

# Tranexamsyra till alla med akut traumatisk hjärnskada?

**Traumatiska hjärnskador** orsakade av exempelvis fallolyckor, misshandel och trafikolyckor är den vanligaste orsaken till dödsfall och handikapp bland unga människor. Traumatiska hjärnskador kan indelas i lindrig/lätt (Glasgow coma scale [GCS] 14-15); Reaction level scale [RLS] 1-2, medelsvår (GCS 9-13; RLS 3) eller svår (GCS 3-8; RLS 4-8). Även hos patienter med lindrig skada, den vanligaste svårighetsgraden hos de cirka 70 000 som drabbas av traumatisk hjärnskada årligen i Sverige, ses kvarstående symtom, nedsatt arbetsförmåga och försämrad livskvalitet hos upp till 50 procent. Även om de svåraste skadorna har minskat i antal ökar incidensen tydligt hos äldre, som allt oftare står på läkemedel som påverkar koagulationsförmågan.

Förekomst av intrakraniell blödning är vanlig efter traumatisk hjärnskada, och progress av blödningsstorlek ses inom de första timmarna hos upp till 50 procent av patienterna. Blödningens storlek är tydligt korrelerad till risken för neurologisk försämring och död. Förekomst av koagulopati i någon form ses också hos minst en tredjedel av patienterna, vilket ger upp till 9-faldig riskökning för dödlighet och 30-faldig riskökning för ogynnsamt utfall, vilket kan associeras till



**Elham Rostami**, docent, specialistläkare, institutionen för neurovetenskap/neurokirurgi, Uppsala universitet; medlem i European Association of Neurosurgical Societies (EANS) sektion för trauma- och intensivvård; ordförande för Yngre neurokirurger  
● Elham.Rostami@neuro.uu.se



**Poul Kongstad**, specialist i neurokirurgi samt anesthesi och intensivvård, medicinskt ansvarig, ambulanssjukvården, Kristianstad



**Niklas Marklund**, professor, överläkare, Lunds universitet; Skånes universitetssjukhus, Lund; ordförande för EANS sektion för trauma- och intensivvård

storleksökning av intrakraniell blödning.

Fibrinolyshämmaren tranexamsyra motverkar blödning genom att hindra nedbrytning av fibrinogen och fibrin, essentiella komponenter i koagulationskaskaden. Tranexamsyra har i stora multicenterstudier visats minska dödlighet i postpartumblödningar, och i en metaanalys av mer än 100 studier visade man att tranexamsyra minskar transfusionsbehovet samt behov av reoperation i samband med kirurgi [1]. Tranexamsyra passerar blod-hjärnbarriären och minskade 7-dagarsmortaliteten i samband med spontana intracerebrala blödningar, dock utan att förbättra det funktionella utfallet vid tre månader [2].

## CRASH-2

I en stor studie (CRASH-2) randomiserades 20 211 patienter till att erhålla tranexamsyra eller placebo inom 8 timmar efter multitrauma [3]. Då de flesta blödningsorsakade dödsfall vid trauma sker inom det första dygnet valdes en tidig administrering. Resultatet visade på generellt minskad dödlighet

med tranexamsyra, och de tydligaste resultaten sågs för blödningsorsakad dödlighet, vilken minskade med en tredjedel. Den bästa effekten sågs då tranexamsyra administrerats inom 3 timmar efter traumat. Ingen ökning av tromboemboliska komplikationer påvisades, utan snarast en trend om motsatsen.

Viktigt är att komma ihåg att patienterna i CRASH-2 var relativt unga: endast 23 procent var över 44 år. Även om traumatiska hjärnskador som del i ett multitrauma inkluderades i CRASH-2, exkluderades patienter med isolerad traumatisk hjärnskada. Slutsatsen av CRASH-2-studien blev att tranexamsyra används i rutinmässig prehospital handläggning av multitraumapatienter, utom hos dem med isolerad traumatisk hjärnskada. Det fanns dock en tendens att patienter med lätt-måttlig traumatisk hjärnskada hade förbättrat utfall, vilket motiverade utformning

en av CRASH-3-studien för att kartlägga effekten av tranexamsyra även på isolerad traumatisk hjärnskada [4].

## CRASH-3

CRASH-3, en randomiserad placebokontrollerad multicenterstudie med primärt utfallsmått traumatisk hjärnskaderelaterad dödlighet inom 28 dagar efter skadan, använde behandling med tranexamsyra eller placebo som initierats inom 3 timmar efter skadan [4]. Alla patienter fick en intravenös infusion 1 g tranexamsyra (eller placebo) över 10 minuter följt av intravenös infusion av 1 g tranexamsyra eller placebo under 8 timmar. Alla patienter klassificerade enligt GCS ≤ 12 eller GCS 13-15 med förekomst av intrakraniell blödning på datortomografi (DT) och utan större extrakraniella blödningar inkluderades. Initialt användes ett tidsfönster på 8 timmar, vilket minskades till 3 timmar då ackumulerad evidens visade på smalare terapifönster än 8 timmar.

Totalt inkluderades 12 737 patienter med traumatisk hjärnskada från 175 sjukhus och 29 länder, varav 9 202 inkluderades inom 3 timmar efter traumat. Totalt 2 560 dödsfall relaterade till traumatisk hjärnskada inträffade i median 59 timmar efter skadan. När patienter klassificerade med GCS 3 och bilateralt ljusstela pupiller exkluderats, minskade dödligheten i gruppen med tranexamsyra inom 24 timmar (relativ riskreduktion [RR] 0,72; 95-procents konfidensintervall [95KI] 0,56-0,92). Det primära utfallsmåttet, 28-dagarsmortalitet, var 12,5 procent i gruppen med tranexamsyra och 14,0 procent i placebogruppen (RR 0,89; 95KI 0,80-1,00). Tranexamsyra minskade också dödligheten hos dem med bilateralt reagerande pupiller (RR 0,87; 95KI 0,77-0,98).

En minskad mortalitet sågs av tranexamsyrabehandling hos patienter med lindrig eller medelsvår hjärnskada (RR 0,78; 95KI 0,64-0,95), men inte hos dem med svår hjärnskada (RR 0,99; 95KI 0,91-1,07). Ju tidigare behandlingen inleddes, desto effektivare var den också hos patienterna med lindrig eller medelsvår hjärnskada. Riskreduktionen tenderade att vara större i höginkomstländer (RR 0,76; 95KI 0,55-1,04). Det funktionella utfallsmåttet mättes med Disability rating scale efter 28 dagar, och där fanns det inte någon skillnad mellan tranexamsyra- och placebogruppen.

## HUVUDBUDSKAP

- Tranexamsyra har inom ramen för studier givits till över 12 000 patienter med traumatisk hjärnskada utan påvisbar ökning av tromboemboliska komplikationer.
- I CRASH-3-studien minskar tranexamsyra mortaliteten vid traumatisk hjärnskada om det ges inom 3 timmar efter skadan.
- I artikeln föreslås att tranexamsyra ges prehospitalt till patienter med måttlig till svår traumatisk hjärnskada samt till patienter med lindrig traumatisk hjärnskada där akut datortomografi visar intrakraniell blödning.



Foto: Mostphotos

I artikeln föreslås att tranexamsyra ges prehospitalt till patienter med måttlig till svår traumatisk hjärnskada samt till patienter med lindrig traumatisk hjärnskada där akut datortomografi visar intrakraniell blödning.

Inte heller i CRASH-3 sågs någon riskökning för tromboemboliska komplikationer, stroke eller kramper av tranexamsyra. Resultaten indikerar att tranexamsyra administrerad inom 3 timmar efter trauma minskar mortaliteten hos vuxna patienter med lindriga eller medelsvåra hjärnskador, men inte hos dem med svåra hjärnskador. Denna effekt kunde ses i alla ålderskategorier inklusive  $\geq 65$  år, men ingen pediatrik kohort inkluderades. Värt att notera är att resultaten från en nyligen publicerad randomiserad studie [5] inkluderades redan i CRASH-3-studien eftersom dessa prepublicerades på Clinicaltrials.gov. Denna studie har jämfört tranexamsyra med placebo administrerad inom 2 timmar efter en medel- och svår traumatisk hjärnskada hos 966 patienter. Även om studien inte anses ha tillräcklig styrka är fynden i linje med resultaten i CRASH-3-studien.

## Studiens begränsningar

CRASH-3 är den största behandlingsstudien någonsin för traumatiska hjärnskador, men har också svagheter. Jämfört med CRASH-2 inkluderar CRASH-3 färre individer, och en större studie hade varit önskvärd för att stärka resultaten. Den absoluta riskreduktionen var liten för de lätta och medelsvåra hjärnskadorna, 166 döda i gruppen som gavs tranexamsyra mot 207 i placebogruppen, och information om huruvida patienterna var under antitrombotisk behandling saknas. En majoritet av patienterna i Europa var från Storbritannien (3 147 patienter), och globalt kom många från låginkomstländer som Pakistan (4 567 patienter), vilket möjligen påverkar generaliserbarhet till svenska förhållanden. Som grupp var också medelåldern lägre ( $42 \pm 19$  år), och andelen äldre än 65 år lägre, än vad som ses i en svensk kontext av patienter med traumatisk hjärnskada.

Även om tranexamsyra har föreslagits

ge en ökad risk för tromboemboliska komplikationer hos äldre har vi inte funnit stöd för detta i de aktuella studierna. Äldre personer har också föreslagits ha en ökad behandlingstid av tranexamsyra då förekomsten av koagulopati vid traumatisk hjärnskada är vanligare.

Traumatisk hjärnskada kan förekomma sekundärt till exempelvis subarahnoidalblödning eller hjärtarytmi, då en riskökning med tranexamsyra har föreslagits. Dock har faran med tranexamsyra vid subarahnoidalblödning, som vanligen drabbar äldre individer än de med traumatisk hjärnskada, ifrågasatts, och för närvarande utvärderas om tranexamsyra kan förebygga reblödning i en randomiserad studie (Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid hemorrhage, ULTRA). Det måste också noteras att tranexamsyra ges vid flera av landets neurokirurgiska kliniker för att förebygga reblödning vid subarahnoidalblödning. Vidare har inte någon sådan riskökning kunnat identifieras i de mycket stora CRASH-studierna.

I en kommentar [6] framhålls det primära utfallsmåttet 28-dagarsmortalitet som en svaghet, då senare dödsfall ( $< 5$  procent av totala) inte inräknats. Ändring av inklusionskriteriet från 8 till 3 timmar efter skadan exkluderade 28 procent av patienterna, vilket är en svaghet även om resultaten för båda tidsintervallen redovisades. Taccone et al drar slutsatsen att det endast finns evidens för behandling med tranexamsyra till patienter med medelsvår traumatisk hjärnskada [6].

## Konsensusmöte

Resultatets komplexitet förklarar de olika åsikter och tolkningar som framkommit efter publicering. Därför träffades författarna till denna artikel (NM, ER), medlemmar från EANS (European Association of Neurosurgical Societies) neurotraumasektion samt författarna till CRASH-3-studien

i december 2019 för att diskutera implikationerna för tranexamsyra vid traumatisk hjärnskada. Efter noggrann genomgång av data enades gruppen, baserad på tillgänglig evidens, om att

- det inte finns ökade risker för komplikationer associerade med användning av tranexamsyra vid traumatisk hjärnskada
- tranexamsyra bör administreras prehospitalt inom 3 timmar efter traumatisk hjärnskada till vuxna patienter med medelsvåra eller svåra hjärnskador GCS  $\leq 12$ ; RLS  $\geq 3$  utan föregående DT. Rekommendationen att ge tranexamsyra även till patienter med svår traumatisk hjärnskada baseras på a) preparatets säkerhet, b) svårigheten med säker prehospital differentiering mellan medelsvår och svår samt c) rimlighetsantagandet att en andel av dem med svår traumatisk hjärnskada har progredierande blödning där effekt av tranexamsyra inte kan uteslutas
- tranexamsyra bör ges inom 3 timmar till patienter med lätt traumatisk hjärnskada (GCS 13-15; RLS 1-2) om akut DT visar förekomst av intrakraniell blödning.
- tranexamsyra, baserat på tidigare studier, även kan användas till barn  $> 12$  år i dos som ges till vuxna och  $< 12$  år i viktanpassad dos. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2020;117:20058

## REFERENSER

1. 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.
2. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. Tranexamic acid to improve functional status in adults with spontaneous intracerebral haemorrhage: the TICH-2 RCT. *Health Technol Assess*. 2019;23(35):1-48.
3. CRASH-2 trial collaborators; 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(9734):23-32.
4. CRASH-3 trial collaborators. 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. *Lancet*. 2019;394(10210):1713-23.
5. Rowell SE, Meier EN, McKnight B, et al. Effect of out-of-hospital tranexamic acid vs placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe traumatic brain injury. *JAMA*. 2020;324(10):961-74.
6. Taccone FS, Citerio G, Stocchetti N. Is tranexamic acid going to CRASH the management of traumatic brain injury? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1261-3.

## SUMMARY

### Should all patients with traumatic brain injury receive tranexamic acid?

Traumatic brain injury (TBI) is a leading cause of death and disability. Progressive intracranial bleeding is common in TBI and worsens outcome. The multicentre, randomized placebo-controlled CRASH-3 study enrolling 12,737 patients showed that early, <3h, administration of tranexamic acid (TXA) decreased mortality in mild-moderate TBI patients. In accordance with large previous trials, thromboembolic complications were not increased. In view of the favourable safety profile of TXA and the devastating effects from intracranial bleeds, the authors argue that TXA be administered within 3h post-injury to moderate-severe TBI patients, and in mild TBI to those with intracranial haemorrhage on acute CT.