

# Brug af tranexamsyre ved øvre gastrointestinal blødning

Thomas Damgaard Jessing<sup>1</sup> & Christian Fenger-Eriksen<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling, Hospitalet Horsens  
2) Akutcenteret, Operation og Intensiv Nord, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2016;178:V09150773

Øvre gastrointestinal (GI)-blødning er en hyppig årsag til akut indlæggelse og er en alvorlig situation for allerede indlagte patienter. Blødende gastroduodenale ulcera er årligt årsag til ca. 2.000 indlæggelser i Danmark, og hertil skal lægges andre årsager til øvre GI-blødning [1]. Behandling og prognose kompliceres ofte af høj alder, komorbiditet og bestående eller nyopstået koagulopati [2]. Vigtige elementer er hurtig endoskopisk undersøgelse og behandling, optimering af truet kredsløb samt efterfølgende medicinsk behandling med bl.a. protonpumpehæmmer.

Tranexamsyre (TXA) er en syntetisk aminocarboxylsyre (et derivat af lysin), der forhindrer plasmins nedbrydning af det dannede koagel (**Figur 1**). Stoffet, som kan administreres både peroralt (p.o.) og intravenøst (i.v.), er indiceret til behandling af fibrinolyse og fibrinogenolyse. Det anvendes som blødningsprofylakse ved bl.a. hæmofili og von Willebrands sygdom samt forud for odontologiske, urologiske og thoraxkirurgiske indgreb. Ved elektiv hofte-/knæalloplastik og ryggkirurgi anvendes TXA som standard. Endvidere anvendes det inden for traumatologi og indgår ofte i protokoller for behandling af akut kritisk blødning. Desuden har TXA udbredt anvendelse ved f.eks. menoragi og post partum-blødning. Det indgår dog ikke som fast element i behandlingen af øvre GI-blødning, hvor det teoretisk set kunne tænkes at bidrage til bedret hæmostase. Formålet med denne artikel er at gennemgå den eksisterende litteratur om emnet samt diskutere denne litteratur og anvendelsen af TXA til patienter med øvre GI-blødning.

## FAKTABOKS

### Tranexamsyre

- ▶ Antifibrinolytisk lægemiddel, der hæmmer plasmins nedbrydning af et koagel.
- ▶ Nedsætter blødning og transfusionsbehov.
- ▶ Har veldokumenteret effekt inden for en række forskellige kirurgiske procedurer.
- ▶ Er formentlig relevant som adjuverende behandling ved øvre gastrointestinal-blødning.
- ▶ Nøje afvejning af dosis og tromboserisiko hos patienter med øvre gastrointestinal-blødning.

## FARMAKODYNAMIK/-KINETIK

Ved oral administration er absorptionen kun på ca. 50%, og TXA bindes ikke til albumin. Kun en mindre del metaboliseres, mens mere end 95% udskilles uomdannet renalt med en plasmahalveringstid på ca. tre timer ved normal nyrefunktion [3].

## TRANEXAMSYRE TIL ANDRE FORMÅL END ØVRE GASTROINTESTINAL BLØDNING

Administration af TXA til patienter med blødende traume reducerede signifikant dødelighed som følge af blødning (relativ risiko (RR): 0,85; 95% konfidensinterval (KI): 0,76-0,96) og samlet mortalitet (RR: 0,91; 95% KI: 0,85-0,97) [4]. Man har desuden i en metaanalyse frembragt betydelig evidens for, at TXA givet perioperativt reducerer blødning og transfusionsbehov. Således fandt man, at TXA reducerede den relative risiko for blodtransfusion med 32% ved hjertekirurgi (RR: 0,68; 95% KI: 0,57-0,81, i 34 undersøgelser med i alt 3.006 patienter), med 51% ved ortopædkirurgi (RR: 0,49; 95% KI: 0,39-0,62, i 27 undersøgelser med 1.381 patienter) og med 44% ved karkirurgi (RR: 0,56; 95% KI: 0,33-0,96, i en undersøgelse med 59 patienter). I samme metaanalyse fandt man ingen effekt af TXA-behandling ved leverkirurgi (RR: 0,16; 95% KI: 0,00-32,47, i to undersøgelser med 296 patienter), ligesom TXA heller ikke havde effekt i en mindre, gynækologisk undersøgelse (RR: 1,50; 95% KI: 0,75-3,01, i en undersøgelse med 100 patienter) [5]. I et andet review med 95 studier nedsatte TXA-behandling risikoen for blodtransfusionsbehov med ca. 35% [6].

## TRANEXAMSYREBEHANDLING VED ØVRE GASTROINTESTINAL BLØDNING

### Kliniske undersøgelser

Den første kliniske undersøgelse blev publiceret i *Lancet* i 1973. I alt 150 patienter med hæmatemese eller melæna fik p.o. 1,5 g TXA eller placebo hver ottende time i en uge. Samlet fandt man ingen effekt af behandling med TXA. Men ved eksklusion af patienter med blødning fra hiatushernier og øsofagusvaricer var risikoen for behandlingssvigt (død, behov for kirurgi eller fortsat transfusion) signifikant lavere i behandlingsgruppen end i placebogruppen [7]. I en efterfølgende undersøgelse inkluderede man 200 patienter [8]. Her bestod interventionsbehandlingen i kombineret i.v.- og

p.o.-dosering af TXA versus placebo (1 g i.v. + 1 g p.o. hver ottende time i 48 timer fulgt af 1 g p.o. hver ottende time i de følgende 72 timer). Fibrinolyse blev målt ved euglobulinlysis og fibrin-plate assay, men man fandt interessant nok ingen forskel mellem de to grupper. Effektmål for undersøgelsen var transfusionsbehov, reblødning, behov for kirurgisk intervention og død. Man fandt et signifikant mindre behov for kirurgisk intervention i gruppen, der blev behandlet med TXA, end i gruppen, der fik placebo (7/103 og 23/97), men ingen signifikant forskel på transfusionsbehov eller mortalitet.

I en lignende dobbeltblindet undersøgelse indgik 204 patienter med øvre GI-blødning og cirkulatorisk shock. Interventionen var 1 g TXA givet i.v. hver fjerde time i tre døgn og herefter 1,5 g givet p.o. hver sjette time i maks. fire døgn. Blandt de kun 149 patienter, som indgik i den endelige analyse, fandt man en signifikant reduktion i antallet af operationer og blodtransfusioner i interventionsgruppen, men ikke i kontrolgruppen [9].

I alt 43 patienter med massiv øvre GI-blødning blev randomiseret til TXA (2 g via sonde hver fjerde time) versus placebo i en undersøgelse fra 1980. Der blev ikke fundet forskel på mængden af blodtransfusioner og antallet af operationer i grupperne. Mortaliteten var høj: 22,7% i placebogruppen og 12,3% i gruppen, der blev behandlet med TXA [10].

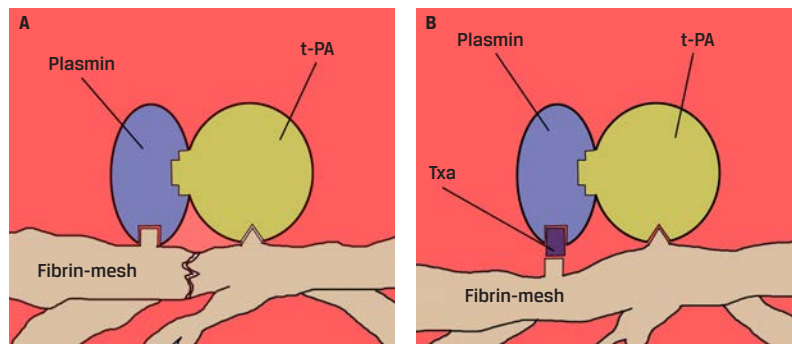
Barer *et al* vurderede effekten af TXA og cimetidin (en H<sub>2</sub>-antagonist) mod placebo på mortalitet, operationsbehov og reblødning i en dobbeltblindet undersøgelse med 775 patienter [11]. Dosis af TXA var 1 g givet i.v. hver sjette time i 48 timer, herefter 1 g givet p.o. hver sjette time i fem dage. Behov for operation og reblødning var ens i de to grupper. Der blev dog fundet en signifikant lavere mortalitet i gruppen, der var blevet behandlet med TXA (6,3%), end i grupperne, der havde fået hhv. cimetidin (7,7%) og placebo (13,5%).

von Holstein *et al* undersøgte effekten af TXA til behandlingen af verificerede benigne ulcerationer i ventrikel/duodenum [12]. Dosis var 1 g TXA givet i.v. hver fjerde time i tre døgn fulgt af p.o.-behandling med 1,5 g hver sjette time de tre følgende døgn. Desuden blev der givet aluminiumhydroxid/magnesiumoxid via en ventrikelsonde. Der blev i alt inkluderet 328 patienter, hvoraf en stor gruppe på 174 patienter blev ekskluderet, da GI-blødning ikke kunne verificeres endoskopisk. Blandt de patienter, som indgik i den endelige dataanalyse, fandt man en signifikant reduktion i behovet for kirurgi ( $p = 0,010$ ) og antallet af blodtransfusioner ( $p = 0,018$ ).

I en metodologisk anderledes undersøgelse evaluerede man blødningsmængden endoskopisk hos 379 patienter [13]. I alt 228 af dem blev randomiseret til TXA givet p.o. (initialt 2 g, herefter 1 g hver sjette time i fire

## FIGUR 1

A. Tissue plasminogen activator (t-PA) stimulerer omdannelse af plasminogen til det aktive plasmin, som nedbryder fibrinnetværket (fibrinolyse). B. Tranexamsyre (TXA) binder sig reversibelt til plasmin og forhindrer herved binding til fibrinnetværket.



døgn), lansoprazol (initialt 60 mg herefter 30 mg hver sjette time), en kombination eller placebo. Man fandt en signifikant reduktion af blod i ventriklen ved behandling med såvel TXA som lansoprazol versus placebo. Der fandtes ingen synergi ved samtidig anvendelse af de to stoffer. Der er således påvist en reduktion af blødningsmængdens størrelse, men kun indirekte en klinisk betydende effekt.

### Anbefalinger fra guidelines

I danske guidelines, godkendt af Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi, finder man ikke tilstrækkelig evidens for behandling med TXA [1]. Dette er med henvisning til en Cochranemetaanalyse [14], hvor man dog fandt en signifikant reduceret mortalitet efter TXA-behandling, men ingen forskel på behov for transfusion eller operation. I en række internationale kliniske guidelines tages der ikke stilling til behandling med TXA, bl.a. de britiske NICE-guidelines og American College of Gastroenterology [15]. Større multicenterundersøgelser er i gang: HALT-IT, hvor behandling med TXA undersøges hos 8.000 patienter, hvor man har mistanke om øvre GI-blødning (1 g givet i.v. fulgt af 3 g givet i.v. over 24 timer), og TAUGIB med 1 g givet i.v. fulgt af 1 g som infusion over otte timer til 414 patienter.

### BIVIRKNINGER

Generelt er bivirkninger sjældne. Kvalme, opkastning og diarré er de hyppigst rapporterede. Hypotension kan opstå som følge af for hurtig i.v.-administration. Kramper er også beskrevet, om end en høj dosering kræves, og det da formentlig kan tilskrives en antagonistisk effekt på gammaaminosmørsyre-receptorer. Arteriel/venøs trombose er en potentiel risiko ved behandling med TXA. I seks ud af de syv ovenstående kliniske undersøgelser beskrev man forekomst af bivirkninger. I et sy-

Fibrinbelagt ulcus  
ventriculi med  
randblødning.



stematisk Cochranereview blev tilstedeværelse af bivirkninger efter behandling med TXA versus placebo undersøgt. Man fandt ingen forskel i forekomst af myokardieinfarkt, *stroke*, dyb venetrombose eller lungeemboli [5]. Patienter med nedsat nyrefunktion kan forventes at have nedsat *clearance* af TXA, ligesom der generelt anbefales stor forsigtighed hos patienter med aktiv tromboembolisk sygdom vurderet klinisk og/eller billeddiagnostisk eventuelt kombineret med måling af D-dimer-niveauet. Som minimum bør der udvises forsigtighed ved TXA-behandling inden for 3-6 måneder efter tromboembolisk sygdom.

## DISKUSSION

Hovedparten af de refererede undersøgelser tyder på en gavnlige effekt af administration af TXA ved øvre GI-blødning. Reduceret transfusionsbehov, færre reblødninger og nedsat behov for kirurgi samt endog nedsat mortalitet beskrives i nogle undersøgelser, mens man i enkelte andre ikke har fundet effekt af intervention med TXA. Flere af undersøgelserne er præget af, at patienterne er udgået inden dataanalyse, hvilket øger risikoen for bias. Undersøgelserne er samlet set få og forskellige i metodologi – herunder dosering – hvilket gør det svært at drage sikre konklusioner. Derudover er de fleste fra en epoke, hvor behandling og diagnostik var væsentlig anderledes end i dag, hvor endoskopi og behandling med protonpump hæmmere er standardbehandling. Kun i én undersøgelse har man anvendt systematisk endoskopi [13].

I overraskende få undersøgelser evaluerede man tilstedeværelsen af fibrinolyse. Kun i et enkelt studie blev graden af fibrinolyse målt ved euglobinlysis test, og man fandt ingen tegn på systemisk fibrinolyse, samtidig med at gruppen, der blev behandlet med TXA, havde signifikant nedsat blødning og behov for kirurgi [8]. Det fremgår dog ikke af undersøgelsen, på hvilket tidspunkt målingen fandt sted.

Det vil være nærliggende at ekstrapolere fra de talrige undersøgelser, der viser, at TXA-behandling redu-

cerer blødning og nedsætter risikoen for blodtransfusion. TXA indgår også hyppigt som standard i protokoller for håndtering af akut ukontrollabel blødning. Og med den tiltagende udbredelse af fuldblodsanalyser (ROTEM/TEG), hvormed man *bed-side* kan detektere fibrinolyse, vil behandlingen her oftest være TXA. Men behandling af øvre GI-blødning kan være en særlig koagulationsmæssig udfordring, da patienterne ofte er ældre og plaget af betydelig mere komorbiditet end f.eks. traumepatienter, hvorfor undersøgelser af andre patientkategorier ikke ukritisk kan overføres til disse patienter. I en engelsk opgørelse var medianalderen for patienter med GI-blødning 68 år, 18% havde en anamnese med iskæmisk hjertesygdom, og 8% havde tidligere haft *stroke* [16]. I tillæg kan tiden fra blødningsdebut til eventuel behandling med TXA være længere end hos andre patientkategorier. Også leversvigt kan være til stede i varierende grad. En reduceret hepatisk syntese kapacitet vil reducere mængden af koagulationsfaktorer. Oftest vil leverpåvirkningen resultere i en balanceret reduktion i både pro- og antikoagulationsfaktorer, således at disse patienter ligefrem kan have en øget tromboiserisiko [17]. På den anden side viser flere af de gennemgåede undersøgelser, at behandling med TXA beskytter mod reblødning og nedsætter transfusionsbehovet. Reblødning er forbundet med en væsentlig øget mortalitet [18], mens transfusion med allogene blodprodukter også er forbundet med en øget morbiditet og mortalitet [19, 20]. Desuden er det påvist, at en restriktiv transfusionsstrategi for disse patienter forbedrer udfaldet mere, end en liberal strategi gør [21].

## KONKLUSION

Der synes på det foreliggende at være indicier for, at behandling med TXA ved øvre GI-blødning reducerer mortaliteten og muligvis kan reducere reblødning og dermed transfusionsbehov. Indtil der foreligger resultater af to igangværende randomiserede undersøgelser, bør behandling med TXA dog nøje overvejes i hvert tilfælde, da patienter med GI-blødning er en speciel gruppe, der ofte er ældre og har en betydelig komorbiditet og deraf følgende øget tromboiserisiko.

## SUMMARY

Thomas Damgaard Jessing & Christian Fenger-Eriksen:  
Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding  
Ugeskr Læger 2016;178:V09150773

Tranexamic acid inhibits the degradation of a newly formed fibrin clot. The drug reduces blood loss and transfusion requirements in a wide range of different clinical scenarios and patient settings. So far, tranexamic acid is not part of standard treatment among patients with gastrointestinal bleeding. This article evaluates the available literature on this topic. Tranexamic acid seems appropriate as adjuvant

treatment during upper gastrointestinal bleeding. However, these patients are often old and have several co-morbidities. Therefore, thromboembolic risk and tranexamic acid dosage should be carefully evaluated.

**KORRESPONDANCE:** *Thomas Damgaard Jessing*. E-mail: thomjess@rm.dk

**ANTAGET:** 2. marts 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 11. april 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** *Kim B. Laugesen*, Organkirurgisk Afdeling, Hospitalsenheden Horsens, takkes for foto.

#### LITTERATUR

1. Laursen SB, Jørgensen HS, Schaffalitzky de Muckadell OB. Management of bleeding gastroduodenal ulcers. *Dan Med J* 2012;59(7):C4473.
2. Akut Kirurgi Databasen. National årsrapport, 2015. [www.sundhed.dk/content/cms/63/4663\\_%C3%A5rsrapport-2015-akut-kiurgi-databasen-enderlig-udgave2-22jan2016-3.pdf](http://www.sundhed.dk/content/cms/63/4663_%C3%A5rsrapport-2015-akut-kiurgi-databasen-enderlig-udgave2-22jan2016-3.pdf) (18. mar 2016).
3. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57:1005-32.
4. Shakur H, Roberts I, Bautista R et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
5. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD001886.
6. Ker K, Edwards P, Perel P et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3054.
7. Cormack F, Chakrabarti RR, Jouhar AJ et al. Tranexamic acid in upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1973;1:1207-8.
8. Biggs JC, Hugh TB, Dodds AJ. Tranexamic acid and upper gastrointestinal haemorrhage – a double-blind trial. *Gut* 1976;17:729-34.
9. Engqvist A, Brostrom O, von Feilitzen F et al. Tranexamic acid in massive haemorrhage from the upper gastrointestinal tract: a double-blind study. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:839-44.
10. Bergqvist D, Dahlgren S, Hessman Y. Local inhibition of the fibrinolytic system in patients with massive upper gastrointestinal hemorrhage. *Uppsala J Med Sci* 1980;85:173-8.
11. Barer D, Ogilvie A, Henry D et al. Cimetidine and tranexamic acid in the treatment of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding. *New Engl J Med* 1983;308:1571-5.
12. von Holstein CC, Eriksson SB, Kallen R. Tranexamic acid as an aid to reducing blood transfusion requirements in gastric and duodenal bleeding. *Br Med J* 1987;294:7-10.
13. Hawkey GM, Cole AT, McIntyre AS et al. Drug treatments in upper gastrointestinal bleeding: value of endoscopic findings as surrogate end points. *Gut* 2001;49:372-9.
14. Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E et al. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD006640.
15. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Internal Med* 2010;152:101-13.
16. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011;60:1327-35.
17. Schaden E, Saner FH, Goerlinger K. Coagulation pattern in critical liver dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2013;19:142-8.
18. d'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2003;38:599-612.
19. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009;113:3406-17.
20. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2014;311:1317-26.
21. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *New Engl J Med* 2013;368:11-21.