

TIIVISTELMÄRAPORTTI

Kokoveri kenttäensihoidossa

Jouni Lauronen, Suomen Punaisen Ristin Veripalvelu, jouni.lauronen@veripalvelu.fi, 0503741177

Minna Ilmakunnas, erikoislääkäri, Suomen Punaisen Ristin Veripalvelu ja HUS

Lauri Handolin, HUS

Timo Jama, Päijät-Hämeen hyvinvointialue

Sanna Susila, Päijät-Hämeen hyvinvointialue

Mikko Arvas, Suomen Punaisen Ristin Veripalvelu

Milla Juntunen, Itä-Suomen yliopisto

Tiivistelmä

Verenvuodon tyrehtyttäminen ja vuodon korvaus mahdollisimman aikaisin on keskeisimpiä ensihoidon lääkinällisiä tehtäviä. Tämä pätee yhtä lailla siviiliterveydenhuollossa kuin kenttälääkinnässä. Ensihoidossa käytetään verivalmisteina punasoluja ja kuivaplasmaa tai kokoverta. Viimemainittu on vanha valmiste, joka on vuosikymmeniä ollut kuitenkin taka-alalla. Kokoverin käyttö on kuitenkin jälleen alkanut saavuttaa suosiota ensihoidossa.

Tässä tutkimuksessa selvitetään kokoverivalmisteen käyttökelpoisuutta ja turvallisuutta ensihoidossa suomalaisessa siviiliterveydenhuollossa sekä tutkitaan kokoverivalmisteen veren hyytymiseen vaikuttavia ominaisuuksia. Lisäksi selvitämme rekisteritutkimuksella verivalmisteiden käyttötarvetta ennakoivia kliinisiä havaintoja ensihoitoa vaativilla potilailla sekä mallinamme verivarastojen sijoittelua ja kuljetusta verensiirtoa ensihoidossa tarvitsevien potilaiden luokse traumapaikalle.

Tutkimuskokonaisuus on kesken ja kliinisen tutkimuksen osalta lopullisia tuloksia ei vielä ole. Alustavien tuloisten mukaan se käyttö on vaivatonta eikä haittoja toistaiseksi ole raportoitu. Prekliinisissä tutkimuksissa kokoverivalmiste on todettu hyväksi veren hyytymisen näkökulmasta. Mallinustutkimuksessa on todettu, että käyttämällä nykyistä sairaalaverkostoa verivalmisteiden sijoitteluun, ei tavanomaisia drooneja kuljetuskalustona käyttäen saada verien traumakohteisiin oikea-aikaisesti saamisen todennäköisyyttä kattamaan koko maata eikä tietyn rajan jälkeen lisävarastoinneilla enää saavuteta lisähyötyjä. Rekisteritutkimuksella on kyettävä tunnistamaan tekijöitä, jotka ennakoivat verensiirtotarvetta ensihoidossa ja näistä on laadittu pisteytysjärjestelmä, jonka osuvuutta tullaan jatkossa tarkemmin selvittämään.

Kliinisen tutkimuksen tulokset saadaan käyttöön arviolta vuonna 2026. Tuolloin voidaan lopullisesti päättää, onko valmiste hyvä siviiliensihoidon tarpeisiin. Jos näin on, niin kyseinen valmiste tai samankaltainen kokoverivalmiste olisi käytettävissä myös poikkeusoloissa, mikä parantaisi myös kenttälääkinnän hoitomahdollisuuksia.

1. Johdanto

Kenttälääkinnän doktriini on viime vuosina muuttunut verensiirtojen osalta (NATO Blood Panel, Transfusion 2016;56:Suppl. 2). Tavoitteena on mahdollisimman aikainen verensiirto. Käytettävät verivalmisteet ovat olleet kokoverta, jonka käsittely ja säilytys on vaihdellut. Myös siviili maailman ensihoidossa ja erityisesti sairaalan ulkopuolisessa ensihoidossa on tehty aiheesta tutkimuksia, mikä antaa perusteet arvioida kenttälääkinnän toimintaa siviiliensihoidon koke-
muksien kautta.

Suomessa sairaalan ulkopuoliset ensihoitoyksiköt ovat 2010-luvun puolivälistä lähtien käyttäneet verensiirtoja akuutista verenhukasta kehittyvän sokin ehkäisynä ja hoitona. Tyypillisesti potilaalle siirretään 0 RhD-negatiivisia punasoluja ja lyofilisoitua kuivaplasmaa (LyoPlas AB n-w, Saksan Punainen Risti). Kansainvälinen suuntaus on ollut kokoveren uusi tuleminen ensisijaise-
na korvaavana tuotteena akuutissa verenvuodossa. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että mahdollisimman varhaisessa vaiheessa aloitettu verensiirto vähentää verenvuotosokista joh-
tuvan kuoleman todennäköisyyttä. Mitä nopeammin verituotteiden korvaushoito aloitetaan, sitä suurempi on vaikutus kuolleisuuteen. Viimeaikaisten aseellisten konfliktien tutkimustulokset viittaavat myös siihen, että verihutaleiden lisääminen (yksin tai osana kokoverituotetta) var-
haiseen traumaprotokollaan vähentää loukkaantuneiden potilaiden kuolleisuutta.

Suomen Punaisen Ristin Veripalvelu validoi vuonna 2020 ABO 0 RhD -positiivisen miesluovutta-
jan, valkosolusuodatetun, verihutaleita säästävän, matala ABO-vasta-ainetiitterisen kokoveri-
tuotteen, joka täyttää kaikki EDQM:n Verikomponenttien valmistuksen, käytön ja laadunvarmis-
tuksen oppaan (20. painos) mukaiset laatuksiteerit ja jonka kliinistä käyttöä varten on lupa
Fimealta. Veripalvelu kerää kaikki yksiköt vapaaehtoisilta verenluovuttajilta rutiininomaisesti
käytettyjen verenluovutusksiteerien mukaisesti. ABO vasta-aineiden titteritaso $\leq 1/128$ sallit-
aan. Tuote on suunniteltu käytettäväksi vain sairaalan ulkopuolisessa ensihoidossa ja on tois-
taiseksi käytössä vain tässä raportissa käsiteltävässä kliinisessä tutkimuksessa (FinnPHWB; Cli-
nicalTrials.gov Identifier: NCT05744583).

Vaikka kokoverensiirto on aiemmin ollut laajalti käytössä, on sen uusi tuleminen kehittyneissä
maissa nykyään suhteellisen tuore ilmiö, ja sitä käytetään vain harvoissa lääketieteellisissä
keskuksissa ympäri maailmaa. Suurin osa kirjallisuudesta on retrospektiivistä ja keskittyy vain
traumapotilaille. Meneillään olevia tutkimuksia, joissa verrataan kokoverta ja verikomponentti-
terapiaa, on hyvin vähän. Kokoveri kenttäensihoidossa (FinnPHWB) -tutkimuksessa vertaillaan
siviiliensihoidossa kokoverivalmisteen käytettävyyttä ja turvallisuutta punasoluvalmisteisiin. Li-
säksi tutkimuksessa mallinnetaan verivalmisteiden optimaalista sijoittelua suhteessa alueelli-
seen traumatodennäköisyyteen sekä selvitetään rekisteritutkimuksella tekijöitä, jotka ennakoit-
vat verensiirron tarvetta ensihoidossa.

Kliininen tutkimus toteutetaan siviiliterveystieteiden huollossa, minne ensi sijassa kohdistuu myös tut-
kimustiedon mahdolliset hyödyt. Kuitenkin kokoverivalmiste ollessaan turvallinen ja toimiva luo
merkittävää etua poikkeusoloihin ylläpitoon. Kyseinen verivalmiste on tuotantoproses-
siltään helppo ja hajautettu tuotanto olisi toteutettavissa yksinkertaisemmin kuin nykyisen kal-
tainen verihuolto. Lisäksi on oletettavaa, että kokoverivalmiste soveltuisi verikomponentteja
paremmin käytettäväksi kenttälääkintäorganisaation ja siviiliterveystieteiden huollon rajamaastossa
poikkeusoloissa vammautuneille potilaille (esimerkiksi sotilaallisen voimankäytön seurauksena

syntyneet vammat). Jos ensihoito Suomessa ryhtyy käyttämään kokoverivalmistetta siviiliterveydenhuollon toimissaan, kertyy tästä merkittävää kokemusta ja toimitusketjuun muodostuu rutiini. Poikkeusoloissa tätä toimitusketjua on helpohko laajentaa tilanteen tarpeiden mukaisesti. Mallintamisen lopputulos toisaalta antaa mahdollisuuden tarkastella myös kenttälääkinnän tarvitsemien verivalmisteiden varastointia ja toimittamista tarvealueille eri skenaarioissa.

2. Tutkimuksen tavoite ja suunnitelma

Kliinisen työn tavoitteena on ottaa käyttöön kylmäsäilytettävä miesluovuttajien, matala ABO-vasta-ainetitterinen, niukka valkosoluinen, ryhmän 0 RhD-positiivinen kokoverituote (LTOWB) ja analysoida sen käyttökelpoisuutta suomalaisessa sairaalan ulkopuolisessa ensihoidossa. Lisäksi tavoitteena on todistaa LTOWB:n turvallisuus ja analysoida sen hyytymisominaisuudet ja vaikutukset endoteelivaurioihin ja tulehduksiin verrattuna nykyään ensihoidossa käytettyihin verituoteyhdistelmiin. Kliinisen osion hypoteesit:

- LTOWB:n käyttö on mahdollista ja helpompaa kuin nykyiset ensihoidon verensiirtohoidot
- LTOWB ei ole kliinisesti huonompi kuin nykyinen punasolu+lyofilisoitu kuivaplasmatapia
- LTOWB:n hyytymisominaisuudet ovat paremmat ja sen käyttöön liittyy vähemmän vakavia endoteelivaurioita ja tulehduksia verrattuna nykyisiin käytettyyn punasolu+lyofilisoitu kuivaplasmatapiaan
- LTOWB veripalvelulaitoksesta toimitettuna säilytettynä kokoverenä soveltuu tukemaan kenttälääkintää

Rekisteritutkimuksen tavoitteena on selvittää tekijäitä, jotka ennakoivat verensiirtotarvetta ensihoidossa. Työssä hyödynnetään Helsinki Traumarekisterin tietoja.

Mallinnustyön tavoitteena on kerätä taustatietoa alueellisista traumatodennäköisyyksistä ja mallintaa verivalmisteiden toimittamismahdollisuuksia/-todennäköisyyksiä vaihtoehtoisista varastoista paikkoihin, joissa trauma ilmaantuu. Mallinnuksen pohjana on aiemmin tehty traumatodennäköisyyskartta. Mallissa pohditaan verivalmisteiden toimittamista alueelle eri varastosijainneista hyödyntäen vaihtelevien ominaisuuksien (nopeus, hyötykuorma ja sen käsittely jne) droonikuljetusta. Jatkossa näiden perusteella voidaan luoda tekoälypohjainen malli, jossa kokoverivalmisteiden saatavuutta voidaan arvioida erilaisissa logistisissa tilanteissa ja tarkastella geneerisellä tasolla kokoveren käytöstä kenttälääkinnässä mahdollisesti saatavia hyötyjä.

3. Aineisto ja menetelmät

Koko FinnPHWB-tutkimuksessa on kolme pääosaa, teoreettinen mallinnustyö, prekliininen ja kliininen. **Prekliiniset tutkimukset** sisältävät retrospektiivisen rekisterianalyysin sairaalan ulkopuolisesta verituotteiden käytöstä Etelä-Suomessa ja *in vitro* -tutkimuksen, jossa verrataan LTOWB:n hyytymisominaisuuksia verikomponenteista koostettuun vereen (1:1:1 punasolujen, verihiutaleiden ja tuoreen pakastetun OctaplasLG-plasman yhdistelmä).

Mallinnustyössä kerätään tietoa kirjallisuudesta sekä hyödynnetään aiemmin FinnHEMS ym-

päristössä tehtyä suomalaista alueellista traumatodennäköisyyskarttaa. Näiden lisäksi hyödynnetään suoria yhteyksiä Alankomaissa toimivaan Sanquinin veripalvelulaitoksen henkilöihin ja tehdään heidän kanssa laaditun algoritmin avulla mallinnusta siitä, miten verivalmisteiden erilainen sijoittelu yhdessä erilaisten valmisteiden kuljetuskyvykkyyksien kanssa pystyy tukemaan verentarvetta ensihoidossa alueellisesti. Tämän perusteella jatkossa pyritään mallintamaan koveren saatavuutta traumapaikalle valitun tekoälymallin kautta. Jatkossa on lisäksi tarkoitus tarkentaa mallia hyödyntäen tosielämän tietoja droonikuljetusten toteuttamiskelpoisuuksista. Tätä työtä tullaan tekemään yhdessä VTT:n asiantuntijoiden kanssa.

Avoimessa, satunnaistamattomassa **kliinisessä tutkimuksessa** LTOWB:tä käytetään kolmessa ensihoitoyksikössä; HEMS-yksiköt FH10 Helsingin ja Uudenmaan alueella sekä FH30 Pirkanmaan alueella ja ensihoitoyksikkö PH00 Päijät-Hämeen alueella. Muut osallistuvat ensihoitoyksiköt tuottavat kontrolliaineistoa. Verensiirrot annetaan paikallisten ohjeiden mukaisesti. Verensiirtokriteerit voivat vaihdella keskusten välillä, mutta on sovittu, että verensiirto tulisi aloittaa, jos potilas täyttää seuraavat kriteerit: massiivinen ulkoinen verenvuoto tai epäilty merkittävä sisäinen verenvuoto ja systolinen verenpaine <90 mmHg tai ei radialispulssia. Kaikkia aikuispotilaita (≥ 18 -vuotiaita), jotka saavat verensiirtoa sairaalan ulkopuolella tutkimusjakson aikana, pyydetään osallistumaan. Noin 150 potilasta odotetaan osallistuvan LTOWB-ryhmään ja 150 kontrolliryhmään suunnitellun kolmen vuoden tutkimusjakson aikana. Kussakin ensihoitoyksikössä toimiva paikallinen tutkimuslääkäri kirjaa tarvittavat tutkimustiedot yhteiseen tiedostoon ja huolehtii muutoinkin tutkimuksen paikallisesta toteutuksesta. Hätäverensiirron luonteesta takia tietoinen suostumus tutkimukseen pyydetään potilailta tai lähiomaiselta viivästetysti. Kliiniset päätetapahtumat analysoidaan kaikista potilaista. Potilaat, joilla tiedetään hyytymisen fysiologian toimintahäiriöt, suljetaan pois hyytymistutkimuksista. Kaikista potilaista kerätään seuraavat kliiniset tiedot:

Demographic data	Age, sex, weight, height, pre-existing anticoagulation, pre-trauma acetylsalicylic acid/clopidrogel
Injuries	The abbreviated injury scale-codes of all injuries
Injury severity	Injury severity score, New injury severity score
Injury mechanism	Blunt trauma, penetrating trauma, non-trauma (ruptured abdominal aortic aneurysm, obstetric, gastrointestinal, etc.)
Vital signs prehospital	Blood pressure, heart rate, shock index, respiratory rate, etCO ₂ /paCO ₂ , GCS components (eyes, verbal, movement), pupil reactivity, pupil size, temperature
Vital signs O/A	DOA, Blood pressure, heart rate, shock index, respiratory rate, GCS components (eyes, verbal, movement), pupil reactivity, pupil size, temperature
Prehospital timings	- emergency call - dispatch time - arrival to scene (transfusion capable unit) - depart to hospital - arrival to hospital
Prehospital treatment	Blood products, crystalloids, adjuvants (Tranexamic acid, calcium, fibrinogen) given, vasopressor use, CPR, advanced airway, mechanical ventilation, pelvic binder, tourniquet, abdominal aortic and junctional tourniquet, resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta, local hemostatic use/packing
In-hospital parameters	O/A INR, TT %, Hemoglobin, Base Excess, paCO ₂ , lactate, pH, blood products and other fluids 6/24 h, emergency bleeding control surgery/intervention, length of hospital stay, length of intensive care unit stay, ventilator days
Complications	Hemolysis markers (24/48 h; LD, haptoglobin, bilirubin), transfusion reactions, thromboembolism, acute respiratory distress syndrome, multiple organ failure, sepsis, systemic inflammatory response syndrome, fat embolism syndrome
Survival status	O/A death / alive, time of death, prehospital death
Type of death	Exanguination, central nervous system, other

GCS=Glasgow coma scale, DOA = dead on arrival = no vital signs on arrival, O/A =on arrival, INR = international normalized ratio, etCO₂= end-tidal carbon dioxide, paCO₂= partial arterial pressure of CO₂

Näytteet koagulaatio-, tulehdus- ja endoteelitoimintatutkimuksia varten kerätään protokollan mukaisesti ennen verensiirtoa, saapuessa ensiapuun ja 3 ja 24 tuntia sairaalaan saapumisen jälkeen. 50 potilasta, joille siirretään kokoverta ja 30-50 potilasta, joka saavat komponenttiterapiaa, sisällytetään tutkimuksen hyytymisominaisuuksia tutkivaan osaan. Näytteet tähän osioon kerätään FH10 ja FH30 toimialueella. Kontrollit kerätään ensin ja LTOWB-ryhmä tämän hoitomoodin käyttöönoton jälkeen, kun kontrolliluku on tyydyttävä. FIMLAB / HUSLAB tai sairaalan henkilökunta analysoivat välittömästi ROTEM-testin (rotaatiotromboelastometria), E-ABORh-arvon ja muut kliiniseen työhön tarvittavat verinäytteet. Muiden verinäytteiden osalta plasma erotetaan ja varastoidaan -70 asteessa Veripalvelun laboratoriossa ja tutkimusryhmä analysoi niistä useita laboratorioparametrejä myöhemmin.

Kyselytutkimus, jossa analysoidaan ensihoitoryhmän jäsenten kokemuksia verensiirtotapahtumista, tehdään ennen ja jälkeen LTOWB:n käyttöönoton niissä keskuksissa, joissa kokoverivalmiste otetaan käyttöön. Kaikkia ensihoitoryhmän jäseniä pyydetään täyttämään lyhyt kyselylomake jokaisen tapahtuman jälkeen (käytössä Questback-sovellus). Lisäksi ensihoitotapahtuman aikaloikeja verrataan LTOWB- ja kontrolliryhmien välillä.

Tavoitteenamme on osoittaa, että LTOWB ei ole huonompi kuin nykyisin käytetty punasolu + lyofilisoitu kuivaplasma tai muu sairaalaa edeltävä verensiirtohoito. Ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien non-inferiority raja-arvoksi on asetettu 10% 95%: n luottamusvälillä. Ensisijainen päätetapahtuma on niiden potilaiden määrä, joilla on vaikea koagulopatia (määritelty INR-arvo $\geq 1,5$) sairaalaan saapuessaan. Toissijaiset päätetapahtumat tärkeysjärjestyksessä ovat:

1. Potilaiden määrä, joilla on koagulopatia sairaalaan saapuessaan (INR > 1,2, binaarinen päätetapahtuma)
2. Sairaalaan saapumisaika hoidon aloittamisen jälkeen (aika tapahtumaan - päätetapahtuma)
3. Massiivisen verensiirtoprotokollan tarve sairaalassa (binaarinen päätetapahtuma)
4. Poispääsy ensisijaisesta sairaalasta (aika tapahtumaan - päätetapahtuma)
5. Poispääsy tehohoitoyksiköstä (aika tapahtumaan - päätepiste)
6. Potilaiden määrä, joilla on akuutti keuhkovaurio Berliinin määritelmän mukaan (binääri päätetapahtuma)
7. Sairaalahoitajakson aikainen kuolleisuus (aika tapahtumaan - päätetapahtuma)
8. 24 tunnin kuolleisuus (aika tapahtumaan päätepiste)
9. verensiirtoon liittyvä vakava haittavaikutus 30 päivän kuluessa (aika tapahtumaan - päätepiste)
10. Kaikki verensiirtoon liittyvät haittavaikutukset, lukuun ottamatta D-negatiivisten potilaiden anti-D-muodostumista 30 päivän kuluessa (aika-tapahtuma-päätepiste)

Ensisijainen päätetapahtuma ja useat toissijaiset päätepisteet ovat binaarisia eli kyllä tai ei potilaalle, jolla ei ole yksilöllistä esiintymisaikaa. Nämä analysoidaan useilla logistisilla regressiomalleilla. Muut tulostulokset ovat aika-tapahtuma-päätepisteitä, ts. milloin tietty tapahtuma tapahtui potilaalle. Ne analysoidaan Coxin proportional hazard-mallilla.

4. Tulokset ja pohdinta

Kliininen tutkimus on kesken eikä lopullisia tuloksia ole vielä tätä raporttia tehdessä esittä. Yleiset kokemukset kokoverivalmisteen käytettävyydestä ovat olleet hyviä eikä haittatapahtumia ole raportoitu. Käytettävyyden ja turvallisuuden osalta loppupäätelmiä ei kuitenkaan vielä tässä vaiheessa voida lopullisesti esittää. Tutkimuksen rekrytointi on edennyt seuraavasti: kaikki rekrytoidut 72 henkilöä, kokoverta annettu 13 henkilölle, *in vivo* tutkimuksen näytteet saatu 9 potilaasta. Kyselytutkimukseen on nyt vastannut 84 ammattilaista ja vastaukset koskevat 52% kokoverivalmisteen antoa. Alustavan tuloksen mukaan kokoverivalmisteen anto vaikuttaa helpommalta ja nopeammalta kuin punasolujen ja kuivaplasman, mikä ei ole yllättävää.

Kokoverivalmisteen *in vitro* tutkimuksessa on todettu, että valmiste on ominaisuuksiltaan hyvä ja ensihoitotilanteessa nykyistä punasolu + kuivaplasmayhdistelmää parempi hyytymisominaisuuksiltaan. Sairaalassa käytettävä komponenttiterapia (punasolut, plasma ja verihiutaleet) on hyytymisominaisuuksien osalta verrannollinen kokoverivalmisteseen, mutta kyseisen yhdistelmä käyttäminen sairaalan ulkopuolisessa ensihoidossa ei ole käytännössä realistista. Keskeiset tulokset *in vitro* työstä alla olevassa kuvassa.

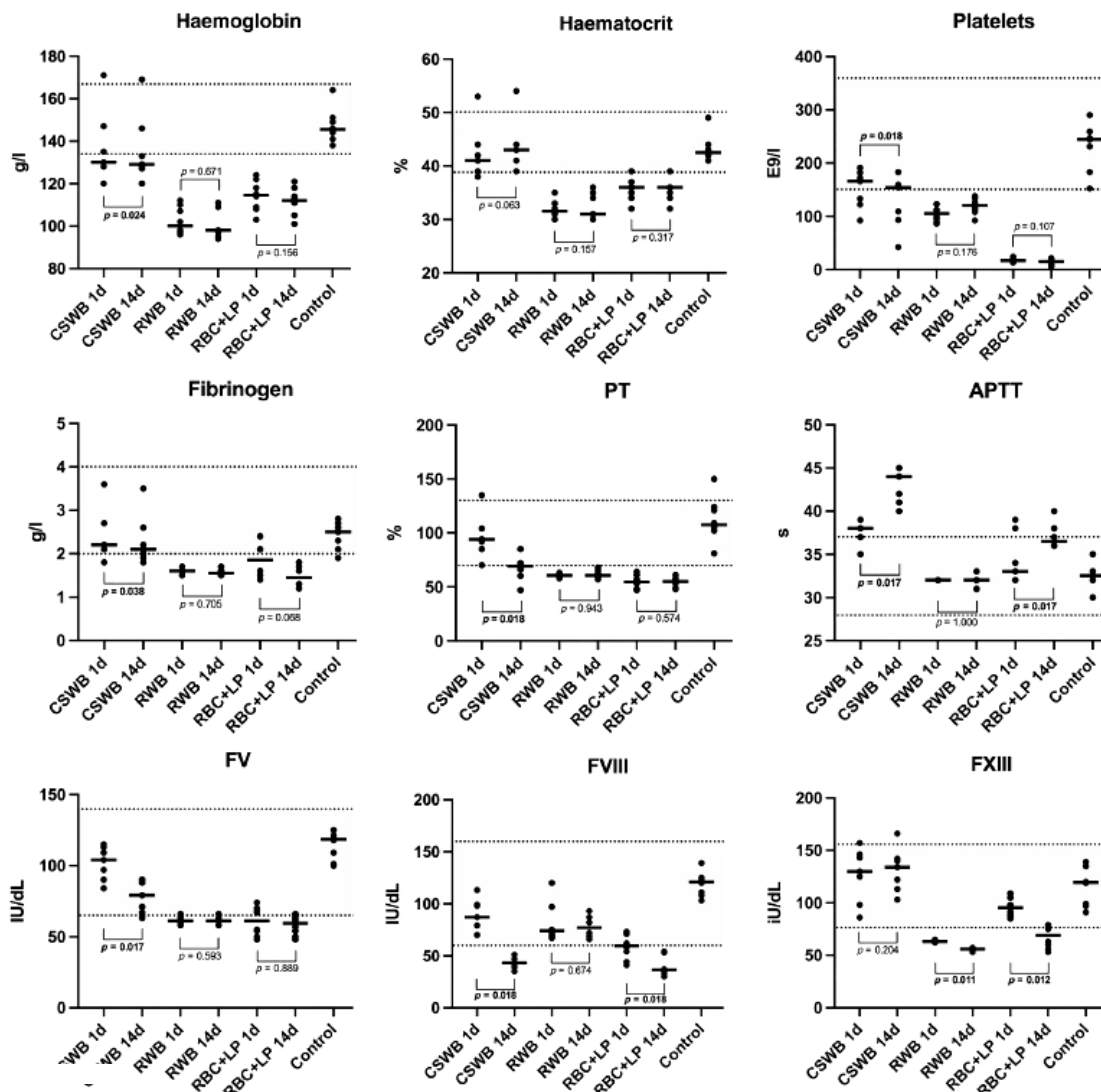
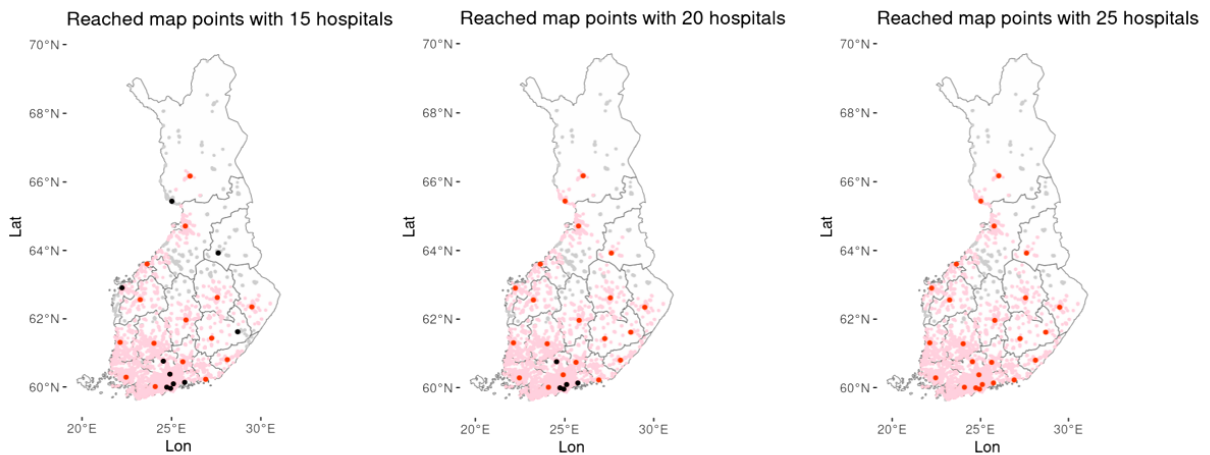
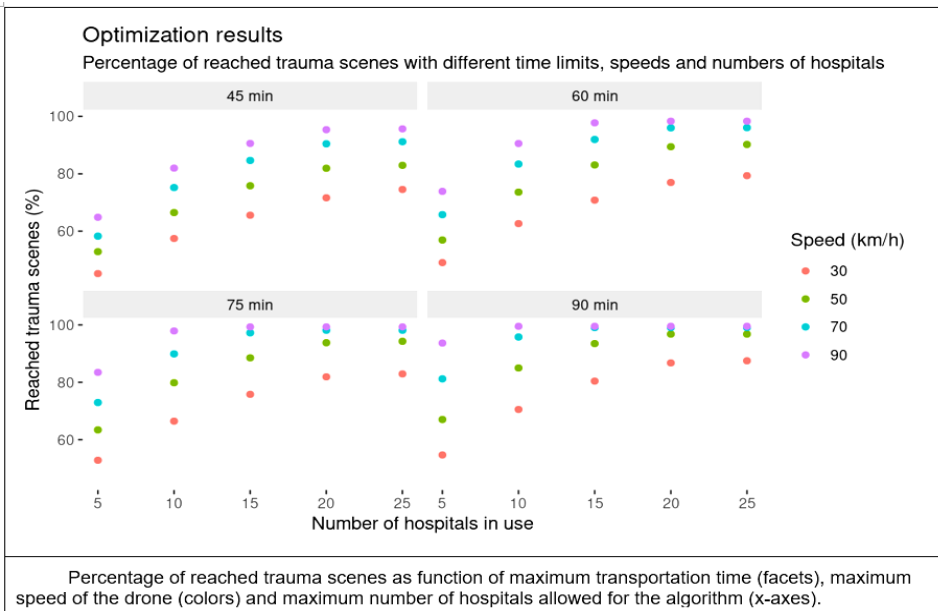


FIGURE 2 Blood count and coagulation assays. Individual measurements with median are shown. Laboratory reference range is shown in grey. Statistical comparison between groups is shown in Tables S1 and S2. CSWB, cold-stored whole blood; RBC+LP, packed red blood cells and lyophilized plasma; RWB, reconstituted whole blood.

Mallinnustyön osalta traumatodennäköisyyskartta on suhteutettu olemassa olevan sairaalaverkostomme osalta siten, että mallissa tarkastellaan mahdollisia verivarastoja eri sairaaloissa ja arvioidaan todennäköisyyksiä kyetä toimittamaan eri nopeuksilla operoivilla droneilla verivalmiste trauman tapahtumapaikalle tietyssä ajassa. Tämänhetkiset keskeisen havainnot on esitetty alla olevissa kuvissa.



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.



Tuloksista voi päätellä, että hyödyntämällä nykyistä sairaalaverkkoa verivalmisteiden varastoinnissa suunniteltua traumapaikalle toimittamista varten, ei tietyn rajan jälkeen juurikaan saada lisättyä onnistumisen todennäköisyyden peittoaluetta mallissa suunniteltuja nopeuksia käyttävillä droneilla. Jatkossa on tarkoitus testata droonikuljetuksia käytännössä yhdessä

VTT:n tutkijoiden kanssa ja lisätä erilaisten tosielämän reunaehtojen vaikutusta malliin. Myös traumatodennäköisyyksien muokkaamista mallissa on tarkoitus testata ja siten simuloida poikkeusoloja.

Rekisteritutkimuksessa on luotu kentällä annettavaa verensiirtoa parhaiten ennakoivien tekijöiden avulla pisteytystaulukko (alla), joka ennustaa yli 50% todennäköisyyttä verensiirrolle, jos pisteiden yhteenlaskettu summa on 7 tai enemmän.

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 \geq 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

5. Loppupäätelmät

Vaikka Kokoveri kenttäensihoidossa tutkimus on vielä MATINE:n rahoituskauden päättyessä kesken, eikä lopullisia tuloksia erityisesti kliinisestä osuudesta ole vielä käytettävissä, voidaan todeta, että työssä on saavutettu osa tavoitteista. Kokoverivalmiste on ainakin tutkimuksen tarpeita varten saatu käyttöön ja alustavasti vaikuttaa siltä, että se on verraten käyttökelpoinen ja turvallinen. Kliinisen työn osalta potilasrekrytointi ja tietojen keruu jatkuvat vielä ainakin 2025 loppuun asti. Sen jälkeen tuloksia päästään tarkemmin analysoimaan.

Kokeellisissa osioissa valkosolusuodatettu, miesluovuttajien ryhmän O RhD positiivinen matala ABO-vasta-ainetitterinen kokoverivalmiste (LTOWB) on todettu ominaisuuksiltaan soveltuvan ensihoidon verivalmisteksi jopa paremmin, kuin nykyään käytössä oleva punasolu + kuivaplasma yhdistelmä. Seuraavassa vaiheessa tätä nyt tutkittua hyvin normaaliolojen verivalmisteksi soveltuvaa kokoverivalmistetta tullaan vertailemaan eri asetelmissa valkosolusuodattamattomaan kokoverivalmisteseen. Tämä viimeainittu olisi kaikkein yksinkertaisin verivalmiste tuottaa ja soveltuu siksi parhaiten poikkeusoloihin, joissa normaalin verivalmistetuotanto voi olla haasteellista muun muassa logististen ongelmien vuoksi.

Rekisteritutkimus ja mallinnustyöt ovat myös saavuttaneet ensimmäiset etapit. Rekisterityössä kehitettyä pisteytysjärjestelmään on seuraavaksi tarve testata toisella eri asetelmalla laadittavassa retrospektiivisessä rekisterityössä. Jos tämä osoittaa pistejärjestelmän toimivuuden myös sairaalassa mitattavan hyytymishäiriön ennakoijana, voidaan pistejärjestelmää pohtia käytettäväksi kliinisessä päätöksen teossa ensihoidossa ja sen testaamista kliinisessä asetelmassa. Verivarastojen mallinnustyön tuloksia testataan seuraavaksi lisäämällä malliin tosielämän reunaehtoja ja veren droonikuljetuksia on tarkoitus tutkia myös käytännössä yhteistyössä VTT:n tutkijoiden kanssa.

6. Tutkimuksen tuottamat tieteelliset julkaisut ja muut mahdolliset raportit

1. Sanna Susila et al. In vitro comparison of cold-stored whole blood and reconstituted whole blood. *Vox Sanguinis*. 2023;1–10.

Tässä työssä kuvataan kokoverivalmisteen ominaisuuksia ja verrataan niitä ensihoidossa käytettävään yhdistelmään (punasolut ja kuivaplasma) sekä sairaalassa käytettävään komponenttiterapiaan (punasolut, plasma ja verihiiutaleet). Työ todistaa kokoverivalmisteen olevan nykyistä ensihoidon verivalmisteyhdistelmää parempi verenhyytymisen näkökulmasta.

2. Sanna Susila et al. Low titer group O whole blood and risk of RhD alloimmunization: Rationale for use in Finland. *Transfusion*. 2024;1–7.

Tässä työssä esitetään anti-D immunisaatoriskiä Suomessa ja pohditaan RhD positiivisen kokoverivalmisteen käytön perusteita. Työ tuottaa merkittävää taustatietona kliiniselle tutkimukselle. Vaikka RhD positiiviseen valmisteeseen liittyy RhD negatiivisilla henkilöillä immunisaation riski, on tästä mahdollisesti seuraavat haitat varsin harvinaisia ja hyötyjen voidaan katsoa ylittävän haitat joukkotasolla.

3. Iivonen P, Susila S et al. Extracellular vesicles in aging cold-stored whole blood do not seem to compensate for the decreasing hemostatic function. Arvioitavaksi lähetetty käsikirjoitus.

Kyseessä on *in vitro* työn jatkotutkimus, jossa selvitetään erilaisten verivalmisteiden ja yhdistelmien ekstrasellulaarivesikkelien koostumusta ja vaikutusta veren hyytymiseen

4. Jama T et al. Prehospital blood product use and blunt trauma patients in the Southern Finland 2016-2021. Arvioitavaksi lähetetty käsikirjoitus

Tämä on Helsinki Traumarekisterin aineistosta retrospektiivisesti tehty selvitys, jossa on etsitty kentällä tapahtuvaa verensiirtoa ennakoivia klinisiä havaintoja.

5. Mallinnustyön tuloksista ei toistaiseksi ole laadittu käsikirjoitusta. Tässä vaiheessa suunnitelmassa on, että LK Milla Juntunen laatii työstä lääketieteen lisensiaatin tutkintoon liittyvän syventävän opintoprojektin raportin Itä-Suomen yliopiston ohjeistuksien mukaisesti. Työ jatkuu ja lopulta kokonaisuus on tarkoitus julkaista alan kansainvälisellä foorumilla.