

WOMAN trial

Hermed min debut som emneredaktør indenfor operationsanæstesi.

Vi lægger ud i den feministiske boldgade - med WOMAN (World Maternal Antifibrinolytic) trial - et multicenter, randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret studie udført på 193 hospitaler i 21 lande fra 2010-2016. I alt 20.060 kvinder > 16 år med den kliniske diagnose postpartum blødning blev inkluderet og randomiseret til at få enten 1 gr tranexamsyre eller placebo i.v. Det primære endemål var komposit af død af alle årsager eller hysterektomi indenfor 42 dage efter randomisering. De sekundære endemål var død som følge af blødning, tromboemboliske events, diverse kirurgiske interventioner, diverse komplikationer, livskvalitet og bivirkninger. Dvs. lidt à la CRASH-2 studiet - bare i den obstetriske population.

Resultaterne viser at mortaliteten som følge af post-partum blødning var signifikant reduceret i tranexamsyregruppen, og specielt hos dem der fik tranexamsyre indenfor 3 timer efter fødslen. Der var ingen forskel i incidens af bivirkninger.

OK, super flot resultat, meeeeen... er det nu også rigtigt?

Studiets kliniske styrke ligger i at forfatterne demonstrerer, at man med en hurtig, simpel og billig handling - nemlig i.v administration af tranexamsyre - kan redde liv. Med NNT på 250 og ca. 60,00 DKK for 1 gr tranexamsyre, vil det kun koste 15.000 DKK for at redde ét liv. Læg dernæst mærke til det imponerende store antal inkluderede patienter på tværs af mange landegrænser. Studiet er også flot gennemført med ordentlig randomisering og allokering, blinding af patienter, personale og outcome assessors samt sammenlignelige patientgrupper og meget få patienter tabt til follow-up, resulterende i lav risiko for hhv. selection, performance, detection og attrition bias.

Og nu tager vi de kritiske briller på!

Man kan "ærgre" sig lidt over at forfatterne har valgt en komposit primær endemål i form af død af alle årsager eller hysterektomi (hvad kunne effekten af tranexamsyre mon være på mortalitet som følge af eklampsi eller sepsis?) når den elegante løsning ville være at bruge død som følge af postpartum blødning. Valget kan selvfølgelig begrundes med, at et primær komposit endemål vil øge antal af events og dermed nemmere fange effekten af interventionen uden at man behøver inkludere uendeligt mange patienter - men dette kommer altid på bekostning af større usikkerhed ved datafortolkningen. Bemærk derfor at resultatet som studiet bliver solgt på, nemlig reduktion i mortalitet som følge af postpartum blødning, faktisk er et sekundær endemål som endvidere er meget tæt på ikke at være signifikant (RR 0.81, 95% CI 0.65-1.00, p = 0.045).

Derudover er der høj risiko for reporting bias idet der er forekommet flere ændringer i forhold til den oprindelige protokol efter forsøget var gået i gang, fx i form af udvidelse af den a priori beregnede sample size fra 15.000 til 20.000 for at fange interventionseffekten samt nytilkomne subgruppeanalyser, omfattende "cause-specific mortality" og "time-to-treatment" inspireret af CRASH-2 studiet, som blev publiceret mens WOMAN trial var undervejs. Jeg savner også en "estimated blood loss volume" subgruppeanalyse, der er nemlig kun 20% af de

inkluderede kvinder som har blødt over 1500 ml og det kunne måske tænkes at effekten af tranexamsyre i denne subgruppe er større?

Og nok om de "tørre" forskningsteknikaliteter, hvad med den kliniske relevans - kan man ekstrapolere disse data til danske forhold? Kun 569 ud af de 20.060 inkluderede kvinder kommer fra UK hvor hospitalsforholdene er sammenlignelige med forholdene herhjemme. Langt størsteparten af de resterende kvinder kommer fra afrikanske og asiatiske lande, bl.a. dem med det højste maternelle mortalitet i verdenen, hvor patientklientellet, adgang til behandlingsmuligheder, personalekspertisen, det tekniske udstyr, blodprodukttilgængeligheden og arbejdsgangene adskiller sig signifikant fra det robuste set up i Danmark.

Ellers er resultaterne fra dette studie i linje med effekterne af tranexamsyre ved kirurgi og traume. Resultaterne er således ikke ligefrem overraskende, men det er da dejligt at der er kommet noget evidens bag vores daglige kliniske praksis.

Take home message: Giv 1 gr tranexamsyre til kvinder med postpartum blødning hurtigst muligt og indenfor 3 timer, det virker uden bivirkninger - sandsynligvis!

Ana-Marija Hristovska
Emneredaktør

Reference:

[Lancet](#). 2017 May 27;389(10084):2105-2116. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4. Epub 2017 Apr 26.

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.

[WOMAN Trial Collaborators](#).

Pubmed link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28456509>

Pubmed ID: 28456509