

Tranexamsyra – gammalt läkemedel i ny skepnad

Multinationella studier och nya formuleringar ger fibrinolyshämmaren uppsving



LILIAN TENGBORN, docent, överläkare
lilian.tengborn@med.lu.se



ERIK BERNTORP, professor, överläkare erik.berntorp@med.lu.se
båda Lunds universitet; hematologi- och koagulationskliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö

En av de viktigaste uppgifterna för det fibrinolytiska systemet är att lösa upp koagler i blodbanan, men i händelse av onormal blödningsbenägenhet – lokal eller generell, tillfällig eller permanent – kan det finnas anledning till att minska fibrinolysen.

Sedan nära 50 år har vi en effektiv fibrinolyshämmare i tranexamsyra (Fakta 1), som enligt kontrollerade kliniska studier medför minskad blödning. Allvarliga biverkningar av substansen är en raritet. Tranexamsyra verkar gå mot en renässans med ökad användning i och med de stora multinationella studierna CRASH-2 och WOMAN (se nedan) och nya formuleringar med längre halveringstid.

Hämmar aktivering av plasminogen

Tranexamsyra är en syntetisk lysinanalogue som indirekt utövar sin antifibrinolytiska effekt genom att kompetitivt och reversibelt hämma aktiveringen av plasminogen till plasmin via lysinbindande strukturer. Blombäck et al visade att vid nedsatt trombinbildning, som vid blödningsrubbing, bildas ett fibrinkoagel med porös gelstruktur, vilket löses upp snabbare än vid normal hemostas [1].

Studier talar för att tranexamsyra genom sin fibrinolyshämning kan stabilisera onormala koagler hos patienter med defekt blodstillning och därigenom förbättra hemostasen [2]. Det är också visat att många strukturer har hög fibrinolytisk aktivitet, tex uterusendometriet de första dagarna av menstruationen, prostatakörteln, tandalveoler och näsans slemhinnor i samband med näsblödning.

Dessutom har trombocytfunktionsstudier nyligen visat att tranexamsyra i väsentlig grad korrigerar för arakidon-syra- och ADP-inducerad aggregation [3].

Kliniska studier vid ökad blödning

Menorragi. Definitionsmässigt föreligger menorragi när menstruationsblödningarna är minst 80 ml per cykel eller minst 100 poäng enligt Pictorial blood assessment chart (PBAC). Ett flertal kontrollerade studier vid menorragi hos kvinnor med normalt gynekologiskt status och normala fynd vid koagulationsutredning har visat att tranexamsyra under menstruationsperioden minskar blödningarna med 34–59 procent jämfört med placebo eller annan behandling. Vanligtvis har man använt tranexamsyra i tablettform i doseringen 1 g var sjätte timme i 5 dagar från menstruationsdag 1.

Nyligen har publicerats en dubbelblindad placebokontrollerad studie på kvinnor med rikliga menstruationer som behandlats med tranexamsyra för peroralt bruk i ny formulering (Lysteda, registrerat av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA 2009) [4]. Behandlingsgruppen på 115 kvinnor fick tranexamsyra 3,9 g/dag uppdelat i tre dostillfällen i upp till 5 dagar. De fick en signifikant reduktion av blödningen på >50 ml/cykel, vilket ökade livskvaliteten. Biverkningarna bedömdes som lindriga eller måttliga, och de gastrointestinala biverkningarna var jämförbara med placebo-gruppen.

Kraftiga menstruationsblödningar är vanligt hos kvinnor med ärftliga rubbningar i hemostasen. Prevalensen av von Willebrands sjukdom hos kvinnor med menorragi uppges till mellan 5 och 20 procent, och trombocytdysfunktioner tycks vara ännu vanligare. Flertalet patienter med lindrig von Willebrands sjukdom och trombocytrubbningar svarar på desmopressin.

Kouides et al [5] presenterade en stor studie, där kvinnorna hade lindriga trombocytdysfunktioner eller koagulationsdefekter av olika slag. Kvinnorna

FAKTA 1. Tranexamsyra

Indikationer

Blödningssymtom

- Trauma med risk för/pågående allvarlig blödning
- Menorragi
- Näs- och munhåleblödning
- Mag- och tarmblödning

Kirurgi och ökad blödning

- Oral kirurgi
- Ledplastiker
- Prostatakirurgi

Kontraindikationer

- Pågående venös/arteriell trombos
- Makroskopisk hematuri från övre urinvägarna
- Subaraknoidalblödning

Dosering

Tranexamsyra kan administreras intravenöst, peroralt och lokalt. Intravenös dosering (lösning 100 mg/ml) är oftast 10 mg/kg kroppsvikt upp till 1 g × 4.

Peroralt är 3 tabletter (1,5 g) × 3–4 vanlig dos till vuxen. Till mindre barn är mixtur 100 mg/ml lämplig i dosen 25 mg/kg kroppsvikt × 3–4 (ex tempore).

Vid lokal behandling används tablett 0,5 g upplöst i 5 ml vatten alternativt mixtur 5 ml.

Barn, inklusive nyfödda, kan doseras enligt riktlinjer för vuxna.

»Fibrinolyshämning kan alltså rekommenderas när indikation finns, förutsatt att kontraindikationerna beaktas.«

randomiserades till tablett tranexamsyra 1 g × 4 i 5 dagar med start menstruationsdag 1 alternativt desmopressin intranasalt 300 µg dag 2 och 3. Båda preparaten minskade blödningarna enligt PBAC jämfört med resultaten före studiestart, men minskningen var statistiskt signifikant endast för tranexamsyra.

Obstetrisk blödning. Årligen beräknas 530 000 kvinnor avlida i världen i samband med graviditet och förloss-

SAMMANFATTAT

Tranexamsyra är ett effektivt läkemedel för att hämma fibrinolys.

Kliniska studier visar att behandling med tranexamsyra minskar blödning vid trauma och kirurgiska ingrepp.

Främst på teoretisk grund har hävdats att tranexamsyra kan ge biverkning i form av tromboembolism, men detta har inget tydligt stöd i den vetenskapliga litteraturen.

ning, främst på grund av blödning. En randomiserad kontrollerad studie visade att tranexamsyra i hög dos (bolus 4 g i infusion under 1 timme följt av 1 g/timme i 6 timmar) till kvinnor som blött >800 ml i samband med vaginal förlossning reducerade blodförlusten, transfusionsbehovet och behovet av invasiva åtgärder [6].

I den pågående World maternal anti-fibrinolytic trial (WOMAN) jämförs tidigt givet tranexamsyra med placebo hos 15 000 kvinnor med klinisk postpartumblödning [7]. Resultatet kan komma att få stor betydelse framför allt för länder med begränsad tillgång på sjukvård. Tiden får utvisa om denna regim får plats i terapin i Sverige.

Kirurgi. En metaanalys har gjorts av prospektiva randomiserade placebo-kontrollerade studier av patienter som genomgått total knäleds- respektive total höftledsartroplastik. Resultaten visar att de som fått tranexamsyra 10–15 mg/kg kroppsvikt omedelbart innan stasen släpptes respektive 10–15 mg/kg preoperativt reducerade den totala blodförlusten med ca 50 procent respektive 25 procent jämfört med placebogruppen; dessutom minskade behovet av blodtransfusion signifikant [8, 9].

En dubbelblindad studie av 200 patienter som genomgick radikal retropubisk prostatektomi på grund av cancer randomiserades till tranexamsyra i låg dos (0,5 g) preoperativt följt av kontinuerlig infusion av 0,25 g/timme peroperativt eller koksalt som placebo. I gruppen som fick tranexamsyra behövde 34 procent blodtransfusion under vårdtiden jämfört med 55 procent i placebogruppen [10].

Detta är några exempel på att tranexamsyra minskar blödning och transfusionsbehov i samband med stor kirurgi.

Biverkningarna är lindriga

Gastrointestinala symtom. Illamående, kräkningar, diarré och dyspepsi är de vanligaste biverkningarna och rapporterades hos 12 procent i en randomiserad, dubbelblindad placebokontrollerad menorrhagistudie (33 procent hos kontrollerna, som fick minipiller). Gastrointestinala biverkningar har uppfattats som lindriga, och de flesta patienter har velat fortsätta att ta tranexamsyra.

I en studie med den nya formuleringen av tranexamsyra var frekvensen av de rapporterade gastrointestinala biverkningarna (som nämnts ovan) densamma i tranexamsyra- och i placebogruppen [4].

Cerebral påverkan. På senare år har

kramptillstånd iakttagits hos patienter som genomgått stor hjärtkirurgi och fått tranexamsyra. DT-undersökning av hjärna har visat normala fynd utan tecken på ischemi. Vid genomgång av sådana patienter har noterats att de fått mycket hög bolusdos av tranexamsyra, ≥ 100 mg/kg kroppsvikt. Detta är förmodligen förklaringen till kramperna, eftersom tranexamsyra i hög dos kan verka exciterande på vävnader i hjärnan [11].

Tromboser. Det är helt klart att tranexamsyra är ett potent läkemedel för att hämma fibrinolysen. Det förefaller därför logiskt att anta att tranexamsyra är trombogent, men så tycks inte vara fallet generellt sett. Det stora antal kvinnor som medicinerat med tranexamsyra utan att ha fått mer ventromboser/lungembolier än normalbefolkningen som inte behandlats med tranexamsyra talar ett tydligt språk.

I en av författarnas studier [12] kartlades användning av tranexamsyra månaden före trombos hos 662 kvinnor och hos 1 506 åldersmässigt och geografiskt matchade kontroller. Kvinnorna med trombos hade tagit tranexamsyra i signifikant lägre utsträckning än kontrollerna (oddskvot 0,55; $P = 0,04$) men mera orala kontraceptiva medel (oddskvot 2,41; $P < 0,0001$).

Visserligen var det här fråga om yngre kvinnor där trombosbenägenheten är låg, men även studier i högriskgrupper ger liknande resultat.

Lindoff et al [13] gick igenom 2 102 fall av gravida kvinnor med blödningsproblem. Av dessa hade 256 individer behandlats med tranexamsyra (mediantid 46 dagar); 169 av dem förlöstes med sectio. Två patienter drabbades av lungemboli; i ett av dessa fall fanns samband med kejsarsnittet. Av de övriga 1 846 kvinnorna, ej behandlade med tranexamsyra, genomgick 443 sectio. I denna senare grupp sågs fyra fall av venös tromboembolism, varav ett fall av lungemboli. Författarna konkluderar att tranexamsyra inte ger ökad trombosrisk hos denna typ av högriskgrupp.

Inte heller i samband med ortopedkirurgi och stor hjärtkirurgi har det framkommit hållpunkter för ökad trombosrisk vid behandling med tranexamsyra jämfört med kontrollgrupperna. I CRASH-2-studien (Clinical randomisation of an antifibrinolytic in significant haemorrhage 2) [14] randomiserades 20 211 traumapatienter till behandling med tranexamsyra eller placebo. Totalmortalitet, inkluderande tromboembolism, och mortalitet i blödning var signifikant lägre i gruppen som fått tranexamsyra.

I en nyligen publicerad Cochrane-översikt [15] ses effekt på blödning vid

kirurgi utan risk för allvarliga komplikationer. I två stora metaanalyser av spontana och kirurgiska blödningar sågs ingen eller viss ökad risk för tromboembolism av fibrinolytiska läkemedel (tranexamsyra och epsilon-aminokaprinsyra), och ytterligare studier med avseende på denna komplikationsrisk rekommenderas [16, 17].

Tillgängliga material tyder alltså inte säkert på att tranexamsyra skulle medföra ökad risk för tromboembolism jämfört med kontrollgrupperna.

Självklart ska tranexamsyra inte ges i den händelse patienten har en pågående akut venös eller arteriell trombos; patienten behöver då sitt maximala påslag av det fibrinolytiska systemet för att lysa mesta möjliga av trombosmassan.

Fibrinolyshämmning rekommenderas

Tranexamsyra är laboratoriemässigt en effektiv fibrinolyshämmare, och vi har gett en rad exempel där tranexamsyra i kontrollerade kliniska studier visat sig ha god effekt och minskat blödningsmängden. De biverkningar som beskrivits är få och lindriga. Enstaka fallbeskrivningar med trombos har rapporterats, men de förefaller inte vara vanligare än i befolkningen i övrigt.

Fibrinolyshämmning kan alltså rekommenderas när indikation finns, förutsatt att kontraindikationerna beaktas. I fall där effekten av tranexamsyra kan mistänkas vara tveeggad rekommenderas kontakt med koagulationsexpertis.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Blombäck B, Carlsson K, Fatah K, Hessel B, Procyk R. Fibrin in human plasma: gel architectures governed by rate and nature of fibrinogen activation. *Thrombosis research*. 1994;75:521-38.
2. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, Christensen K, Ingerslev J, Sorensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2007 Dec;5(12):2408-14.
3. Weber CF, Gorlinger K, Byhahn C, Moritz A, Hanke AA, Zacharowski K, et al. Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. *European journal of anaesthesiology*. 2011 Jan;28(1):57-62.
4. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2010 Oct;116(4):865-75.
5. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, Stein SF, Heit JA, Lukes AS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *British journal of haematology*. 2009 Apr;145(2):212-20.
6. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss

- in postpartum haemorrhage. *Crit Care*. 2011;15(2):R117.
7. Shakur H, Elbourne D, Gulmezoglu M, Alfrevic Z, Ronsmans C, Allen E, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials*. 2010;11:40.
 8. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion*. 2005 Aug;45(8):1302-7.
 9. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology*. 2006 Nov;105(5):1034-46.
 10. Crescenti A, Borghi G, Bignami E, Bertarelli G, Landoni G, Casiraghi GM, et al. Intraoperative use of tranexamic acid to reduce transfusion rate in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ*. 2011;343:d5701.
 11. Murkin JM, Falter F, Granton J, Young B, Burt C, Chu M. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesthesia and analgesia*. 2010 Feb 1;110(2):350-3.
 12. Berntorp E, Folrud C, Lethagen S. No increased risk of venous thrombosis in women taking tranexamic acid. *Thrombosis and haemostasis*. 2001 Aug;86(2):714-5.
 13. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thrombosis and haemostasis*. 1993 Aug 2;70(2):238-40.
 14. Williams-Johnson JA, McDonald AH, Strachan GG, Williams EW. 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. *The West Indian medical journal*. 2010 Dec;59(6):612-24.
 15. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(3):CD001886.
 16. Ross J, Salman RA. The frequency of thrombotic events among adults given antifibrinolytic drugs for spontaneous bleeding: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Current drug safety*. 2012 Feb;7(1):44-54.
 17. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e3054.