

Skabelon til DSOG-guidelines

Titel

Anvendelse af profylaktisk tranexamsyre til kvinder, der får foretaget hysterektomi på benign indikation.

Forfattere:

Arbejdsgruppens medlemmer anføres alfabetisk efter efternavn.

Navn:

Kamilla K. Karlsen	Stilling:Kursist	Arbejdssted:Odense
Torben Munk	Stilling:Overlæge	Arbejdssted:Odense
Kresten R. Petersen	Stilling:Overlæge	Arbejdssted:Herlev
Märta F. Topsøe	Stilling:Kursist	Arbejdssted:Roskilde

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Kresten R. Petersen, krp@tdcadsl.dk

Status

Første udkast:

Diskuteret på Hindsgavl, Dato: 19.september 2018

Korrigteret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review:

Guideline gennemgået af Margit Dueholm og Jan Blaakær forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet 21.09.2018.

COI for referees: Se appendiks 1

Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side 2
Litteratursøgningsmetode:	side 2
Resume af evidens	side 3
Kliniske rekommendationer	side 3
Baggrund	side 3
Tabel over randomiserede undersøgelser	side 9
Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere	side 10

Forkortelser:

TXA: Tranexamsyre

RCT: Randomized controlled trials

AK: Antikoagulation

Indledning:

Baggrund:

Der foretages ca. 4000 hysterektomier på benign indikation i DK om året. Den hyppigste årsag til komplikationer er perioperative blødningskomplikationer som forekommer ved 4-6% af alle benigne hysterektomier. Dette medfører øget morbiditet og forlænget rekonvalescens for kvinderne. Tranexamsyre (TXA) er et anti-fibrinolytisk lægemiddel som anvendes til behandling af pågående blødning og som blødningsprofylakse i forbindelse med flere andre større kirurgiske indgreb. I denne guideline ønskes det aklaret om profylaktisk TXA ved benign hysterektomi kan reducere forekomsten af per- og postoperative blødningskomplikationer.

Definitioner:

Peroperativ blødningskomplikation (blødning > 1000 ml)

Postoperativ blødningskomplikation

Blodtransfusion

Tromboemboliske komplikationer: Arteriel eller venøs trombose diagnosticeret indenfor den første måned efter operationen

Afgrænsning af emnet:

Kan profylaktisk anvendelse af TXA reducere forekomsten af per- og postoperative blødningskomplikationer ved hysterektomi på benign indikation?

Er behandlingen ledsaget af øget forekomst af tromboemboliske komplikationer?

Anvendelsen af TXA ved myomektomi vil kort blive omtalt, men ikke i egentlig guidelineform

PICO-spørgsmål:

Population: Kvinder, der skal have foretaget hysterektomi på benign indikation (uanset operationsmetode)

Intervention: Præoperativ profylaktisk indgift af TXA

Comparison: Ingen behandling

Outcome: Peroperativ blødning, postoperativ blødningskomplikation, transfusionsbehov, forekomst af tromboemboliske komplikationer.

Litteratur søgningsmetode:

Følgende databaser er søgt med de anførte søgeord:

Cochrane: "Hysterectomy" [keyword] AND "Tranexamic acid" [keyword]

Pubmed: "Hysterectomy" [MeSH] AND ("Tranexamic acid" OR "Antifibrinolytic therapy" OR "Antifibrinolytic agent")

Embase: "Hysterectomy" [Subject Heading] AND ("Tranexamic acid" [Subject Heading] OR Antifibrinolytic agent" [Subject Heading])

Tittler og abstracts er screenet fra 1. januar 1990 til 1. maj 2018.

Henholdsvis guidelines, systematiske review's og randomized controlled trials (RCT) er inkluderet hvor man har sammenlignet profylaktisk TXA behandling med placebo eller ingen behandling ved benign hysterektomi. Litteraturlisteren fra de inkluderede studier er endvidere gennemgået for øvrig relevant litteratur. Studier som omhandler patienter med abnorm hæmostase eller cancer er ekskluderet.

Evidensgradering:

Oxford.

Resume af evidens for profylaktisk anvendelse ad TXA ved hysterektomi på benign indikation

Evidensgrad

Den gennemsnitlige peroperative blødning mindskes	1b
Hypigheden af reoperationer pga blødningskomplikationer mindskes	1b
Der er ikke øget forekomst af tromboemboliske komplikationer	1b

Kliniske rekommendationer

Styrke

Profylaktisk anvendelse af TXA kan anbefales til kvinder, der skal have foretaget hysterektomi på benign indikation	a
Der bør udvises forsigtighed ved gentagende anvendelse af TXA til kvinder med nedsat nyrefunktion, kvinder med aktuel eller nylig trombose indenfor de sidste 3 måneder eller kvinder i antikoagulationsbehandling (AK behandling)	d
Tromboseprofylakse gives efter vanlige retningslinjer	✓

Baggrund:

1). Profylaktisk TXA ved benign hysterektomi

I Danmark får ca. 4000 kvinder årligt fortaget hysterektomi på benign indikation, hvilke gør operationen til en af de hyppigst udførte indenfor gynækologien. Den hyppigste årsag til komplikationer er blødning, som ses ved 4-6 % af operationerne (1). Eftersom blødningskomplikationer kan påvirke det postoperative forløb, forlænge rekonvalescensen og øge

behovet for blodtransfusion, er der behov for blødningsreducerende tiltag til brug ved benign hysterektomi (2).

Tranexamsyre (TXA) er et antifibrinolytisk lægemiddel som hæmmer plasmin-medieret fibrinolyse og derved fremmer blodets evne til at danne stabile koagler. TXA elimineres renalt og har ingen indvirkning på blodets koagulationsprocesser (3). Ved intravenøs anvendelse opnås peak-plasmakoncentration umiddelbart og halveringstiden er 2-3 timer (4). Medikamentet anvendes i dag flere steder rutinemæssigt ved større kardiologiske og ortopædkirurgiske indgreb (5-7). I et Cochrane review fra 2011 sammenfattede man TXA's effekt ved kirurgi generelt, og fandt en signifikant blødningsreduktion på gennemsnitlig 414 ml pr. patient i TXA gruppen sammenlignet med kontrolgruppen (95 %KI -525 til -303) (8).

Indenfor traumatologien fandt man i et stort RCT studie (CRASH2) inkluderende >20.000 deltagere at anvendelse af profylaktisk TXA signifikant reducerede risikoen for at dø på grund af blødning (mortalitet i TXA gruppen vs mortalitet i kontrolgruppen: 489 vs 574; RR 0,85; 95 %KI 0,76-0,96; $P = 0,0077$) (9). Indenfor gynækologien er medikamentet veldokumenteret som behandling af menorrhagia.

I forhold til effekten af TXA ved benign hysterektomi findes ét enkelt randomiseret dobbelt-blindet placebo-kontrolleret forsøg inkluderende 332 kvinder (10). Deltagerne blev her randomiseret til enten 1g TXA eller placebo. Resultaterne viste at profylaktisk TXA behandling signifikant reducerede risikoen for reoperation på grund af postoperativ blødning sammenlignet med placebo (antal reoperationer i TXA gruppen vs antal reoperationer i placeboegruppen: 2 vs 9; $P = 0,034$). Dette svarer til en absolut risiko reduktion på 4,2 % og et "number needed to treat" (NNT) på 24. Endvidere fandt man i forsøget en signifikant reduktion af henholdsvis det totale blodtab (totalt operativt blodtab i TXA gruppen vs totalt operativt blodtab i placeboegruppen: 100 ml vs 166 ml; $P = 0,004$) samt større blodtab >500ml (antal med blodtal >500 ml i TXA gruppen vs antal med blodtab >500 ml i placeboegruppen: 6 vs 21; $P = 0,003$). Der blev ikke fundet signifikant forskel mellem de to grupper i forhold til blodtransfusion eller større blodtab >1.000 ml.

De mest almindelige bivirkninger forbundet med TXA er diarré, kvalme og opkastning (1-10 %). Herudover er kramper, hypotension, tromboemboli, anafylaksi og synsforstyrrelser anført af Lægemiddelstyrelsen men med ukendt frekvens (4). Lægemiddelstyrelsen anbefaler også, at der udvises forsigtighed ved anvendelse af TXA til kvinder med nedsat nyrefunktion, kvinder med aktuel eller nylig trombose eller kvinder i antikoagulationsbehandling (AK behandling). Lægemidlet findes på WHO's "List of Essential Medicines", som indeholder de vigtigste og sikreste medikamenter til brug for verdens sundhedssystemer (11).

Kommentar om dosis:

I hovedparten af de publicerede kliniske studier der undersøger den blødningsreducerende effekt af TXA indenfor gynækologi og obstetrik, anvendes henholdsvis en standard dosis på 1g eller en vægtbaseret dosering på 10 mg/kg (12). Overordnede sammenligninger af de to doseringer er vanskelig men umiddelbart synes den generelle blødningsreducerende effekt på ca. 30 % at være uafhængig af de to behandlingsregimer (13). Samme konklusion nås i et systematisk review af Ker et al fra 2013 (14).

Det er gruppens vurdering at en vægtbaseret dosering synes at øge risikoen for potentielle fejldoseringer. Af Lægemiddelstyrelsens produktresume samt promedicin.dk anbefales en standart dosis på 0,5-1g for voksne. Samtidig noteres det at den anvendte dosering i det eneste RCT studie der undersøger TXA's effekt ved netop benign hysterektomi er 1g (10).

1. Dansk Hysterektomi og Hysteroskopi Databases årsrapport; Available at:
https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/58b843be15d5dbf52ae00af4/1488470985032/DHHD_aarsrapport_2015_endelig_anonymiseret.pdf
2. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion* 2006; 46(3):327-38
3. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: A review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57:1005-32
4. Lægemiddelstyrelsen, Produktresume, Available at:
<http://www.produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=tranexamsyre&button=Søg>
5. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:39-46
6. 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.
7. Wang G, Xie G, Jiang T, et al. Tranexamic acid reduces blood loss after off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2012;115:239-43.
8. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;Cd001886.
9. Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. 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. *Lancet* 2010;376:23-32.
10. Topsoe MF, Bergholt T, Ravn P, et al. Anti-hemorrhagic effect of prophylactic tranexamic acid in benign hysterectomy-a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jul;215
11. The WHO Model Lists of Essential Medicines; Available at:
<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>: 2015.

12. Hunt BJ

The current place of tranexamic acid in the management of bleeding.
Anaesthesia. 2015 Jan;70 Suppl 1:50-3

13. Topsoe MF, Settnes A, Ottesen B, Bergholt T.

A systematic review and meta-analysis of the effect of prophylactic tranexamic acid treatment in major benign uterine surgery.
Int J Gynaecol Obstet. 2017 Feb;136(2):120-127

14. K Ker, D Prieto-Merino, I Roberts

Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss.
British Journal of Surgery, 2013

2). Tromboemboliske komplikationer ved profylaktisk anvendelse af TXA

Tranexamsyre virker antifibrinolytisk ved at hæmme aktiveringens af plasminogen, og da nedsat fibrinolyse er associeret med såvel venøse som arterielle tromboemboliske komplikationer (1), er der derfor muligt at anvendelse af TXA kan medføre øget risiko for disse tilstande.

Risiko'en for tromboemboliske komplikationer ved profylaktisk anvendelse af TXA ved hysterektomi på benign indikation synes kun at være undersøgt i en enkelt placebo kontrolleret undersøgelse omfattende 332 kvinder, og der er ikke her fundet øget risiko (2). Det skal bemærkes at undersøgelsen var designet til at vurdere forekomsten af blødningsskomplikationer og ikke har haft statistisk power til at finde eventuelle forskelle i tromboemboliske komplikationer.

Brugen af perioperativ TXA er undersøgt i en metaanalyse af placebokontrollerede undersøgelser fra 2012 med mere end 5000 patienter i hver gruppe. Studierne omfattede primært ortopæd- og thoraxkirurgiske operationer og dosis af TXA er ikke angivet konsekvent, men der fandtes ikke øget forekomst af tromboemboliske komplikationer i de TXA behandlede grupper (3).

Siden da er der publiceret en randomiseret placebo-kontrolleret undersøgelse af anvendelse af profylaktisk TXA ved koronar kirurgi med mere end 2000 patienter i hver gruppe, der ikke viste forskel på hverken arterielle eller venøse tromboemboliske komplikationer (4). Dosis af TXA i denne undersøgelse var 50-100 mg TXA per kg legemsvægt, og majoriteten af patienterne havde betydelig ko-morbiditet, så populationen er næppe sammenlignelig med kvinder, der skal have foretaget hysterektomi på benign indikation.

Der er i randomiserede studier heller ikke fundet øget risiko for tromboemboliske komplikationer ved profylaktisk anvendelse af TXA ved større obstetriske eller traumebetingede blødninger (5,6).

Tilgængelig litteratur om risiko for tromboemboliske komplikationer ved profylaktisk anvendelse af TXA ved hysterektomi på benign indikation er således særlig sparsom, men baseret på

undersøgelser af andre operationstyper omfattende høj-risiko patienter, er der ikke grund til at antage, at der skulle være øget risiko.

Der kan dog være grund til at udvise forsigtighed hos kvinder med manifest kardiovaskular komorbiditet, herunder kvinder i AK behandling samt kvinder ned stærkt nedsat nyrefunktion.

Der er ikke publiceret undersøgelser om den blødningsreducerende virkning af TXA kan påvirkes af anvendelse af tromboseprofylakse med lav-molekylær heparin, men dette må anses for usandsynligt.

1. Meltzer ME, Dohmen CJM, de Groot PG, Rosendaal, Lisman T. The Impact of the Fibrinolytic System on the Risk of Venous and Arterial Thrombosis. Semin Thromb Hemost 2009;35(5):468-477.
2. Topsoe MF, Bergholt T, Ravn P, et al. Anti-hemorrhagic effect of prophylactic tranexamic acid in benign hysterectomy-a double-blinded randomized placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2016 Jul;215
3. Kerr K, Edwards P, Perel P et al: Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. BMJ 2012;344 (May 21, 2012)
4. Myles PS, Smith JA, Sibert B et al: Tranexamic Acid in Patients undergoing Coronary-Artery surgery: NEJM2017;376:136-48
5. 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
6. CRASH-2: 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. Lancet 2010;376:23-36.,

3). Profylaktisk TXA ved abdominal myomektomi

Indenfor det gynækologiske fagområde findes desuden 3 randomiserede studier, der beskriver profylaktisk behandling med præoperativ TXA i forbindelse med abdominal myomektomi.

Shaaban et al.(2016) viste i et studie 40 % reduktion i blødning ved behandling med TXA ved åben myomektomi (1).

I studiet blev 132 ptt. randomiseret til enten placebo eller TXA 10mg/kg bolus 10 minutter før start af operationen og herefter 1 mg/kg/t med ophør 6 timer postoperativt.

Blødning blev reduceret fra 677 ml til 407 ml ($p<0,01$) og antal ptt., der modtog blodtransfusion, blev reduceret fra 23 til 13 ($p<0,01$). Man fandt desuden en reduktion i operationstid fra 87 til 76 min ($p<0,04$).

I et lignende studie af Caglar et al. blev 100 ptt. randomiseret til henholdsvis bolus med 10 mg/kg TXA og efterfølgende 1 mg/kg/t TXA (n=50) mod placebo (n=50) (2).

Caglar fandt, at TXA-gruppen havde et signifikant mindre blodtab end placebogruppen (804 ml vs. 1047 ml; $p<0,03$). De fandt dog ikke forskel i transfusionsbehov. Operationstiden var henholdsvis 73 min. og 84 min. ($p<0,03$).

N.W. Shady et al.(2018) har i et studie ved åben myomektomi randomiseret 105 ptt. til 3 grupper. Henholdsvis saltvand (gr.1) mod 1 g TXA i.v. (gr. 2) eller mod 2 g TXA-vædet saltvandsmæche til kompression af fibromlejet i 5 min. (gr. 3) (3).

De fandt samlet blødning på 1080 ml i gr. 1 mod henholdsvis 722 ml i gr. 2 og 684 ml i gr. 3. Desuden fandt de transfusionsbehov hos 19 ptt./6 ptt./7 ptt. i de 3 respektive grupper. Ved såvel blødning som transfusionsbehov var effekten af TXA signifikant ($p<0,0003$) og uafhængig af administrationsform.

Alle studier viste således, at der ved brug af TXA opnås en signifikant og betydende reduktion i peroperativ blødningsmængde ved åben myomektomi.

Ingen af studierne påviste tromboemboliske tilfælde eller større komplikationer i øvrigt. I studiet af Shaaban fandt man øget hyppighed af kvalme og opkastninger i TXA-gruppen.

Der er ikke publiceret undersøgelser af TXA anvendt ved laparoskopisk myomektomi

1. Shaaban MM, Ahmed MR, Farhan RE, Dardeer HH. Efficacy of Tranexamic Acid on Myomectomy-Associated Blood Loss in Patients With Multiple Myomas: A Randomized Controlled Clinical Trial. Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif). 2016;23(7):908-12.
2. Caglar GS, Tasci Y, Kayikcioglu F, Haberal A. Intravenous tranexamic acid use in myomectomy: a prospective randomized double-blind placebo controlled study. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2008;137(2):227-31.
3. Shady NW, Sallam HF, Fahmy H. Reducing blood loss during open myomectomy with intravenous versus topical tranexamic acid: A double-blinded randomized placebo-controlled trial. Middle East Fertility Society Journal. 2018.

Karakteristika og resultater fra omtalte RCT'er.

HYSTEREKTOMI

Forfatter/årstal	Land	Population	Intervention	Kontrol	Primære Outcome	Sekundære Outcome	Negative Outcome
Topsoee et al.2016	Danmark	332	1 g TXA	Placebo	Reduceret totalt blodtab 100 ml vs 166 ml (p=0.04)	Reduceret antal reoperationer 2 – 9 (p=0.034) Reduceret brug af iv TXA 7-18 (p=0.024)	Ingen TE Ingen dødsfald

MYOMEKTOMI

Forfatter/årstal	Land	Population	Intervention	Kontrol	Primære Outcome	Sekundære Outcome	Negative Outcome
Caglar et al. 2008	Tyrkiet	100	10 mg/kg TXA(max 1g)	Placebo	Reduceret totalt blodtab 804ml - 1047ml (p=0.03)	Reduceret postoperativt blodtab 150 ml- 213ml (p<0.01)	INGEN
Shaaban et al. 2016	Egypten	132	10 mg/kg TXA(max 1g)	Placebo	Reduceret intraoperativt blodtab 677ml-407ml (p<0.01)	Reduceret operationstid 87-76 min (p<0.04) Reduceret antal blodtransfusioner 23-13(p<0.01)	Ingen TE Ingen anafylaksi Stigning i -Kvalme -Opkast
Shady et al. 2018	Egypten	105	1 g TXA preoperativt 2 g TXA postoperativt	Placebo	Reduceret Totalt blodtab i begge TXA grupper 722ml/684ml -1080ml (p=0.0001)	Reduceret antal blodtransfusion i begge TXA grupper 6/7-19 (p=0.0001)	Ingen forskel i -Kvalme -Opkast

Implementering og Monitorering

Implementering og monitorering foretages via Dansk Hysterektomi og Hysteroskopi Database

Appendikser:

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere

Appendiks 2: Søgeprofiler

Appendiks 3: Evidenstabeller