



Tranexamsyre til patienter med isoleret hovetraume. CRASH-3

CRASH-2 studiet viste lavere dødelighed for traumepatienter med mistænkt eller pågående blødning efter indgift af Tranexamsyre (TXA) indenfor 3 timer, og har ændret praksis verden over. I CRASH-2 fandt man desuden en mulig gunstig effekt i en subgruppe med isoleret hovedtraume (Traumatic Brain Injury; TBI), og der blev derfor designet et CRASH-3 studie¹. Resultaterne er nu blevet publiceret.

I perioden juli 2012 til januar 2019, blev voksne hovedtraume patienter med GCS under 13, eller CT bekræftet intrakraniell blødning, uden samtidig ekstrakraniell blødning, randomiseret til enten TXA 1 g bolus med efterfølgende TXA 1 g infusion over 8 timer eller placebo. Analysen inkluderede kun patienter, der fik forsøgsmedicin indenfor 3 timer efter traumet.

Intet mindre end 175 hospitaler i 29 lande randomiserede 12737 patienter, hvoraf 9202 opfyldte kravet om tidsvinduet på 3 timer, og kunne derfor indgå i analysen.

Demografisk var grupperne ens med en gennemsnitsalder på 41 år, og en overvægt af mænd (80%).

Resultatet af det primære effektmål viste en ikke-signifikant lavere *hovedtraume-relateret* 28-dages dødelighed i TXA-gruppen (TXA 18.5% vs. placebo 19.8%, Relativ Risiko (RR) 0.94 [0.88-1.02]). I den præspecificerede sensitivitets analyse ekskluderende de dårligste TBI patienter med GCS 3 eller bilateral lysstive pupiller på skadestedet var dødeligheden igen lavere i TXA-gruppen, men også denne gang lige nøjagtig ikke-signifikant (TXA 12.5% vs. 14.0%; RR 0.89 [0.80-1.00], hvilket svarer til en P-værdi på 0.05). Der var ikke signifikant forskel i resultaterne når patienterne blev stratificeret efter om de blev behandlet i et høj- eller lav-indkomstland.

I en subgruppe analyse af patienter med GCS 9-15, fandtes signifikant lavere dødelighed blandt patienter der fik TXA (166/2846, 5.8%), sammenlignet patienter der fik placebo (207/2769, 7.5%). En relativ risiko (RR) på 0.78 [95% CI 0.64-0.95]. Jo tidligere TXA blev givet, jo større gavnlige effekt, efter justering for GCS, alder og systolisk blodtryk. Dette resultat er værd at bide mærke i, da det ubetinget er det der har fået størst opmærksomhed. Mere om det nedenfor.

For de sværeste hovedskader (GCS 3-8) var der ingen forskel mellem grupperne. I en post-hoc analyse af 24 timers *hovedskade-relateret* dødelighed fandtes RR 0.81 (95% CI 0.69-0.95) til TXAs fordel. Således en overall signifikant lavere dødelighed i det første døgn efter traume, men som så forsvinder hen mod 28-dage. Der blev ikke rapporteret forskel i bivirkninger mellem grupperne, og der var heller ikke forskel i funktionelt outcome, og dermed ikke tegn på at flere patienter overlevede på bekostning af dårlig neurologisk status.

CRASH-3 er et vanvittigt flot og helt igennem imponerende studie. Blandt mange styrker er størrelsen og multicenter design, patient-, behandler-, og assessorblindingen samt få patienter lost to follow-up.

Desuden undersøger CRASH-3 en klinisk relevant kritisk gruppe, for hvem, få interventioner har vist sig decideret livreddende.

Resultaterne fra studiet blev offentliggjort med stor fanfare og flotte figurer (se nedenfor), der temmelig entydigt fremhæver de positive resultater. Men skal man putte malurt i bægeret, og det er jeg ikke den første der har gjort, så er der en række forhold, som man skal være bevidst om i sin fortolkning af CRASH-3.

-Det primære effektmål viste ingen signifikant forskel på død indenfor 28 dage. Der gjorde derimod en protokoliseret subgruppe analyse. Dette til trods præsenterer abstraktet og det første sektion i diskussionsafsnittet studiet som signifikant positivt.

-Det relative risiko reduktion på knap 20% (de '1 in 5' på figuren) for patienter med let-moderat TBI, dækker over en absolut risiko reduktion på 1.7% (5.8% TXA vs. 7.5% Placebo).

-Flere protokolændringer blev foretaget undervejs, men dog inden dataanalyse. Det oprindelige tidsvindue var < 8 timer. Det primære effektmål i manuskriptet afviger fra det oprindelige i Clinical trials.gov, hvor det er all-cause mortality, hvilket sample-size også oprindeligt er beregnet ud fra.

-Brugen af specifikke dødsårsager som effektmål kan diskuteres, idet de færreste patienter bliver obduceret, og det derfor er en individuel vurdering fra den der skriver dødsattesten, hvad patienten døde af.

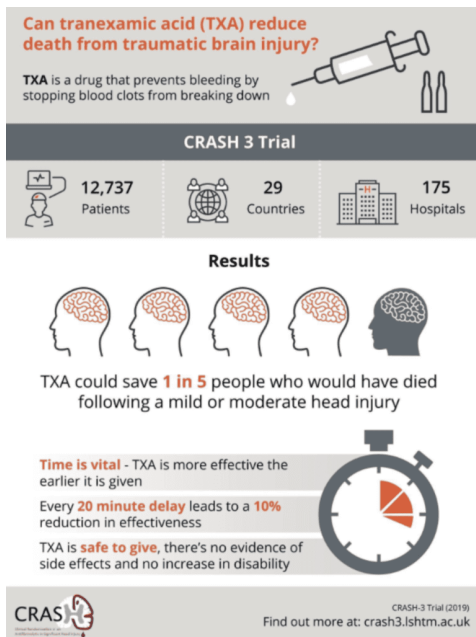
-Selvom det ikke blev fundet øget forekomst af DVT mv. Så blev patienterne heller ikke screenet systematisk for det, hvilket dog er almindelig praksis den slags studier.

-Tiden til TXA er korreleret til bedre effekt ligesom man så i WOMAN og CRASH-2 studiet?

Som konklusion, tror jeg CRASH-3 vil danne baggrund for behandlingsprotokoller med TXA behandling til isolerede hovedtraumer med GCS 9-15, da det synes at øge overlevelsen. Selvom man med rette kan sige studiets primære resultat var negativt. På baggrund af over 50.000 randomiserede patienter i CRASH-2, CRASH-3 og WOMAN synes det også sikkert at give TXA, når bare det sker tidligt. Læs artiklen og opsøg også diverse FOAM platforme. Der er mange lærerige og farverige diskussioner om CRASH-3 derude.

Af Rasmus Hesselfeldt

- 1 The CRASH-3 trial collaborators. Lancet 2019;394:1713-23
PMID: 31623894
doi: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0



Kommentar fra Jakob Stensballe, Overlæge, Ph.D., Lægefagligt ansvarlig for Region H's Blødningsvagt, Anæstesi og operationsklinikken & TraumeCentret, HOC, Rigshospitalet & Transfusionsmedicinsk Enhed, Blodbanken i Region H:

TXA har vist en gunstig effekt i flere typer akutte og kirurgiske patienter uden tegn til bivirkninger, og CRASH-3 finder ligeledes en effekt på overlevelse i patienter med mild til moderat TBI. I svær TBI kan den testede dosis være for lille og flere studier er her på vej til at belyse dette. TXA er billigt, nemt, sikkert og uden bivirkninger, og TBI-patienterne kan her få gavn af det som et supplement til eksisterende behandlinger. TXA bør gives tidligst muligt til patienter med mistænkt TBI og reduceret GCS uafhængigt af niveau, ligesom vi giver det til patienter med ekstrakraniel blødning. Fremtiden vil vise om vi skal differentiere patienter og dosis. Nationale og skandinaviske retningslinjer er under udarbejdelse.