

Ultratidlig antifibrinolytisk behandling af subaraknoidalblødning med tranexamsyre

Professor Jens Astrup

Amtssygehuset i Gentofte, Neurokirurgisk Afdeling H

Resumé

Den største risiko for patienter med subaraknoidalblødning (SAH) fra et aneurisme er reblødning og mange resurser sættes ind på tidlig diagnostik og lukning af aneurismet med clips eller *coils*. I nyere undersøgelser har man imidlertid vist, at risikoen for reblødning er markant større i de første seks timer efter den første blødning, dvs. før aneurismet i praksis kan lukkes. I en nylig publiceret, prospektiv, randomiseret svensk undersøgelse har man vist, at disse ultratidligere reblødninger kan reduceres med antifibrinolytisk behandling med tranexamsyre fra 10,8% til 2,4%. Næsten hele behandlingseffekten opnås inden for de første timer efter indlæggelse på primærsygehusene. Behandlingen med tranexamsyre er uden bivirkninger og gives i standarddosis, indtil aneurismet er lukket eller i op til tre døgn efter første blødning. Denne nye behandling har naturligt sat fokus på den ultratidlige fase af SAH-sygdommen med krav om akut indlæggelse til uopsættelig diagnostik og tranexamsyrebehandling. Implementeringen af den nye behandling er en opgave for de neurokirurgiske afdelinger i samarbejde med de regionale sygehuse og primærsektoren.

Den største risiko for patienter med subaraknoidalblødning (SAH) fra et aneurisme er reblødning. Derfor sættes der mange resurser ind på en tidlig diagnostik og lukning af aneurismet med clips eller *coils* [1]. I nyere undersøgelser har man imidlertid vist en meget høj risiko for reblødning i den ultratidlige præneurokirurgiske fase af sygdommen før aneurismet i praksis kan lukkes. I en ny svensk undersøgelse af Hillman et al [2] har man som tidligere omtalt i Ugeskriftet [3] vist, at disse reblødninger kan forebygges ved antifibrinolytisk behandling med tranexamsyre i standarddosering. Det har naturligt sat fokus på den ultratidlige præneurokirurgiske fase af sygdommen. I Dansk Neurokirurgisk Selskab har man besluttet at anbefale den nye behandling, og denne artikel skal ses som et led i implementeringen heraf.

Det vil være rimeligt at gennemgå den foreliggende evidens for de ultratidlige reblødninger og behandlingen med tranexamsyre og derefter komme med forslag til retningslinjer for den ultratidlige diagnostik og behandling af SAH-sygdommen. Disse retningslinjer er primært relevante for primærsektoren, skadestuer og medicinske og neurologiske afdelinger, hvor man har ansvar for SAH-sygdommen i den præneurokirurgiske fase.

Metode

Der er søgt i PubMed efter artikler, hvori man har undersøgt forekomsten af reblødninger i den tidlige fase af SAH-sygdommen, dvs. før lukningen af aneurismet (*early rebleeding and subarachnoid hemorrhage*). Der er anvendt gennemgang af citeringer af nøgleartiklerne [2, 4-6] og referencelisterne i disse.

Ultratidlige reblødninger fra aneurisme

En række nyere undersøgelser af den ultratidlige fase har alle uden undtagelse dokumenteret en meget høj risiko for reblødning især i de første seks timer efter den primære blødning, dvs. mange timer inden aneurismet i praksis kan lukkes. I fire undersøgelser [2, 4-6] var de ultratidligere reblødninger primært mål. Som vist i **Tabel 1** så man i de fire undersøgelser en meget høj risiko på hhv. 9,6, 13,2, 15 og 15,3% i de første seks timer efter den primære blødning. Andre undersøgelser, hvor man påbegynder registreringen af de tidlige reblødninger efter overflytningen til en neurokirurgisk afdeling, omfattede ikke de ultratidlige reblødninger, og man fandt således en lavere risiko på hhv. 4,5 og 6,5% i de første seks timer [8, 9] på 4,1% i de første 24 timer [7] og 6,1% i de første 48 timer [11]. Den meget høje ultratidlige risiko understreges af den observation, at en eventuel tredje blødning, dvs. anden reblødning, ofte indtræder i de første timer efter den første reblødning [4, 10].

Undersøgelserne viser overbevisende, at reblødninger forekommer med størst risiko i de første timer efter den primære blødning.

Der er nogen usikkerhed om, hvordan risikoprofilen er i den ultratidlige fase. Fujii et al [5] og Ohkumi et al [6] fandt, at

Risikoen for reblødning fra rumperet aneurisme er 10-15% i de første seks timer.

Antifibrinolytisk behandling med tranexamsyre kan effektivt forebygge reblødning i den tidligere fase.

Patienter med subaraknoidalblødning (SAH) indlægges til akut CT, og ved bekræftelse af diagnosen SAH påbegyndes profylaktisk behandling med tranexamsyre straks.

Tranexamsyre anvendes i standarddosis og seponeres, når aneurismet er lukket eller udelukket. Behandlingen anvendes i maks. tre døgn efter den initiale blødning.

Behandling med tranexamsyre i den tidligere fase af SAH-sygdommen er uden påvist risiko for iskæmiske komplikationer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

risikoprofilen var størst allerede i de første 1-2 timer for derefter at aftage. Som vist i **Figur 1** fandt *Inagawa et al* [4] en op-hobning i de første 3-5 timer efter den primære blødning, hvilket svarer nogenlunde til, at *Hillman et al* [2] fandt et maksimum tre timer efter den primære indlæggelse på sygehus (**Figur 2**). I studierne fremhæves det endvidere, at de ultratidlige reblødninger i lighed med de sene reblødninger er forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet [2, 4-6, 10-12].

Antifibrinolytisk behandling med tranexamsyre mod ultratidlige reblødninger

Den ultimative forebyggende behandling mod reblødning er lukning af aneurismet. Men uanset effektivitet i diagnostik og behandling vil en lukning af aneurismet i praksis ikke kunne opnås inden for de første kritiske seks timer. Dette er baggrunden for den sydsvenske undersøgelse af forebyggende antifibrinolytisk behandling med tranexamsyre i den ultratidlige fase [2]. Undersøgelsen omfatter alle SAH-patienter i perioden 1997-2000 i Sydsverige, der har 4,7 mio. indbyggere som optageområde for de tre neurokirurgiske afdelinger i Linköping, Lund og Göteborg. I alt 596 patienter med CT-verificeret SAH indlagt inden 48 timer efter den primære blødning indgik i undersøgelsen og blev randomiseret til kontrol eller til behandling med tranexamsyre. En og halvfems patienter (15,3%) fik ved de senere undersøgelser på en neurokirurgisk afdeling ikke påvist aneurisme og udgik af undersøgelsen, og eventuel tranexamsyrebehandling blev straks seponeret. Herefter indgik 251 patienter i kontrolgruppen og 254 patienter i tranexamsyregruppen. Undersøgelsen er ikke placebokontrolleret, men antallet af reblødninger blev CT-verificeret. Randomiseringen blev foretaget straks efter CT-verificering af SAH-diagnosen ved den primære indlæggelse, og behandlingen med tranexamsyre blev påbegyndt umiddelbart derefter. Tranexamsyre blev givet intravenøst (i.v.) som

1 g initialt, 1 g efter to timer og herefter 1 g hver sjette time til lukning af aneurismet (ca. 70% lukket efter 24 timer) eller alternativt i maksimalt 72 timer efter den primære blødning.

Ca. 80% af patienterne blev indlagt på primærsygehusene inden for tre timer efter den primære blødning, og mere end 90% blev overflyttet til de neurokirurgiske afdelinger inden 12 timer. 70% af alle aneurismer blev lukket med clips eller coils inden for 24 timer efter indlæggelsen på primærsygehusene (**Figur 2**).

I den svenske undersøgelse viste man en signifikant reduktion af antallet tidlige reblødninger fra 27 i kontrolgruppen (10,8%) til seks (2,4%) i tranexamsyregruppen. Behandlingen har især sin virkning i de første seks timer efter den primære indlæggelse (24 mod seks reblødninger). Reblødning var årsag til dårligt neurologisk resultat hos hhv. 15 patienter og tre patienter i kontrol- og behandlingsgruppen. Ingen bivirkninger ved tranexamsyrebehandling blev registreret, specielt ikke øget forekomst af cerebral iskæmi bedømt klinisk eller ved transkraniel Doppler-undersøgelse. Resultaterne er vist i **Figur 2**.

Implementering af tranexamsyrebehandling i Danmark

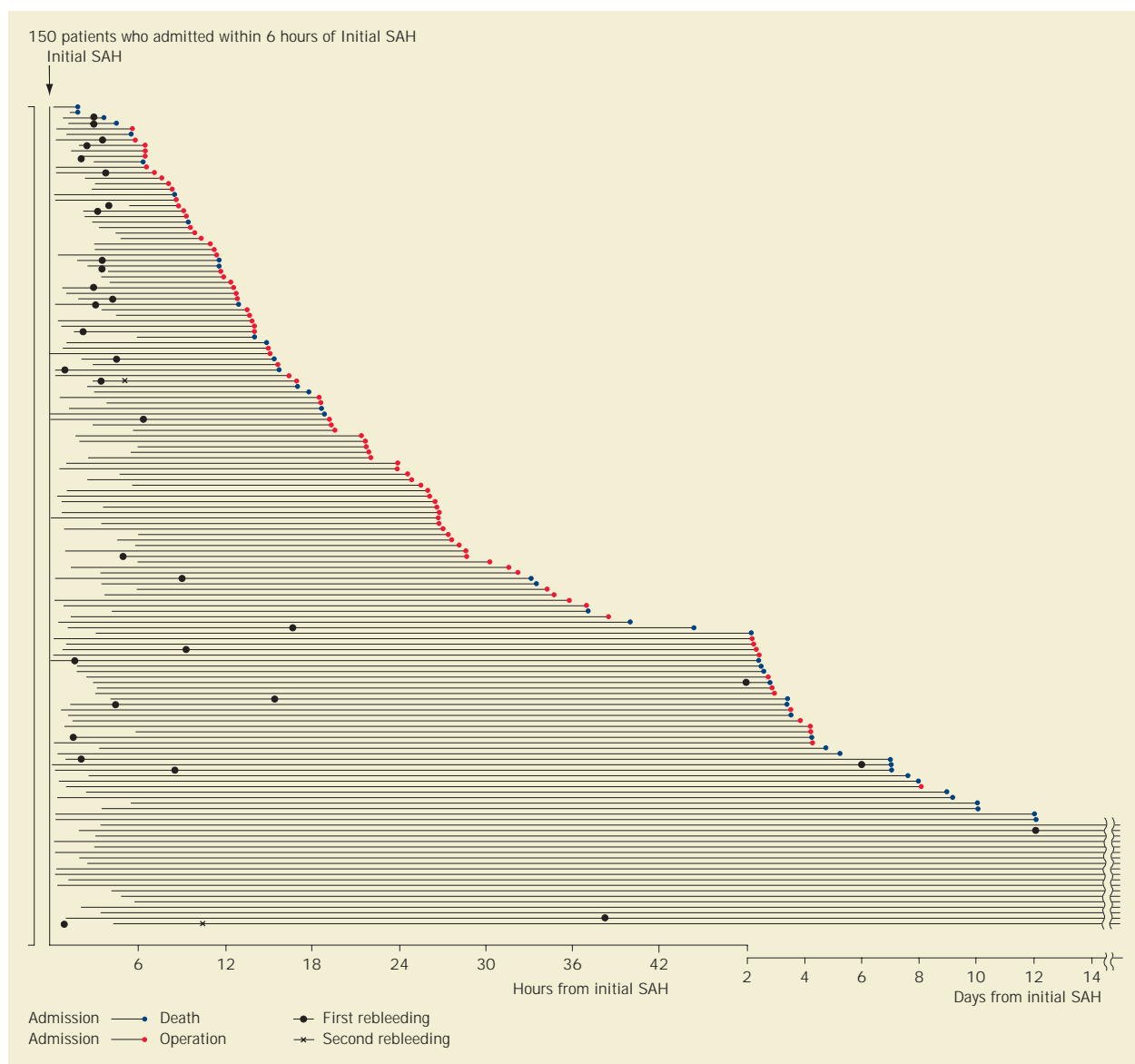
I Dansk Neurokirurgisk Selskab har man besluttet at anbefale behandlingen til patienter med akut verificeret SAH. I konsekvens af den sydsvenske undersøgelse bør patienter med verificeret SAH sættes i behandling med tranexamsyre hurtigst muligt efter den primære blødning. Denne behandling har naturligt sat fokus på den ultratidlige fase af SAH-sygdommen med anbefaling af nye retningslinjer for akut diagnostik og behandling. En SAH-patient er en akut patient, som behøver akut indlæggelse og diagnostik med henblik på ultratidlig tranexamsyrebehandling mod reblødning.

- Patienter med SAH indlægges akut og uopsætteligt.

Tabel 1. I studier mærket med * har man ultratidlige reblødninger som primært formål og har registreret antallet af reblødninger efter den primære blødning eller efter indlæggelsen på et primærsygehus, dvs. så tidligt som muligt i forløbet. I de øvrige studier har man registreret antallet af reblødninger efter overflytning til en neurokirurgisk afdeling, dvs. senere i forløbet. Antal reblødninger er angivet i tal og som % af antal risikopatienter med endnu ikke lukket aneurisme. Den største risiko for reblødning forekommer i de første seks timer efter den primære blødning.

Reference	n	6 timer n (%)	6-12 timer n (%)	12-24 timer n (%)	2. døgn n (%)	3. døgn n (%)
Reblødninger registreret efter den primære blødning/indlæggelse på primærsygehus						
* <i>Inagawa</i> 1987 [4]	150	23 (15,3)	5 (3,4)	2 (2)	2 (2,4)	2 (3,7)
* <i>Fujii</i> 1996 [5]	179	27 (15)	2 (1,1)	2 (1,1)	-	-
* <i>Ohkuma</i> 2001 [6]	273	36 (13,2)	3 (1)	0	-	-
* <i>Hillman</i> 2002 [2]	251	24 (9,6)	0	2 (1,3)	1 (1,6)	0
Reblødninger registreret efter overflytning til en neurokirurgisk afdeling						
<i>Kassell</i> 1983 [7]	2265	4,1	-	-	1,5	1,5
<i>Hillman</i> 1988 [8]	110	5 (4,5)	5 (4,5)	-	-	-
<i>Ando</i> 1989 [9]	661	43 (6,5)	-	-	-	-
<i>Aoyagi</i> 1996 [10]	239	13 (5,4)	7	-	3	1
<i>Brilstra</i> 2000 [11]	346	6,1	-	-	-	1,5
<i>Laidlaw</i> 2002 [12]	391	47 (12)	-	-	-	-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 1. Figur fra Inagawa *et al* [4] viser forløbet for 150 patienter indlagt inden for seks timer efter den primære blødning. Patienterne er fulgt til lukning af aneurismet eller til død. De sorte prikker markerer reblødningerne, og det fremgår af figuren, at disse har hyppigst forekomst 3-5 timer efter den primære blødning. Gengivet med tilladelse fra Elsevier.

- Patienter med SAH bør indlægges på et sygehus med CT-skanner og beredskab for CT på tidspunktet for indlæggelsen.
- Patienter med kliniske tegn på SAH bør undersøges med CT akut og uopsætteligt. CT vil være positiv hos 95-98% af patienter med SAH fra et aneurisme.
- Ved CT-verificeret SAH påbegyndes behandling med tranexamsyre straks og uopsætteligt. Der anvendes en standarddosis på 1 g i.v. initialt, gentaget efter to timer og herefter hver sjette time.
- Vagthavende på neurokirurgisk afdeling kontaktes så tidligt som muligt i forløbet, så man kan træffe aftale om diagnostik, behandling og overflytning.

95-98% af patienterne med SAH fra et aneurisme vil kunne håndteres på denne måde. Ved de CT-negative patienter, hos hvem man har overbevisende klinisk mistanke om SAH (ganske lille blødning - *warning leak*) eller i tilfælde af manglende mulighed for at foretage CT i den aktuelle situation kan følgende andre muligheder for akut diagnostik anvendes som indikation for at påbegynde behandling med tranexamsyre:

- Ved overbevisende klinisk mistanke om SAH, som gør yderligere diagnostik nødvendig, bør tranexamsyrebehandling påbegyndes straks på den kliniske mistanke alene. Patienten kan herefter afvente yderligere diagnostik efter vanlige retningslinier, f.eks. lumbalpunktur efter mere

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

end otte timer (xantokromi). Tranexamsyre seponeres ved blank spinalvæske.

- Akut MR-diagnostik med særlige sekvenser (sagittal T1, aksial FLAIR, aksial T2 GE-sekvens (T2*)). Det forventes, at MR-skanning bliver mere tilgængelig for akut diagnostik i fremtiden.

Det er afgørende at fastholde, at den akutte diagnostik er akut og uopsættelig, fordi der foreligger et relevant behandlingstilbud. Patienter, hos hvem man har relevant klinisk mistanke om SAH, bør således indlægges på afdelinger med beredskab for CT. Hvis CT ikke kan udføres akut og uopsætteligt eller er negativ kan tranexamsyrebehandling påbegyndes på overbevisende klinisk mistanke alene.

Denne logistik for den ultratidlige diagnostik og behand-

ling af SAH-patienter vil uundgåeligt medføre behandling med tranexamsyre hos en del patienter, som enten ikke har SAH, eller som ved senere diagnostik ikke får påvist et aneurisme. Hos disse patienter seponeres tranexamsyre straks. Dette var tilfældet hos 15,3% af patienterne i den svenske undersøgelse. Tranexamsyrebehandlingen var uden bivirkninger.

Diskussion

Den nye behandling har givet anledning til sammenligning med brugen af antifibrinolytisk behandling mod rebldning med epsilonaminokapronsyre tilbage i 1970'erne/1980'erne. Dengang blev behandlingen anvendt senere i forløbet og i længere tid, mens patienterne lå og ventede på operation, som dengang blev foretaget 1-2 uger efter den primære blødning. Behandlingen virkede mod rebldningerne, men medførte en øget forekomst af iskæmiske komplikationer, var uden nettogevinst og blev opgivet [13]. Den nye behandling med tranexamsyre skal gives i det initiale forløb og i maksimalt tre døgn, og der blev undersøgt for, men ikke observeret flere iskæmiske komplikationer i behandlingsgruppen.

Den nye behandling stiller først og fremmest krav til primær-sygehusene om hurtig diagnostik og verificering af SAH-diagnosen med akut CT. Det vil alle steder være nødvendigt at revidere prioriteringen af SAH-patienten i den akutte diagnostiske logistik, hvor kravet om akut CT kan støde mod begrænset kapacitet og beredskab, især uden for dagtimerne. Døgnberedskab for CT bør ideelt være et krav til de primær-sygehuse, som modtager SAH-patienter. Det vil være en opgave for de neurokirurgiske afdelinger at implementere den nye behandling i samarbejde med de regionale sygehuse.

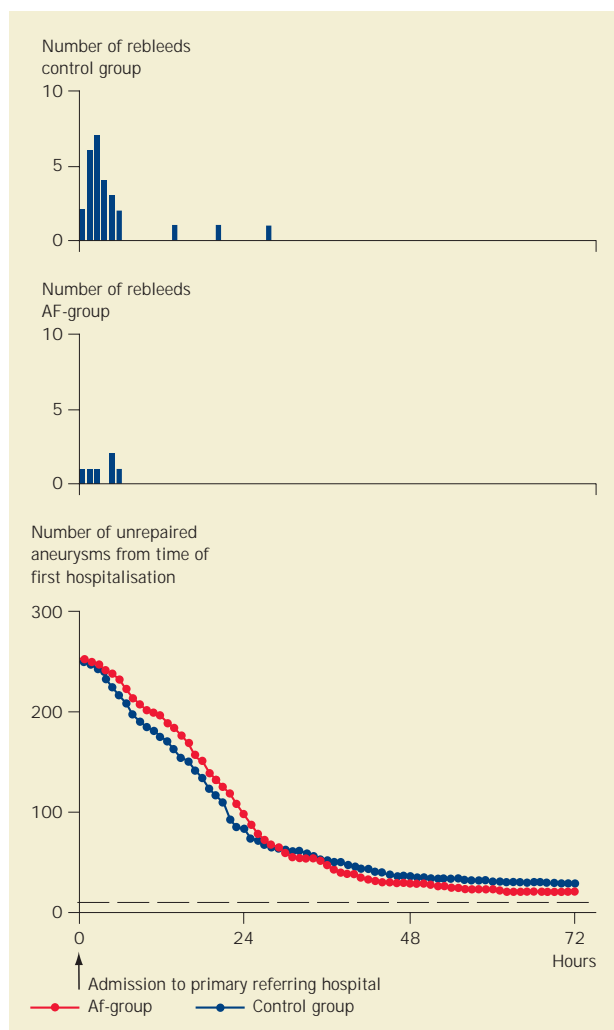
Korrespondance: Jens Astrup, Neurokirurgisk Afdeling H, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2820 Gentofte. E-mail:jens.astrup@dadnet.dk

Antaget: 13. august 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Denne artikel er blevet til i samarbejde med Dansk Neurokirurgisk Selskabs bestyrelse (Marianne Juhler (formand), Jannick Brennum, Claus Andersen, Jens Christian Sørensen & Mogens Jacobsen) og Vaskulære Udvalg (Mogens Jacobsen (formand), Lars Poulsgaard, Anders Mortensen, Frank Gårskjær & Jens Astrup).

Litteratur

1. Rosenørn J, Eskesen VN, Børgesen SE. Subaraknoidalblødning og intrakranielle aneurysmer. Ugeskr Læger 1999;161(suppl 6).
2. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O et al. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. J Neurosurg 2002;97:771-8.
3. Astrup J. Cyklokapron forebygger ultratidlig rebldning ved subaraknoidalblødning og bør igangsættes allerede før overflytningen til neurokirurgisk afdeling. Ugeskr Læger 2003;165:697-8.
4. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H et al. Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. Surg Neurol 1987;28:93-9.
5. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O et al. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1996;84:35-42.
6. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. Stroke 2001;32:1176-80.



Figur 2. Behandling med tranexamsyre påbegyndt umiddelbart efter CT-verificering af subaraknoidalblødning (SAH) på primær-sygehusene reducerede antallet af rebldninger fra 27 til seks, heraf 24 i de første seks timer efter indlæggelsen. Tranexamsyre blev givet som 1 g intravenøst initialt, gentaget efter to timer og herefter hver sjette time til lukning af aneurismet (ca. 70% lukket efter 24 timer) eller alternativt i maksimalt 72 timer efter den primære blødning [2]. Gengivet med tilladelse fra Journal of Neurosurgery.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

7. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery* 1983;13:479-81.
8. Hillman J, von Essen C, Leszniewski W et al. Significance of "ultra-early" rebleeding in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1988;68:901-7.
9. Ando T, Sakai N, Yamada H et al. Analysis of reruptured cerebral aneurysms and the prophylactic effects of barbiturate therapy on the early stage. *Neurol Res* 1989;11:245-8.
10. Aoyagi N, Hayakawa I. Study on early re-rupture of intracranial aneurysms. *Acta Neurochir* 1996;138:12-8.
11. Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A et al. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000;55:1656-60.
12. Laidlaw JD, Siu KH. Ultra-early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age. *J Neurosurg* 2002;97:250-8.
13. Roos YBWEM, Rinkel GJE, Vermeulen M et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.

Stamcelleterapi ved iskæmisk hjertesygdom

1. reservelæge Axel Cosmus Pyndt Diederichsen,
1. reservelæge Jacob Eifer Møller,
reservelæge Malthe A.M. Kristiansen,
reservelæge Susanne Gjørup Sækmose,
professor Torben Barington, overlæge Lars M. Videbæk,
professor Moustapha S. Kassem & overlæge Per Thayssen

Odense Universitetshospital, Center for Stamcellebehandling,
Kardiologisk Afdeling B, Endokrinologisk Afdeling M og
Klinisk Immunologisk Afdeling

Ventrikulær remodelering og ultimativt hjertesvigt er hyppige konsekvenser af større myokardieinfarkter. Indtil for nylig har man formodet, at hjertet ikke havde mulighed for at regenerere. De senere år er der dog fundet flere subpopulationer af stamceller i knoglemarven, og i dyremodeller kan disse stamceller differentiere til endotelceller og kardiomyocytter og derved bidrage til både nydannelse af kar og dannelse af nye funktionelle myocytter. Denne opdagelse har ført til kliniske undersøgelser med anvendelse af stamceller fra knoglemarven ved kronisk iskæmisk hjertesygdom og i efterforløbet af akut myokardieinfarkt (AMI). Disse to tilstande adskiller sig ved, at der ved kronisk iskæmisk hjertesygdom ofte findes store områder med bevaret myokardievæv, der fungerer dårligt grundet aterosklerotisk småkarssygdom, hvorimod der ved AMI ses udtalt cellenekrose. Hypotesen har været, at stamceller kunne afhjælpe disse tilstande ved at medvirke til dannelse af nye kargebeter og erstatte nekrotiske myocytter.

Da man endnu ikke ved, hvilken stamcelletype der har det største behandlingspotentiale, har man i de fleste kliniske undersøgelser anvendt hele den mononukleare cellefraktion fra et autologt knoglemarvspirat eller fra perifert blod efter granulocytolonistimulerende faktor (G-CSF)-stimulation. Denne fraktion indeholder ud over stamceller også modne og umodne myeloide og lymfoide celler. Antallet af stamceller er meget lavt og udgør afhængigt af typen fra 0,01% til 2% af det samlede antal celler. Disse stamceller har i in vitro-for-

søg vist sig at kunne differentiere til såvel endotelceller som myocytter.

I undersøgelser med mennesker har patienter med akut og kronisk iskæmisk hjertesygdom fået implanteret ovenstående celleprodukt i et eller flere iskæmiske områder af hjertet på tre forskellige måder: injiceret i koronararkar ved selektiv koronarkateterisation, direkte i hjertemusklen i forbindelse med koronar bypassoperation eller endokardialt via et kateter i venstre ventrikel. Resultaterne har været opmuntrende med forbedringer af venstre ventrikels funktion og myokardialperfusion. Efter intrakoronar injektion har man i dyremodeller fundet et relativt lille antal stamcellederivede myocytter og endotelceller (<4%) i infarktområdet, hvilket næppe forklarer den gunstige effekt af behandlingen. Virkningsmekanismen er fortsat uklare, men flere muligheder er nævnt: stimulation af angiogenesen, nydannelse af myocytter eller beskyttelse af genuine myocytter (ved sekretion af cytokiner/vækstfaktorer eller en immunmodulatorisk effekt).

Formålet med denne statusartikel er at give et overblik over de kliniske patientundersøgelser, der er udført med stamceller ved iskæmisk hjertesygdom (**Tabel 1**).

Kronisk iskæmisk hjertesygdom

I tre ikke-randomiserede undersøgelser [1-3] inkluderede man i alt 32 patienter med stabil angina pectoris, der var maksimalt medicinsk og invasivt behandlet. Stamceller fra knoglemarv blev injiceret via venstre ventrikel (transendokardialt) i områder med reversibel iskæmi (identificeret ved *single photon emission computed tomography* og elektromekanisk *mapping*). Patienterne oplevede aftagende angina [1-3] og åndenød samt

Hos patienter med akut myokardieinfarkt behandlet med primær perkutan koronar intervention vil koronar infusion af knoglemarvsstamceller kunne forebygge tab af systolisk venstre ventrikel-funktion ved at beskytte genuine myocytter.