

Tranexaminezuur voor menorrhagieën?

Duiding: C. Vandeveld, médecine familiale, Willancourt-Musson

Referentie: Lukes A, Moore KA, Muse KN, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:865-75.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van tranexaminezuur voor de behandeling van menorrhagieën?

Achtergrond

Wanneer het menstruele bloedverlies per cyclus meer dan 80 ml bedraagt, spreken we over menorrhagieën. Een hormonale behandeling, NSAID's, tranexaminezuur of een levonorgestrel-bevattend spiraaltje¹ kunnen het menstruele bloedverlies verminderen. Indien deze behandelingen falen, kan men chirurgisch behandelen. Deze studie onderzoekt het effect van tranexaminezuur in een nieuwe galenische vorm met eventueel minder gastro-intestinale ongewenste effecten.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 196 op 711 gerekruteerde vrouwen tussen 18 en 49 jaar in 40 centra in de V.S.
- menorrhagieën gedurende minstens drie opeenvolgende dagen (≥ 60 ml in de eerste cyclus en gemiddeld 80 ml over twee cycli) over minstens vier van de laatste zes menstruatiecycli, normaal gynaecologisch onderzoek en baarmoederhalscytologie, gebruikers van niet-hormonale anticonceptie, voorgeschiedenis van regelmatige menstruatiecycli van 21 tot 35 dagen met maximum tien dagen menstrueel bloedverlies
- biopsie van het endometrium in het geval van abnormale endometriumdikte (vastgesteld via transvaginale echografie)
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoening, stollingsstoornis, subarachnoïdale bloeding, endocriopathie, oogpathologie, ernstige anemie ($Hb < 8$ g/dL), zwangerschap of borstvoeding, voorgeschiedenis van of bestaande baarmoederhalskanker of andere endometriumpathologie, metrorragie, meno-metrorragie, polymenorrhoe, disfunctioneel anovulatoir vaginaal bloedverlies
- toegelaten medicatie tijdens de menstruatie: paracetamol, ijzer en vitaminen, narcotische analgetica.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde (2/1), dubbelblinde, placebogecontroleerde studie
- interventie: tranexaminezuur bij aanvang van de menorrhagieën, 2 comp. van 650 mg drie maal per dag, gedurende maximum vijf dagen ($n=117$) of placebo ($n=72$)
- dagelijks verzamelen van gebruikte maandverbanden in individueel gemerkte sanitaire zakjes, meten van het bloedverlies met de alkaline-hematine-methode door een centraal laboratorium
- vragenlijst ingevuld door de deelnemers: kwaliteit van leven met betrekking tot gezondheid, MIQ (Menorrhagia Impact Questionnaire)
- hemoglobine- en ijzergehalte: bij aanvang en bij cycli 3 en 6
- oftalmologisch onderzoek, EKG en ongewenste effecten
- opvolgingsduur: zes maanden.

Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaat: verschil tussen tranexaminezuur en placebo voor de gemiddelde vermindering bloedverlies in ml en procent, het percentage cycli met een vermindering in bloedverlies van minstens 50 ml en het percentage cycli met een door de vrouwen als klinisch relevant bestemde vermindering in bloedverlies (minstens 36 ml)
- secundaire uitkomstmaten: veranderingen ten opzichte van vorige cycli op het vlak van kwaliteit van leven (MIQ-vragenlijst), optreden van grote bloedvlekken en hemoglobine- en ferritineconcentraties
- **modified intention to treat analyse.**

Resultaten

- studie-uitval : 24% in de tranexaminegroep en 26% in de placebogroep
- primaire uitkomstmaat: zie tabel
- secundaire uitkomstmaten: gemiddelde verbetering van de beperking van sociale activiteiten, ontspanning en fysieke activiteiten met tranexaminezuur ($p < 0,001$); hemoglobinegehalte nam toe met placebo, maar niet met tranexaminezuur; geen verandering in ferritineconcentraties
- ongewenste effecten: geen verschillen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de nieuwe orale vorm van tranexaminezuur bij vrouwen met hevige menstruele bloedingen goed verdragen wordt, en het bloedverlies en de kwaliteit van leven op het vlak van gezondheid significant verbetert.

Financiering van de studie: firma's Xanodyne Pharmaceuticals, producent van Lysteda® (tranexaminezuur), en Ferring Pharmaceuticals

Belangenconflicten van de auteurs: één van de twaalf auteurs verklaart geen belangenconflicten te hebben; twee auteurs zijn werknemer bij Xanodyne Pharmaceuticals; de andere auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen voor onderzoek of 'consultancy' voor Xanodyne of andere farmaceutische firma's.

Tabel. Resultaten voor de drie componenten van de primaire uitkomstmaat met de p-waarde voor het verschil tussen tranexaminezuur en placebo.

Primaire uitkomstmaat	tranexaminezuur	placebo	p-waarde
Gemiddelde vermindering bloedverlies in ml en %	-70 ml (40,40%)	-13 ml (8,20%)	<0,001
Percentage cycli met vermindering van minstens 50 ml bloedverlies	56,00%	19,00%	<0,001
Percentage cycli met klinisch relevante vermindering in bloedverlies (minstens 36 ml)	69,00%	29,00%	<0,001

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze RCT is correct. De studie is driebubbelblind uitgevoerd. De auteurs pasten zogezegd een modified intention to treat analyse uit (inclusie van de vrouwen met voldoende gegevens bij de aanvang van de studie en voor minstens één behandelingscyclus), maar in feite is dat een **per protocol analyse**. De vergelijking met placebo is interessant om de reële werkzaamheid van het geneesmiddel te onderzoeken; voor clinici zou een vergelijking met andere aanbevolen behandelingen echter ook nuttig geweest zijn om naargelang de patiënt een behandeling te kunnen kiezen in functie van de werkzaamheid en de veiligheid. De meting van het bloedverlies gebeurde op een gevalideerde manier met de alkaline-hematine-methode; eenvoudig tellen van het aantal maandverbanden had immers kunnen leiden tot foute resultaten vermits het aantal gebruikte maandverbanden verschilt naargelang de hygiënische gewoonten van de vrouw. De beoordeling van het bloedverlies door de patiënte of door de arts blijft subjectief. De originaliteit van deze studie bestaat er juist in om, naast het objectieve cijfermateriaal, ook rekening te houden met de subjectieve mening van de vrouwen over het verschil in bloedverlies naargelang de behandeling. Dat element is geïntegreerd in de derde component van de primaire samengestelde uitkomstmaat. De bepaling van de klinische relevantie van het resultaat voor de vrouw is gebaseerd op de verandering in bloedverlies ten opzichte van de voorgaande menstruatiecycli en op een verbale appreciatie van deze verandering (MIQ vraag 6).

Resultaten in perspectief

Vrouwen die deelnamen aan deze studie mochten geen anticoagulantia, aspirine, aminocapronzuur of hydroxychloroquine gebruiken. De comprimés met vertraagde vrijstelling aan een dosis van 650 mg zijn een nieuwe galenische vorm van tranexaminezuur die in België niet beschikbaar is (gewone compr. van 500 mg en ampullen oraal zijn wel beschikbaar). Het nut van deze studie ligt in de evaluatie van objectieve en subjectieve elementen (hoe vrouwen aankijken tegen de ernst van menstrueel bloedverlies en de impact ervan op hun dagelijkse leven). De drempel van 80 ml per cyclus als criterium voor menorrhagie is statistisch vastgelegd: het bloedverlies bedraagt normaal 30 tot 40 ml per cyclus, en 90% van de vrouwen verliest minder dan 80 ml bloed per cyclus. Er is weliswaar geen overeenkomst tussen de klachten van vrouwen en het objectief gemeten bloedverlies². In een andere studie klaagde bijvoorbeeld 26% van de vrouwen met bloedverlies van minder dan 60 ml/cyclus van te hevig bloedverlies, terwijl 40% van de vrouwen met bloedverlies >80 ml per cyclus meenden licht tot matig te bloeden³. De besluiten van de hier besproken studie kunnen we dus niet zomaar extrapoleren naar alle vrouwen die klagen over te hevig bloedverlies.

De Cochrane Collaboration publiceerde een systematische review over de werkzaamheid van antifibrinolytica bij menorrhagieën⁴. In feite gaat het hier alleen om tranexaminezuur vermits etamsylaate in deze review als vergelijkingsproduct werd gebruikt (niet-antifibrinolyticum). Bij het poolen van de twee RCT's versus placebo verminderde tranexaminezuur het gemiddelde bloedverlies (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -93,96; 95% BI van -151,43 tot -36,49). Bij directe vergelijking was tranexaminezuur ook effectiever dan mefenaminezuur (NSAID, 1 RCT), norethisteron (1 RCT) toegediend in de luteale fase en etamsylaate (1 RCT). Voor de ongewenste effecten was er geen verschil tussen tranexaminezuur en norethisteron toegediend in de luteale fase. Ook de studie-uitval omwille van ongewenste effecten verschilde niet tussen tranexaminezuur en NSAID's of etamsylaate.

Chronische menorrhagie leidt frequent tot ferriprive anemie (21 tot 67%)⁵. Ondanks de toediening van ijzer, was er in de hier besproken studie geen toename van het gemiddelde hemoglobinegehalte in de tranexaminezuurgroep. In de placebogroep steeg het hemoglobinegehalte lichtjes, maar statistisch significant. Mogelijk laat de korte studieduur niet toe om de evolutie van deze parameter op een correcte manier te analyseren.

Ongewenste effecten

Tranexaminezuur is een antifibrinolyticum en veroorzaakt in deze studie niet méér ongewenste effecten dan placebo. Farmacovigilantie waarschuwt voor trombotische gebeurtenissen⁶, diepe veneuze trombose, longembolus en cerebrale of retinale trombose⁷. Het FDA wijst op een mogelijk toegenomen risico van trombose, CVA of myocardinfarct bij patiënten die tranexaminezuur gebruiken samen met hormonale anticonceptie⁷. In de hier besproken studie waren deze vrouwen geëxcludeerd. Het risico van trombose is nog niet geëvalueerd in RCT's met voldoende patiënten. De samenvatting van de produktkenmerken vermeldt dat dit risico zeer zelden voorkomt.

Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat tranexaminezuur (antifibrinolyticum) het bloedverlies vermindert bij vrouwen met menorrhagieën (objectief: ≥ 80 ml/cyclus). De studie heeft onvoldoende power om de twijfels over mogelijke ongewenste effecten uit te sluiten. Bij risico van trombo-embolie is het gebruik van tranexaminezuur niet aangeraden.

Voor de praktijk

De aanbeveling van het NCCWCH⁸ gesteund door NICE, kiest voor verschillende behandelingen van menorrhagie in deze rangorde: levonorgestrelbevattend spiraaltje (niveau van aanbeveling: A), NSAID (niveau A), tranexaminezuur als antifibrinolyticum (niveau A), een oraal oestroprogestageen (niveau B), norethisteron 15 mg per dag van de 5e tot de 26e dag van de cyclus) of een langwerkend progestageen in injectievorm (niveau A); orale progestageenen in de luteale fase worden afgeraden (niveau A). De NHG-Standaard⁹ geeft bij vrouwen die anticonceptie wensen, de voorkeur aan een levonorgestrelbevattend spiraaltje of een tweedegeneratie-sub-50-pil (bijvoorbeeld ethinylestradiol 30 µg met levonorgestrel 150 µg); indien geen anticonceptie gewenst is, kan het volstaan om gedurende de eerste drie dagen van de menstruatie een NSAID (bijvoorbeeld ibuprofen drie tot vier maal per dag 400-600 mg) of tranexaminezuur (drie maal per dag 1 g) te gebruiken. De hier besproken RCT bevestigt het nut van tranexaminezuur in een galenische vorm die in België niet beschikbaar is. De plaats van tranexaminezuur is echter wel beperkt omdat het geen anticonceptieve werking heeft en omdat het middel afgeraden wordt bij risico van trombo-embolie en dus bij gebruik van orale anticonceptie.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be