



Veneuze trombo-embolie: Tranexaminezuur

7711

Afkorting:

American Society of Anesthesiologist (ASA)
Coronary artery bypass grafting (CABG)
Cerebrovasculair accident (CVA)
Ischemische hartziekten (IHD)
Intraveneus (IV)
Myocardinfarct (MCI)
Odds ratio (OR)
Pulmonale embolie (PE)
Risico difference (RD)
Relatieve risico (RR)
Trombo-embolische events (TE)
Tranexaminezuur (TXA)
Veneuze trombose (VT)
Veneuze trombo-embolie (VTE)
95%-betrouwbaarheidsinterval (95% CI)

Datum literatuursearch: 21-11-2022

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

Ondanks een verklarend werkingsmechanisme van tranexaminezuur (TXA) is er geen bewijs gevonden voor een associatie tussen het gebruik van TXA en een verhoogd risico op (het opnieuw optreden van) een veneuze trombo-embolie (VTE). De werkgroep is van mening dat een bloeding (bijvoorbeeld in een kunstgewricht) een ernstige complicatie is, waarbij behandeling met TXA noodzakelijk is. Daarnaast wordt TXA veelal lokaal (intra-articulair) toegepast; bewaking hierop zou tot onnodige signalen kunnen leiden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het werkingsmechanisme van tranexaminezuur berust op de competitieve remming van plasminogeen, waardoor de omzetting in plasmine en vervolgens de fibrinolyse (opruimen/oplossen van stolsels) wordt geremd. Dit heeft tot gevolg dat stolsels minder snel worden afgebroken en dus langer in het lichaam blijven.

Tranexaminezuur wordt in de praktijk oraal, oromucosaal, intra-articulair en intraveneus gegeven.

Volgens een artikel van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG) is bij gebruik van tranexaminezuur geen verhoogd risico gezien op arteriële of veneuze trombotische events. Echter, er zijn volgens hen geen gegevens bekend over het risico van de individuele patiënt en daarom dient er voor de individuele patiënt een afweging te worden gemaakt tussen het risico op VTE en de noodzaak van behandeling met tranexaminezuur. Hierbij moet een eerder doorgemaakte trombose of een belaste familieanamnese en de duur van de behandeling worden meegewogen. (1)

- (1) Tranexaminezuur: breed toepasbaar, weinig risico's. NTvG. 29 maart 2021; 165:d5209. Beschikbaar via: [Tranexaminezuur: breed toepasbaar, weinig risico's | NTvG](#). Laatst geraadpleegd: 07-12-2022.

PICO

P(atient)	Patienten met (historie van) VTE
-----------	----------------------------------

I(ntervention)	Tranexaminezuur
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Optreden VTE

Zoektermen:

PUBMED:

(Tranexamic acid) AND (((("Venous Thrombosis"[Mesh]) OR "Pulmonary Embolism"[Mesh]) OR (venous thromboembolism))

Filters: English en Human

EMBASE:

'tranexamic acid'/exp AND 'placebo'/exp AND ('venous thromboembolism'/exp OR 'vein thrombosis'/exp OR 'lung embolism'/exp)

Filters: English en Human

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden studies gevonden die niet voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen die kijken naar het risico op een VTE bij gebruik van tranexaminezuur.

Resultaten/ opmerkingen

Bron

Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, Neef V, Schlesinger T, Kranke P, et al. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality. A Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression. JAMA Surgery. 2021;156(6):e210884.

Meta-analyse en systematische review

Resultaten

- In deze systematische review en meta-analyse werden studies met oraal of topicaal tranexaminezuur (TXA) geëxcludeerd. Studies met intraveneus TXA zijn geïnccludeerd in deze studie.
- De primaire uitkomstmaten bestaan uit veneuze trombose (VT), veneuze trombo-embolie (VTE), pulmonale embolie (PE), totale trombo-embolische events (totale TE), myocardiinfarct (MCI), cerebrovasculair accident (CVA).

Meta-analyse:

- In totaal zijn er 192 artikelen (totaal 68118 patiënten: 34610 patiënten in de TXA-groep, 33508 patiënten in de controlegroep) geïnccludeerd.

Meta-analyse:

Uitkomstmaat	Aantal events in beide groepen (%)	Risicoverschil tussen beide groepen (%)
Totale TE	TXA-groep: 779 (2.3%) Controlegroep: 706 (2.2%)	0.001% (95% CI, -0.002-0.003; P = 0.66)
VT	TXA-groep: 272 (0.9%) Controlegroep: 213 (0.7%)	-0.000% (95% CI, -0.002-0.002; P > 0.99)
PE	TXA-groep: 152 (0.5%) Controlegroep: 153 (0.5%)	-0.000% (95% CI, -0.001-0.001; P = 0.89)

VTE, VT, PE	TXA-groep: 348 (1.2%) Controlegroep: 304 (1.1%)	-0.000% (95% CI, -0.002-0.002; P = 0.71)
-------------	--	--

Subgroepanalyse:

- Binnen de meta-analyse is een subgroepanalyse uitgevoerd bij patiënten met een verhoogd risico op VTE (hoog risicopatiënt). Er is geen associatie gevonden tussen TXA en het risico op totale TE's, VTE, VT en PE.

Subgroepanalyse binnen hoogrisicopatiënten:	
Uitkomstmaat:	Risicoverschil tussen beide groepen (%)
Totale TE	-0.000% (95% CI, -0.008-0.009; P > 0.99)
VT	0.003% (95% CI, -0.007-0.013; P = 0.57)
PE	-0.001% (95% CI, -0.009-0.007; P = 0.73)
VTE	-0.000% (95% CI, -0.012-0.01; P = 0.89)

Meta-regressie (143 interventie groepen):

- De TXA-doseringen varieerden van 0.5-5 of 10-100 mg/kg lichaamsgewicht. Er is geen associatie gevonden tussen de verschillende doseringen van TXA en het risico op VTE's (Risicoverschil (RD) = -0.005; 95% CI, -0.021-0.011; P = 0.53).

Systematische review:

- Er zijn 24 artikelen (totaal 27888 patiënten: 14242 patiënten in de TXA-groep, 13646 patiënten in de controlegroep) geïnccludeerd.
- In de TXA-groep zijn 1020 gevallen van TE gemeld (2.1%), in de controlegroep waren dit er 900 (2.0%).
- Er is geen associatie gevonden tussen TXA en het risico op totale TE's, VTE, VT en PE:

Systematische review:	
Uitkomstmaat:	Risicoverschil tussen beide groepen (%)
Totale TE	0.001% (95% CI, -0.001-0.002; P = 0.49)
VT	-0.000% (95% CI, -0.001-0.001; P = 0.85)
PE	0.000% (95% CI, -0.001-0.001; P = 0.74)
VTE	0.000% (95% CI, -0.001-0.002; P = 0.85)

Opmerkingen auteurs

- De korte halfwaardetijd en daardoor het kortdurende effect van TXA intraveneus is gunstig voor gebruik bij hoogrisicopatiënten.

	Opmerkingen KNMP • Niet alle geïncludeerde patiënten van de studies hadden een voorgeschiedenis met VTE. • Gebruik van antistollingstherapie is niet bekend. • De betrouwbaarheidsintervallen bevatten steeds de waarde 0; een eventueel effect kan dus niet statistisch significant worden aangetoond.
Fillingham YA, Dipak BR, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The Safety of Tranexamic Acid in Total Joint Arthroplasty: A Direct Meta-Analysis. The Journal of Arthroplasty 33 (2018) 3070e3082. Meta-analyse en systematische review	Resultaten • In deze meta-analyse en systematische review is bij patiënten die vanwege een knie- of heupoperatie TXA hebben gehad gekeken naar het risico op een VTE. • In totaal zijn 78 artikelen (7044 patiënten) meegenomen in de analyse. • In deze studie wordt onder VTE verstaan: symptomatische diep veneuze trombose of pulmonale embolie. • Er is geen associatie gevonden tussen TXA en het risico op VTE (TXA intraveneus versus placebo: relatieve risico (RR) 0.98; 95% CI 0.69-1.39 en TXA topicaal versus placebo: RR 0.89; 95% CI 0.56-1.41) • Een meta-regressie is uitgevoerd waarin de invloed van comorbiditeiten op het risico van TE's en TXA is onderzocht. De American Society of Anesthesiologist (ASA) score wordt gebruikt voor de aanwezigheid van comorbiditeiten die het risico op TE's verhogen. Patiënten met een ASA-score van 3 of hoger hadden een verhoogd risico op TE's en werden beschouwd als hoogrisicopatiënt. Uit de meta-regressie is gebleken dat patiënten met ASA-score 3 of hoger bij gebruik van TXA geen verhoogd risico hebben op een VTE. Opmerkingen auteurs • Er is geen rekening gehouden met verschil in toedienroute (intra-articulair, topicaal, intraveneus), dosering of tijdstip van dosering (pre-, intra- of postoperatief) van TXA. • Merendeel van de studies (92%) in de meta-analyse hebben patiënten met een voorgeschiedenis van een TE geëxcludeerd. • De ASA-score is geen goede surrogaatmarker voor het classificeren van hoogrisicopatiënten.
Magill P, Hill JC, Bryce L, Martin U, Dorman A, Hogg R, et al. Oral tranexamic acid for an additional 24 hours postoperatively versus a single preoperative intravenous dose for reducing blood loss in total knee arthroplasty: results of a randomized controlled trial (TRAC-24). Bone Joint J 2021;103-B(10):1595–1603. RCT (fase IV)	Resultaten • Patiënten die een knieoperatie moesten ondergaan, zijn onderverdeeld in drie groepen: ○ Groep 1 (n = 240) kreeg tijdens de operatie 1 gram TXA intraveneus en postoperatief gedurende 24 uur 4 maal 1 gram oraal TXA. ○ Groep 2 (n = 243) kreeg tijdens de operatie 1 gram TXA intraveneus. ○ Groep 3 (n = 68) kreeg geen TXA. • Patiënten hadden een voorgeschiedenis van VTE (6.2%), MI, CVA, TIA of ischemische hartziekten (IHD). 130 patiënten werden geclassificeerd als hoogrisicopatiënt. • In groep 1 en 2 samen kreeg 0.8% binnen 90 dagen na de operatie een VTE, in groep 3 was dit 4.4%. Opmerkingen auteurs • De power is te klein om VTE met zekerheid te kunnen detecteren. • Er is alleen op VTE gescreend bij patiënten die symptomen van een VTE vertoonden.

	- Er is onvoldoende bewijs om gebruik van TXA bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoeningen te kunnen aanbevelen. Opmerkingen KNMP - Niet alle geïncludeerde patiënten van de studies hadden een voorgeschiedenis met VTE.
Porter SB, Spaulding AC, Duncan CM, Wilke BK, Pagnano M, Abdel MP. Tranexamic Acid Was Not Associated with Increased Complications in High-Risk Patients with Intertrochanteric Fracture. J Bone Joint Surg Am. 2022;104:1138-47. Retrospectieve observatieve studie	Resultaten - Alle patiënten ondergingen een heupoperatie, waarbij een deel van de patiënten wel TXA kreeg (n = 347) en het andere deel geen TXA kreeg (n = 800). Patiënten werden vervolgens geclassificeerd als hoogrisico of laagrisicopatiënt. - Patiënten met ≥ 1 van de volgende events in de voorgeschiedenis worden beschouwd als hoogrisico patiënt: DVT, PE, MCI, beroerte, protrombotische aandoeningen, atriumfibrilleren, atriumflutter, coronary artery bypass grafting (CABG) of een coronaire stentplaatsing. - De gemiddeld gegeven TXA dosis was 2 maal 1 gram intraveneus; 1 gram tijdens en 1 gram na de ingreep. - Er is in de hoogrisicogroep binnen 90 dagen na de heupoperaties geen associatie gevonden tussen TXA en een verhoogd risico op mortaliteit en trombo-embolische complicaties: - Mortaliteit: Odds ratio (OR) = 0.97 [95% CI 0.90-1.05] - DVT: OR = 0.97 [95% CI 0.93-1.00] - PE: OR = 1.00 [95% CI 0.95-1.05] Opmerkingen auteurs - Voorgeschiedenis met een coronaire stentplaatsing kwam vaker voor in de controlegroep dan in de TXA-groep (3.5% versus 8.6%, p=0.002). - Binnen de hoogrisicogroep kwam een DVT minder vaak voor bij de patiënten die TXA kregen dan bij de patiënten die geen TXA kregen (0.0% versus 4.2%, p=0.009). Opmerkingen KNMP - Niet alle geïncludeerde patiënten hadden een voorgeschiedenis van een VTE.
Porter SB, Spaulding AC, Duncan CM, Wilke BK, Pagnano M, Abdel MP. Tranexamic Acid Was Not Associated with Increased Complications in High-Risk Patients with Hip Fracture Undergoing Arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2021;103:1880-9. Retrospectieve observatieve studie	Resultaten - Alle patiënten ondergingen een heupprothese operatie, waarbij een deel van de patiënten wel TXA kreeg (n = 1316) en het andere deel geen TXA kreeg (n = 1848). Patiënten werden vervolgens geclassificeerd als hoogrisico of laagrisicopatiënt. - Patiënten met ≥ 1 van de volgende events in de voorgeschiedenis worden beschouwd als hoogrisico: DVT, PE, MCI, beroerte, protrombotische aandoeningen, atriumfibrilleren, atriumflutter, CABG of een coronaire stentplaatsing. - De gemiddelde gegeven TXA dosis was 2 maal 1 gram intraveneus; 1 gram tijdens en 1 gram na de ingreep. - Er is in de hoogrisicogroep binnen 90 dagen na de operatie geen verschil gevonden in het aantal trombo-embolische complicaties bij de patiënten met TXA ten opzichte van de patiënten zonder TXA: - Mortaliteit: OR = 0.97 [95% CI 0.92-1.03]; p=0.295 - DVT: OR = 0.99 [95% CI 0.96-1.02]; p=0.440 - PE: OR = 1.01 [95% CI 0.98-1.04]; p=0.374 Opmerkingen auteurs:

	- De kans op een voorgeschiedenis van een DVT was groter bij patiënten zonder TXA dan bij de patiënten met TXA (5.5% versus 3.0%, $P < 0.001$). Opmerkingen KNMP: - Niet alle geïncludeerde patiënten hadden een voorgeschiedenis van een VTE.
Sabbag OD, Abdel MP, AMundson AW, Larson DR, Pagnano MW. Tranexamic Acid Was Safe in Arthroplasty Patients With a History of Venous Thromboembolism: A Matched Outcome Study. The Journal of Arthroplasty 32 (2017) S246eS250. Retrospectieve observationele studie	Resultaten - De studiestudiepopulatie bestond uit patiënten met een VTE en een heup- of knieoperatie in de voorgeschiedenis ($n = 1620$). - Een aantal patiënten heeft voorafgaand en na de heup- of knieoperatie 1 gram TXA intraveneus toegediend gekregen ($n = 258$). De andere patiënten in de studiestudiepopulatie ($n = 1362$) kregen geen TXA. - Er is binnen 90 dagen na de operatie geen significant verschil gevonden in de mate van terugkerende VTE tussen de twee groepen (groep met TXA: 2.3%; 6/258, groep zonder TXA: 1.8%; 25/1362, $P = 0.6$). Iedere patiënt met een VTE binnen 90 dagen postoperatief is vervolgens gematched aan een patiënt zonder terugkerende VTE. Uit de <i>matched case-control</i> analyse is gebleken dat gebruik van intraveneus TXA niet geassocieerd is met een verhoogd risico op terugkerende VTE; OR = 0.90 [95% CI: 0.29-2.75; $P = 0.85$].
Krivokuca I, Lammers JWJ. Recurrent Pulmonary Embolism Associated With a Hemostatic Drug: Tranexamic Acid. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2011;17(1):106-107 Casestudie	Resultaten - Een 59-jarige vrouw met een voorgeschiedenis van PE wordt opgenomen met pijn op de borst. - Ze wordt vanwege chronische hemoptoë (bloedspuwing) gedurende 6 maanden dagelijks behandeld met 4 gram oraal TXA. - De longperfusiescintigrafie toont met grote waarschijnlijkheid een nieuwe PE. Behandeling met TXA is gestaakt en anticoagulerende therapie is gestart. Binnen enkele dagen na staken van de TXA nam de pijn op de borst af. Opmerkingen auteurs: - De bijwerkingen zijn afhankelijk van de dosis en de behandelduur met TXA. - TXA speelt bij deze patiënt een rol in de terugkeer van PE. - Het trombose risico bij deze patiënt wordt mogelijk onderschat.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
-	-

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Cyklokapron, filmomhulde tabletten 500 mg	4.3 Contra-indicaties Actieve trombo-embolische aandoeningen, zoals diep veneuze trombose, longembolie en cerebrale trombose. 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Patiënten met een hoog risico op trombose (een trombo-embolische aandoening in de anamnese en een familiehistorie van trombo-embolische aandoeningen) dienen geen Cyklokapron te gebruiken, tenzij er een sterke medische indicatie is en dit onder strikt medisch toezicht gebeurt. Vanwege het verhoogde risico op trombose dient tranexaminezuur met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten die orale anticonceptiva gebruiken (zie rubriek 4.5).

	4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie Wegens het ontbreken van onderzoek naar deze wisselwerkingen mag gelijktijdige behandeling met anticoagulantia alleen plaatsvinden onder de strenge controle van een op dit gebied ervaren arts. Geneesmiddelen die inwerken op de hemostase dienen bij met tranexaminezuur behandelde patiënten met voorzichtigheid te worden gegeven.
Traxidot 100 mg/ml, oplossing voor injectie	4.3 Contra-indicaties Acute veneuze of arteriële trombose (zie rubriek 4.4) Fibrinolytische aandoeningen na consumptiecoagulopathie behalve bij patiënten met predominante activatie van het fibrinolytische systeem met acute ernstige bloeding (zie rubriek 4.4) 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Trombo-embolische voorvallen Voordat u tranexaminezuur gebruikt moeten risicofactoren van trombo-embolische aandoeningen worden overwogen. Voor patiënten met een geschiedenis van trombo-embolische ziekten of bij patiënten met toegenomen incidentie van trombo-embolische voorvallen in hun familiegeschiedenis (patiënten met een hoog risico op trombofilie), mag tranexaminezuuroplossing voor injectie alleen worden toegediend met dringende medische indicatie na raadpleging van een arts die ervaren is in hemostaseologie, en onder strikt medisch toezicht (zie rubriek 4.3). Tranexaminezuur moet zorgvuldig worden toegediend bij patiënten die orale anticonceptiva krijgen vanwege het verhoogde risico op trombose (zie rubriek 4.5).

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	4 april 2023