

# Aneurysmatische subarachnoïdale bloedingen:

## fibrinolyse en behandeling met antifibrinolytica

T R E F W O O R D E N

SUBARACHNOÏDALE BLOEDING; RECIDIEF BLOEDING; ANTIFIBRINOLYTICA; FIBRINOLYSE.

door Y. Roos

### Samenvatting

Recidief bloedingen vormen de meest bedreigende complicatie voor patiënten die in eerste instantie een aneurysmatische subarachnoïdale bloeding overleven. Een recente studie laat zien dat behandeling met antifibrinolytica maar liefst 40% reductie van het aantal recidief bloedingen geeft maar desondanks niet leidt tot een verbetering van de uiteindelijke toestand van patiënten na drie maanden. De oorzaak hiervoor is dat behandeling met antifibrinolytica, ondanks behandeling met nimodipine, het herstel na cerebrale ischemie blokkeert. Het gunstige effect van nimodipine op cerebrale ischemie berust waarschijnlijk op de fibrinolytische werking van deze calciumantagonist en het lijkt erop dat deze fibrinolytische werking teniet wordt gedaan door de behandeling met antifibrinolytica. (*Ned Tijdschr Neurol* 2000;6:426-430)

### Inleiding

Patiënten die in eerste instantie een aneurysmatische subarachnoïdale bloeding (SAB) overleven, worden voornamelijk bedreigd door een drietal complicaties: hydrocephalus, cerebrale ischemie en, niet in de laatste plaats, een recidief bloeding. Zonder behandeling krijgt ongeveer 30% van de patiënten met een SAB binnen een maand na de oorspronkelijke bloeding een recidief bloeding.<sup>1</sup> De helft van deze patiënten overlijdt als direct gevolg van de recidief bloeding en nog eens 30% van hen overlijdt aan gerelateerde complicaties.<sup>2</sup> Recidief bloedingen kunnen voorkomen worden door het gebloed hebbende aneurysma chirurgisch

af te sluiten (het "clippen") of door endovasculaire behandeling (het "coilen"). Omdat het risico op een recidief bloeding gedurende de eerste week na de oorspronkelijke bloeding het hoogst is, moet een behandeling wel zo snel mogelijk plaatsvinden.<sup>3</sup>

Recidief bloedingen ontstaan waarschijnlijk doordat het afsluitende bloedstolsel ter hoogte van het aneurysma door lokale fibrinolyse oplost.<sup>4</sup> Antifibrinolytische therapie is daarom reeds lang geleden voorgesteld als behandeling wanneer chirurgische behandeling moest worden uitgesteld. Vermeulen e.a. lieten in 1984 zien dat antifibrinolytica de kans op een recidief bloeding met maar liefst 60% op significante wijze lieten dalen, maar het gunstige effect op de klinische uitkomst van de patiënt werd teniet gedaan door een toename in het optreden van cerebrale ischemie.<sup>5</sup> Andere studies lieten in een recente meta-analyse soortgelijke resultaten zien.<sup>6</sup> Echter, al deze studies dateren van meer dan tien jaar geleden, voordat preventie en/of behandeling van cerebrale ischemie op grote schaal werd toegepast. Nu we tegenwoordig beter in staat zijn cerebrale ischemie te behandelen, zou behandeling met antifibrinolytica theoretisch zinvol kunnen zijn voor de uiteindelijke toestand van patiënten met SAB. Een niet placebo-gecontroleerde studie ondersteunde deze hypothese,<sup>7</sup> maar deze gecombineerde antifibrinolytische en anti-ischemische therapie kon niet worden aanbevolen alvorens de effectiviteit was aangetoond in een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie, zo concludeerde ook de 'American Heart Association' in hun 'guidelines for the management of subarachnoid hemorrhage'.<sup>8</sup>

### Recidief bloedingen: nog steeds een probleem?

Echter, volgens vele collegae neurologen en neurochirurgen was er geen plaats meer voor een dergelijke combinatie therapie daar recidief bloedingen tegenwoordig nauwelijks meer zouden voorkomen. Dit omdat vrijwel alle patiënten tegenwoordig binnen drie dagen na de SAB hetzij operatief, hetzij door middel van coiling behandeld zouden worden. De vraag was of daadwerkelijk de meerderheid van de SAB patiënten binnen drie dagen na de bloeding geclipt dan wel gecoiled wordt.

Om hierin inzicht te krijgen werd een cohort-studie opgezet waarin het tijdstip van opereren of coilen van patiënten met een SAB in de drie neurochirurgische centra in Amsterdam gedurende één jaar werd vastgelegd.<sup>3</sup> Deze drie centra voeren een beleid dat er op gericht is patiënten met een SAB zo spoedig mogelijk te opereren. Daarnaast werd gekeken wat in dergelijke snel opererende centra tegenwoordig de oorzaak van een slechte afloop bij patiënten is. De resultaten lieten zien dat slechts 55% van alle geopereerde patiënten daadwerkelijk binnen drie dagen werd geopereerd. Mede hierdoor was het krijgen van een recidief bloeding, naast de direct ongunstige effecten van de bloeding, wel degelijk de voornaamste oorzaak van overlijden of ernstige invaliditeit (35% van de patiënten had een slechte afloop).

Indien de oorzaak voor het niet binnen drie dagen na de initiële bloeding opereren logistiek van aard zou zijn, zoals het beschikbaar hebben van een operatiekamer of röntgenapparatuur, dan zou het mogelijk moeten zijn door verandering in deze logistiek meer patiënten snel te behandelen, waardoor recidief bloedingen voorkomen zouden kunnen worden.

In een vervolgonderzoek werd dan ook niet alleen gekeken naar de complicaties en de effecten hiervan op de uiteindelijke toestand van de patiënten, maar ook naar de redenen voor uitstel van de operatie of het coilen.<sup>9</sup> Additioneel werd ook nog bekeken wat het effect zou zijn op de afloop als we in staat zouden zijn de behandeling te verbeteren. Voor dit onderzoek werden gedurende één jaar alle patiënten die een SAB kregen in de regio 'Noord-Holland en Flevoland' volledig in kaart gebracht. De resultaten lieten zien dat van de 110 opgenomen patiënten met een SAB, 43% óf overleed óf ernstig invalide raakte; bij 34% van deze patiënten werd dit wederom veroorzaakt door een recidief bloeding. In deze studie werd slechts 41% van alle patiënten binnen drie dagen geopereerd. De voornaamste oorzaken voor uitstel waren niet logistiek van aard, maar waren de slechte toestand van sommige patiënten bij opname en het reeds kort na opname optreden van complicaties. Verder kon op grond van de resultaten geconcludeerd worden dat vooral het voorkomen van recidief bloedingen een gunstig effect op de uiteindelijke toestand van patiënten zou hebben, daar het ongunstige effect van cerebrale ischemie op de afloop vele malen kleiner bleek te zijn dan het effect van recidief bloedingen.

Omdat de voornaamste redenen voor uitstel van

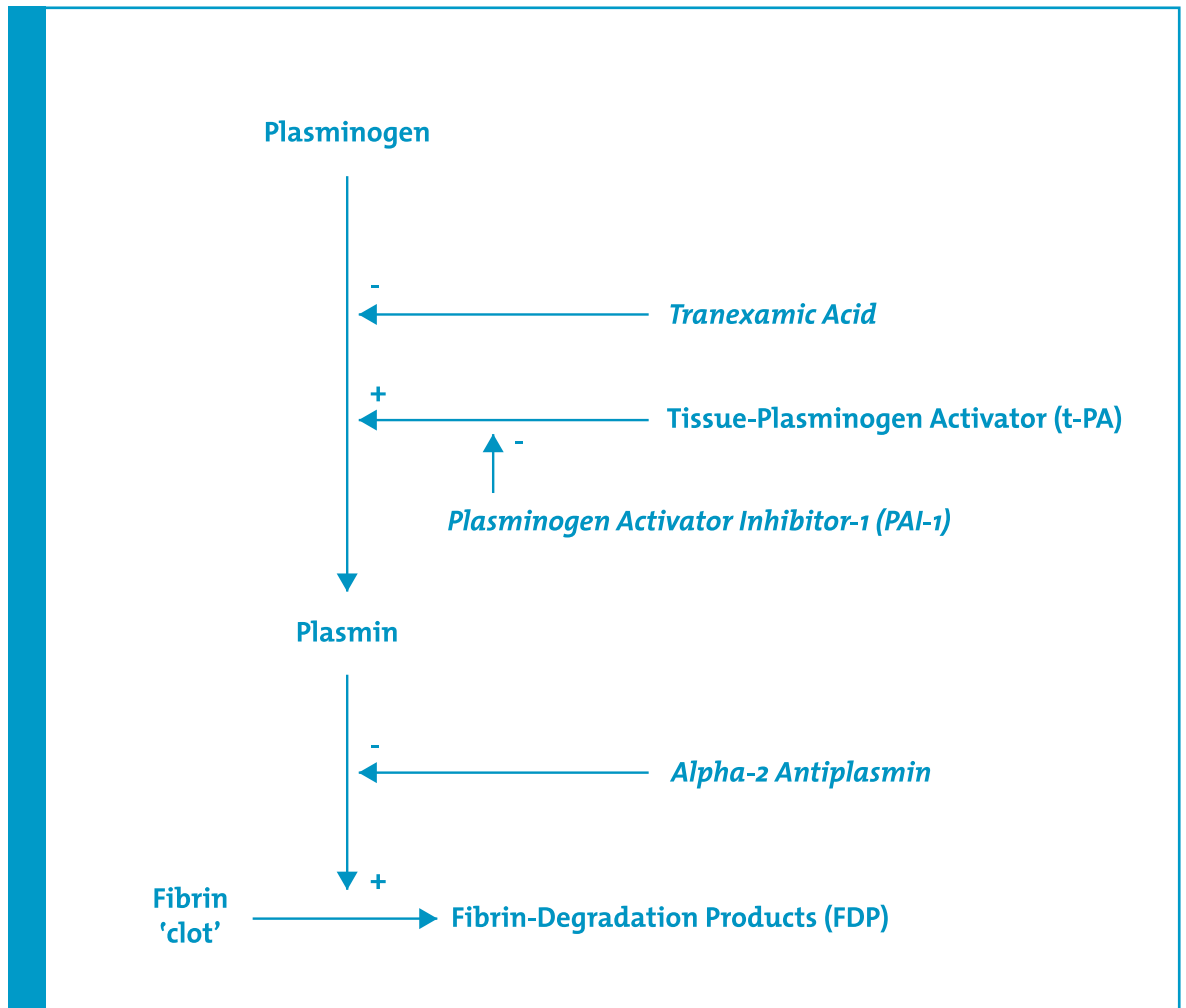
behandelen de conditie van de patiënt bij opname of het vroeg optreden van complicaties blijkt te zijn, is sneller opereren om recidief bloedingen tegen te gaan in de meeste gevallen een niet haalbare zaak. Andere behandelingen tegen recidief bloedingen zijn daarom wel degelijk gewenst. Een dergelijke behandeling moet dan een therapie zijn die snel na het ontstaan van de SAB kan starten alsmede een therapie die gegeven kan worden aan patiënten in een relatief slechte toestand bij opname. Behandeling met antifibrinolytica voldoet aan deze voorwaarden en zou dus op zich een bruikbare aanvulling kunnen zijn.

### Antifibrinolytica Trial

In 1993 werd door de Nederlandse Hart Stichting subsidie verleend voor het uitvoeren van een placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studie naar het effect van antifibrinolytica behandeling bij patiënten met een SAB.<sup>10</sup> In deze studie werden 462 patiënten, die niet binnen 48 uur na de bloeding geopereerd konden worden, binnen 96 uur gerandomiseerd voor een placebo-behandeling (233 patiënten) dan wel voor een behandeling met het antifibrinolyticum "tranexaminezuur" (229 patiënten). Daarnaast ontvingen alle patiënten een standaard anti-ischemie behandeling met onder andere nimodipine en een ruim vocht beleid. De klinische toestand van de patiënten werd na drie maanden beoordeeld met behulp van de Glasgow Outcome Scale.<sup>11</sup> De resultaten lieten zien dat behandeling met antifibrinolytica geen verbetering oplevert van de klinische uitkomst na drie maanden (Relatief Risico (RR) 1.10, 95% betrouwbaarheidsinterval: 0.91-1.34). Dit ondanks het feit dat behandeling met antifibrinolytica het aantal recidief bloedingen significant verminderde (RR 0.58, 95% betrouwbaarheidsinterval: 0.42-0.80), terwijl de andere complicaties, zoals ischemie, door deze behandeling niet toenamen. De vraag is: hoe is dit te verklaren?

Analyses van de opgetreden complicaties en de oorzaken van een slechte uitkomst laten zien dat weliswaar het optreden van cerebrale ischemie niet toeneemt maar dat, indien een patiënt behandeld werd met antifibrinolytica, eenmaal opgetreden cerebrale ischemie vaker aanleiding vormde voor een slechte uitkomst. Ook de initiële bloeding leidde vaker tot een slechte uitkomst indien een patiënt behandeld werd met antifibrinolytica.

Kort samengevat lijkt het er dus op dat, indien een



**Figuur 1.** Bovenstaande figuur laat een deel van het fibrinolytische systeem zien met het aangrijppingspunt van het antifibrinolyticum 'tranexamine zuur' en een aantal fysiologische activatoren en remmers (cursief).

patiënt behandeld wordt met antifibrinolytica, niet alleen de kans op een recidief bloeding afneemt, maar ook herstel van zowel de initiële bloeding als van opgetreden cerebrale ischemie wordt tegengewerkt. Het gunstige effect van antifibrinolytica op recidief bloedingen wordt zo teniet gedaan door een negatief effect op herstel van de initiële bloeding en van opgetreden ischemie, zodat er (netto) geen effect is op de uiteindelijke uitkomst.

### Antifibrinolytica en cerebrale ischemie

Deze studieresultaten roepen de vraag op via welk mechanisme antifibrinolytische therapie het herstel van cerebrale ischemie blokkeert.

Om deze vraag te beantwoorden moet eerst de pathogenese van cerebrale ischemie bekend zijn. In

het verleden zijn de angiografisch waargenomen vaatspasmen vaak als oorzaak genoemd. Niet alle patiënten met vaatspasmen op de angiografie hebben echter klinisch klachten van cerebrale ischemie, en vice versa, hebben niet alle patiënten met verschijnselen van cerebrale ischemie vaatspasmen op de angiografie.<sup>12</sup> Cerebrale ischemie is dus slechts partieel gerelateerd aan vaatspasmen en de exacte pathogenese is op dit moment nog zeker niet duidelijk.

Wél duidelijk is dat behandeling met de calcium-antagonist 'nimodipine' de uiteindelijke toestand van patiënten met een aneurysmatische SAB verbetert door afname van cerebrale ischemie.<sup>13</sup> Het werkingsmechanisme achter nimodipine was echter tot op heden onbekend. Daar recentelijk calcium-antagonisten in het algemeen geassocieerd werden met gastro-intestinaal bloedverlies en nimodipine in het

bijzonder met perioperatief bloedverlies, ontstond de hypothese dat nimodipine mogelijk effect uitoefent via het fibrinolytische systeem.<sup>14,15</sup>

Om dit na te gaan werden diverse parameters van fibrinolytische activiteit gemeten in het bloed van patiënten met een SAB die behandeld werden met nimodipine (27) en in het bloed van patiënten die niet met nimodipine werden behandeld (14). Bij patiënten behandeld met nimodipine steeg de fibrinolytische activiteit, uitgedrukt via de zogenaamde plasminogeen activator (PA), in het bloed. Dit effect hield drie weken aan doordat de concentratie van de remmer van deze fibrinolytische activiteit, de plasminogeen activator inhibitor-1 (PAI-1), daalde (zie *Figuur 1*). Na zes weken waren alle waarden weer teruggekeerd naar uitgangsniveau. Bij patiënten die geen nimodipine kregen was er in het bloed geen verandering meetbaar voor de fibrinolytische parameters. Aangezien het wel of niet behandelen met nimodipine het enige verschil vormde tussen de twee groepen, moet nimodipine wel de oorzaak voor het gevonden effect zijn. Bovendien is het opvallend dat de toename van de PA gedurende drie weken en de afname van de PAI-1 in deze periode precies overeenkomen met de gebruikelijke drie weken durende behandeling van patiënten met nimodipine. Deze resultaten geven een verklaring voor de gunstige werking van nimodipine op cerebrale ischemie. Aangezien antifibrinolytica het herstel van cerebrale ischemie tegengaan, oefent nimodipine waarschijnlijk een gunstige effect op ischemie uit door de fibrinolyse juist te activeren. Als aangenomen wordt dat microvasculaire trombose een rol speelt bij het ontstaan van cerebrale ischemie, is te begrijpen dat verhoging van de fibrinolytische activiteit door behandeling met nimodipine een gunstig effect heeft op het herstel van cerebrale ischemie door het oplossen van deze microvasculaire trombose. Remming van de fibrinolyse door behandeling met antifibrinolytica blokkeert juist het oplossen van deze microvasculaire trombose en daarmee het herstel van cerebrale ischemie.

## Conclusie

Het boven beschreven onderzoek laat duidelijk zien dat antifibrinolytica, ondanks dat ze de kans op een recidief bloeding fors verlagen, de uiteindelijke toestand van patiënten met een SAB niet verbeteren. Recidief bloedingen vormen nog steeds de belangrijkste oorzaak voor overlijden of ernstige invaliditeit na een SAB. Opereren binnen drie

dagen is lang niet altijd mogelijk bij deze groep patiënten daar de operatie meestal juist vanwege de slechte toestand van de patiënt bij opname of vanwege kort na opname optredende complicaties wordt uitgesteld. Mogelijk is 'vroeg' coilen een alternatief, maar dit moet zeker eerst nader onderzocht worden voordat het aanbevolen kan worden. Ook de observatie dat nimodipine de fibrinolytische activiteit in het bloed verhoogt en de hypothese dat dit effect waarschijnlijk de gunstige werking van nimodipine op cerebrale ischemie verklaart, zullen in de toekomst verder onderzocht moeten worden.

## Referenties

1. Locksley HB. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1966;25:321-368.
2. Hijdra A, Vermeulen M, van Gijn J, van Crevel H. Rerupture of intracranial aneurysms: a clinicoanatomic study. *J Neurosurg* 1987;67:29-33.
3. Roos YBWEM, Beenen LFM, Groen RJM, Albrecht KW, Vermeulen M. Timing of surgery in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage; Rebleeding is still the major cause of poor outcome in neurosurgical units that aim at early surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:490-493.
4. Gibbs JR, O'Gorman P. Fibrinolysis in subarachnoid haemorrhage. *Postgraduate Medical Journal* 1967;43:779-784.
5. Vermeulen M, Lindsay KW, Murray GD, et al. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1984;311:432-437.
6. Roos Y, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J, Vermeulen M. Systematic review of antifibrinolytic treatment in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:942-943.
7. Beck DW, Adams HP, Flamm ES, Godersky JC, Loftus CM. Combination of aminocaproic acid and nicardipine in treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988;19:63-67.
8. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994;25:2315-2328.
9. Roos YB, de Haan RJ, Beenen LE, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:337-41.
10. Roos Y. Antifibrinolytic treatment in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a placebo controlled randomized trial.

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Aangezien een recidief bloeding na een subarachnoïdale bloeding nog altijd de belangrijkste oorzaak voor een slechte afloop is, moet de behandeling vooral gericht zijn op het voorkómen van deze recidief bloedingen.
- 2 Daar de kans op een recidief bloeding het grootst is in de eerste dagen na de initiële bloeding zou ter voorkoming van recidief bloedingen het aneurysma zo snel mogelijk afgesloten moeten worden, hetzij door clippen, hetzij door coilen.
- 3 De gunstige invloed van de calciumantagonist nimodipine op cerebrale ischemie berust mogelijk op de fibrinolytische werking van nimodipine; antifibrinolytica remmen deze werking waarschijnlijk.
- 4 Behandeling met antifibrinolytica verlaagt weliswaar de kans op een recidief bloeding, maar is toch niet geïndiceerd, daar dit gunstige effect teniet wordt gedaan door slechter herstel van cerebrale ischemie.

*Neurology* 2000;54:77-82.

11. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-484.

12. Millikan CH. Cerebral vasospasm and ruptured intracranial aneurysm. *Archives of Neurology* 1975;32:433-449.

13. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 1998;50:876-883.

14. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, Carbonin P, Havlik R. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 1996;347:1061-1065.

15. Wagenknecht LE, Furberg CD, Hammon JW, Legault C, Troost BT. Surgical bleeding: unexpected effect of a calcium antagonist. *BMJ* 1995; 310:776-777.

### Correspondentie-adres auteur:

**Dr. Y. Roos, neuroloog i.o.**

Afdeling Neurologie  
Academisch Medisch Centrum (AMC)  
Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
Tel: 020-566 36 47  
Fax: 020-697 14 38