

BPABAC-1 23V - BACHELOROPPGAVE

*Prehospital administrasjon av traneksamsyre ved traumatiske  
hodeskader*



---

Universitetet  
i Stavanger

DET HELSEVITENSKAPELIGE FAKULTET

Bachelor i paramedisin

26.05.2023 | Stavanger

Kandidatnummer: 9403 & 9413

## SAMMENDRAG

*Bakgrunn:* Prehospitale retningslinjer for traumatiske hodeskader i Norge inkluderer ikke traneksamsyre (TXA) i sine prosedyrer. På sykehus er derimot medikamentet brukt i varierende grad for hodeskader. Parallelt har vi gjennom studiet fått et inntrykk av at TXA blir lite brukt, og at det fremstår usikkerhet rundt å bruke medikamentet, uten at vi vet hva dette skyldes.

*Hensikt:* Hensikten med bacheloroppgaven er å sammenfatte aktuell og nyeste litteratur for å evaluere hvordan traneksamsyre virker på pasienter med traumatiske hodeskader, med særlig søkelys på hvordan tidlig administrering påvirker utfallet. Oppgaven skal også forsøke å gi en bedre forståelse knyttet til potensiell risiko ved å administrere medikamentet hos pasienter med traumatiske hodeskader.

*Metode:* Bacheloroppgaven benytter litteraturstudiet som metode. Systematiske litteratursøk ble gjort i databasene PubMed, MedLine, Cinahl og Cochrane. Relevante fagartikler, UpToDate og pensum i paramedisinstudiet er anvendt i oppgaven.

*Resultat:* Litteraturstudiet inkluderer totalt fem vitenskapelige publikasjoner, fordelt på tre randomiserte kontrollerte studier (RCT) og to metaanalyser. Publikasjonene hadde noe ulike utfallsmål, men gjennomgående funn er at TXA er med på å redusere intrakraniell blødning, samtidig som det er trygt å bruke uten økt risiko for vaskulær trombedannelse. De nyeste studiene viser også at medikamentet fører til redusert mortalitet hos pasienter med mild- eller moderat hodeskade, uten at denne effekten sees i tilsvarende grad hos pasienter med alvorlig hodeskade.

*Hovedkonklusjoner:* Publikasjonene viser effekt av TXA hos pasienter med traumatisk hodeskade målt på ulike måter, men med sprikende konklusjoner. De eldste studiene viser til ikke-signifikante forskjeller, men med en positiv trend. Enkelte av de nyere publikasjonene viser derimot til statistisk signifikante forskjeller med redusert mortalitet, uten økt risiko for uønskede hendelser eller bivirkninger. Vi tror det kan være fordelaktig hvis fremtidige studier på området i større grad setter søkelys på prehospital administrasjon av TXA.

*Nøkkelord:* tranexamic acid, txa, antifibrinolytic, traumatic brain injury, head injury, brain injury, tbi

## INNHOLDSFORTEGNELSE

<b>SAMMENDRAG</b> .....	2
<b>1.0 INTRODUKSJON</b> .....	4
1.1 Bakgrunn for valg av tema .....	4
1.2 Avgrensning og problemstilling.....	4
1.3 Begrepsavklaring av sentrale begrep.....	5
1.4 Hensikten med litteraturstudiet .....	6
1.5 Oppgavens disposisjon .....	6
<b>2.0 TEORI</b> .....	7
2.1 Primære –og sekundære hodeskader .....	7
2.2 Prehospital håndtering av traumatiske hodeskader .....	8
2.2.1 Overlevering mellom ambulanse og akuttmottak .....	9
2.3 Traneksamsyre .....	9
2.3.1 Prehospital bruk av TXA.....	10
<b>3.0 METODE</b> .....	11
3.1 Søkeprosessen .....	12
3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier .....	14
3.3 Kvalitetsvurdering.....	16
3.4 Forskningsetikk .....	17
<b>4.0 RESULTAT</b> .....	18
4.1 Mortalitet .....	19
4.2 Intrakranielle blødninger .....	19
4.3 Funksjonalitet.....	20
4.4 Uønskede hendelser og bivirkninger .....	21
<b>5.0 DISKUSJON</b> .....	22
5.1 Mortalitet .....	22
5.1.1 Ulikt resultatgrunnlag?.....	22
5.1.2 Skjevheter i forhold til alvorlige hodeskader? .....	23
5.2 Intrakranielle blødninger .....	23
5.3 Funksjonalitet.....	24
5.4 Uønskede hendelser og bivirkninger .....	25
5.5 Kritikk av eget arbeid og valgt metode .....	27
<b>6.0 KONKLUSJON</b> .....	29
<b>REFERANSELISTE</b> .....	30
<b>DIVERSE VEDLEGG</b> .....	34

Antall ord: 7723

## 1.0 INTRODUKSJON

Bacheloroppgaven har kartlagt hvordan pasienter med traumatiske hodeskader blir påvirket av prehospital behandling med TXA etter skadedebut. Konkret ønsker vi å se på hvordan tidlig administrasjon av medikamentet påvirket utfallet, og om medikamentet er trygt å bruke ved denne type skade. Ambulansetjenesten er i stadig utvikling og tematikken kan bli aktuell i fremtiden for oss som praktiserende paramedisinere.

### 1.1 Bakgrunn for valg av tema

Som paramedisinere i ambulansetjenesten får man stadig oppdrag med ukjent omfang og karakter. Trafikkulykker og fallulykker er de vanligste årsakene til traumatiske hodeskader (NAEMT, 2020). Et relativt nytt fenomen er å bruke traneksamsyre ved behandling av denne pasientgruppen, noe som appellerte til oss begge. Vi ønsket å ta for oss et tema som interesserte oss, var innovativt og samtidig kunne bli relevant i framtidig praksis som paramedisinere.

Ytterligere motivasjon for tematikken fikk vi gjennom praksis og arbeidserfaring i ambulansen i løpet av studietiden. Gjennom dialog med kollegaer i felt fikk vi inntrykk av stor grad av usikkerhet for å bruke traneksamsyre prehospitalt. Vi har også stått i situasjoner hvor medikamentet burde blitt gitt på indikasjon, uten at dette ble gjennomført. Interessen for traneksamsyre har derfor fulgt oss gjennom studiet. Summen av dette resulterte i at vi ønsket å gjennomføre en litteraturstudie om traneksamsyre.

### 1.2 Avgrensning og problemstilling

Ettersom medikamentets virkning og rolle i behandlingen av både indre- og ytre blødninger er godt kjent, ønsket vi å avgrense tematikken til en konkret tilstand; traumatiske hodeskader. Temaet for litteraturstudiet er derfor prehospital administrasjon av traneksamsyre ved traumatiske hodeskader.

Oppgaven ble opprinnelig avgrenset til; pasient med traumatisk isolerte hodeskader. Gjennom søkeprosessen oppdaget vi at det var lite datagrunnlag for nettopp isolerte hodeskader. Som følge av at hodeskader hyppigst forekommer ved fall –og trafikkulykker, vil pasientene typisk ha andre skader i tillegg. Vi måtte derfor utvide søket til traumatiske hodeskader, uten at vi utelot samtidige skader.

Vi søkte etter både prehospital – og inhospital forskning som følge av at det er relativt få forskningsartikler på feltet. Inhospital forskning kan være gjennomført i akuttmottak – for å øke overførselsverdien for den prehospital konteksten. Oppgaven har fokusert på utfallsmål

som mortalitet, intrakranielle blødninger og funksjonsnivå. Videre har vi fokus på uønskede hendelser i form av vaskulære trombehendelser og bivirkninger. Dette ble inkludert for å kartlegge hvor trygt medikamentet er å benytte, på grunn av vår personlige erfaring med usikkerheten knyttet til bruk av medikamentet.

Utfordringene som er belyst i avsnittene over resulterte i problemstillingen:

**«Hvordan kan prehospital administrasjon av traneksamsyre påvirke utfallet hos pasienter med traumatiske hodeskader?»**

### 1.3 Begrepsavklaring av sentrale begrep

Oppgaven benytter en del begreper som vi ønsker å avklare for å sikre lik forståelse av forskningsresultatene og vår konklusjon. Under finnes tabell for begrepsavklaring:

Mean arterial pressure (forkortes; MAP)	Mean arterial pressure omtales som middelararterietrykket, og er det gjennomsnittlige arterielle trykket gjennom en systolisk- og diastolisk syklus (DeMers & Wachs, 2022)
Intracranial pressure (forkortes; ICP)	På norsk kjent som intrakranielt trykk. Økt ICP kan skyldes hodeskade – og tilstanden kan ytterligere påføre hjerneskade, ryggmargsskade og død (URMC, 2023)
Cerebral perfusion pressure (forkortes; CPP)	Cerebralt perfusjonstrykk er den reelle mengden blod som tilføres hjernen. Formelen under forteller oss hvordan hjernen blir sirkulert. $CPP = MAP - ICP$ Økning av ICP vil eksempelvis føre til reduksjon av CPP (Mount & Das, 2022)
Glasgow Coma Scale (forkortes; GCS)	Er et objektive scoringssystem for å vurdere grad av bevissthet, opprinnelig hos pasienter med akutt traumatisk hodeskade. (Jain & Iverson, 2022)
Glasgow Outcome Scale (forkortes; GOS)	Et skåringsverktøy med søkelys på pasienters funksjonsnivå etter en traumatisk hodeskade (Lindsay et al., 2011).
Disability Rating Scale (forkortes; DRS)	Et skåringsverktøy som måler pasienters funksjonsnivå etter traumatiske hodeskader. Poengscoren er fra 0 - 29, der 0 indikerer ingen funksjonstap. (CNS, u.å)
Mass growth	Engelsk litteratur benytter begrepet «mass growth», uten at vi har et norsk begrep for dette. Vi velger å bruke begrepet

	«cerebral patologi» istedenfor, som innbefatter all form for cerebrale abnormiteter.
Cerebral autoregulering	Blodkarene i hjernens evne til å regulere diameter for å opprettholde stabilt cerebralt trykk, på tross av forandring i blodtrykk (Silverman & Petersen, 2023)

Tabell 1: Begrepsavklaring

#### 1.4 Hensikten med litteraturstudiet

Hensikten med oppgaven har vært å øke kompetansen vår på TXA og hodeskader. Vi har undersøkt og diskutert overførbarheten og muligheten for å implementere tiltaket som en del av behandlingen av pasienter med traumatiske hodeskader i Norge. Videre har vi sett på om administrasjon av TXA prehospitalt vil forbedre prognosen for pasientgruppen. En paramedisiner må besitte bred kunnskap om skader og ulykker, samt å ha nødvendig kunnskap om fysiologisk respons som følge av skaden (Forskrift om nasjonal retningslinje for paramedisinutdanning, 2020, §7c). Som følge av dette vurderte vi det som hensiktsmessig å tilegne oss mer kunnskap innen hodeskader.

#### 1.5 Oppgavens disposisjon

Litteraturstudien er oppbygd etter en IMRAD-struktur, slik det fremkommer i Grønseth & Jerpseth (2019, s. 19). Innledningsvis presenteres derfor tema og bakgrunn for valget, problemstilling og hensikt. Teorikapittelet sammenfatter nødvendig og relevant teori.

Metodedelen dokumenterer hvordan søkeprosessen er gjennomført, hvilke kriterier vi har lagt til grunn for valg av publikasjoner og hvilke kvalitetsvurderinger som er gjennomført.

Resultatene fra de inkluderte publikasjonene vil så tematisk bli presentert hver for seg. Resultatene og vår metodiske gjennomføring vil deretter bli diskutert og evaluert i diskusjonskapittelet. Styrker og svakheter vil skrives herunder.

Avslutningsvis vil konklusjon og oppsummeringen kort sammenfattes – og problemstillingen vil bli besvart. Anvendte referanser og vedlegg vil samles i oppgavens slutt.

## 2.0 TEORI

Traumatiske hodeskader blir av *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC, 2017) definert som skader som påvirker hjernefunksjonen, forårsaket av støt, slag eller penetrerende krefter. Det anslås i en FHI-rapport i 2019 en årlig insidens av 38 238 hodeskader i Norge (FHI, 2019, s. 28). Tallet på hodeskader har økt de siste årene og har blitt en av de hyppigste dødsårsakene i verden. I denne delen av oppgaven vil relevante teorier og begreper bli redegjort for.

### 2.1 Primære –og sekundære hodeskader

Litteraturen skiller mellom primære –og sekundære hodeskader. Primære hodeskader omhandler de patofysiologiske endringene som skjer på skadetidspunktet. I det øyeblikket skaden inntreffer vil kraniet absorbere energien fra den eksterne materien. Dette vil i sin tur føre til frakturer og deformasjoner av skallen som videre genererer skade på dypere intrakranielle strukturer som arterier, vener, sener og nerveceller (Kaur & Sharma, 2018). Hvordan den primære skaden affekterer hodet, legger føringer for hvordan skaden utvikler seg videre. Kaur & Sharma (2018) inkluderer intrakranielle hematomer som epidurale, subdurale, subaraknoidale og intracerebrale blødninger som primære hodeskader, og er en av hovedårsakene til at det intrakranielle trykket (ICP) stiger.

Sekundære hodeskader innbefatter alle typer skader som i utgangspunktet er upåvirket på skadetidspunktet, men som oppstår etter primærskaden. En fryktet komplikasjon ved sekundære hodeskader er reduksjon av cerebralt perfusjonstrykk (CCP). Det kan i forbindelse med traumatiske hodeskader forekomme utvikling av cerebralt ødem og intrakranielle blødninger. Autoreguleringen kan i enkelte tilfeller svekkes, eller i verste fall opphøre. Resultatet er en økning av ICP og reduksjon av CCP, som forårsaker iskemi og hjerneinfarkt. Hjernen er et særs oksygen -og trykksensitivt organ, og store endringer i disse parameterne kan føre til alvorlig morbiditet og død (Kaur & Sharma, 2018).

Kroppens generelle respons på fallende CPP er å øke middelarterietrykk (MAP) og vasodilere cerebrale blodårer. I homeostatisk tilstand er denne mekanismen helt nødvendig, for eksempel fra sittende til stående stilling. Responsen kan derimot forverre tilstanden ved traumatiske hodeskader. Hos pasienter med intrakranielle hematomer vil økning av det systoliske blodtrykket kunne resultere i økt blødning hos pasienten. Blodmassen vil oppta intrakraniell plass og øke ICP ytterligere. Disse blødningene kan derfor bidra svært negativt i utviklingen av sekundære hodeskader (Kaur & Sharma, 2018). I tilfeller der ICP når kritisk høye verdier kan selve hjernen herniere og forskyve seg til områder med lavere trykk. Da

oppstår det man kaller for *cushing fenomen*. Baroreseptorer lokalisert i arteria carotis og aortabuen vil som respons forsøke å aktivere det parasympatiske systemet og senke hjertefrekvensen. Resultatet er bradykardi og hypertensjon, og er en alvorlig komplikasjon helsepersonell bør være i beredskap for (NAEMT, 2020).

## 2.2 Prehospital håndtering av traumatiske hodeskader

Ettersom dette litteraturstudiet har fokus på hvordan TXA kan påvirke utfallet av pasienter med traumatiske hodeskader, fant vi det naturlig å redegjøre for retningslinjene rundt prehospital håndtering av hodeskader.

Tiltak rettet mot sekundære hodeskader er viktig i prehospital sammenheng (NAEMT, 2020, s. 263). Hvilke tiltak som blir satt i verk de første 24 timene etter en traumatisk hodeskade er avgjørende for hvordan skadeomfanget utvikler seg. Ettersom hjernen er et særs oksygensensitivt organ, er symptomatisk behandling av hypotensjon og hypoksi primæroppgaven for å forebygge sekundære hodeskader (UpToDate, 2022).

Dagens retningslinjer for prehospital behandling av hodeskader anbefaler et metningsmål på 90–93%. Prehospitalt personell bør videre ha beredskap for intubasjon eller assistert ventilasjon ved GCS < 9 eller fallende bevissthet (UpToDate, 2022). Det fremgår av tiltaksboken for Helse Stavanger at endetidalvolumet for karbondioksid (EtCO<sub>2</sub>) brukes som indikator, der sjiktet bør ligge mellom 4,5 og 7 (Bliksund, 2022). Hensikten med å ikke gi for mye oksygen ved hodeskader er ikke fullstendig kartlagt. Oppfatningen blant eksperter er at dette kan frigjøre oksygenradikaler og kontrahere cerebrale blodkar som ytterligere forverrer metabolismen (NAEMT, 2020). Fra et fysiologisk perspektiv er effekten av oksygenbehandling betinget av tilstrekkelig perfusjon. Perfusjon i denne sammenheng handler om CPP, som ved traumatisk hodeskade (TBI) kan svekkes grunnet cerebralt ødem, venøs obstruksjon og økt ICP. Man har ikke mulighet til å måle ICP prehospitalt, verken i ambulanse eller på legevakt. Derfor vil tiltak være rettet mot systolisk blodtrykk (NAEMT, 2020). Isotone krystalloider, som Ringer Acetat, er i dag den mest utbredte væsketypen i prehospital sammenheng (Tidsskriftet, 2008). Helse Stavanger anbefaler i sine retningslinjer å opprettholde et systolisk blodtrykk på 120 mmHg ved isolerte hodeskader (Bliksund, 2022). Det anbefales derimot ikke prehospital administrering av traneksamsyre av UpToDate (2022). Det kliniske oppslagsverket henviser til et randomisert forsøk med 966 pasienter, hvor konklusjonen var at dette tiltaket ikke økte overlevelsen.



Prehospitalt arbeid kjennetegnes av beslutninger i tidskritiske og uoversiktlige situasjoner. Pélieu et al., (2019) understreker viktigheten av rask transport av pasienter med traumatiske hodeskader. Det kan være utfordrende å oppdage hodeskader, særlig når skaden ikke kommer til syne eller når det gjelder pasienter der ingen har vært vitne til hendelsen, kanskje særlig hos den geriatriske pasienten. Prehospital behandling har i tillegg begrensninger i forhold til utstyr, diagnostiseringsverktøy og informasjon om pasientene. På grunn av dette vil hovedrollen til den prehospitalt delen av behandlingsskjeden være å begrense, eller forsinke utviklingen av sekundære hodeskader. Ikke livsnødvendig behandling bør derfor ikke gå på bekostning av transporttid.

### *2.2.1 Overlevering mellom ambulanse og akuttmottak*

Litteraturstudiet vårt setter søkelys på den prehospitalt behandlingsfasen av traumatiske hodeskader. For å belyse betydningen av innsats og tiltak som blir gjort av prehospitalt personell, gir vi derfor en kort redegjørelse for prosessene under og etter overleveringen fra ambulanse til akuttmottak. Vi har tatt utgangspunkt i et flytskjema utarbeidet av Scandinavian Neurotrauma Committee (2013) for håndtering av voksne pasienter med traumatiske hodeskader.

Personell i akuttmottaket vil i den akutte fasen vurdere hodeskadens alvorlighetsgrad ut ifra Glasgow Coma Scale (GCS) (Lett: 14-15, moderat: 9-13 og alvorlig < 9). Pasienter med moderate til alvorlige hodeskader vil rutinemessig bli undersøkt i CT for å verifisere om det foreligger cerebral patologi og blødning. Positive funn av intrakranielle blødninger er indikasjon på behov for videre operasjonell og/eller medisinsk intervensjon (Sundstrøm et al., 2013). Dette arbeidet vil bli forsinket dersom akuttmottaket mottar en klinisk ustabil pasient. Ifølge et kvalitetsforbedringsprosjekt ved Ullevål sykehus er ikke TXA et ledd i prosedyrene, men det vil bli foretatt individuelle vurderinger (Kopperud et al., 2020). Det er en interessant motsetning til de prehospitalt retningslinjene at UpToDate (2022) anbefaler å administrere TXA på akuttmottak ved indikasjon, da dette kan ha gunstig effekt på sykdomsforløpet.

### *2.3 Traneksamsyre*

Traneksamsyre er en fibrinolysehemmer og tilhører legemiddelgruppen antifibrinolytika. Medikamentet er syntetisk fremstilt og er en analog av aminosyren lysin. Med høyere affinitet enn lysin opptar TXA bindingssetene til plasminogen og impliserer redusert effekt av de fibrinolytiske egenskapene (Norsk legemiddelhandbok, 2022). Rapporter og nyere forskning har også sett på de antiinflammatoriske effektene av TXA. En har i disse publikasjonene fokusert på postoperative pasienter og dyreforsøk, men de antiinflammatoriske effektene av

TXA er ikke fullstendig kartlagt (Prudovsky et al., 2022). Det er få dokumenterte bivirkninger, men diaré, kvalme og oppkast er vanlig. Ellers bør en vise forsiktighet hos pasienter med hematuri og tromboemboliske sykdommer som for eksempel disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) da dette kan øke faren for uønsket trombedannelse (Felleskatalogen, 2019).

### *2.3.1 Prehospital bruk av TXA*

Bruken av traneksamsyre har tradisjonelt vært forbeholdt blødningsprofylakse ved obstetrikk, gynekologi og kirurgi (Prudovsky et al., 2022). Etter den store internasjonale randomisert-kontrollerte studien, CRASH-2, som ble publisert i 2010, fikk medikamentet stor oppmerksomhet i det prehospital miljøet. I Norge blir prosedyrene for ambulansetjenestene utarbeidet av seksjonsoverlegen i hvert enkelt helseforetak. Uenigheter om medisinske effekter og nytteverdi har resultert i at ulike regioner har forskjellig beholdninger av medisiner i ambulansene. Dette er en av årsakene til at medikamentet ikke eksisterer hos alle ambulansetjenester (Gjøs, 2020, s. 5)

En av ambulansetjenestene som bruker medikamentet er Helse Stavanger. Det fremgår i prosedyrene at livstruende blødninger og alvorlig sirkulatorisk påvirkning er indikasjoner for prehospital administrasjon av TXA. Doseringen som benyttes i behandlingen er 1 gram TXA som injiseres intravenøst (IV) langsomt over minutter, innen tre timer etter skadedebut. Prosedyren tydeliggjør samtidig betydningen av kort skadestedstid og anbefaler at dosen «fortrinnsvis gis etter start av transport». Administrering av TXA ved traumatiske hodeskader er derimot fraværende, og blir ikke praktisert i dag (Bliksund, 2022).

### 3.0 METODE

Målet med metodekapittelet er å tydeliggjøre hvordan arbeidet vårt har blitt gjennomført, slik at metoden kan etterprøves. Vårt arbeid har tatt utgangspunkt i retningslinjene for kunnskapsbasert praksis. Å jobbe kunnskapsbasert tar utgangspunkt i tre dimensjoner; forskningsbasert kunnskap, kunnskap som er ervervet gjennom praktisering og erfaring, og pasienters preferanser, ønsker og opplevelser fra helsevesenets praksis (Nortvedt et al., 2021, s. 18-21). Hovedfokuset vårt har vært på det vitenskapelige og hvor arbeidet har vært å fremskaffe allerede eksisterende forskning for å besvare vår problemstilling. Vår metode har vært en litteraturstudie.

Det metodiske arbeidet er forankret i det norske lovverket. Forskriften om nasjonal retningslinje for paramedisinutdanning (2020) §16a og §17a legger et todelt ansvar mellom utdanningsinstitusjonen og paramedisinstudenter. Den uttrykker at vi skal inneha tilstrekkelig kunnskap til å kunne utøve kunnskapsbasert praksis. Sett i lys av spesialisthelsetjenesteloven (1999) § 2-2 og helse- og omsorgstjenesteloven (2011) § 4-1, skal praksisen vi utøver i fremtiden også baseres på prinsippene bak kunnskapsbasert praksis, for å etterkomme forsvarlighetskravet (Helsepersonelloven, 1999, §4).

Kunnskapspyramiden har fungert som et kart- og navigeringsverktøy under søkeprosessen. Kunnskapspyramiden illustrerer et kunnskapshierarki, hvor større systemer, oppslagsverk og kunnskapsbaserte retningslinjer troner øverst. Videre finner man systematiske oversikter og enkeltstudier nederst (Nortvedt et al., 2021, s. 48). Ifølge helsebiblioteket (2021) bør man henvende seg til de øverste nivåene i pyramiden, blant annet fordi disse i større grad er kvalitetsvurderte og anvendbare. Vår problemstilling har tatt utgangspunkt i et område som ikke praktiseres under dagens prosedyrer. Vårt valg av referanser er derfor plassert på nivåer lengre nede på kunnskapspyramiden.

Den kunnskapsbaserte praksisen blir til gjennom bestemte trinn, slik at arbeidet i stor grad kvalitetssikres gjennom etterprøvbarehet og et reflektert forhold til ulike kilder (Nortvedt et al., 2021, s. 23). Veien til en besvarelse av problemstillingen, er en trinnvis prosess (Nortvedt et al., 2021, s. 23-24). Vi formulerte en problemstilling vi ønsker å finne svar på gjennom en kunnskapsbasert tilnærming. Søkeprosessen er nå det neste trinnet vi skal presentere.

### 3.1 Søkeprosessen

Prosessen startet med usystematiske søk på Google, knyttet til kunnskapsbaserte retningslinjer og pensumbøker i paramedisinstudiet. Dette gjorde vi for å skaffe oss nødvendig innsikt og oversikt i tema og problemstilling (Grønseth & Jerpseth, 2019, s. 84). Usystematiske søk ble gjort med norske og engelske tekstord. Opplevd relevante artikler som gav treff på søkeordene, ble gjennom søkt for nøkkelord. Videre søk i internasjonale databaser ble gjennomført med engelske søkeord da de fleste abstraktene i forskningsartikler er på engelsk, og dermed vil vi oppdage også disse artiklene gjennom søket. PIO-skjemaet er derfor utfyllt med engelske søkeord.

PICO er godt egnet verktøy for spørsmål som besvares med kvantitative forskningsdesign (Helsebiblioteket, 2021). *PICO* er et akronym og står ifølge Helsebiblioteket (2021) for: Populasjon, intervensjon, sammenligning og utfall. Selve litteraturstudiet vårt skal ikke sammenligne intervensjon –og kontrollgruppe, men vurdere selvstendige forskningsartikler som har gjort dette. Vi modifiserte derfor PICO-modellen til en PIO-modell på bakgrunn av at elementet om sammenligning ikke er aktuelt i litteraturstudiet. PIO-modell (tabell 2) ble benyttet for å systematisere søkeordene.

<b>P</b>	Population/problem	EMT, tbi, paramedic, traumatic brain injury, head injury, brain injury, trauma, prehospital
<b>I</b>	Intervention	Tranexamic acid, cyklokapron, pilexam, txa, antifibrinolytic drugs
<b>O</b>	Outcome	mortalitet, funksjonsnivå (GCS/GOS) ved utskrivelse, nevrokirurgisk intervensjon, tromber

Tabell 2. PIO-modell.

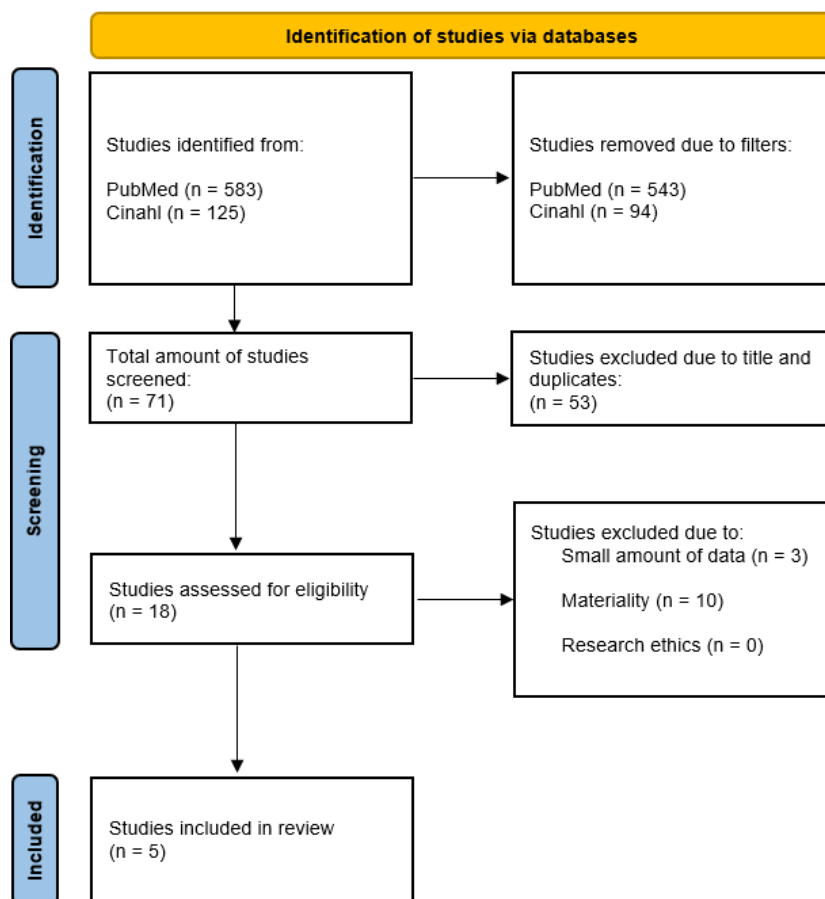
PIO-modellen ble fylt ut ved hjelp av MeSH-begrep. Hver enkelt MeSH-begrep har et ID-nummer som kobler alle synonymer og nærliggende begrep sammen (Tidsskriftet, 2012). Vi besluttet å bruke slike termer i søket for å sikre oss størst mulig treff av relevante publikasjoner. Dette minimerer risikoen for at vi ikke oppdaget publikasjoner av god kvalitet med stor relevans.

Ved UiS ble det gjennomført et søkeseminar i databaser med en bibliotekar fra universitetet. Etter seminaret, startet vi med systematiske søk. Vi søkte i internasjonale og anerkjente databaser for helsefagliglitteratur. Databasene PubMed, MedLine, Cinahl og Cochrane ble gjennom søkt.

Søk i nevnte databaser resulterte i et fåtalls forskningsartikler med relevant fokus for vår problemstilling. Vi besluttet derfor å utelate et par av databasene, hvor Cochrane ble utelukket på bakgrunn av opplevd lite relevante artikler og MedLine ble utelukket på grunn av stor grad av duplikater også i PubMed. For å gjøre søket vårt mer treffsikkert, regulerte vi søkeordene ved hjelp av PIO-modellen (tabell 2).

Endelige søkeord ble derfor; (tranexamic acid OR txa OR antifibrinolytic) **AND** (traumatic brain injury OR head injury OR brain injury OR tbi) (vedlegg 1: *Søkelogg*). Søkeordene ble brukt i PubMed og Cinahl.

Avansert søk ble gjennomført i perioden januar til april 2023 i PubMed og Cinahl. Søket førte til 708 treff totalt. Ufiltrert søk resulterte i 583 treff i PubMed og 125 treff i Cinahl. Videre filtrerte vi søket med databasenes egne filtre: tilgjengelig abstrakt, tilgjengelig fulltekst og publiseringsdato mellom 2013 og 2023. I Cinahl resulterte dette i 31 gjenværende artikler. I PubMed var det fortsatt 144 artikler å gjennomgå. Vi valgte derfor ytterligere å benytte oss av PubMed sine egne filter: randomisert kontrollert studie, metaanalyse og systematisk oversikt, og dette reduserte antall treff til 40 publikasjoner. Vi vurderte dette som en tilfredsstillende mengde forskningsartikler til å jobbe videre med.



Figur 1: Modifisert PRISMA-flytskjema (Page et al., 2020).

Totalt ble 71 artikler tatt med videre i selekteringsprosessen. Av disse ble 45 publikasjoner ekskludert på bakgrunn av tittel, tre ble ekskludert som følge av duplikat og fem ble ekskludert som følge av manglende relevans for vår problemstilling basert på innhold i abstraktet. Fulltekst på gjenværende publikasjoner ble lest og etter en vurdering av de gjennomleste fulltekstene gjenstod det fem forskningsartikler.

### 3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjons –og eksklusjonskriteriene ble brukt som et verktøy for å selekere hvilke av de tilgjengelige forskningsartiklene vi skulle anvende for å belyse problemstillingen vår. Artiklene som tilfredstilte både inklusjons –og eksklusjonskriteriene ble tatt med videre i litteraturstudiet. Kriteriene er presentert i tabell 3.

Alle inkluderte publikasjoner er fagfellevurdert, det vil si at publikasjonene har gjennomgått en akademisk evaluering. Denne gjennomgangen er typisk gjennomført av et fåtalls uavhengige og anonyme eksperter innen det aktuelle fagfeltet (Utdanningsforskning, 2016).

Randomisert kontrollerte studier (RCTer) er å betrakte som gullstandarden når det gjelder forskning som har til hensikt å måle effekt (Kunnskapsbasert praksis, 2023). Vi har derfor inkludert RCTer. Vi har også inkludert metaanalyser for å oppnå et bredere datagrunnlag. Metaanalysene inkluderer også en rekke RCTer som vi ikke har inkludert i litteraturstudien vår– noe vi mener ville styrke konklusjonen på bakgrunn av et større vurderingsgrunnlag. Det var lagt opp til at studiene måtte sammenligne effekten av tidlig TXA vs. placebo.

Som følge av viktigheten av tidsaspektet i vår problemstilling ble derfor forskningsartikler som beskriver administrering av TXA etter 8 timer, ekskludert fra litteraturstudiet. Pasienter yngre enn 15 år ble også ekskludert som følge av at prehospital prosedyrer for administrasjon av TXA har som en forsiktighetsregel spesifisert at pasienter som er yngre enn 15 år ikke er aktuell for denne type behandling. Dette gjorde vi for å øke graden av overførbarhet til vår prehospital kontekst og hverdag.

	<b>Inklusjonskriterier</b>	<b>Eksklusjonskriterier</b>
<b>Populasjon</b>	Pasienter >15 år som er påført en traumatisk hodeskade  TXA skal være administrert <8 timer etter skade  Begge kjønn	Pasienter <15 år  Kun gitt TXA som engangsdose.
<b>Språk og land</b>	Engelsk- eller skandinavisk språklige	
<b>Tidsavgrensning</b>	Ikke eldre enn 10 år gamle referanser	
<b>Studiedesign</b>	Randomiserte kontrollerte studier, systematiske oversikter, metaanalyse	
<b>Tilgjengelighet</b>	Tilgjengelig i fulltekst	Bare tilgjengelig sammendrag eller ikke-gratis fulltekst
<b>Forskningsetikk</b>	Studier gjør rede for forskningsetiske overveielser	Studier som bryter med forskningsetiske retningslinjer

Tabell 3. Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Vi valgte å føre opp enkelte eksklusjonskriteriene for å ytterligere hjelpe i artikkelseleksjonen. At studier gjør rede for forskningsetiske overveielser, er et absolutt kriterium for

litteraturstudiet. Artikler som bryter med forskningsetiske retningslinjer kunne likevel blitt inkludert, kun på bakgrunn av inklusjonskriterier. Som et resultat av dette anså vi det nødvendig å tilføre kriteriet; at artikler som bryter med retningslinjene ekskluderes. Vi så det også nødvendig å tilføre eksklusjonskriterier da det gjaldt tilgjengelighet og populasjon. Dette hjalp oss ytterligere i seleksjonen av artikler. Oversikt over inkluderte publikasjoner vises i «vedlegg 3: Litteratormatrise».

### 3.3 Kvalitetsvurdering

Selv om forskningsstudiene er funnet i anerkjente databaser og er fagfellevurdert, har vi også vurdert publikasjonenes kvalitet, pålitelighet og overførbarhet (Nortvedt et al, 2021, s.76). Fortrinnsvis startet vi med å se om forskningsartikkelen hadde den karakteristiske oppbyggingen som en vitenskapelig artikkel, for eksempel IMRaD, samt et tilgjengelig abstrakt. Vi brukte sjekklister på Helsebiblioteket (2021) for kvalitetsvurdering av forskningsartiklene (vedlegg 2). Alle de inkluderte publikasjonene hadde en klart formulert problemstilling. Tre av artiklene hadde RCT som studiedesign. RCT er det foretrukne studiedesignet for å besvare problemstillingen vår. De gjenværende to publikasjonene var metaanalyser.

En viktig faktor i vurderingen av resultatene i en RCT handler i stor grad om hvordan randomiseringen av intervensjons- og kontrollgruppen ble gjennomført og dokumentert. De valgte forskningsartiklene redegjorde godt for hvordan randomisering og blinding foregikk. Blinding handler om at kun et fåtall skal vite om hvem som tilhører hvilke grupper, slik at færrest mulig kan påvirke utfallet. Blinding er regnet som den mest ideelle metodikken innad i RCT (Store Medisinske Leksikon, 2022). Dersom både behandler og pasient er uvitende om man gir TXA eller placebo, kalles det for dobbeltblinding (Nortvedt et al, 2021).

Som det fremgår i kunnskapspyramiden rangeres enkeltstudier nederst (Nortvedt et al, 2021, s. 76). Våre inkluderte RCTer er på dette nivået. Kjernespørsmålet i litteraturstudiet går på om TXA har effekt på pasienter med traumatiske hodeskader. Når effekt av tiltak er ønsket undersøkt, er det nettopp RCT som er det foretrukne designet (Tabell 4.1 i Nortvedt et al., 2021, s. 80). Videre har vi nøye vurdert kvaliteten på de aktuelle RCT-ene gjennom å bruke sjekklister fra helsebiblioteket som er tilpasset for å vurdere kvalitet på RCT.

Kunnskapspyramiden plasserer metaanalyser på nivået over enkeltstudier, altså systematiske oversikter. Dette er noe av begrunnelsen for at vi har valgt å ta med disse forsøkene. I tillegg er de inkluderte metaanalyser basert på et stort datamateriale med over 30 000 pasienter. De



inkluderte metaanalysene er også kvalitetsvurdert med sjekklister for kvalitetsvurdering for systematiske oversikter fra helsebiblioteket (vedlegg 2). Alle studiene har gitt en god beskrivelse av hvordan utvelgelse av kandidater er gjennomført og hvordan intervensjonen i praksis ble gjennomført.

### 3.4 Forskningsetikk

Publikasjonene i vår litteraturstudie har beskrevet hvordan de forskningsetiske aspektene er diskutert og gjennomført i henhold til retningslinjene for god forskning. Studien ivaretar personvernet i forhold til helse – og personvernopplysninger og etisk forsvarlig medisinsk – og helsefaglig forskning (Helseforskningsloven, 2008, §1). Publikasjonene til Yutthakasemsunt et al., (2013) og Fakharian et al., (2018) er begge godkjent i det aktuelle landets forskningsetiske komite ved oppstart av studiet. Disse studiene har også mottatt skriftlig samtykke fra aktuelle parter. I de tilfellene pasienten selv ikke er samtykkekompetent, som følge av skadens omfang, er samtykket undertegnet av pasientens juridiske representanter.

CRASH-3 er en omfattende og internasjonal studie gjennomført i hele 29 land. Publikasjonen er ikke godkjent i hvert enkelt lands forskningskomité, men forfatterne henviser til Helsinkierklæringen (WMA, 2022) og beskriver at de fastholdt de lokale og internasjonale retningslinjene for god forskningsetikk. Komatøse pasienter som ikke var i stand til å samtykke, ble inkludert/ekskludert i studien etter samtykke fra familie- eller juridisk ansvarlig representanter. I de tilfellene hvor pasienten fikk gjenvunnet kognitiv funksjon ble pasienten informert om forskningsprosjektet, og ble videre inkludert/ekskludert fra studiet basert på eventuelt samtykke.

## 4.0 RESULTAT

Vi vil i dette kapittelet presentere resultatene temavis, der vi systematisk går gjennom hva de ulike artiklene har funnet ut om mortalitet, intrakranielle blødninger, funksjonalitet og bivirkninger/uønskede hendelser. Vi har inkludert totalt fem artikler; tre RCTer og to metaanalyser. Metaanalyse er en statistisk teknikk i systematiske oversikter og ligger høyere på kunnskapspyramiden enn RCTer. Derfor vil disse presenteres først under hvert delkapittel (Nortvedt et al, 2021, s.134-135 og 204). For fullstendig litteraturmatrikse, se vedlegg 3.

<b>Studie/Forfatter</b>	<b>Studiedesign</b>	<b>Funn</b> I) <b>Mortalitet</b> II) <b>Intrakranielle blødninger/blodvolum</b> III) <b>Funksjonalitet</b> IV) <b>Bivirkninger/Uønskede hendelser</b>
July & Pranata (2020)	Metaanalyse	I) Redusert mortalitet ved TXA II) Reduksjon av intrakraniell blødning III) Ingen forskjell IV) Ingen forskjell
Huang et al., (2022)	Metaanalyse	I) Ingen forskjell II) Reduksjon av intrakraniell blødning III) Ingen forskjell IV) Ingen forskjell
Yutthakasemsunt et al., (2013)	RCT	I) Ingen forskjell II) Liten eller ingen signifikant forskjell III) Ingen forskjell IV) Liten eller ingen signifikant forskjell
Fakharian et al., (2018)	RCT	I) Ingen forskjell II) Liten eller ingen signifikant forskjell III) Ingen forskjell IV) Ingen forskjell
CRASH-3 trial collaborators (2019)	RCT	I) Redusert mortalitet ved TXA II) Reduksjon av intrakranielle blødning III) Ingen forskjell IV) Ingen forskjell

Tabell 4: Kortfattet fremstilling av de ulike artiklenes resultater på de forutbestemte utfallsmålene.

## 4.1 Mortalitet

July & Pranata (2020) viser at administrering av TXA til pasienter med TBI er assosiert med redusert mortalitet, sammenlignet med kontrollgruppen. TXA-gruppen bestod av totalt 15 275 pasienter, hvor 2412 av disse døde. I placebogruppen var det 15 167, hvor 2594 av disse døde. På tross av at placebogruppen var mindre, var det høyere antall dødsfall. Sub-analyser fra CRASH-2 og CRASH-3 viser derimot ingen statistisk signifikant effekt på mortalitet hos pasienter med alvorlig hodeskade (GCS < 9). Huang et al., (2022) som er vår andre metaanalyse, kom frem til at det ikke var signifikante forskjeller i mortalitet mellom TXA-gruppen og placebogruppen.

CRASH-3 trial collaborators er en stor internasjonal randomisert placebokontrollert studie som inkluderer 12 737 pasienter, fra 175 sykehus i 29 land på tvers av alle kontinenter. Studien viser til at TXA reduserer mortaliteten ved TBI. Etter å ha plukket ut et tilfeldig utvalg pasienter som døde av TBI, kom de fram til 18,5% sannsynlighet for dødsfall i TXA-gruppen målt mot 19,8% i placebogruppen. Da de utelukket pasienter med GCS 3 og ikke-reaktive pupiller, ble differansen større: 12,5% i TXA-gruppen og 14% i placebogruppen. De undersøkte også pasienter som døde innen 24 timer. Her oppgir de kun risk ratio (RR), der RR for dødsfall var 0,81. Etter å ha ekskludert pasientene med de alvorligste hodeskadene, sank RR ytterligere til 0,72, som er i favør av TXA-gruppen. Som studien også forventet, hadde pasienter med milde til moderate hodeskader lavere sannsynlighet for dødsfall sammenlignet med pasienter med alvorlige hodeskader.

Yutthakasemsunt et al., (2013) viser til tilsvarende forskjell i sannsynligheten for dødsfall mellom gruppene, der 10% av TXA-gruppen målte seg mot placebogruppens 17%. Fakharian et al., (2018) dokumenterte at frekvensen av mortalitet var 2,7% i TXA-gruppe og 4% i placebogruppe. Resultatene av RCTene var regnet som ikke signifikante.

## 4.2 Intrakranielle blødninger

July & Pranata (2020) viser at TXA-administrering fører til reduksjon av blødnings- og hematmutvikling, sammenlignet med placebogruppen. Økningen av intrakranielle blødninger var størst i placebogruppen med 27%, sammenlignet med TXA-gruppen som lå på 21%. I artikkelen til Huang et al., (2022) var reduksjonen av intrakranielle blødninger det eneste gunstige utfallet i TXA-gruppen. Etter at studien sammenlignet den standardiserte gjennomsnittseffekten, der verdien 0 indikerer ingen forskjell, ble resultatet -0,35 i favør av

TXA-gruppen. Blodvolumet som kommer fra intrakranielle blødninger, var lavere i TXA-gruppen.

Hoderelaterte dødsfall innen 24 timer er sterkt forbundet med intrakranielle blødninger. Denne teorien har CRASH-3 collaborators tatt utgangspunkt i, og bruker dødsfall < 24 timer som måleenhet på intrakranielle blødninger. Studien legger til grunn at det var signifikante forskjeller mellom TXA-gruppen og placebogruppen, hvor det var en lavere andel dødsfall i TXA gruppen.

Fakharian et al., (2018) hadde som hovedmål å se på utvikling av cerebrale blødninger/ødem. Studien viser til at blødende lesjoner økte med 20,5% i TXA-gruppen og 22,7% i placebogruppen, uten at dette kunne vurderes som signifikant. I TXA-gruppen hadde 10,8% av pasientene behov for nevrokirurgisk intervensjon, hvor dette tallet var 16% i placebogruppen. Heller ikke dette resultatet viste seg å være signifikant forskjellig.

Studien til Yutthakasemsunt et al., (2013) tok to CTer innen 24 timer. En økning av intrakraniell blødning ble definert som en økning på 25% siden det første bildet, eller at det ble oppdaget blødning på det andre bildet, og ikke det første. De konkluderte med at det var liten eller ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

#### 4.3 Funksjonalitet

Begge metaanalysene bruker Glasgow Outcome Scale (GOS) som målingsverktøy i vurderingen av funksjonalitet. Både July & Pranata (2020) og Huang et al., (2022) viser til at begge gruppene hadde tilnærmet likt funksjonsnivå, og at det ikke var grunnlag til å si at forskjellene var signifikante.

Fakharian et al., (2018) viser til frekvensen av uønsket utfall (målt i GOS) ved utskrivelse var 10,8% i TXA og 17,3% i placebo, og tre måneder senere var tallene 6,8% i TXA og 14,7% i placebo. Tallene viser en trend, men som følge av konfidensintervallet, kan ikke resultatet regnes som statistisk signifikant. Studien til Yutthakasemsunt et al., (2013) GOS (1-3) viser også noe lavere frekvens av uønsket utfall hos gruppen som fikk TXA med 21%. Placebogruppens resultat var 27% uten å være signifikant.

CRASH-3 er den eneste av RCTene som bruker disability rating scale (DRS) som målingsverktøy for funksjonalitet. Studien fant ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

#### 4.4 Uønskede hendelser og bivirkninger

Det er ulikheter når det gjelder hvilke bivirkninger og uønskede hendelser de forskjellige artiklene har registrert. Metaanalysen til July & Pranata (2020) viser en forekomst på totalt 328 tilfeller av vaskulære trombehendelser i TXA-gruppen mot 387 tilfeller i placebogruppen. Ved nedbrytning av tallene ser vi en forekomst av; DVT hos 67 (TXA) og 82 (placebo), lungeemboli; 99 (TXA) og 108 (placebo), hjerneslag; 106 (TXA) og 121 (placebo), myokardinfarkt; 56 (TXA) og 76 (placebo). Frekvensen av vaskulære trombehendelser er derfor lavere med administrasjon av TXA, men forskjellene er ikke signifikante. I likhet med metaanalysen over, har også Huang et al., (2022) kommet frem til at det ikke er store forskjeller i de samme kategoriene. Denne artikkelen har også gjort sub-analyser av ulik tid for administrering og dosering av TXA, men resultatene kunne fremdeles ikke vise til signifikante forskjeller.

Ingen uønskede vaskulære hendelser ble registrert i TXA gruppen i studien til Yutthakasemsunt et al., (2013). Det ble derimot registrert fire uønskede hendelser i placebogruppen, hvor tre av disse fikk hjerneblødning og en utviklet GI blødning. Studien til Fakharian et al., (2018) har på sin side ikke registrert vaskulære bivirkninger av medikamentet.

CRASH-3 collaborators har foretatt registrering av mange av de samme bivirkninger som metaanalysene, men har i tillegg sett på krampetendens. Frekvensen av de ulike tilfellene var tilnærmet det samme mellom gruppene, og kunne ikke konkludere med at TXA bidro til reduksjon eller økning av uønskede hendelser.

## 5.0 DISKUSJON

Diskusjonskapittelet inneholder en resultatdiskusjon hvor forskningsartiklernes resultater, relevans mot paramedisinsk kontekst og overføringsverdi til prehospital behandling av traumatiske hodeskader i Norge blir diskutert. Til slutt foreligger en metodediskusjon, hvor det reflekteres rundt styrker og svakheter ved valgt metode, samt hvilke utfordringer vi har støtt på under arbeidsprosessen.

### 5.1 Mortalitet

Samtlige forskningsartikler i vår litteraturstudie tar stilling til mortalitet som utfallsmål. For å kaste et prehospitalt lys over vurderingen og diskusjonen av resultatene, vil tidsaspektet for administrering være en viktig faktor vi tar stilling til under drøftingen. Ingen av våre inkluderte studier har spesifisert at det er prehospitalt personell som administrerer TXA. Tidspunktet for når medikamentet blir gitt er derfor svært relevant for besvarelsen av vår problemstilling.

Det er to studier som tydelig har vurdert betydningen av tidsaspektet for behandlingsoppstart av TXA. CRASH-3 har med sin fordel av et høyt antall pasienter, sammenlignet mortalitet opp mot når TXA ble gitt ved ulike alvorlighetsgrader. For pasienter med alvorlige hodeskader hadde tidspunktet liten innvirkning på dødelighet. For skader som var av mild og moderat alvorlighet var fremstillingen derimot en annen: Her var mortaliteten ved tidlig administrering av TXA forbundet med lavere risiko for dødsfall, desto nærmere medikamentet ble gitt skadetidspunktet. Effekten avtok gradvis med økende tid etter skadetidspunktet, og etter fire timer var RR lik 1,0. Dette er motstridende funn i forhold til resultatene i metaanalysen til Huang et al., (2022) som var den eneste andre studien som tydelig definerte tidsaspektet i sine resultater. Metaanalysen kommer frem til at administrering av TXA innen tre timer reduserer blodvolum som følge av intrakranielle blødninger. Tidspunktet hadde likevel ingen signifikant betydning for mortalitet, nevrokirurgisk intervensjon eller re-blødning, riktignok uten å skille pasienter med ulik GCS.

#### 5.1.1 Ulikt resultatgrunnlag?

Studiene ovenfor trekker ikke konklusjonene ut fra samme resultatgrunnlag. CRASH-3 har gjennom en lengre periode hentet resultater fra forsøk innenfor bestemte rammer. Huang et al., (2022) har på sin side forsøkt å finne fellesnevner mellom 13 studier. Sammenligningen blir derfor ikke helt presis, men det er noen interessante punkter som løfter flere spørsmål knyttet til TXA sin effekt på hodeskader. I Huang et al., (2022) sine inkluderte studier varierte tidspunktet for administrasjon av legemidlet mellom én og åtte timer. Hele syv av studiene

som var inkludert i Huang et al., (2022) tar for seg at medikamentet ble gitt innen åtte timer. CRASH-3 konkluderer med at TXA bør gis så tidlig som mulig, da de ser en gunstig effekt av dette på pasienter med milde til moderate hodeskader. Når en tar disse resultatene i betraktning kan konklusjonene til Huang et al., (2022) om at tidsaspektet ikke har noe å si, fremstår noe upresist tatt i betraktning at over halvparten av de inkluderte studiene har hatt en begrensning på åtte timer.

De to andre RCTene har hatt administrasjon av TXA innen åtte timer som ett av sine inklusjonskriterier. Yutthakasemsunt et al., (2013) og Fakharian et al., (2018) har tilnærmet de samme utfallsmålene som mortalitet, nevrokirurgisk intervensjon og fare for re-blødning. Når man sammenligner deres resultater opp mot hverandre, kan man se en tendens til at TXA-gruppen kommer bedre ut enn placebogruppen. Forskjellene er derimot små og regnes ikke som signifikante. Om dette kan ha sammenheng med tidsaspektet er for usikkert å si. Likevel er det interessant at resultatene er motstridende til CRASH-3, riktignok for milde og moderate hodeskader.

#### *5.1.2 Skjevheter i forhold til alvorlige hodeskader?*

Alvorlige hodeskader karakteriseres av en rekke komplikasjoner. Fra et prehospitalt perspektiv går disse vurderingene ut fra GCS 4-8 og pupillereaksjoner. Uavhengig av om disse pasientene får god og tidlig behandling, er prognosen dårlig (AANS, 2020). Spørsmålet er om det går an å måle TXA sin effekt på alvorlige hodeskader, eller om dette kun vil gi dårlige resultater. I studien CRASH-3 ble det, som nevnt i resultatkapittelet, gjort analyser både med og uten pasienter med GCS 3 og ikke-reaktive pupiller. Tanken var å spisse resultatene for å se ulikheter mellom ulike GCS verdier. Resultatene indikerer at effekten av TXA er best på pasienter med milde til moderate hodeskader. Selv om de ekskluderte pasientene med GCS 3, så ser en liten effekt også hos pasienter med GCS 4-8.

#### **5.2 Intrakranielle blødninger**

Intrakranielle blødninger er sterkt forbundet med traumatiske hodeskader og er en viktig årsak til død og morbiditet (NAEMT, 2020, s. 263). Diskusjon om hvorvidt TXA sin antifibrinolytiske effekt på disse, er derfor svært relevant. Det er tre artikler som viser til god effekt av TXA på intrakranielle blødninger, mens to ikke kan vise til signifikante forskjeller mellom TXA-gruppen og placebogruppen.

Ekspanderings av pågående blødninger genererer videre skade på intrakranielle strukturer og er en viktig faktor i trykkstigningen (Kaur & Sharma, 2018). Korttidsmortalitet, som CRASH-

3 har definert som død innen 24 timer, har derfor blitt brukt som måleenhet på intrakranielle blødninger. Deres resultater om at TXA har signifikant effekt på korttidsmortalitet, bruker studien til å støtte påstanden om at medikamentet også reduserer intrakranielle blødninger. Resultatene viser derimot redusert effekt desto lenger tid det tar før pasientene får behandling etter skadetidspunktet. Dette kan forklares med at trykkstigningen har pågått for lenge og at skadene stadig blir mer utfordrende å reversere. Dette funnet kan regnes som svært relevant for den prehospital praksisen. Pasienter med TBI har ofte ambulansetjenesten som sitt første møte med helsevesenet. Gitt sin fordel med tidlig respons, vil prehospitalt personell derfor ha mulighet til å utnytte de dokumenterte effektene ved tidlig administrasjon av TXA.

En annen metode, som Yutthakasemsunt et al., (2013) og Fakharian et al., (2018) brukte, var å foreta to CT-scan og fysisk måle endringer i blodvolum. Dette mener vi er en mer presis og konkret måte å vurdere TXA sin innvirkning på intrakranielle blødninger, sammenliknet med CRASH-3 sin metode med korttids-mortalitet. Disse studiene har imidlertid kommet frem til at TXA har liten eller ingen signifikant effekt. Dette er to motstridende konklusjoner.

Målinger av blodvolum i milliliter (ml) framstår som en mer nøyaktig fremgangsmåte, og derfor kan en stille kritiske spørsmål om korttids-mortalitet er like relevant. På den annen side har ikke de to førstnevnte RCTene redegjort for når medikamentet ble gitt. Pasienter som ble CT-scannet de første 8 timene etter skadedebut ble inkludert. Derfor har vi antatt at medikamentet ble gitt innenfor dette tidsaspektet.

Metaanalysene konkluderte ulikt når det gjelder endringer i intrakranielt blodvolum og blødningsfaren timer etter skadedebut. Teorien om den antifibrinolytiske effekten til TXA kan dermed ved første øyekast virke noe tilfeldig.

### 5.3 Funksjonalitet

Samtlige av forskningsartiklene har funksjonalitet som et utfallsmål etter en traumatisk hodeskade. Pasientgruppen er sårbar for både svekket kognitiv og motorisk funksjon etter skade. På bakgrunn av at problemstillingen vår har fokus på generelt utfall, er det nødvendig å diskutere publikasjonenes funn rundt funksjonsnivå.

Funksjonalitet ble i fire av publikasjonene vurdert og scoret etter GOS, mens CRASH-3 benyttet seg av DRS. GOS scores i fem kategorier fra 1-5, hvor fem er det beste utfallet med «low disability». Verktøyet er relativt enkelt. DRS er et mer inngående verktøy med score fra 0 til 29, hvor man ser på åtte kategorier for vurdering av funksjonsnivå. En pasient med DRS på 29 er komatøs, mens en pasient med score 0, er uten noen form for nedsatt funksjonsevne



(CNS, u.å). Når det benyttes ulike måter å vurdere pasientens funksjonsnivå, vil det naturligvis være risiko for bias. Hvordan pasienter som ble vurdert etter GOS-skalaen ville rangert i forhold til DRS-skalaen er umulig å si. På bakgrunn av en mer omfattende vurdering av konkrete ferdigheter (i DRS), er det intuitivt å tenke at denne vurderingen vil være mer presis. Ingen av publikasjonene redegjør for om vedkommende som vurderer pasientens funksjonsnivå er "blindet" rundt pasientens behandlingsløp, og vi må derfor anerkjenne risikoen for ytterligere bias. Eksempelvis om scoringen (av GCS/DRS) gjøres strengere/mildere, avhengig av hva som løfter ønskede resultater frem. Videre må det anerkjennes det faktum at det er en subjektiv vurdering som ligger bak en GCS –og DRS, og at mennesket har ulike forutsetninger og ytre forhold som kan påvirke vurderingen.

Fakharian et al., (2018) og Yutthakasemsunt et al., (2013) bruker begge GOS. I tillegg til dette ble det gjennomført CT-bilde to ganger av hodet innenfor 24 timer (+/- 8 timer) for å vurdere om kliniske tegn, GOS og CT-bilde sto i forhold til hverandre. Om bildediagnostikk tilfører vurderingen av funksjonsnivå er noe vanskelig å si. På tross av ulike måter å måle funksjonsnivå på, ser vi at alle studiene konkluderer med det samme: Funksjonsnivået som utfallsmål, bedres ikke signifikant ved bruk av TXA sammenlignet med placebo. Publikasjonene vurderer funksjonalitet på ulik måte. Likevel kommer de frem til samme konklusjon. Dette mener vi styrker funnets validitet. På spørsmål om funksjonalitet i ettertid av en traumatisk hodeskade, anser vi derfor at rehabilitering på sykehus er av større betydning enn prehospital administrering av TXA, ettersom publikasjonene ikke viser til signifikante forskjeller.

#### 5.4 Uønskede hendelser og bivirkninger

Gjennomgående i forskningsartiklene er fokuset på uønskede hendelser, særlig forbundet med trombovaskulære hendelser. Publikasjonene diskuterer både uønskede hendelser og bivirkninger om hverandre, og vi inkluderer begge under samme kapittel som følge av tett relevans. Uønskede hendelser kan påvirke utfallet hos pasienter med traumatisk hodeskade, og er derfor svært relevant når vi skal knytte det opp mot problemstillingen vår.

Hva som er definert som uønskede hendelser er ulikt mellom studiene. Gjennom artiklene ble dyp venetrombose (DVT), lungeemboli, myokardinfarkt (MI), hjerneslag, gastrointestinal-blødning, sepsis (infeksiøse komplikasjoner), nyresvikt, nevrologiske komplikasjoner (kramper) oppført som uønskede hendelser i ulik grad. July & Pranata 2020 hadde eksempelvis DVT, MI, lungeemboli og slag som uønsket hendelse. CRASH-3 så derimot på lungeemboli, DVT, MI, sepsis, nyresvikt, GI-blødning og kramper. Variasjonen fører til

spørsmålet om spekteret for hva som blir sett på som uønskede hendelser kanskje er for smalt. Det er derfor ikke utenkelig at det kan være knyttet risiko og bias opp mot at pasienter kan ha opplevd uønskede hendelser, men som ikke ble dokumentert som følge av at det ikke var en av de forhåndsbestemte variasjonene for uønskede hendelser.

Flere av studiene har ekskludert pasienter med koagulopati. Den prehospitale verden er kjennetegnet av en relativt kort tid med pasienten, samtidig som man har begrenset informasjonstilgang. Pasienter med hodeskade kan som følge av skadens natur ikke nødvendigvis gjøre rede for sykdomshistorie og medisiner. Informasjon om tilstander som koagulopati eller medisiner som forstyrrer og påvirker blodets koagulasjon, vil derfor kunne være ukjent for paramedisinere tidlig i hendelsesforløpet. Hvordan prehospital administrering av TXA interagerer med pasienter med koagulasjonsforstyrrelser, forblir derfor ukjent. På de inkluderte pasientene viste imidlertid samtlige publikasjoner at administrering av TXA er trygt, og uten økt risiko for uønskede hendelser.

Noe av bakgrunnen for valg av tema var usikkerheten rundt bruken av medikamentet. Det er i tillegg til dette nødvendig å se på bivirkninger rundt medikamentet som følge av problemstillingen vår. Generelt rapporteres det om lite bivirkninger ved bruk av TXA gjennom publikasjonene. Det ses derimot noen tilfeller av kvalme, oppkast og magesmerter. Dette stemmer overens med de vanligste bivirkningene listet i oppslagsverket om traneksamsyre i Felleskatalogen, 2019. Bivirkninger og uønskede hendelser forekommer tilsvarende hyppig i både intervensjonsgruppe og kontrollgruppe. Da er det naturlig å tenke at trombedannelsen skyldes andre faktorer, og at den ikke kommer som følge av en bivirkning av traneksamsyre. Videre sammenligner publikasjonene gruppene opp mot hverandre, og viser ikke statistisk signifikante forskjeller. Administrasjonsform og dosering fra forskningen samsvarer med hvordan medikamentet brukes prehospitalt. På bakgrunn av dette er det intuitivt å tenke at forskningsartiklenes funn rundt bivirkninger og uønskede hendelser, er overførbart til den prehospitale virksomheten.

Kost/nyttevurderinger ambulansetjenesten foretar seg er noe annerledes enn inne på sykehus. Begrensninger som tilgang på informasjon om pasienten, ressurser og behandlingsmuligheter, preger tjenesten. Det kan tenkes at selve behandlingsoppstarten med TXA kan øke tidsbruken inn til sykehus og gå på bekostning av annen viktig behandling, som for eksempel behovet for oksygen og væske. Uønskede hendelser i form av forsinket og feilprioritert behandling tar derimot forskningsartiklene ikke for seg, noe som er viktig i paramedisinsk kontekst.

## 5.5 Kritikk av eget arbeid og valgt metode

Refleksjon rundt fremgangsmåte og valg av metode skaper bevissthet og kritikk av eget arbeid. I dette delkapittelet vil vi presentere det vi mener styrker oppgaven, men også kaste lys over svakheter, samt utfordringer som har møtt oss under dette arbeidet.

Vår problemstilling handlet om TXA sin påvirkning av utfallet av pasienter med TBI. Med ordet «utfall» ble vi nødt til å avgrense oppgaven i utfallsmål som var av betydning for prehospital administrering av medikamentet. Dette resulterte i mortalitet, intrakranielle blødninger, funksjonalitet og bivirkninger/uønskede hendelser. Vi mener disse utfallsmålene er relevante og styrker litteraturstudiet. Det har derimot blitt stilt spørsmål knyttet til kongruensen mellom intrakranielle blødninger og prehospitalt personell. Intrakranielle blødninger kan ikke prehospitalt personell påvirke i samme grad som en ytre, synlig blødning. Vi mener imidlertid at relevansen er knyttet til økningen av ICP, som den totale behandlingen ellers tar høyde for. I tillegg er dette av stor betydning for prognosene til pasientene.

Søkestrategien vår baserte seg på de samme søkeordene i ulike databaser. I ettertid har tanken om at dette kan ha utelukket artikler som var av relevans for problemstillingen, streift oss. Vi er derfor ydmyke og åpne for at andre relevante artikler kunne vært inkludert for å besvare problemstillingen. Samtidig mener vi at styrken ved litteratursøket er at sluttresultatet ble tre RCTer og to metaanalyser.

Nortvedt et al., (2021, s. 48-49) legger til grunn at man bør være bevisst på hvilket nivå i kunnskapspyramiden man søker i. Systematiske oversikter ligger høyere opp på pyramiden enn enkeltstudier, som for eksempel RCTer. Dette var også grunnen til at vi ønsket å inkludere metaanalysene. Bakgrunnen for å velge RCTene var at vi ønsket å supplere eventuelle funn som kunne gi svar på problemstillingen. Det var for eksempel i CRASH-3 at vi virkelig fikk innblikk i betydningen av ulike GCS og tidspunkt for behandlingen, da de sammenlignet dette med flere variabler. I tillegg har begge metaanalysene basert sine konklusjoner på RCTer, som anses som gullstandarden av enkeltstudier når man ønsker å måle effekt av noe (Helsebiblioteket, 2019). Alt tatt i betraktning mener vi at dette styrker studiets reliabilitet.

Ingen av våre artikler spesifiserer at det er prehospitalt personell som administrerer medikamentet. Det anser vi som en svakhet i oppgaven. Drøfting og tolkning av enkeltstudier har derfor stilt krav til oss som leser å plukke ut relevans i forhold til prehospital praksis. Vi mener samtidig at vi har klart trekke ut elementer som tid for administrering og dosering som

samsvarer med prehospitale prosedyrer, bivirkninger som en kan ta høyde for under transport og om tidlig administrering kan ha noe å si for funksjonalitet. Publikasjonene har heller ikke skilt mellom multitraumepasienter og pasienter med isolerte hodeskader. Majoriteten av hodeskader skyldes fall - eller trafikkulykker. Disse hendelsene medfører ofte at pasientene pådrar seg flere skader enn bare hodeskader. En kan derfor stille spørsmål om hvordan en kan måle TXA sin antifibrinolytiske effekt på intrakranielle blødninger, dersom pasientene også lider av ekstrakranielle skader.

## 6.0 KONKLUSJON

Traumatiske hodeskader er en tilstand som kan gi alvorlige følger (NAEMT, 2020). Den primære hodeskaden som oppstår umiddelbart etter skade er uunngåelig. Vi ville derimot undersøke hvordan prehospita administrasjon av TXA kunne påvirke de patofysiologiske endringene etter skade, samt om medikamentet viste effekt på forebygging og reduksjon av sekundære hodeskader. På bakgrunn av dette hadde samtlige forskningsartikler som formål å se på hvordan TXA påvirker utfallet hos pasientgruppen.

Slik vi leser resultatene *kan* prehospita administrasjon av TXA på traumatiske hodeskader føre til redusert mortalitet og reduksjon i intrakranielle blødninger. Samtlige publikasjoner viser til en positiv trend i favør av TXA-gruppen, hvor kun CRASH-3 og July & Pranata (2020) viser til statistisk signifikant reduksjon i mortalitet ved milde- og moderate hodeskader, samt reduksjon av intrakranielle blødninger. Det kommer derimot frem i CRASH-3 at TXA ikke har særlig effekt på de alvorlige hodeskadene (GCS < 9). Videre viser studiet igjen til viktigheten av tid, og at tidlig administrasjon positivt påvirker utfallsmålene mortalitet og intrakranielle blødninger. Ingen av artiklene viser til signifikante forskjeller rundt funksjonalitet, uønskede hendelser og bivirkninger. Av de inkluderte publikasjonene, ses medikamentet på som trygt å anvende i møte med pasientgruppen.

Store deler av eksisterende forskningslitteratur i de søkte databasene, tar for seg in-hospital administrasjon av TXA. Vi tror ambulansetjenesten og pasientsikkerheten hadde vært tjent med et større forskningsfokus på den prehospitale fasen, da pasienter med TBI ofte har ambulanspersonell som sitt første møte med helsevesenet. Majoriteten av pasienter med TBI stammer fra fall og trafikkulykker (NAEMT, 2020). Paramedisinere og annet prehospita personell jobber under helt andre forhold enn inne på sykehus. Forskning som også hadde tatt hensyn til de ulike beslutningene som fattes prehospita, tror vi også hadde kommet ambulansetjenesten til gode, da utfallet av traumatiske hodeskader også er sterkt forbundet med korrekt og begrenset tidsbruk (Pélieu et al., 2019).

## REFERANSELISTE

- Agarwal, N. (2020, 2.mars). *Traumatic Brain Injury*. American Association of Neurological Surgeons. <https://www.aans.org/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Traumatic-Brain-Injury>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023, 20.april). *Traumatic Brain Injury & Concussion*. [https://www.cdc.gov/TraumaticBrainInjury/get\\_the\\_facts.html](https://www.cdc.gov/TraumaticBrainInjury/get_the_facts.html)
- Centre for Neuro Skills (u. å). *Disability Rating Scale*. Hentet 23.mars 2023 fra <https://www.neuroskills.com/education-and-resources/disability-rating-scale/>
- CRASH - 3 Trial Collaborators. (2019, 14. oktober) 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. *The Lancet*. S0140-6736(19)32233-0. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32233-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32233-0/fulltext)
- Dalland, O. (2020). *Metode og oppgaveskriving*. (7. utg.). Gyldendal.
- DeMers, D., & Wachs, D. (2022, 14.april). *Physiology, Mean Arterial Pressure*. National Library of Medicine. Hentet fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538226/>
- Fakharian, E., Abedzadeh-Kalahroudi, M & Atoof, F. (2018). Prevention of hemorrhagic mass growth in patients with traumatic brain injury. *ScienceDirect*. Volume 109, Pages e748-e753. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.075>
- Felleskatalogen. (2019). Cyklokapron. Hentet fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/cyklokapron-pfizer-580732#egenskap>
- Folkehelseinstituttet. (2021, 17.september). *Kunnskapsbasert praksis*. Helsebiblioteket. Hentet fra: <https://www.helsebiblioteket.no/om-helsebiblioteket>
- Folkehelseinstituttet. (2019). *Randomisert kontrollert studie*. Helsebiblioteket. Hentet fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no#4kritisk-vurdering-43-randomisert-kontrollert-studie>
- Forskrift om nasjonal retningslinje for paramedisinutdanning. (2020). *Forskrift om nasjonal retningslinje for paramedisinutdanning* (FOR-2020-01-31-99). Lovdata. <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2020-01-31-99/kap2#kap2>
- Gjøes, A. L. (2020). *Medikamenter i den norske ambulansetjenesten*. [Tverrsnittundersøkelse]. Universitetet i Oslo.

<https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/81509/1/Prosjektoppgave-MED-5090-Anne-Lise-Gj-s-.pdf>

- Grønseth, R. & Jerpseth, H. (2019). *Bacheloroppgaven i sykepleie. Praktiske råd i skriveprosessen*. Fagbokforlaget.
- Helseforskningsloven. (2008). *Lov om medisinsk og helsefaglig forskning*. (LOV-2008-06-20-44). Lovdata. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44>
- Helse- og omsorgstjenesteloven. (2011). *Lov om kommunale- og omsorgstjenester m.m.* (LOV-2011-06-24-30). Lovdata. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2011-06-24-30?q=helse%20og%20omsorg>
- Helsepersonelloven. (2001). *Lov om helsepersonell m.v.* (LOV-1999-07-02-64.) Lovdata. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-64?q=hpl>
- Huang, H., Xin, M., Wu, X., Liu, J., Zhang., W., Yang, K. & Zhang, J. (2022). The efficacy of tranexamic acid treatment with different time and doses for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC. Thrombosis Journal*, artikkelnummer: 79. <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00440-9>
- Jain, S. & Iverson, L. M. (2022, 21.juni). *Glasgow Coma Scale*. National Library of Medicine. Hentet fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513298/>
- July, J., & Pranata, R. (2020). Tranexamic acid is associated with reduced mortality, hemorrhagic expansion, and vascular occlusive events in traumatic brain injury - meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC neurology*, 20(1), 119. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01694-4>
- Kaur, P., & Sharma, S. (2018). *Recent Advances in Pathophysiology of Traumatic Brain Injury*. <https://doi.org/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142406/>
- Kopperud, A. M., Duka, M., Finne, A. A., Austad, R. H., Zangeneh, S. F., & Jacobsen, H. D. (2020). *Traneksamsyrebehandling ved moderate traumatiske hodeskader: et kvalitetsforbedringsprosjekt ved Ullevål Sykehus*, Universitetet i Oslo. <https://www.duo.uio.no/handle/10852/74628>
- Lindsay, K. W., Bone, I. & Fuller, G. (2011). *Neurology and Neurosurgey Illustrated* (5.utg). Churchill Livingstone.
- Lund, T. M. (21. desember, 2017). Tranexamsyre. I *Bliksund GRID*. [https://bliksundweb.no/v2/procedure\\_manual/236/cards/488](https://bliksundweb.no/v2/procedure_manual/236/cards/488)
- Mount, C. A & Das, J. M. (2022, 5.april). *Cerebral Perfusion Pressure*. National Library of Medicine. Hentet fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537271/>

- National Association of Emergency Medical Technicians. (2020). *PHTLS: Prehospital Trauma Life Support* (utg. 9). Jones & Bartlett learning.
- Nortvedt, M. W., Graverholt, B., Jamtvedt, G. & Gundersen, M. W. (2021). *Jobb kunnskapsbasert! : en arbeidsbok* (3. utg.). Cappelen Damm.
- OUN. (2023). *Hodeskader - behandling av alvorlig hodeskade (INTI2, INTI3, INTI8) - voksne* (3 utg.). Oslo universitetssykehus. <https://ehandboken.ous-hf.no/document/80912>
- Page. M. J., McKenzie. J. E., Bossuyt. P. M., Boutron. I., Hoffmann. T. C., Mulrow. C. D., et al. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews* *BMJ* 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71
- Pélieu, I., Kull, C., & Walder, B. (2019). Prehospital and Emergency Care in Adult Patients with Acute Traumatic Brain Injury. <https://doi.org/https://www.mdpi.com/2076-3271/7/1/12>
- Prudovsky, I., Kacer, D., Zucco, V. V., Palmeri, M., Falank, C., Kramer, R., Carter, D., & Joseph, R. (2022). *Tranexamic acid: Beyond antifibrinolysis*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.16976>
- Silverman, A. & Petersen, N. H. (2023, 15.mars). *Physiology, cerebral autoregulation*. National Library of Medicine. Hentet fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553183/>
- Spesialisthelsetjenesteloven. (1999). *Lov om spesialisthelsetjenesten m.m.* (LOV-1999-07-02-61). Lovdata. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-61?q=spesialisthelsetjenesten>
- Sundstrøm, T., Wester, K., Enger, M., Melhus, K., Ingebrigtsen, T., Romner, B., & Undén, J. (2013). *Skandinaviske retningslinjer for akutt håndtering av voksne pasienter med minimal, lett eller moderate hodeskader*. Tidsskriftet. Hentet fra: <https://tidsskriftet.no/2013/11/retningslinjer/skandinaviske-retningslinjer-akutt-handtering-av-voksne-pasienter-med-minimal>
- Svartdal, F. (2022, 3.mars). *Randomisert kontrollstudie*. Store Medisinske Leksikon Hentet fra: [https://snl.no/randomisert\\_kontrollstudie](https://snl.no/randomisert_kontrollstudie)
- Thidemann, I.J. & Thidemann, M.U. (2015). *Bacheloroppgave for sykepleiestudenter. Den lille motivasjonsboken i akademisk oppgaveskriving*. Oslo: Universitetsforlaget
- University of Rochester Medical Center. (2023). *Increased intracranial pressure (ICP)*. Health encyclopedia. Hentet fra:



<https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=134&contentid=67>

- Utdanningsforbundet. (2016, 15.april). *Fagfelleverderte artikler*. Utdanningsforskning. Hentet fra: <https://utdanningsforskning.no/artikler/2016/hva-er-fagfelleverdert-artikkel/>
- Vølstad, Å. S. (2022, 26.august). Hodeskader. I *Bliksund GRID*. [https://bliksundweb.no/v2/procedure\\_manual/236/cards/1533](https://bliksundweb.no/v2/procedure_manual/236/cards/1533)
- World Medical Association. (2022, 6. september). *Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects*. WMA. Hentet fra: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- Yutthakasemsunt, S., Kittiwatanagul, W., Piyavechvirat, P., Thinkamrop, B., Phuenpathom, N. & Lumbiganon, P. Tranexamic acid for patients with traumatic brain injury: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *BMC Emergency Medicine*. (2013). 13-20. <https://doi.org/10.1186/1471-227X-13-20>
- Aasen, S. E. & Nylund, M. F. (2012, 11.desember). *Opprydding i begrepsjungelen*. Tidsskriftet. Hentet fra: <https://tidsskriftet.no/2012/12/sprakspalten/opprydding-i-begrepsjungelen>

## DIVERSE VEDLEGG

### Vedlegg 1: Søkelogg

Database	Søkeord i kombinasjon	Antall treff	Lest abstrakt	Lest fulltekst	Inkludert i studie
PubMed	<p>(tranexamic acid OR txa OR antifibrinolytic)  <b>AND</b> (traumatic brain injury OR head injury OR brain injury OR tbi)</p> <p><u>Filter</u>  <b>År:</b> 2013-2023</p> <p><b>Tilgjengelighet:</b>            Abstrakt og fri fulltekst</p> <p><b>Artikkeltype:</b>            RCT, metaanalyse og systematisk oversikt</p> <p><b>Språk:</b>            Engelsk, norsk, dansk og svensk</p>	40	14	9	<p>4</p> <p>Yutthakasemsunt et al., 2013</p> <p>Fakharian et al., 2018</p> <p>CRASH-3 collaborators</p> <p>Huang et al., 2022</p>
Cinahl	<p>(tranexamic acid OR txa OR antifibrinolytic)  <b>AND</b> (traumatic brain injury OR head injury OR brain injury OR tbi)</p> <p><u>Avgrensninger</u>  <b>Tilgjengelighet:</b>            Fri fulltekst</p> <p><b>Fagfellevurdert</b></p> <p><b>År:</b> 2013-2023</p> <p><b>Språk:</b> Engelsk</p>	31	4	3	<p>1</p> <p>July &amp; Pranata, 2020</p>

Vedlegg 2: Sjekkliste for kvalitetsvurdering

	<b>Studie: Yutthakasemsunt et al., 2013</b>	JA	UKLART	NEI
	<u>DEL A</u> : Er studien en RCT?			
1	Er forskningsspørsmålet klart og tydelig?	x		
2	Ble deltakerne tilfeldig fordelt (randomisering) på en tilfredsstillende måte?	x		
3	Ble alle inkluderte deltakere gjort rede for ved slutten av studiet?	x		
	<u>DEL B</u> : Er den metodiske kvaliteten tilfredsstillende?			
4	a) Ble deltakerne blindet med hensyn til hvilke tiltak de fikk?	x		
	b) Ble den som gav tiltaket, blindet med hensyn til hvilke grupper deltakerne var i?	x		
	c) Ble den som målte og/eller analyserte utfallene, blindet?	x		
5	Var gruppene like ved starten av studien?		x	
6	Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som ble evaluert?	x		
	<u>DEL C</u> : Hva er resultatene?			
7	Er effektene av tiltakene omfattende rapportert?	x		
8	Er presisjon rundt effektestimater rapportert?	x		
9	Veier fordelene ved tiltaket opp for bivirkninger og kostnader?	x		
	<u>DEL D</u> : Kan resultatene være til hjelp i praksis?			
10	Kan resultatet overføres til vår praksis?		x	
11	Er tiltaket i studiet bedre enn dagens praksis?		x	

	<b>Studie: Fakharian et al., 2018</b>	JA	UKLART	NEI
	<u>DEL A: Er studien en RCT?</u>			
1	Er forskningsspørsmålet klart og tydelig?	x		
2	Ble deltakerne tilfeldig fordelt (randomisering) på en tilfredsstillende måte?	x		
3	Ble alle inkluderte deltakere gjort rede for ved slutten av studiet?	x		
	<u>DEL B: Er den metodiske kvaliteten tilfredsstillende?</u>			
4	a) Ble deltakerne blindet med hensyn til hvilke tiltak de fikk?	x		
	b) Ble den som gav tiltaket, blindet med hensyn til hvilke grupper deltakerne var i?	x		
	c) Ble den som målte og/eller analyserte utfallene, blindet?		x	
5	Var gruppene like ved starten av studien?		x	
6	Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som ble evaluert?	x		
	<u>DEL C: Hva er resultatene?</u>			
7	Er effektene av tiltakene omfattende rapportert?	x		
8	Er presisjon rundt effektestimatet rapportert?	x		
9	Veier fordelene ved tiltaket opp for bivirkninger og kostnader?	x		
	<u>DEL D: Kan resultatene være til hjelp i praksis?</u>			
10	Kan resultatet overføres til vår praksis?	x		
11	Er tiltaket i studiet bedre enn dagens praksis?		x	

	<b>Studie: CRASH-3</b>	JA	UKLART	NEI
	<u>DEL A:</u> Er studien en RCT?			
1	Er forskningsspørsmålet klart og tydelig?	x		
2	Ble deltakerne tilfeldig fordelt (randomisering) på en tilfredsstillende måte?	x		
3	Ble alle inkluderte deltakere gjort rede for ved slutten av studiet?	x		
	<u>DEL B:</u> Er den metodiske kvaliteten tilfredsstillende?			
4	a) Ble deltakerne blindet med hensyn til hvilke tiltak de fikk?	x		
	b) Ble den som gav tiltaket, blindet med hensyn til hvilke grupper deltakerne var i?	x		
	c) Ble den som målte og/eller analyserte utfallene, blindet?	x		
5	Var gruppene like ved starten av studien?	x		
6	Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som ble evaluert?	x		
	<u>DEL C:</u> Hva er resultatene?			
7	Er effektene av tiltakene omfattende rapportert?	x		
8	Er presisjon rundt effektestimatet rapportert?	x		
9	Veier fordelene ved tiltaket opp for bivirkninger og kostnader?	x		
	<u>DEL D:</u> Kan resultatene være til hjelp i praksis?			
10	Kan resultatet overføres til vår praksis?	x		
11	Er tiltaket i studiet bedre enn dagens praksis?		x	

	<b>Studie: July, J &amp; Pranata, R. 2020</b>	JA	UKLART	NEI
	<u>DEL A</u> : Kan du stole på resultatene?			
1	Er formålet med oversikten klart formulert?	x		
2	Søkte forfatterne etter relevante typer studier?	x		
3	Er det sannsynlig at alle viktige og relevante studier ble funnet?	x		
4	Ble kvaliteten på de inkluderte tilstrekkelig vurdert?	x		
5	Hvis resultater fra de inkluderte studiene er slått sammen statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig og forsvarlig?	x		
	Basert på svarene våre i punkt 1-5, mener vi resultatene fra denne oversikten er til å stole på?	x		
	<u>DEL B</u> : Hva forteller resultatene?	Kommentar:		
6	Hva er resultatene og hvor godt forstår vi konklusjon?	Analysen kommer frem til at TXA er assosiert med redusert dødelighet, og at bruken av medikamentet får blødningen til å øke i mindre grad. En rekke utfallsmål blir oversiktlig fremstilt i tabeller og figurer.		
7	Hvor presise er resultatene?	Artikkelen oppgir gjennomgående konfidensintervall for de ulike utfallsmålene.		

<u>DEL C: Kan resultatene være til hjelp i praksis?</u>				
8	Kan resultatene overføres til praksis?	x		
9	Ble alle viktige utfallsmål vurdert?	x		
10	Veier fordelene opp for ulemper og kostnader?	x		

	<b>Studie: Huang et al., 2022</b>	JA	UKLART	NEI
	<u>DEL A</u> : Kan du stole på resultatene?			
1	Er formålet med oversikten klart formulert?	x		
2	Søkte forfatterne etter relevante typer studier?	x		
3	Er det sannsynlig at alle viktige og relevante studier ble funnet?		x	
4	Ble kvaliteten på de inkluderte tilstrekkelig vurdert?	x		
5	Hvis resultater fra de inkluderte studiene er slått sammen statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig og forsvarlig?	x		
	Basert på svarene våre i punkt 1-5, mener vi resultatene fra denne oversikten er til å stole på?	x		
	<u>DEL B</u> : Hva forteller resultatene?	Kommentar:		
6	Hva er resultatene og hvor godt forstår vi konklusjon?	<p>Administrasjon av TXA ved ulike tidspunkt og doseringer, assosieres ikke med signifikant endring i dødelighet, uønskede hendelser, nevrokirurgiske inngrep eller re-blødning.</p> <p>TXA er derimot assosiert med redusert primærblødning.</p> <p>Det konkluderes med behov for mer forskning på temaet.</p>		
7	Hvor presise er resultatene?	Fremstår som presise resultat; oppgir konfidensintervall på svært mange variabler, utfallsparmetre.		



<u>DEL C: Kan resultatene være til hjelp i praksis?</u>				
8	Kan resultatene overføres til praksis?	x		
9	Ble alle viktige utfallsmål vurdert?	x		
10	Veier fordelene opp for ulemper og kostnader?			x

Vedlegg 3: Litteratormatrise

Artikkelforfattere, årstall og navn på artikkel	Studiedesign og deltakere	Database	Formål	Resultat
<p>Yutthakasemsunt et al., 2013</p> <p><i>Tranexamic acid for patients with traumatic brain injury: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial</i></p>	<p>Randomisert kontrollert studie - RCT</p> <p>238 deltakere med traumatisk hodeskade</p>	<p>PubMed</p>	<p>Å fastslå effektiviteten og sikkerheten rundt bruk av TXA på pasienter med traumatiske hodeskader.</p>	<p>Resultatene viser til ingen signifikante forskjeller i mortalitet, GCS ved utskrivelse eller grad av uønskede hendelser ved TXA.</p> <p>Behov for mer forskning med stor-skala RCTer.</p>
<p>Fakharian et al., 2018</p> <p><i>Effect of tranexamic acid on prevention of hemorrhagic mass growth in patients with traumatic brain injury</i></p>	<p>Randomisert kontrollert studie – RCT</p> <p>149 deltakere med traumatisk hodeskade</p>	<p>PubMed</p>	<p>Evaluering av traneksamsyre sin effekt på cerebral patologi ved traumatiske hodeskader.</p>	<p>Resultatene viser en trend med redusert cerebral patologi med bruk av TXA, men forskjellene er ikke signifikante. Forekomst av død, uønskede hendelser ved utskrivelse og tre måneder senere, er lavere i TXA-gruppe, men tallene er ikke signifikante.</p> <p>Ingen bivirkninger ble observert ved bruk av TXA.</p>
<p>CRASH-3 trial collaborators, 2019</p> <p><i>Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3)</i></p>	<p>Randomisert kontrollert studie - RCT</p> <p>12 737 deltakere med traumatisk hodeskade</p>	<p>PubMed</p>	<p>Å fastslå effektiviteten av administrasjon av traneksamsyre ved traumatiske hodeskader.</p>	<p>Resultatene viser at TXA er trygt å bruke hos pasienter med traumatisk hodeskade, samt at behandling med TXA innen tre timer reduserer hodeskade-relaterte dødsfall. Ingen økt risiko for uønskede hendelser.</p> <p>Pasienter bør bli behandlet med TXA raskest mulig etter hodeskade.</p>

<p>July, J. &amp; Pranata, R, 2020</p> <p><i>Tranexamic acid is associated with reduced mortality, hemorrhagic expansion, and vascular occlusive events in traumatic brain injury</i></p>	<p>Meta-analyse av 7 kvantitative studier.</p> <p>30 522 deltakere med traumatisk hodeskade</p>	<p>Cinahl</p>	<p>Å fremstille og sammenfatte nyeste evidens på effekt og sikkerheten ved administrasjon av TXA på pasienter med traumatiske hodeskader.</p>	<p>Resultatene viser at administrasjon av TXA er assosiert med redusert mortalitet og blødningsutvikling, men med like stort behov for nevrokirurgisk intervensjon og ugunstig GOS.</p> <p>Vaskulære trombebehandlinger var noe lavere i TXA enn placebogruppe.</p>
<p>Huang et al., 2022</p> <p><i>The efficacy of tranexamic acid treatment with different time and doses for traumatic brain injury</i></p>	<p>Meta-analyse av 13 kvantitative studier</p> <p>18 675 deltakere med traumatisk hodeskade</p>	<p>PubMed</p>	<p>Å fastsette effektiviteten av TXA behandling med forskjellige tidspunkt og doser.</p>	<p>TXA med ulik dosering til ulike tidspunkt er assosiert med redusert blødning, men ikke med dødelighet, uønskede hendelser, reblødning eller nevrokirurgisk intervensjons-behov</p>