkte orale antikoagulantia har dabigatran en specifik antidot, idarucizumab, der giver hurtig og næsten fuldstændig revertering [126]. Dabigatran er desuden delvist dialyserbart, og aktivt kul kan reducere absorptionen ved nyligt indtag. For de direkte faktor Xa-hæmmere er udviklet en specifik antidot, andexanet alfa, som kan reducere anti-Xa-aktivitet [127] og som reducerede hæmatomekspansion ved ICH, sammenlignet med standardbehandling, men fordoblede risikoen for tromboemboliske events og ikke havde effekt på død eller funktionsevne [128]. Andexanet alfa er i 2025 taget af markedet i USA. På denne baggrund anvendes fortsat PCC ved faktor Xa-hæmmer-associeret blødning [129].

8.2.4 TROMBOCYTHÆMMERE

For trombocythæmmerne (ASA, NSAID, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor) er der ikke tale om egentlig revertering, men om strategier, der kan forbedre hæmostasen. Effekten af TK afhænger af, om lægemidlet eller dets aktive metabolit stadig cirkulerer og dermed inhiberer de transfunderede trombocyter. Effekt af TK forventes derfor ved ASA, clopidogrel og prasugrel [130], men ikke ved ticagrelor, hvor den cirkulerende metabolit blokerer donortrombocyterne i ca. 24 timer [131]. Cangrelor har en halveringstid på 3-6 minutter og normal trombocytfunktion forventes ca. 60 minutter efter seponering af infusionen [132], hvorfor TK sjældent kræves. Et

retrospektivt studie fra 2017 viste dårligere klinisk outcome hos ASA-behandlede patienter med gastrointestinal blødning, som fik TK, sammenlignet med ingen TK, efter forsøg på justering for confoundere (confounding by indication), om end forfatterne erkender at resultatet kan skyldes residual bias [133]. Det randomiserede PATCH-studie fandt TK underlegen i forhold til standardbehandling ved spontan ICH, hos patienter i behandling med trombocythæmmere, langt overvejende ASA eller ASA + dipyridamol, som var vågne og ikke operationskrævende [134]. Resultaterne giver anledning til at være tilbageholdende med anvendelse af TK som hæmostatisk støtte hos patienter i ASA-behandling, men bør ikke ekstrapoleres til patienter i behandling med clopidogrel eller prasugrel, hvor TK kan overvejes som ved andre blødninger, jf. virkningsmekanismen [129]. Ved ticagrelor kan rekombinant faktor VIIa overvejes for at omgå trombocythæmningen, men evidensen er begrænset til kasuistikker og skal afvejes mod betydelig tromboiserisiko [135]. En specifik ticagrelor-antidot (bentracimab) er under klinisk udvikling [136]. Desmopressin frigør von Willebrand-faktor og faktor VIII fra endotelet og kan forbedre den trombocytmædierede hæmostase, men klinisk effekt er endnu ubevist [137]. Desmopressin er antidiuretisk (risiko for hyponatriæmi) og har en profibrinolytisk komponent via frigørelse af tPA, hvilket understøtter samtidig administration af TXA samt evt. diuretika. På tværs af alle antitrombotika kan TXA anvendes til mekanismeuafhængig forbedring af hæmostasen. TXA reducerer blødningsrelateret død ved traume og postpartumblødning [88,101,138]. Ved spontan ICH, SAH, og til dels ved GI-blødning, er anvendelsen af TXA omdiskuteret. I TICH-2-studiet reducerede TXA hæmatomekspansion ved spontan ICH, også i den pladehæmmerbehandlede subgruppe, dog uden signifikant effekt på funktionelt outcome [111,139]. Behandlingsvinduet var 8 timer og kun en tredjedel af patienterne fik TXA inden for 3 timer. TICH-3-studiet undersøger samme intervention, men med et kortere behandlingsvindue på 4,5 timer. ULTRA-studiet viste ingen gevinst af TXA ved SAH, men kun 13% af patienterne fik trombocythæmmer [117,118]. Ved akut gastrointestinal blødning fandt HALT-IT ingen effekt af TXA på død, og en øget risiko for venøs tromboemboli og kramper [110], men studiets overførbarhed til den aktuelle population er begrænset, som beskrevet tidligere i nærværende vejledning (højdosering TXA til stabile patienter, 8% i antitrombotisk behandling, ikke oplyst hvor mange af disse der fik trombocythæmmer). Resultaterne fra HALT-IT bør ikke overføres til patienter i antitrombotisk behandling.

9 REFERENCER

- [1] Nationale kliniske retningslinjer om indikation for transfusion med blodkomponenter. 2018.
- [2] Rapport over blodproduktområdet 2023. Styrelsen for Patientsikkerhed. 2024.
- [3] Carson et al. Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion. *N Engl J Med*. 2017.
- [4] European Commission. Haemovigilance annual report. 2024.
- [5] Blødning under antitrombotisk behandling. Fagudvalget for Antitrombotisk Behandling. 2016.
- [6] Levi et al. Prevention and treatment of coagulopathy in patients receiving massive transfusions. *Vox Sang*. 2011.
- [7] Rossaint et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023.
- [8] Johansson et al. Hemostatic resuscitation with plasma and platelets in trauma. *J Emerg Trauma Shock*. 2012.
- [9] Duchesne et al. Damage control resuscitation in combination with damage control laparotomy: A survival advantage. *J Trauma*. 2010.
- [10] Cotton et al. Damage control resuscitation is associated with a reduction in resuscitation volumes and improvement in survival in 390 damage control laparotomy patients. *Ann Surg*. 2011.
- [11] Johansson et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: Evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion (Paris)*. 2007.
- [12] Holcomb et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: The PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015.
- [13] Fox et al. Earlier Endpoints are Required for Hemorrhagic Shock Trials among Severely Injured Patients. *Shock*. 2017.
- [14] Cardenas et al. Platelet transfusions improve hemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial. *Blood Adv*. 2018.
- [15] Bhangu et al. Meta-analysis of plasma to red blood cell ratios and mortality in massive blood transfusions for trauma. *Injury*. 2013.
- [16] Cotton et al. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma*. 2009.
- [17] The SAFE Study Investigators. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2004.
- [18] Pesonen et al. Effect of 4% Albumin Solution vs Ringer Acetate on Major Adverse Events in Patients Undergoing Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022.
- [19] Hartog et al. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: Safety not adequately addressed. *Anesth Analg*. 2011.
- [20] Hartog et al. Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: A systematic review. *Intensive Care Med*. 2011.
- [21] James et al. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: The FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth*. 2011.
- [22] Haase et al. Bleeding and risk of death with hydroxyethyl starch in severe sepsis: Post hoc analyses of a randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2013.
- [23] Zarychanski et al. Association of Hydroxyethyl Starch Administration With Mortality and Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients Requiring Volume Resuscitation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2013.
- [24] Wiedermann et al. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: A meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2010.
- [25] Perner et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2012.
- [26] Haase et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Br Med J*. 2013.
- [27] Mallett et al. Point-of-care monitoring of haemostasis. *Anaesthesia*. 2015.
- [28] Fowler et al. Laboratory monitoring of haemostasis. *Anaesthesia*. 2015.
- [29] Rivard et al. Evaluation of the profile of thrombin generation during the process of whole blood clotting as assessed by thrombelastography. *J Thromb Haemost*. 2005.
- [30] Johansson et al. Investigation of the thrombin-generating capacity, evaluated by thrombogram, and clot formation evaluated by thrombelastography of platelets stored in the blood bank for up to 7 days. *Vox Sang*. 2008.
- [31] Hoffman et al. Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007.
- [32] Schöchl et al. Hyperfibrinolysis after major trauma: Differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma*. 2009.
- [33] Kashuk et al. Primary fibrinolysis is integral in the pathogenesis of the acute coagulopathy of Trauma. *Ann Surg*. 2010.
- [34] Johansson et al. Thrombelastography and thromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009.
- [35] Fahrendorff et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products - A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017.
- [36] Holcomb et al. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: Experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg*. 2012.
- [37] Gonzalez et al. Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Ann Surg*. 2016.
- [38] Johansson et al. Low hemorrhage-related mortality in trauma patients in a Level I trauma center employing transfusion packages and early thromboelastography-directed hemostatic resuscitation with plasma and platelets. *Transfusion (Paris)*. 2013.
- [39] Kashuk et al. Initial experiences with point-of-care rapid thrombelastography for management of life-threatening postinjury coagulopathy. *Transfusion (Paris)*. 2012.
- [40] Baksaas-Aasen et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021.
- [41] Lindsay et al. Correction of Trauma-induced Coagulopathy by Goal-directed Therapy: A Secondary Analysis of the ITACTIC Trial. *Anesthesiology*. 2024.
- [42] Kvisselgaard et al. Rapid Update and Revision of: Thromboelastography or Rotational Thromboelastometry Guided Algorithms in Bleeding Patients—An Updated Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2025.
- [43] Gaarder et al. Scandinavian guidelines - the massively bleeding patient. *Scand J Surgery*. 2008.
- [44] Vlaar et al. Transfusion strategies in bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2021.
- [45] Volod et al. Viscoelastic Testing in the Management of Adult Patients on Mechanical Circulatory Support Devices with Focus on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin Thromb Hemost*. 2022.
- [46] Natasha Passi et al. Should viscoelastic testing be a standard point-of-care test on all intensive care units? *J Intensive Care Soc*. 2024.
- [47] Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin. National Behandlingsvejledning i Dissemineret Intravaskulær Koagulation. 2026.
- [48] Johansson et al. Investigation of the effect of kaolin and tissue factor-activated citrated whole blood, on clot forming variables, as evaluated by thromboelastography. *Transfusion (Paris)*. 2008.
- [49] Gurbel et al. First report of the point-of-care TEG: A technical validation study of the TEG-6S system. *Platelets*. 2016.
- [50] Born. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. 1962.
- [51] Ranucci et al. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Annals of Thoracic Surgery*. 2011.
- [52] Rosengart et al. Platelet activity measured by a rapid turnaround assay identifies coronary artery bypass grafting patients at increased risk for bleeding and transfusion complications after clopidogrel administration. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013.

- [53] Mahla et al. Is There a Role for Preoperative Platelet Function Testing in Patients Undergoing Cardiac Surgery during Antiplatelet Therapy? *Circulation*. 2018.
- [54] Al Ghaithi et al. Comparison of multiple electrode aggregometry with lumi-aggregometry for the diagnosis of patients with mild bleeding disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017.
- [55] Moenen et al. Screening for platelet function disorders with Multiplate and platelet function analyzer. *Platelets*. 2019.
- [56] Stissing et al. The influence of low platelet count on whole blood aggregometry assessed by multiplate. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011.
- [57] Würtz et al. Platelet aggregation is dependent on platelet count in patients with coronary artery disease. *Thromb Res*. 2012.
- [58] Miller et al. Influence of Hematocrit and Platelet Count on Impedance and Reactivity of Whole Blood for Electrical Aggregometry. n.d.
- [59] Carson et al. Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery. *N Engl J Med*. 2011.
- [60] Villanueva et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med*. 2013.
- [61] Carson et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.
- [62] Holst et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: Systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Br Med J*. 2015.
- [63] Holst et al. Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014.
- [64] Carson et al. Clinical practice guidelines from the AABB: Red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA*. 2016.
- [65] Murphy et al. Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2015.
- [66] Gregersen et al. Postoperative blood transfusion strategy in frail, anemic elderly patients with hip fracture. *Acta Orthop*. 2015.
- [67] Blandfort et al. Blood transfusion strategy and risk of postoperative delirium in nursing homes residents with hip fracture. A post hoc analysis based on the TRIFE randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res*. 2017.
- [68] Juliano Pinheiro de Almeida et al. Transfusion Requirements in Surgical Oncology Patients: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2015.
- [69] Mazer et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017.
- [70] Mazer et al. Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2018.
- [71] Hebert et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *N Engl J Med*. 1999.
- [72] Cooper et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol*. 2011.
- [73] Carson et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J*. 2013.
- [74] Ducrocq et al. Effect of a Restrictive vs Liberal Blood Transfusion Strategy on Major Cardiovascular Events among Patients with Acute Myocardial Infarction and Anemia: The REALITY Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021.
- [75] Carson et al. Restrictive or Liberal Transfusion Strategy in Myocardial Infarction and Anemia. *N Engl J Med*. 2023.
- [76] Turgeon et al. Liberal or Restrictive Transfusion Strategy in Patients with Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med*. 2024.
- [77] Taccone et al. Restrictive vs Liberal Transfusion Strategy in Patients With Acute Brain Injury: The TRAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024.
- [78] English et al. Liberal or Restrictive Transfusion Strategy in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2024.
- [79] Edgren et al. Duration of red blood cell storage and survival of transfused patients. *Transfusion (Paris)*. 2010.
- [80] Wang et al. Transfusion of older stored blood and risk of death: A meta-analysis. *Transfusion (Paris)*. 2012.
- [81] Bruun-Rasmussen et al. Intervening on the storage time of RBC units and its effects on adverse recipient outcomes using real-world data. *Blood*. 2022.
- [82] McQuilten et al. Effect of age of red cells for transfusion on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2018.
- [83] Rygård et al. Effects of shorter versus longer storage time of transfused red blood cells in adult ICU patients: a systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Intensive Care Med*. 2018.
- [84] Heddle et al. Effect of Short-Term vs. Long-Term Blood Storage on Mortality after Transfusion. *N Engl J Med*. 2016.
- [85] Cook et al. Red blood cell storage and in-hospital mortality: a secondary analysis of the INFORM randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2017.
- [86] Vraets et al. Transfusion-associated hyperkalemia. *Transfus Med Rev*. 2011.
- [87] Lægemiddelstyrelsen. Tranexamsyre, intravenøse formuleringer – Alvorlige, herunder dødelige, bivirkninger som følge af utilsigtet intratekal administration. 2025.
- [88] CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010.
- [89] The CRASH-2 collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011.
- [90] Guyette et al. Tranexamic Acid during Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage after Injury: A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021.
- [91] Li et al. Early Prehospital Tranexamic Acid Following Injury Is Associated with a 30-day Survival Benefit: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2021.
- [92] The PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. *N Engl J Med*. 2023.
- [93] Major trauma: assessment and initial management. National Institute for Health and Care Excellence. 2016.
- [94] Head injury: assessment and early management. National Institute for Health and Care Excellence. 2023.
- [95] Nishijima et al. Traumatic injury clinical trial evaluating tranexamic acid in children (TIC-TOC): A pilot randomized trial. *Academic Emergency Medicine*. 2022.
- [96] Rowell et al. The effects of prehospital TXA on mortality and neurologic outcomes in patients with traumatic intracranial hemorrhage: a subgroup analysis from the prehospital TXA for TBI trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2024.
- [97] Roberts et al. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019.
- [98] Rowell et al. Effect of Out-of-Hospital Tranexamic Acid vs Placebo on 6-Month Functional Neurologic Outcomes in Patients with Moderate or Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA*. 2020.
- [99] Zhang et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in acute traumatic brain injury: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Emerg Med*. 2024.
- [100] Ducloy-Bouthors et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care*. 2011.
- [101] Shakur et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): Tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: An international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials*. 2010.
- [102] Shakur et al. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum hemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018.
- [103] Dobson et al. Clinical relevance of a p value: Does tranexamic acid save lives after trauma or postpartum hemorrhage? *J Trauma Acute Care Surg*. 2018.
- [104] Lier et al. Tranexamic Acid for Acute Hemorrhage: A Narrative Review of Landmark Studies and a Critical Reappraisal of Its Use Over the Last Decade. *Anesth Analg*. 2019.
- [105] Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin. Postpartum blødning. 2017.
- [106] World Health Organization. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. 2017.
- [107] Escobar et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2022.
- [108] Bennett et al. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.
- [109] Lee et al. Tranexamic acid for gastrointestinal bleeding: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *American Journal of Emergency Medicine*. 2020.
- [110] Roberts et al. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020.

- [111] Sprigg et al. Tranexamic acid for hyperacute primary Intracerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018.
- [112] Liu et al. Tranexamic acid for acute intracerebral haemorrhage growth based on imaging assessment (TRAIGE): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Stroke Vasc Neurol*. 2021.
- [113] Meretoja et al. Tranexamic acid in patients with intracerebral haemorrhage (STOP-AUST): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020.
- [114] Yassi et al. Tranexamic acid for intracerebral haemorrhage within 2 hours of onset: protocol of a phase II randomised placebo-controlled double-blind multicentre trial. *Stroke Vasc Neurol*. 2022.
- [115] Behandling af patienter med spontan intracerebral blødning (ICH). Dansk Neurologisk Selskab. 2025.
- [116] Baharoglu et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
- [117] Post et al. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021.
- [118] Tjerkstra et al. Tranexamic Acid after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Post Hoc Analysis of the ULTRA Trial. *Neurology*. 2022.
- [119] Germans et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022.
- [120] Aneurysmal subarachnoidalblødning. Dansk Neurokirurgisk Selskab. 2024.
- [121] Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling. 2023.
- [122] Sarode et al. Efficacy and Safety of a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting With Major Bleeding A Randomized, Plasma-Controlled, Phase IIIb Study. n.d.
- [123] Steiner et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. vol. 15. 2016.
- [124] Garcia et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012.
- [125] Bijsterveld et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation*. 2002.
- [126] Pollack et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015.
- [127] Connolly et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2019.
- [128] Connolly et al. Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2024.
- [129] Levy et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2024.
- [130] O'Connor et al. Efficacy of Ex Vivo Autologous and in Vivo Platelet Transfusion in the Reversal of P2Y12 Inhibition by Clopidogrel, Prasugrel, and Ticagrelor: The APTITUDE Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015.
- [131] Godier et al. Inefficacy of Platelet Transfusion to Reverse Ticagrelor. *New England Journal of Medicine*. 2015.
- [132] Bhatt et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *Cardiology Review*. 2013.
- [133] Zakko et al. No Benefit From Platelet Transfusion for Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Antiplatelet Agents. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017.
- [134] Baharoglu et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016.
- [135] Godier et al. Successful Use of Recombinant Activated Factor VII to Reverse Ticagrelor-Induced Bleeding Risk: A Case Report. *TH Open*. 2018.
- [136] Bhatt et al. Bentracimab for Ticagrelor Reversal in Patients Undergoing Urgent Surgery. *NEJM Evidence*. 2022.
- [137] Desborough et al. Desmopressin for patients with spontaneous intracerebral haemorrhage taking antiplatelet drugs (DASH): a UK-based, phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre feasibility trial. *Lancet Neurol*. 2023.
- [138] Osawa et al. Tranexamic acid for trauma: Optimal timing of administration based on the CRASH-2 and CRASH-3 trials. *British Journal of Surgery*. 2025.
- [139] Law et al. Outcomes in antiplatelet-associated intracerebral hemorrhage in the tich-2 randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2021.