

Talk of the town...

I denne udgave af E-Journal Club præsenteres to studier der med rette har fået en del opmærksomhed denne sommer. Det drejer sig om *Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock* (PAMPer)¹ publiceret NEJM, og *Control Of Major Bleeding After Trauma Trial* (COMBAT)² publiceret i Lancet, og omhandler præhospital brug af Plasma produkter til traumepatienter.

Viden om at overdrevne mængder krystalloider til traumepatienter er skadeligt, og at alvorligt tilskadekomne ofte har en grad af koagulopati er ikke ny. Plasma har derfor også været anvendt i blandt andet militær sammenhæng i årevis, og flere retrospektive studier har vist gavn af tidlig transfusion af blodprodukter. Der har dog manglet mere solide prospektive studier.

Forud for godkendelsen af frysetørret plasma i USA blev der initieret en række studier, heriblandt PAMPer og COMBAT, der skulle belyse effekten ved præhospital brug. Det er i sig selv opsigtsvækkende at de begge er randomiserede kontrollerede forsøg, men resultaterne er også vidt forskellige. Dette til trods for at interventionen og inklusionskriterierne ved et hurtigt øjekast synes ens. Derfor har vi på redaktionen valgt at stille de to studier op overfor hinanden i en tabel for at fremhæve de forskelle der potentielt kan forklare de divergerende fund.

	PAMPer		COMBAT	
Design	Multicenter RCT. Cluster randomisering af 27 baser. Ublindet.		Singlecenter RCT. 40 Ambulancer randomiseret ved start af vagt. Blindet indtil brug .	
Setting	Helikopter transport inkl. sekundært overflyttede		Ambulance i byområde. Kun direkte fra skadestedet	
Intervention vs. Control	2 Plasma vs. Krystalloid		2 Plasma vs. NaCl	
Inklusions kriterier	sBT <71mmHg el. 71-90 mmHg & Puls >107 min ⁻¹			
Primær effektmål	30 dages mortalitet		28 dages mortalitet	
	Plasma	Kontrol	Plasma	Kontrol
Antal	N= 231	N=270	N= 65	N=60
Transporttid (Median)	42 min.	40 min.	19 min.	16 min.
Stumt traume	81.3 %	83.4 %	46 %	53 %
NaCl før ankomst (median)	500 ml	900ml	150ml	250ml
Portioner blod første 24 timer (Median)	2	4	2	1.5
Resultat, Primær effektmål	23.2%	33.0% (p=0.03)	15 %	10 % (p=0.37)

Som det fremgår er PAMPer et langt større studie, hvilket kan undre lidt da de begge har næsten identisk primære outcome. Dermed skulle man mene at sample size beregningen var bare nogenlunde samme størrelsesorden, afhængig af den effekt de ville kunne påvise. Det viser sig lidt overraskende at COMBAT primært har udregnet deres sample size ud fra en ændring i INR på 0.5 og ikke mortalitet. Forfatterne fremhæver dog at man også ville kunne være i stand til at detektere

et fald i mortalitet på 19% (fra 25% til 6%), hvilket må siges at være meget optimistisk. En lidt alternativ metode, at designe et studie vel vidende at man har for få patienter til at påvise en eventuel forskel i det primære effektmål. Det i sig selv diskvalificerer COMBAT lidt, hvilket er ærgerligt da gode data fra et urbant miljø med korte transportafstande ville kunne være med til at afklare anvendeligheden i de større danske byer hvor plasma er tilgængeligt i akutlægebilerne.

I COMBAT lykkedes det ikke helt overraskende kun for 32% af patienterne randomiseret til plasma at få begge portioner inden ankomst til Traumecenteret, mod 89% i PAMPer. Det er desuden værd at bemærke at cirka halvdelen af patienterne i COMBAT havde været udsat for en penetrerende traumemekanisme, mod ca. 18% i PAMPer. En forskel i case mix der i sig selv gør studierne svære at sammenligne.

Ser man bort fra sammenligningen og kigger isoleret på PAMPer er der et par detaljer der fortjener at blive fremhævet. 13 af de 27 deltagende baser havde også blod med om bord i helikopteren til brug ved vedvarende volumenbehov. Det pragmatiske design tilsagde også at der kunne gives krystalloid ved fortsat transfusionsbehov efter indgift af plasma. Dermed var der i praksis fem muligheder for transfusionsbehandling af de inkluderede patienter: 1) Plasma, 2) Plasma+blod, 3) Plasma+Krystalloid, 4) Krystalloid, 5) Krystalloid+blod.

Henholdsvis 42% (plasma-gruppen) og 26% (kontrol-gruppen) fik dermed præhospital blodtransfusion. Desuden kunne patienterne godt have fået plasma på det primære hospital inden overflytning, og stadig blive randomiseret til standardgruppen. Begge dele mudre interventionen og PAMPer studiet skal læses med den viden.

Det skal dog siges at Plasma gruppen samlet modtog færre blodkomponenter og færre portioner blod i de første 24 timer. Desuden var der signifikant lavere prothrombin ratio ved ankomst til traumecenteret for patienterne i Plasmagruppen.

Begge studier er læseværdige. Alene på grund af designet og set up af præhospitale RCT'er. Desuden er der en række interessante sekundære effektmål rettet mod koagulationen og komplikationer som multiorgansvigt, transfusionsrelaterede lungeskader, mængden af in-hospital krystalloid indgift m.fl. Ingen af studierne nævner præhospital brug af tranexamsyre.

Sammenfattende kan man sige at COMBAT har et interessant design men er født for lille, hvilket gør at man ikke kan lægge meget i resultatet. PAMPer er større og med et overbevisende resultat, der trods enkelte designmæssige begrænsninger er med til at svinge pilen over imod at tidlig plasma transfusion til de rigtige patienter er gavnligt.

God fornøjelse

Rasmus Hesselfeldt

1. N Engl J Med. 2018 Jul 26;379(4):315-326: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30044935>
PMID: 30044935
2. Lancet. 2018 Jul 28;392(10144):283-291: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=plasma-first+resuscitation+to+treat+haemorrhagic>
PMID: 30032977