

Bijlage Zoekstrategie ESO-richtlijn

In adult patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH), does treatment with antifibrinolytic drugs compared to no antifibrinolytic drugs improve outcome?

P: Adult patient with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH)

I: Treatment with antifibrinolytic drugs

C: No antifibrinolytic drugs

O: Outcome

PubMed: 24

Ruptured brain aneurysm OR ruptured intracranial aneurysm OR ruptured cerebral aneurysm OR subarachnoid hemorrhage OR subarachnoid haemorrhage
AND
Antifibrinolytics OR Antifibrinolytic drugs OR Antifibrinolytic treatment OR Tranexamic acid OR Epsilon amino-caproic acid
Filters: Randomized Controlled Trial, Humans

Medline: 147

1	intracranial hemorrhages/ or cerebral hemorrhage/ or subarachnoid hemorrhage/ or hemorrhagic stroke/
2	Intracranial Aneurysm/
3	Rupture, Spontaneous/
4	2 and 3
5	Aneurysm, Ruptured/
6	exp brain/ or exp meninges/
7	5 and 6
8	((subarachnoid or arachnoid) adj6 (haemorrhage\$ or hemorrhage\$ or bleed\$ or blood\$)).tw.
9	Vasospasm, Intracranial/
10	((cerebral or intracranial or cerebrovascular) adj6 (vasospasm or spasm)).tw.
11	SAH.tw.
12	1 or 4 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13	exp Antifibrinolytic Agents/
14	(anti-fibrinolytic\$ or antifibrinolytic\$ or antifibrinolysin\$ or anti-fibrinolysin\$ or antiplasmin\$ or anti-plasmin\$ or (plasmin adj3 inhibitor\$)).tw.
15	(fibrinolysis adj3 (prevent\$ or inhib\$ or antag\$)).tw.
16	Tranexamic Acid/
17	aminocaproic acid/
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17
19	randomized controlled trial.pt.
20	randomized.mp.
21	placebo.mp.
22	19 or 20 or 21
23	12 and 18 and 22
24	limit 23 to humans

Cochrane: 153

#1	MeSH descriptor: [Subarachnoid Hemorrhage] this term only
#2	MeSH descriptor: [Intracranial Hemorrhages] this term only
#3	MeSH descriptor: [Cerebral Hemorrhage] this term only
#4	MeSH descriptor: [Intracranial Aneurysm] this term only
#5	MeSH descriptor: [Rupture, Spontaneous] this term only
#6	#4 and #5
#7	MeSH descriptor: [Aneurysm, Ruptured] this term only
#8	MeSH descriptor: [Brain] explode all trees
#9	MeSH descriptor: [Meninges] explode all trees
#10	#8 or #9
#11	#7 and #10
#12	((subarachnoid or arachnoid) near/6 (haemorrhage* or hemorrhage* or bleed* or blood*)):ti,ab,kw
#13	MeSH descriptor: [Vasospasm, Intracranial] this term only

#14	((cerebral or intracranial or cerebrovascular) near/6 (vasospasm or spasm)):ti,ab,kw
#15	(sah):ti,ab,kw
#16	#1 or #2 or #3 or #6 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15
#17	MeSH descriptor: [Antifibrinolytic Agents] explode all trees
#18	(anti-fibrinolytic* or antifibrinolytic* or antifibrinolysin* or anti-fibrinolysin* or antiplasmin* or anti-plasmin* or (plasmin near/3 inhibitor*)):ti,ab,kw
#19	(fibrinolysis near/3 (prevent* or inhib* or antag*)):ti,ab,kw
#20	MeSH descriptor: [Tranexamic Acid] this term only
#21	("4 amino methylcyclohexane carboxylate" or "4 aminomethylcyclohexanecarbonic acid" or "4 aminomethylcyclohexanecarboxylic acid" or amca or AMCHA):ti,ab,kw
#22	(amchafibrin or amikapron or "aminomethyl cyclohexane carboxylic acid" or "aminomethyl cyclohexanecarboxylic acid" or "aminomethylcyclohexane carbonic acid" or "aminomethylcyclohexane carboxylic acid"):ti,ab,kw
#23	("aminomethylcyclohexanecarbonic acid" or "aminomethylcyclohexanecarboxylic acid" or "aminomethylcyclohexanocarboxylic acid" or "aminomethylcyclohexanoic acid" or amstat or anexan or antivoff or anvitoff orcaprilon or "cis 4 aminomethylcyclohexanecarboxylic acid" or "cis aminomethyl cyclohexanecarboxylic acid"):ti,ab,kw
#24	("cl 65336" or cl65336 or cyclocapron or cyclokapron or cyklocapron or cyklokapon or exacyl or fibrinon or frenolyse or hemostan or hexacapron or hexakapron or "kabi 2161" or kalnex or micranex or para "aminomethylcyclohexane carboxylic acid"):ti,ab,kw
#25	(rikaparin or ronex or spotof or theranex or tramic or tranex or tranexam or "tranexamic acid" or "tranexanic acid" or tranexic or "trans 1 aminomethylcyclohexane 4 carboxylic acid" or "trans 4 aminomethylcyclohexane 1 carboxylic acid" or "trans 4 aminomethylcyclohexane carboxylic acid"):ti,ab,kw
#26	("trans 4 aminomethylcyclohexanecarboxylic acid" or "trans achma" or "trans amcha" or "trans aminomethyl cyclohexane carboxylic acid" or "trans aminomethylcyclohexane carboxylic acid"):ti,ab,kw
#27	("trans aminomethylcyclohexanecarboxylic acid" or transamin or "transaminomethylcyclohexane carboxylic acid" or "tranexamic acid" or traxamic or trenaxin or ugurol):ti,ab,kw
#28	MeSH descriptor: [Aminocaproates] explode all trees
#29	(acikaprin or afibrin or amicar or "amino caproic acid" or "aminocaproic acid" or "aminohexanoic acid" or capracid or capramol or caproamin or caprocid or caprogel or caprolest or caprolisin or caprolisine or "caprolysin orcapromol"):ti,ab,kw
#30	("cl 10304" or cl10304 or "cy 116" or cy116 or "e aminocaproic acid" or EACA or ecapron or ekaprol or epsamon or epsicaprom or epsicapron or epsikapron or epsilcapramin or "epsilon amino caproate" or "epsilon amino caproic acid"):ti,ab,kw
#31	("depsilon aminocaproate" or "epsilon aminocaproic acid" or "epsilonaminocaproic acid" or epsilonaminocapronsav or "etha aminocaproic acid" or "ethaaminocaproic acid" or "gamma aminocaproic acid" or "gamma aminohexanoic acid"):ti,ab,kw
#32	(hemocaprol or hepin or hexalense or ipsilon or "jd 177" or jd177 or neocaprol or "nsc 26154" or nsc26154 or resplamin or tachostyptan):ti,ab,kw
#33	MeSH descriptor: [Aprotinin] this term only
#34	("9921 rp" or antagonos or antilysin or antilyisine or apronitin or apronitrine or apronitrine or aprotimbin or "aprotinin bovine" or aprotinine or aprotonin or "bayer a 128" or "bayer a128" or "bovine pancreatic secretory trypsin inhibitor" or contrical or contrycal or contrykal or "frey inhibitor" or gordox or haemoprot):ti,ab,kw
#35	(iniprol or "kallikrein trypsin inhibitor" or "kazal type trypsin inhibitor" or kontrikal or kontrycal or "Kunitz inhibitor" or "Kunitz trypsin inhibitor" or midran or "pancreas antitrypsin" or "pancreas secretory trypsin inhibitor" or "pancreas trypsin inhibitor"):ti,ab,kw
#36	("pancreatic antitrypsin" or "pancreatic secretory trypsin inhibitor" or "pancreatic trypsin inhibitor" or "protinin orriker 52g" or rivilina or "rp 9921" or rp9921 or tracylol or trascolan or trasilol or traskolan or trasylol or trazylol or "tumor associated trypsin inhibitor" or zymofren):ti,ab,kw
#37	("4 aminomethylbenzoic acid" or "4 amino methylbenzoic acid" or "alpha amino para toluic acid" or "amino methylbenzoic acid" or "aminomethyl benzoic acid" or "aminomethylbenzoic acid" or PAMBA or "para aminomethylbenzoic acid" or "para amino methylbenzoic acid" or styptopur or styptosolut):ti,ab,kw
#38	MeSH descriptor: [Fibrinolysis] this term only
#39	#17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38
#40	#16 and #39 in Trials

Oude versie van de module uit 2013 (literatuursamenvatting en GRADE conclusies)

Samenvatting van de literatuur

Recidiefbloeding vóór het uit de circulatie nemen van het aneurysma

Voor het uit de circulatie nemen van het aneurysma treden frequent recidiefbloedingen op. Het exacte aantal verschilt per auteur, doch loopt van 6% (Kassell 1983) via 11% (Hillman 2002) tot 17% (Fujii 1996). Uit alle onderzoeken wordt duidelijk dat de meeste recidiefbloedingen optreden in de eerste 24 uur, respectievelijk 4%, 11% en 15%. Dat is dus respectievelijk 66%, 100% en 87% van de recidiefbloedingen. In een Zweedse multicenter trial, waarin 505 patiënten werden geïncludeerd in het insturende ziekenhuis, was 90% van de patiënten binnen 12 uur in een neurochirurgisch centrum gearriveerd en was 70% binnen 24 uur geclipt of gecoild. Desondanks traden er 33 (7%) recidiefbloedingen op. In deze studie werden de patiënten direct na het bevestigen van de diagnose (dus nog in het insturend ziekenhuis) reeds gerandomiseerd tussen antifibrinolytische therapie (tranexaminezuur 1 gram iedere 6 uur tot occlusie van het aneurysma) of geen antifibrinolytische therapie. De verdeling van de recidiefbloedingen was significant in het voordeel van de groep met tranexaminezuur (2,4%) in vergelijking met de groep zonder antifibrinolytische therapie (10,8%) zonder toename van blijvende ischemische verschijnselen (Hillman 2002).

Zowel in de RCT van Vermeulen et al (1984) als in die van Roos et al (2000) werd geen significant verschil in uitkomst (GOS) gevonden tussen de groep die tranexamine kreeg en de placebogroep. In de tranexaminegroep kwamen wel significant minder recidiefbloedingen voor. In de studie van Vermeulen was het aantal ischemische complicaties groter in de tranexaminegroep, in de studie van Roos was er geen significant verschil.

Aangetoond is dat het toedienen van tranexaminezuur gedurende 14 dagen leidt tot een slechtere uitkomst door cerebrale ischemie (Vermeulen 1984). Dat in de studie van Hillman evenveel infarcten optraden in beide groepen – en dus niet méér in de groep met antifibrinolytische therapie, zoals verwacht op grond van o.a. de studie van Vermeulen uit 1984 - kan komen door de zeer korte tijdsduur van de antifibrinolytische therapie: tot het uit de circulatie nemen van het aneurysma (70% < 24 uur) of tot maximaal 72 uur na de subarachnoïdale bloeding.

Recidiefbloeding na het uit de circulatie nemen van het aneurysma

Een recidiefbloeding na het uit de circulatie nemen van het aneurysma kan het beste weergegeven worden als incidentie per 100.000 patiëntjaren. Dit is na clippen 189 (95% BI: 129-269) en na coilen 191 (95% BI: 117-295) (Rinkel 2011). We hebben het dan over 31 (1,5%) recidiefbloedingen bij 1977 geclipte patiënten en 20 (1,5%) recidiefbloedingen bij 1369 gecoilde patiënten. Op dit lage percentage recidiefbloedingen is de follow-up gericht bij coiling, doch het lijkt niet eenvoudig om dit percentage te verlagen. Na clipping wordt eigenlijk geen follow-up gedaan. Zie voor follow-up ook Hoofdstuk 10. Van belang is wel om op te merken dat het concept dat een aneurysma aangeboren is werd verlaten voor het concept dat het aneurysma in de loop van het leven is verworven en aneurysma's derhalve ook in de periode na behandeling kunnen ontstaan (Rinkel 2011). Een andere manier van kijken naar deze gegevens is gedaan door Wermer in 2005, die vaststelde dat in een groep van 752 patiënten die waren geclipt na een eerder doorgemaakte subarachnoïdale bloeding de incidentie van een recidief bloeding binnen de eerste 10 jaar 22 (12 tot 38) keer hoger is dan verwacht in een populatie van vergelijkbare leeftijd en geslacht (Wermer 2005).

Verandering in therapeutisch beleid

Over de vraag of, indien het een recidiefbloeding betreft vóór het uit de circulatie nemen van het aneurysma, dit moet leiden tot een verandering van het therapeutisch beleid is geen literatuur gevonden.

Conclusies

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat van de recidiefbloedingen die optreden vóór de behandeling van het aneurysma 80% optreedt in de eerste 24 uur. In totaal treft een recidiefbloeding vóór behandeling ongeveer 10% van de patiënten met een subarachnoïdale bloeding. <i>C Kassell, 1983; Hillman, 2002; Fujii, 1996</i>
Niveau 4	Er zijn aanwijzingen dat het aantal recidiefbloedingen na het uit de circulatie nemen van een aneurysma zowel na coilen als na clippen laag is (rond de 190 per 100.000 patiëntjaren). <i>D Rinkel 2011</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het aantal recidiefbloedingen kan worden verminderd door in het insturend ziekenhuis reeds te starten met antifibrinolytische therapie en binnen 72 uur het aneurysma uit de circulatie te halen. <i>A2 Hillman, 2002</i>

Literatuur

- Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996;84:35–42.
- Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Säveland H, Jakobsson K-E. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg* 2002;97:771–778.
- Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery* 1983;13:479-481.
- Rinkel GJE, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 2011;10:349–56.

Recidiefbloeding

Referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Fujii 1996	C	retrospectief	179	met SAB, opgenomen binnen 24 uur na laatste SAB en gepland voor vroege operatie	CT binnen 30 min na opname. Angio niet binnen 6 uur na SAB	Observatie of er rebleeding optrad voor de operatie. CT direct na angiogram, 7 na ernstige rebleeding		24 uur	bloeding	31/179 (17,3%) rebleeding binnen 24 uur. 27/31 (87,1%) rebleeding binnen 6 uur na de SAB die leidde tot opname ("laatste SAB")	Geen van de patiënten die meer dan 6 uur na de laatste SAB werd opgenomen had een rebleeding
Hillman 2002	A2	RCT	505	SAB	CT met SAB binnen 48 uur na inclusie in verwijzend ZH, waar therapie is begonnen	Geven van anti fibrinolytische therapie (groep AF), gedurende maximaal 72 uur	Geen AF: groep GAF	6 maanden	rebleeding en GOS	33/505 rebleeding, 27/251 (10,8%) in GAF en 6/254 (2,4%) in AF (p<0,01). 13/27 (48%) dood, 2/6 (33%)	90% in neurochirurgiecenter binnen 12 uur. 70% binnen 24 uur geopereerd (coil of clip)
Kassell 1983	C	retrospectief	2265	Met SAB, opname binnen 3 dagen na eerste SAB	Rebleeding op CT of met LP	Observatie of rebleeding optrad		14 dagen	bloeding	127/2265 (5,6%) had een rebleeding binnen 14 dagen, doch 4,1% had de bloeding op de dag van eerste bloeding	
Rinkel 2011	D	Niet-systematische review	3346	Aneurysmatische SAB	Veel aspecten, doch hier alleen recidief bloedingen eruit gelicht	Observatie van aantal recidief bloedingen na volledige obliteratie bij coiling of adequaat clippen	geen	8 jaar	Recidief bloeding	31/1977 (1,5%) van geclippte aneurysma's en 20/1369 (1,5%) van gecooide aneurysma's	Deels uit heropende aneurysma's deels uit nieuw gevormde aneurysma's.
Roos 2000	A2	RCT	462	Aneurysmatische SAB,	opgenomen binnen 96 uur na SAB, behandeling uitgesteld tot >48 uur na SAB	Tranexaminezuur, 6g/dag gedurende max 3 weken	placebo	3 maanden	Primair: GOS Secundair: verslechtering, recidiefbloeding, Cer ischemie, hydrocephalus,	Slechte uitkomst (GOS 3-5) Tran: 114/229 (50%) Plac: 105/233 (45%) RR=1,1 (0,91-1,34) Verslechtering: n.s.	Alle patiënten kregen ook nimodipine

Referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
									postop ischemie, ...	Rebleeding: RR 0,58 (0,42-0,80) Cer isch: n.s. Hydrocephalus: n.s. Postop ischemie: n.s.	
Vermeulen 1984	A2	Dubbel blinde placebo gecontroleerde RCT	479	Aneurysmatisch SAB	CT + SAB (nog geen CTA), indien CT - angiogram +; Opname < 72 uur na SAB; niet dreigende dood	Tranexamine zuur. Duur 4 weken. (AF-groep)	Placebo (P-groep)	3 mnd	GOS 1Onafhankelijk 2Afhankelijk 3Dood	Geen verschil voor de drie uitkomstmaten	Dood AF = 84, P = 89 Oorzaak rebleeding in AF = 23%, in P 51%. Oorzaak infarct in AF = 45%, in P = 27%
Wermer 2005		Retrospectief cohort	752	Aneurysmatische SAB	Alle aneurysmata geclipt Leeftijd tijdens SAB >= 20 jaar Ontslagen naar huis of revalidatiecentrum	Follow-up via huisarts met vraag of pt nog in leven is, zo niet: opvragen alle gegevens. Levende ptn per brief gevraagd naar nieuwe SAB.	geen	6016, mean 8 jaar	Recidief bloeding	18 levende ptn, waarvan 4 bij de clip. 2 overleden mogelijk door recidief SAB	Vergeleken met een populatie studie uit Australië en Nieuw Zeeland.