



EFFECT OF EARLY TRANEXAMIC ACID ADMINISTRATION ON MORTALITY, HYSTERECTOMY, AND OTHER MORBIDITIES IN WOMEN WITH POST-PARTUM HEMORRHAGE (WOMAN): AN INTERNATIONAL, RANDOMIZED DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

ERKEN TRANEKSAMİK ASİD UYGULAMASININ POST-PARTUM KANAMALI KADINLARDA MORTALİTE, HİSTEREKTOMİ VE DİĞER MORBİDİTELERE ETKİSİ (WOMAN TRIAL): ULUSLARARASI, RANDOMİZE, ÇİFT KÖR, PLASEBO KONTROLLÜ ÇALIŞMA

ALINTI: doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.

YAZARLAR: [Lisa Cook](#), [Ian Roberts](#), [WOMAN Trial Collaborators](#)

ÖZETLEYEN: Dr. Aslıhan Sezgin

GİRİŞ

Primer post-partum kanama genellikle doğum sonrası ilk 24 saatte 500 ml'den fazla kan kaybı olarak tanımlanır, dünyada maternal ölümlerin en sık sebebidir, her yıl 100.000 ölüme neden olur.

Traneksamik asit, fibrinojen ve fibrinin plazmin tarafından enzimatik yıkımına engel olur. Cerrahi ve travma vakalarında (CRASH-2 çalışması) kanamayı ve kanamadan ölümleri azaltır. Traneksamik asidin erken dönemde verilmesinin önemi bu çalışmalarda gösterilmiştir. Travma ile doku plazminojen aktivatörü salınır ve plazminojen fibrinolitik plazmine dönüşür. Doğum sonrası da erken fibrinolitik aktivite gösterilmiştir.

Bu çalışmada, erken traneksamik asit uygulamasının post-partum kanamalı kadınlarda ölüm, histerektomi ve diğer ilişkili sonuçlara etkisini değerlendirmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM

WOMAN (World Maternal Antifibrinolytic) çalışması, 21 ülkede 193 hastanede 16 yaş ve üzeri kadınlarda vaginal doğum veya sezaryen sonrasında post-partum kanama tanısı almış kadınların alındığı uluslararası, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Onamlar alındıktan ve uygunluk kriterleri sağlandıktan sonra hastalar yavaş intravenöz infüzyon ile 1 gram traneksamik asit veya plasebo verilmek üzere ayrılmıştır.

Traneksamik asit tedavisinin 1 gram (100 mg/ml), 1 ml/dakika hızında verilmesi önerilmiştir. İlk dozdan 30 dakika sonra kanama devam ediyorsa veya durup 24 saat sonra tekrar başlamışsa 2.doz 1 gram traneksamik asit veya plasebo uygulamasına izin verilmiştir.

SONUÇ-TARTIŞMA

Çalışmada primer sonuç noktası tanımlaması, herhangi bir sebeple hastanın ölümü veya randomizasyondan 42 gün içinde histerektomi geçirmesi şeklinde planlanmıştır. Sekonder sonuçlar ise tromboembolik olaylar (derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli, miyokard infarktüsü, inme), cerrahi girişimler (intrauterin tamponad, embolizasyon, destek sütürler, arter ligasyonu, histerektomi ve hemostaz sağlamak ve kanama kontrolü için randomizasyon sonrası laparotomiler), komplikasyonlar (böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, karaciğer yetmezliği, sepsis ve nöbet), diğer beklenmeyen medikal olaylar (yan etkiler), EQ5D ile ölçülen yaşam kalitesi ve emzirme döneminde olan bebeklerde herhangi bir tromboembolik olay (normal klinik pratiğe uygun) olarak belirlenmiştir.

Sonuçlar, taburculukta veya halen yatmakta olan hastalarda 42. günde ölçülmüştür.

Mart 2010 - Nisan 2016 arasında 20.060 kadın çalışmaya alınmıştır. Randomizasyon sonrası onamını çekenler, primer sonuç verilerine ulaşamayanlar ve katılım kriterlerini karşılamayan hastalar sonrasında 20.021 hasta (%99.8) primer analize dahil edilmiştir. Bazal karakteristikleri benzerdir (Tablo 1).

Ölümlerde 483 maternal ölümün 374'ü (%77) randomizasyon sonrası ilk 24 saatte, 43'ü (%9) ilk 1 saatte gerçekleşmiştir (Figür 2). Toplam 346 (%72) ölüm kanama nedeni ile oluşmuştur. Tablo 2'de kanamanın maternal ölüme etkisi görülmektedir.

Traneksamik asit alan kadınlarda kanamaya bağlı ölüm önemli ölçüde azalmış olarak saptanmıştır. Diğer tüm ölüm sebepleri, gruplar arasında önemli fark göstermemiştir.

Traneksamik asit ile histerektomi oranı azalmamıştır. Bileşik primer sonuç noktası tüm sebeplerden ölüm veya histerektomi, traneksamik asit ile azalmamıştır. Yan etkiler (tromboembolik olaylar dahil), traneksamik asit ve plasebo grubu arasında önemli fark göstermemiştir.

Post-partum kanamalı kadınlarda traneksamik asit kanamaya bağlı ölümleri azaltır. Histerektomiye önlemese de kanama kontrolü için laparotomi sayısını azaltır. Travma ve cerrahi hastalarında traneksamik asit çalışmalarına dayanarak Dünya Sağlık Örgütü post-partum kanamalarda uterotoniklerin etkisiz olduğu durumlarda veya kanamanın travma ile ilişkili olduğu düşünülüyorsa traneksamik asit kullanımını önermektedir. Çalışmamız traneksamik asidin uterotoniklerle birlikte erken dönemde kullanılmasının önemini ortaya koymuştur.

	Tranexamic acid group	Placebo group	Risk ratio (95% CI)
Time from delivery (h)			
≤1	253/4844 (5.2%)	229/4726 (4.9%)	1.08 (0.93-1.28)
>1-≤3	122/2672 (4.6%)	154/2682 (5.7%)	0.80 (0.63-1.00)
>3	159/2514 (6.3%)	161/2569 (6.3%)	1.01 (0.82-1.25)
p=0.11*			
Type of delivery			
Vaginal	255/7080 (3.6%)	288/7108 (4.1%)	0.89 (0.75-1.05)
Caesarean section	279/2951 (9.5%)	257/2873 (9.0%)	1.06 (0.90-1.24)
p=0.15*			
Primary cause of haemorrhage			
Uterine atony	249/6426 (3.9%)	274/6333 (4.3%)	0.90 (0.76-1.06)
Other or unknown	285/3606 (7.9%)	272/3652 (7.5%)	1.06 (0.90-1.24)
p=0.15*			
All patients	534/10 032 (5.3%)	546/9985 (5.5%)	0.97 (0.87-1.09)
Two-sided p=0.65			
Data are n (%) unless otherwise indicated. *p value from likelihood ratio test.			

Table 3: Effect of tranexamic acid on composite primary endpoint (death or hysterectomy) by subgroup

	Tranexamic acid group (n=10 051)	Placebo group (n=10 009)
Age at randomisation (years)		
<16	1 (<1%)	3 (<1%)
16-25	3445 (34%)	3407 (34%)
26-33	4580 (46%)	4608 (46%)
≥34	2022 (20%)	1987 (20%)
Unknown	3 (<1%)	4 (<1%)
Baby delivered in the randomising hospital		
Yes	8869 (88%)	8756 (88%)
No	1181 (12%)	1251 (13%)
Unknown	1 (<1%)	2 (<1%)
Type of delivery		
Vaginal	7093 (71%)	7126 (71%)
Caesarean section	2957 (29%)	2879 (29%)
Unknown	1 (<1%)	4 (<1%)
Time between delivery and randomisation (h)		
≤1	4852 (48%)	4733 (47%)
>1 to ≤3	2678 (27%)	2691 (27%)
>3	2517 (25%)	2974 (26%)
Unknown	4 (<1%)	11 (<1%)
Placenta fully delivered		
Yes	9089 (90%)	9016 (90%)
No	962 (10%)	990 (10%)
Primary cause of haemorrhage		
Uterine atony	6437 (64%)	6347 (63%)
Placenta praevia or accreta	943 (9%)	935 (9%)
Surgical trauma or tears	1834 (18%)	1857 (19%)
Other	720 (7%)	757 (8%)
Unknown	117 (1%)	133 (1%)
Systolic blood pressure (mm Hg)		
≥90	8138 (81%)	8065 (81%)
<90	1908 (19%)	1929 (19%)
Unknown	5 (<1%)	15 (<1%)
Estimated volume of blood lost (mL)		
≤500	295 (3%)	333 (3%)
>500 to ≤1000	4949 (49%)	4861 (49%)
>1000 to ≤1500	2832 (28%)	2882 (29%)
>1500	1973 (20%)	1953 (20%)
Unknown	2 (<1%)	0
Uterotonic prophylaxis given		
Yes	9687 (96%)	9618 (96%)
No	131 (1%)	139 (1%)
Unknown	233 (2%)	252 (3%)
Clinical signs of haemodynamic instability		
Yes	5961 (59%)	5898 (59%)
No	4090 (41%)	4110 (41%)

Table 1: Baseline characteristics of participants before randomisation

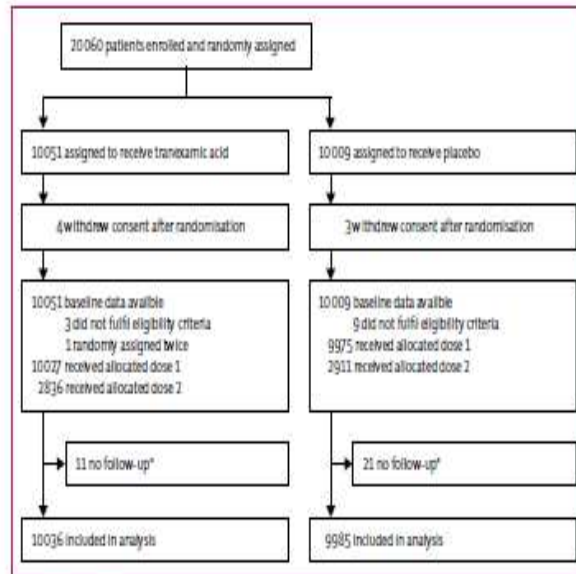


Figure 1: Trial profile

* Patients for whom there is no information about the primary endpoint.

	Tranexamic acid group	Placebo group	RR (95% CI)	p value
Thromboembolic events*	10 033	9985	-	-
Ary event	30 (0.3%)	34 (0.3%)	0.88 (0.54-1.43)	0.603
Venous events	20 (0.2%)	25 (0.3%)	0.80 (0.44-1.43)	0.446
Deep vein thrombosis	3 (0.03%)	7 (0.07%)	0.43 (0.11-1.65)	0.203
Pulmonary embolism	17 (0.2%)	20 (0.2%)	0.85 (0.44-1.61)	0.611
Arterial events	10 (0.1%)	9 (0.09%)	1.11 (0.45-2.72)	0.827
Myocardial infarction	2 (0.02%)	3 (0.03%)	0.66 (0.11-3.97)	0.651
Stroke	8 (0.08%)	6 (0.06%)	1.33 (0.46-3.82)	0.599
Complications*	10 033	9985	-	-
Renal failure	129 (1.3%)	118 (1.2%)	1.09 (0.85-1.39)	0.505
Cardiac failure	110 (1.1%)	115 (1.2%)	0.95 (0.73-1.23)	0.710
Respiratory failure	108 (1.1%)	124 (1.2%)	0.87 (0.67-1.12)	0.274
Hepatic failure	29 (0.3%)	30 (0.3%)	0.96 (0.58-1.60)	0.882
Sepsis	180 (1.8%)	185 (1.9%)	0.97 (0.79-1.19)	0.756
Seizure	33 (0.3%)	43 (0.4%)	0.76 (0.49-1.20)	0.242
Use of uterotonics	10 034	9984	-	-
Received at least one	9996 (99.6%)	9930 (99.5%)	1.00 (1.00-1.00)	0.090
Oxytocin	9940 (99.1%)	9865 (98.8%)	1.00 (1.00-1.01)	0.079
Ergometrine	4326 (43.1%)	4314 (43.2%)	1.00 (0.97-1.03)	0.891
Misoprostol	6707 (66.8%)	6717 (67.3%)	0.99 (0.97-1.01)	0.513
Prostaglandin	689 (6.9%)	722 (7.2%)	0.95 (0.86-1.05)	0.313
ED-5Q+	9805	9728	-	-
Mobility	30 (0.3%)	31 (0.3%)	0.96 (0.58-1.58)	0.874
Self-care	39 (0.4%)	31 (0.3%)	1.25 (0.78-2.00)	0.355
Usual activities	38 (0.4%)	44 (0.5%)	0.86 (0.56-1.32)	0.484
Pain/discomfort	13 (0.1%)	18 (0.2%)	0.72 (0.35-1.46)	0.357
Anxiety/depression	30 (0.3%)	29 (0.3%)	1.03 (0.62-1.71)	0.920

Data are n (%), unless otherwise indicated. *Fatal or non-fatal. RR=relative risk.

Table 5: Effect of tranexamic acid on thromboembolic events, complications, use of uterotonics, and quality of life

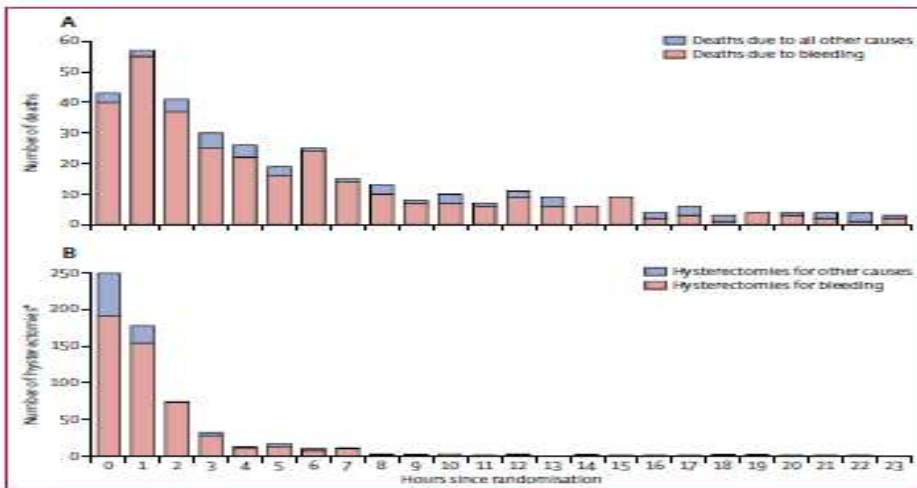


Figure 2: Cause of death by hours since randomisation (A) and cause of hysterectomy by hours since randomisation (B)

*Excludes data for 311 women who had a hysterectomy before randomisation.

	Tranexamic acid group (n=10 036)	Placebo group (n=9985)	RR (95% CI)	p value (two-sided)
Bleeding	155 (1.5%)	191 (1.9%)	0.81 (0.65-1.00)	0.045
Pulmonary embolism	10 (0.1%)	11 (0.1)	0.90 (0.38-2.13)	0.82
Organ failure	25 (0.3%)	18 (0.2%)	1.38 (0.75-2.53)	0.29
Sepsis	15 (0.2%)	8 (0.1%)	1.87 (0.79-4.40)	0.15
Eclampsia	2 (0.02%)	8 (0.1%)	0.25 (0.05-1.17)	0.057
Other	20 (0.2%)	20 (0.2%)	0.99 (0.54-1.85)	0.99
Any cause of death	227 (2.3%)	256 (2.6%)	0.88 (0.74-1.05)	0.16

Data are n (%), unless otherwise indicated. RR=risk ratio.

Table 2: Effect of tranexamic acid on maternal death