



Module:

**Wat is de rol van tranexaminezuur in de preventieve en
therapeutische setting van een HPP?**

Behorende bij de richtlijn Hemorrhagia postpartum

Februari 2019

Algemeen

Deze uitgangsvraag betreft een update naar aanleiding van het verschijnen van de WOMAN-trial, in combinatie met een nieuwe WHO-aanbeveling waarin in augustus 2017 een nieuwe search en GRADE-beoordeling heeft plaatsgevonden.

De WHO beveelt in alle gevallen van een fluxus postpartum (HPP) 1 gram tranexaminezuur te geven, ongeacht de oorzaak van de Hemorrhagia postpartum(HPP). Het meest zwaarwegende onderzoek waarop dit advies gebaseerd is, is de WOMAN-trial. Hierin werden meer dan 20.000 vrouwen gerandomiseerd voor tranexaminezuur (1 gram, bij persistenten herhalen na 30 minuten) versus placebo bij bloedverlies van 500 ml bij een vaginale bevalling of 1000 ml bij een sectio caesarea. De primaire uitkomst betrof HPP-gerelateerde sterfte. Hoewel de studie deels in een derde wereldland-setting plaatsvond en het totale percentage maternale sterfte daarmee relatief hoog, werd een RR van 0.81 met een 95% CI van 0.65 tot 1.00 op HPP-gerelateerde sterfte gezien. Secundaire analyse liet zien dat de effectiviteit minder wordt indien drie uur na de HPP gestart wordt. Het percentage trombotische events was niet verschillend en bedroeg in beide groepen 0.3%.

Een review en meta-analyse uit 2014 naar het gebruik van tranexaminezuur bij de preventie van HPP laten zien dat er ten opzichte van een placebo een significante reductie van de hoeveelheid bloedverlies wordt gezien, zowel bij een electieve sectio als bij een vaginale bevalling. Dit verschil bedraagt gemiddeld ongeveer 150 ml waarmee de klinische relevantie kan worden betwijfeld (Heesen). Latere systematische reviews trekken de kwaliteit van de verschillende studies in twijfel en concluderen dat de bewijsvoering voor het gebruik voor de preventie van een HPP niet kan worden ondersteund (Kerr 2016, Li 2017). In 2018 verscheen een grote Franse trial (n=4079) naar het gebruik van tranexaminezuur in de preventieve setting. De primaire uitkomst (> 500cc bloedverlies) bedroeg 8.1% versus 9.8% (RR 0.83; 95% CI 0.68 to 1.01; P=0.07) en is hiermee net niet significant. Ook het totaal bloedverlies verschilde niet. Echter, vrouwen in de tranexaminezuur hadden minder vaak klinisch relevante HPP (7.8% vs. 10.4%; RR 0.74; 95% CI, 0.61 to 0.91; P=0.004) en minder vaak additionele uterotonica (7.2% vs. 9.7%; RR 0.75; 95% CI, 0.61 to 0.92; P=0.006). Trombose kwam ook hier niet vaker voor.

Conclusies

Lage Grade	Er is onvoldoende bewijs dat het gebruik van tranexaminezuur bij minder dan 500 ml bloedverlies tot klinische relevant minder bloedverlies leidt. Heesen 2014 Ker 2016, Li 2017,
-------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Hoge GRADE	<p>Bij vaginale bevallingen en bloedverlies van meer dan 500 ml en bij sectio caesarea met bloedverlies van meer dan 1000 ml leidt tranexaminezuur tot minder bloedverlies en hieraan gerelateerde sterfte zonder een toegenomen risico op trombose.</p> <p>Mc Clure 2014, Woman trial 2017</p>
-------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Overwegingen

De WOMAN-trial includeerde geen vrouwen met een sectio tussen 500 en 1000 ml bloedverlies. In studies naar preventie van HPP bij een sectio wordt echter wel significant minder bloedverlies gezien. Op theoretische grond is het niet aannemelijk dat bij een sectio met 500-1000 ml bloedverlies de effectiviteit anders is. De werkgroep is van mening dat een generiek protocol ongeacht de manier van bevallen de kans van implementatie groter maakt. De in 2018 verschenen studie in de NEJM onderschrijft het niet geven in de preventieve setting, maar heeft wel een aantal uitkomstmaten die aangeven dat een mogelijk gunstig effect bestaat. Vanwege het feit dat de incidentie HPP in Nederland nog steeds hoog is en omdat er geen verhoogd risico op trombose gezien wordt, is de werkgroep van mening dat bij alle vrouwen in de tweede lijn zonder een contra indicatie voor tranexaminezuur bij meer dan 500 ml bloedverlies aanbevolen wordt 1 gram tranexaminezuur te geven en dit na 30 minuten te herhalen indien het bloeden niet is gestopt.

Aanbevelingen

Geef niet routinematig tranexaminezuur om een HPP te voorkomen.

Geef iedere vrouw in de tweede lijn tijdens een vaginale bevalling of sectio caesarea 1 gram tranexaminezuur (100 mg/ml IV, 1 ml per minuut) indien er meer dan 500 ml bloedverlies optreedt in de eerste drie uur na de geboorte van het kind en herhaal dit na 30 minuten indien het bloeden niet is gestopt.

Geldigheid en Onderhoud

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze module is de Otterlo werkgroep, die in stand zal blijven, verantwoordelijk. Uiterlijk in 2022 bepaalt het bestuur van de Otterlo werkgroep van de NVOG of deze module nog actueel is. De geldigheid van deze module komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn.

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. H.C.J. Scheepers, gynaecoloog-perinatoloog, Maastricht UMC+, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie

De conceptversie is ter beoordeling voorgelegd aan:

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Patiëntenfederatie Nederland
- Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)

Meelezers:

- Leden van de Otterlo werkgroep

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremming is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij de NVOG. De belangenformulieren zijn besproken binnen de betreffende werkgroep en de NVOG die Kwaliteitsdocumenten, indien van toepassing. Geen van de belangen heeft tot een eventuele actie geleid.

Dagtekening: 18 februari 2019, Utrecht

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

<http://www.nvog.nl>

E-mail: kwaliteit@nvog.nl

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders, protocollen of richtlijnen etc., alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: kwaliteit@nvog.nl).

Literatuur

Heesen M1, Böhmer J, Klöhr S, Rossaint R, VAN DE Velde M, Dudenhausen JW, Straube S. Prophylactic tranexamic acid in parturients at low risk for post-partum haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 Oct;58(9):1075-85. doi: 10.1111/aas.12341. Epub 2014 Jul 29.

McClure EM, Jones B, Rouse DJ, Griffin JB, Kamath-Rayne BD, Downs A, Goldenberg RL. Tranexamic Acid to Reduce Postpartum Hemorrhage: A MANDATE Systematic Review and Analyses of Impact on Maternal Mortality. *Am J Perinatol*. 2014 Oct 7.

Ker K, Shakur H, Roberts I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG*. 2016 Oct;123(11):1745-52.

Li C1, Gong Y, Dong L, Xie B, Dai Z. Is prophylactic tranexamic acid administration effective and safe for postpartum hemorrhage prevention?: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(1):e5653.

WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 May 27;389(10084):2105-2116. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4. Epub 2017 Apr 26.

WHO aanbeveling: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259374/1/9789241550154-eng.pdf?ua=1>.

Loïc Sentilhes, M.D., Ph.D. Norbert Winer et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. *N Engl J Med* 2018; 379:731-742