

# Kokoveri kenttäensihoidossa

MATINE tutkimusseminaari 2023

LT Minna Ilmakunnas  
Anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri  
Verensiirtolääketieteen lisäkoulutus

FinnPHWB

Punainen Risti  
Veripalvelu



HUS



Päijät-Hämeen  
hyvinvointialue

Hankkeen vastuullinen johtaja dos Jouni Lauronen, SPR Veripalvelu

Yhteistyötahot SPR Veripalvelu, HUS, Päijät-Hämeen hva, verivalmisteita käyttävät ensihoitoyksiköt Suomessa

MATINE rahoitus 100 000 € vuosille 2022-2023 (yli jääneen rahoituksen siirto vuodelle 2024)

Hankkeen arvioitu kesto 2020-2026

Kokoveri – kliinisiä näkökulmia



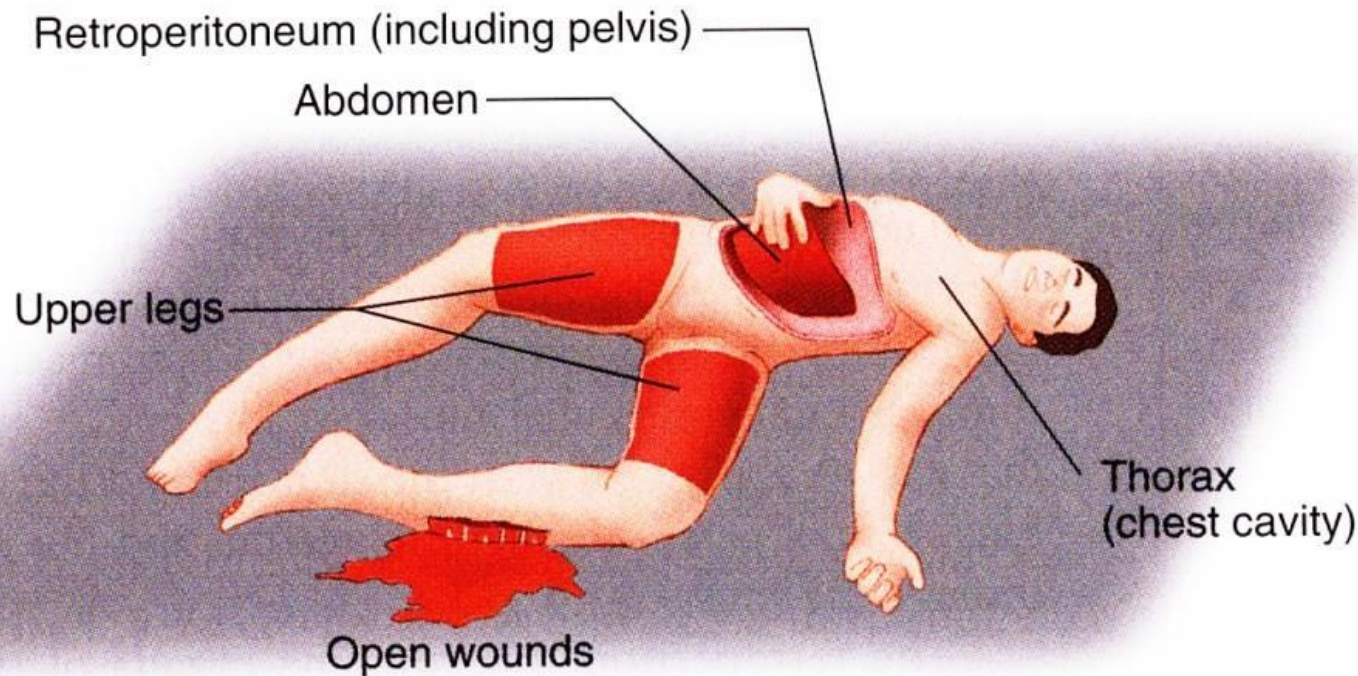
# Massiivi verenvuoto

Yleisin estettävissä oleva kuolinsyy traumapotilailla

Jopa puolet vuotokuolemista olisi estettävissä

Näistä n. 30% ensihoidossa ja n. 20% sairaalassa ensimmäisen tunnin aikana

Hoito mm. kiristyssidokset, paikallishemostaatit ja kompressio, nesteytys, verensiirto



Estettävissä olevat vuotokuolemat

Raajaverenvuoto 14 %

Junktionaalinen vuoto 19 %

Rinta- ja vatsaontelo 67 %

# Miksi kokoveri?

a reasonable question: if balanced haemostatic resuscitation with ratio-based transfusion of plasma, platelets, and RBCs in physiologic proportions is the ideal goal for trauma patients, why not use WB?

Madden KM & Raval JS. ISBT Science Series 2019;14:282



*Kokoveri*

luovutettua verta, jota ei ole eroteltu punasoluiksi, plasmaksi ja trombosyyteiksi

# Kokoveri

Käytössä 1900-luvun alusta 1980-luvulle

1960-luvun puolivälissä kokoveren erottelu komponenteiksi (punasolut, jääplasma, trombosyytit)

Edelleen yleisin verivalmiste kehittyvissä maissa

Voi olla mitä tahansa ABO-veriryhmää, yleisimmin O

Uusi tuleminen sotilaskäyttöön 2000-luvulla, siviiliensihoittoon 2010-luvulla, nyt sairaaloihin...



Veripalvelun kuvapankki



Rawpixel (muokattu) CC0 1.0 DEED



## Tuore kokoveri

”walking blood bank” ja ”emergency donor pool”

Ei infektiotestausta (luovuttajat testattu)

Ei jäähdytetä, säilytys +22...+24 °C

Ei jatkokäsittelyä (valkosolusuodattamaton)

Käytetään 24 tunnin kuluessa



U.S. Navy (muokattu) CC BY 2.0 DEED

## Kylmäsäilytetty kokoveri

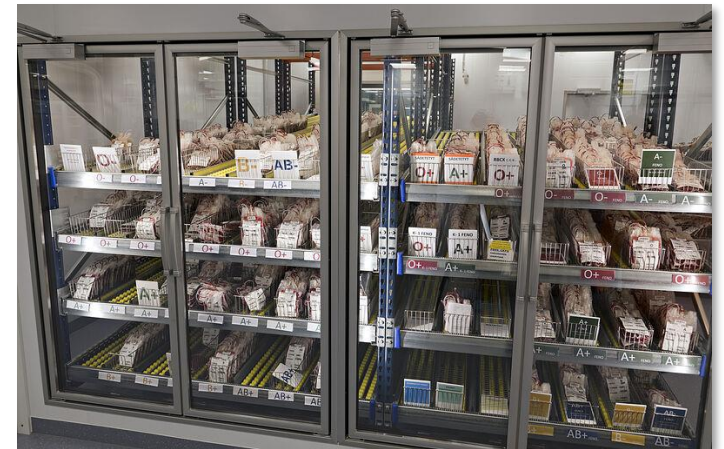
Normaali infektiotestaus

Säilytys +2...+6°C

Säilyvyys 21 vrk (CPD) – 35 vrk (CPDA-1)

Voidaan suodattaa valkosoluttomaksi

Ei tarvitse säilyttää tasoravistelijassa



Veripalvelun kuvapankki

# Veripalvelun kokoverivalmiste

Valkosoluton, matalatitterinen kokoverivalmiste (LTOWB)

O RhD **pos**

Miesluovuttajat

ABO vasta-ainetitteri matala ( $\leq 128$ )

TerumoBCT:n IMUFLEX WB-SP -setti

Indikaationa ensihoidon verensiirrot

Käytössä toistaiseksi vain FinnPHWB-tutkimuksessa (EPH00, FH10, FH30)



Kokoveri siviiliensihoidossa





# Kylmäsäilytetyn kokoveren edut



## Teho

- Kylmässä säilytetyt trombosyytit hemostaattisesti tehokkaampia
- Vähemmän säilytysliuosta komponenttiterapiaan verrattuna, vähäisempi hemodiluutio ja hyytymistekijöiden laimeneminen

## Turvallisuus

- ABO-vasta-ainetitterit matalat, hemolyysiriski pieni
- Pienempi bakteerikontaminaation riski huoneenlämmössä säilytettyihin trombosyytteihin verrattuna
- Pitkä käyttökokemus sotilas- ja siviilikäytössä

## Logistiikka

- Trombosyytit kentälle ja varhaisvaiheen hoitoon sairaalassa
- Yksi pussi vs. lukuisia valmisteita erilaisissa pusseissa tai lyofilisoituna lasipulloissa

# Tutkimusnäyttö hyödyistä?

Pääosin retrospektiivisiä kohorttitutkimuksia, ei vertailua komponenttiterapiaan  
Kokoveri turvallista ja helppokäyttöistä, vaikutus kuolleisuuteen epäselvä  
Suuret RCT:t vasta tulossa

Internal and Emergency Medicine (2021) 16:209–220  
<https://doi.org/10.1007/s11739-020-02491-0>

CE-SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSIS



## The use of whole blood in traumatic bleeding: a systematic review

Mario Cruciani<sup>1,2</sup> · Massimo Franchini<sup>1,3</sup> · Carlo Mengoli<sup>1</sup> · Giuseppe Marano<sup>1</sup> · Ilaria Pati<sup>1</sup> · Francesca Masiello<sup>1</sup> ·  
Eva Veropalumbo<sup>1</sup> · Simonetta Pupella<sup>1</sup> · Stefania Vaglio<sup>1</sup> · Vanessa Agostini<sup>1,4</sup> · Giancarlo Maria Liumbruno<sup>1</sup>

“The available evidence does not allow to draw definite conclusions on the short-term and long-term efficacy and safety of WB transfusion compared to COMP transfusion. Further well-designed research is needed.”

## SUPPLEMENT ARTICLE



## Current state of whole blood transfusion for civilian trauma resuscitation

Bryon Jackson , Colin Murphy , and Magali J. Fontaine

TRANSFUSION 2020;60;S45–S51

“Current literature supports the safety and feasibility of WB, but prospective randomized trials comparing WB to component therapy are needed to provide the definitive evidence on this topic.”

# Impact of Incorporating Whole Blood into Hemorrhagic Shock Resuscitation: Analysis of 1,377 Consecutive Trauma Patients Receiving Emergency-Release Uncrossmatched Blood Products

Improved Survival



Odds Ratio of 4.10  
over Component-only Therapy  
(Single-center study)

Decreased Need for Overall  
Transfusion Amounts



60% Less Component Product  
Required after Whole Blood

Effect on Survival Remains  
in Subgroups:



- Prehospital vs in-hospital
- ISS <15 vs ISS ≥15
- TBI vs no TBI

Brill et al. J Am Coll Surg, April 2022



FinnPHWB

Finnish Prehospital Whole Blood study



# Miksi aihetta halutaan tutkia Suomessa?

## Suomi on iso ja harvaan asuttu maa

- Vaikeimmat traumat keskitetty isoihin keskussairaaloihin ja yliopistosairaaloihin, joihin voi olla reilusti matkaa ensihoitopaikalta
- Verivalmisteet kentällä voivat olla tarpeen myös tilanteissa, joissa hyötyä ei toisaalla olisi
- HEMS-verkosto on varsin laaja
- Lääkärijohtoiset maayksiköt

## Ensihoitoyhteisö on kiinnostunut aiheesta ja halukas kokoveren käyttöön

- Nykyisin käytössä punasolut ± kuivaplasma

**Poikkeusolojen valmius!**





# FinnPHWB tutkimus

Projektin kesto 2020-2026

Eettisen toimikunnan puolto  
2022/2023

Alueelliset tutkimusluvut

Rahoitus mm. MATINE,  
European Blood Alliance, VTR,  
Veripalvelun tutkimussäätiö,  
Veritautien tutkimussäätiö

Kliininen tutkimus	Avoin satunnaistamaton monikeskustutkimus kokoverivalmisteen käytöstä ensihoidossa
Kokeellinen osuus	Erilaisten kokoverivalmisteiden hyytymisominaisuudet ja säilyvyys
Rekisteritutkimus	Ensihoidon verensiirron tarvetta ennustavat tekijät traumarekisterissä
Mallinnukset	Laskennalliset simulaatiot verivalmisteiden sijoittelusta ja jakelusta erilaisissa logistisissa tilanteissa

# Tutkijat

Johtava tutkija dos Jouni Lauronen, SPR Veripalvelu

Väitöskirjatutkijat LL Timo Jama ja LL Sanna Susila

Jaman ohjaajat dos Jouni Lauronen, dos Lauri Handolin

Susilan ohjaajat dos Jouni Lauronen, LT Minna Ilmakunnas

Tutkimushoitaja Tommi Vaaherma

Yhteistyökumppaneita

- Kaikki alueelliset ensihoidon vastuuhenkilöt
- Mallinnus: Mikko Arvas, Panu Erästö, Milla Juntunen, Jouni Nurmi, Jukka Pappinen
- HUSLAB: Tuukka Helin, Lotta Joutsu-Korhonen
- EV-tutkimukset: Petra Iivonen, Saara Laitinen
- Kliininen: Jarkko Ihalainen, Susanna Sainio

FinnHEMS 10

HUS area

FinnHEMS 20

Wellbeing services county of Southwest Finland

FinnHEMS 30

Wellbeing services county of Pirkanmaa

FinnHEMS 40

Wellbeing services county of South Ostrobothnia

FinnHEMS 50

Wellbeing services county of North Ostrobothnia

FinnHEMS 51

Wellbeing services county of Lapland

FinnHEMS 60

Wellbeing services county of North Savo

EEK31

Wellbeing services county of South Karelia

EKY20

Wellbeing services county of Kymenlaakso

EPH00

Wellbeing services county of Päijät-Häme

ESA00

Wellbeing services county of Satakunta

EEP01

Wellbeing services county of South Ostrobothnia

EKA01

Wellbeing services county of Kainuu

EES51

Wellbeing services county of South Savo

EKS01

Wellbeing services county of Central Finland

EPK81

Wellbeing services county of North Karelia

# Kliinisen tutkimuksen tavoitteet

Ensisijaisena tavoitteena on ottaa kokoverivalmiste **käyttöön** ja analysoida sen **käyttökelpoisuutta** ja **turvallisuutta** sairaalan ulkopuolisessa ensihoidossa

## Hypoteesit

- Kokoverivalmiste on käyttökelpoinen ja helpompi käyttää ensihoidossa kuin nykyiset verivalmisteet
- Kokoverivalmiste ei ole potilaan ennusteen kannalta huonompi kuin punasolut (kliinisesti non-inferior)
- Kokoverivalmisteen vaikutukset veren hyytymiseen, endoteelin toimintaan ja elimistön tulehdusreaktioon ovat punasoluja suotuisampia

Ensisijainen päätemuuttuja on niiden potilaiden määrä, joilla on sairaalaan tullessa vaikea hyytymishäiriö (INR >1.5)

# Kliinisen tutkimuksen toteutus

Kokoverivalmiste otetaan kliinisen tutkimuksen aikana porrastetusti käyttöön kolmessa keskuksessa (FH10, FH30, EPH00)

Muut ensihoitoyksiköt jatkavat punasoluvalmisteiden ( $\pm$  kuiva-plasma) käyttöä ja keräävät kontrolliaineistoa

Kesto 3 vuotta / noin 300 potilasta

Viivästetty suostumus potilaalta/omaiselta

Käyttäjäkokemuskysely QuestBack

Tietojen keräys RedCap (ensihoidotapahtuma, kliiniset tiedot, laboratoriotulokset, lopputulosmuuttujat)

Osasta potilaista verinäytteet (hyytymistutkimukset, endoteelivaurion ja tulehdusvasteen merkkiaineet)

Potilaiden rekrytointi alkanut 2022

# Kokeellinen osuus – tuloksia

24 vapaaehtoista O RhD pos miesluovuttajaa

Ryhmät

CSWB – kokoveri

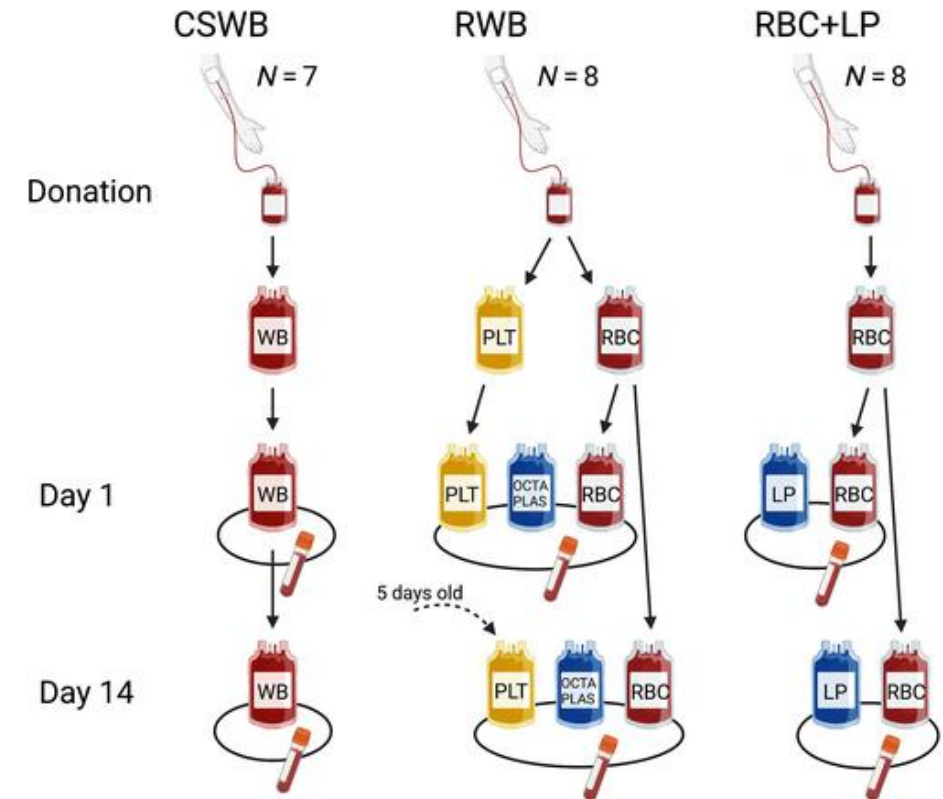
RWB – sairaalan 1:1:1 punasolut, jääplasma, trombosyytit

RBC+LP – ensihoidon punasolut ja kuivaplasma

Hyytymistekijät, trombiinin tuotanto, kokoveren hyytyminen, trombosyyttien toiminta, solunulkoiset vesikkelit

Ensimmäinen julkaisu

Susila S, Helin T, Lauronen J, Joutsu-Korhonen L, Ilmakunnas M. In vitro comparison of cold-stored whole blood and reconstituted whole blood. Vox Sang 2023;118:523.





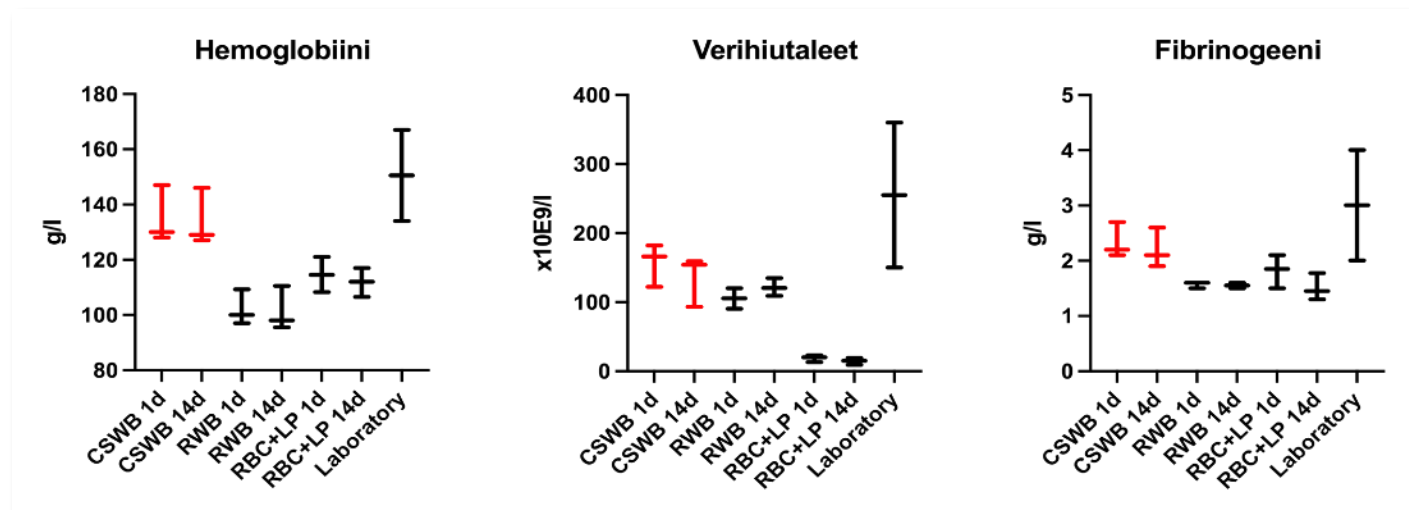
# Kokeellinen osuus – tuloksia

Kokoverivalmisteissa korkeammat hemoglobiini, trombosyytit, hyytymistekijät

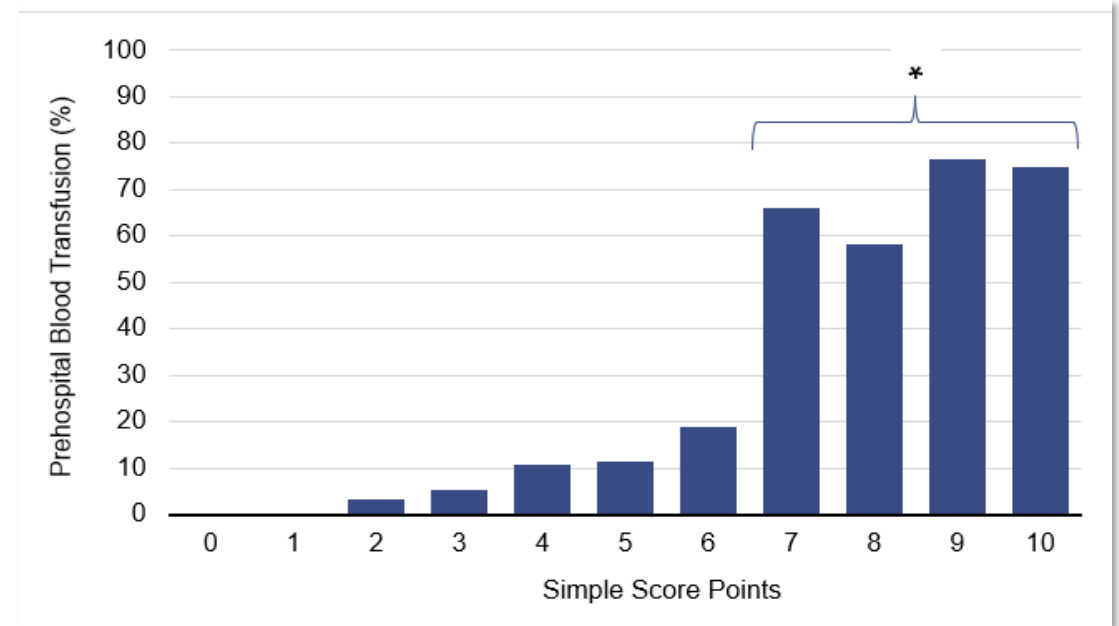
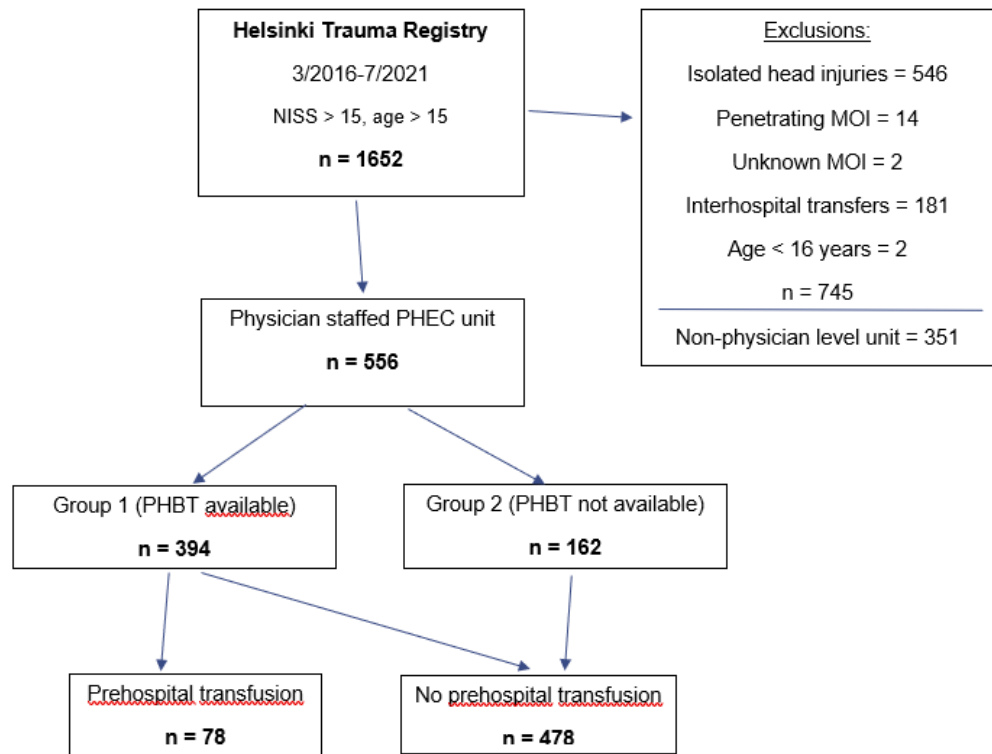
Verihiutaleiden toiminta pysyy riittävän hyvänä hyytymän muodostamiseen 14 vrk

Solunulkoisten vesikkelien määrä suurempi kuin punasoluvalmisteissa, yllättäen eivät ole hyytymisessä aktiivisia

Hyytymisominaisuudet ovat yhtä hyvät kuin sairaalassa käytössä olevassa komponenttiterapiassa ja selvästi paremmat kuin ensihoidon nykyisessä mallissa



# Rekisteritutkimus – tuloksia



Ensimmäinen käsikirjoitus lähetetty julkaistavaksi:  
 Jama T, Lefering R, Lauronen J, Handolin L.  
 Prehospital blood product use and blunt trauma patients in the Southern Finland 2016-2021.

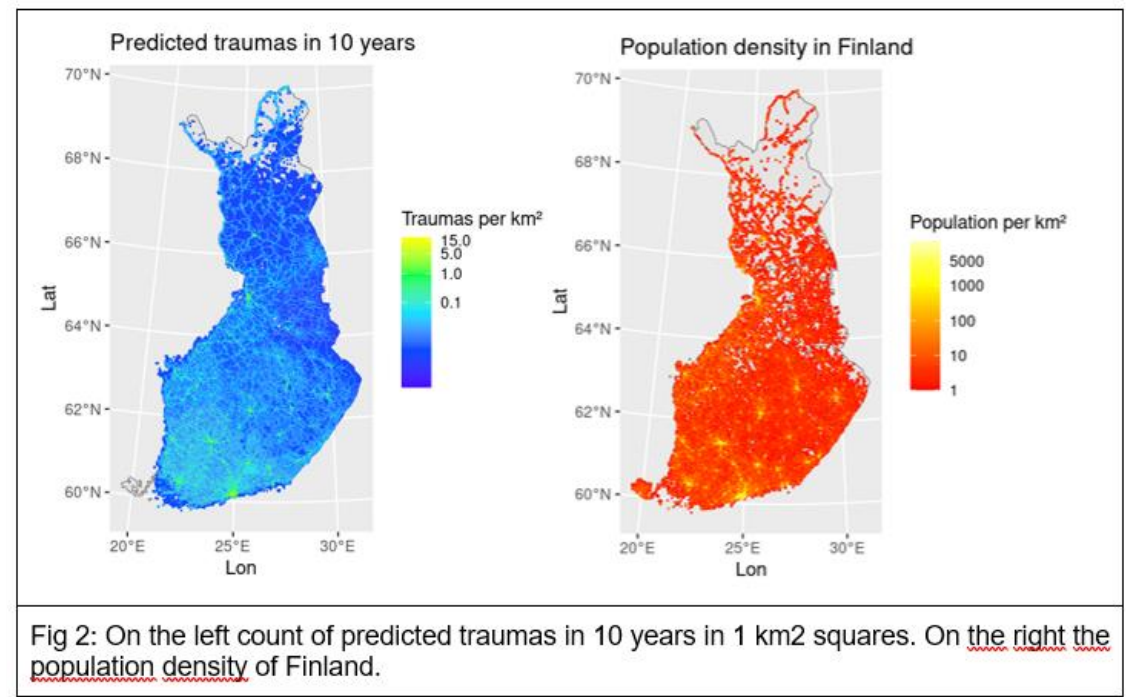
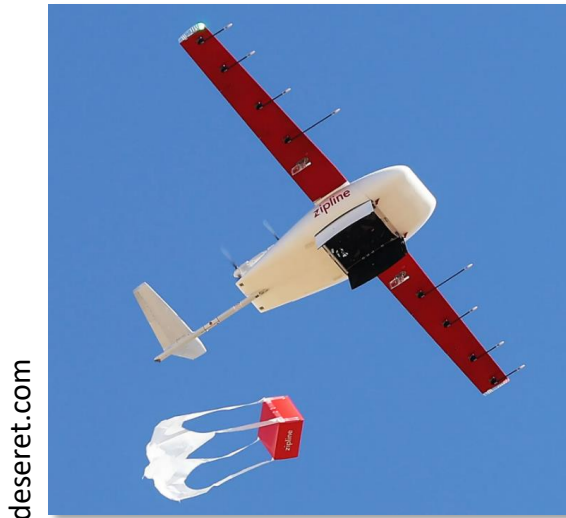
Variable	No. of patients	Regression coefficient	Odds Ratio (with 95% CI)	Simple point weight
High crystalloid volume (> 500 ml)	253	2.356	10.55 (3.06-36.45)	3
Shock Index ≥ 0.9	111	1.503	4.50 (2.31-8.77)	2
Pleural decompression	62	1.680	5.36 (2.64-10.91)	2
Multiple injuries (10+)	205	0.748	2.11 (1.08-4.15)	1
Systolic blood pressure < 75 mmHg	34	0.632	1.88 (0.74-4.77)	1
Younger patient (< 60 years)	311	0.478	1.61 (0.72-3.60)	1

# Mallinnustyö – tuloksia

Mallissa droonit kuljettavat verta eri varastopaikoista onnettomuuspaikoille

Traumatodennäköisyyksiä ja droonin lentonopeutta muokkaamalla voi testata optimaalisia verivaraston paikkoja

Käsikirjoitus tuloksista valmisteilla



# Mallinnustyö – tuloksia



Fig 4: Optimal hospitals and reached trauma scenes within 60 minutes at a 70 km/h speed. Red dots are representing the selected hospitals and the pink ones are reachable trauma scenes with the given time and speed. Black dots are hospitals that were not selected whereas the gray ones illustrate the unreachable trauma scenes.

# Mitä jatkossa?

## Kliininen tutkimus

- Potilaiden rekrytointi jatkuu

## Kokeellinen tutkimus

- Lämminsäilytetyn kokoveren hyytymisominaisuuksia, bakteerikontaminaatiota ja säilytysaikaa tutkiva osio alkamassa 11/2023
- Kylmäsäilytetyn kokoveren ominaisuuksien jatkotutkimukset 2024 pitkä (35 vrk) säilytysaika / valkosolusuodatus / lämmittäminen verensiirtoa varten
- Walking blood bank -ohjeistuksen hahmotelmat siviilipuolelle

## Rekisteritutkimus

- Jatkoanalyysit nyt kehitetyn pisteytyksen ja laboratoriotulosten pohjalta

## Mallinnus

- Tutkimusyhteistyö droonien osalta VTT:n kanssa



# Tulevaisuuden visio



- Kokoveri on käytössä kaikissa ensihoidon lääkäriyksiköissä
- Sairaalapäivystyksissä massiivin vuodon alkuvaiheen hoito on kokoveri – myös yksiköissä, joissa ei ole aiemmin ollut trombosyyttivarastoa eikä siksi mahdollisuutta massiivin vuodon hoitoon 1:1:1 punasolut, jääplasma, trombosyytit
- Kokoveri on käytössä myös lapsille
- Droonit kuljettavat kokoveripusseja tarvittaviin kohteisiin maakuljetusta nopeammin
- Ennalta testattu luovuttajapooli kiireellisiä tuoreen kokoveren luovutuksia varten

# Kiitos!

Lisätietoja

[jouni.lauronen@veripalvelu.fi](mailto:jouni.lauronen@veripalvelu.fi)

The logo for FinnPHWB is displayed within a white rectangular box with a subtle drop shadow. The word "Finn" is written in a blue, rounded, sans-serif font, while "PHWB" is written in a black, bold, rounded, sans-serif font. The two parts are joined together without a space.

FinnPHWB