

ORAL AND INTRAVENOUS TRANEXAMIC ACID  
ARE EQUIVALENT AT REDUCING BLOOD LOSS  
FOLLOWING TOTAL HIP ARTHROPLASTY  
A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

2017 JBJS

INVESTIGATION PERFORMED AT THE RUSH UNIVERSITY MEDICAL CENTER, CHICAGO, ILLINOIS

3月28日 医局抄読会

輪湖 靖

# BACKGROUND

- THAによる術後出血は有害事象を引き起こしたり、輸血などでコスト増加にもつながり、周術期の失血を減らすことは重要である。
- トラネキサム酸はプラスミノゲンからプラスミンへの変換を阻害凝固を安定させる作用。 ⇒ **周術期の出血量↓**
- トラネキサム酸の有用性は多数報告されているが、そのほとんどが **静脈注射** と **局所注射** による報告である。
- トラネキサム酸の **経口投与** によるTHA術後出血の検討は過去に1つしかなく、前向き研究は存在しない。

# BACKGROUND

- トラネキサム酸の経口投与による大きなadvantageは静脈注射に比べて**70－90%コストを削減**できるということである.
- **今回の研究の目的は** randomized, controlled, double blinded trial であり、**トラネキサム酸の経口投与と静脈注射投与の効果を比較すること.**

**仮説：経口投与でも適切な用量とタイミングで投与すれば静脈投与と同等の効果を得ることができるのではないか.**

# MATERIALS AND METHODS (STUDY DESIGN AND PATIENTS)

prospective, randomized, placebo-controlled,  
double-blinded study

## Inclusion Criteria

片側のセメントレスTHAを施行した患者

## Exclusion Criteria

腎機能障害、腎移植、PE、DVTの既往、1年以内の血栓イベント  
(心筋梗塞、脳卒中など)、血液製剤投与の同意が取れない。

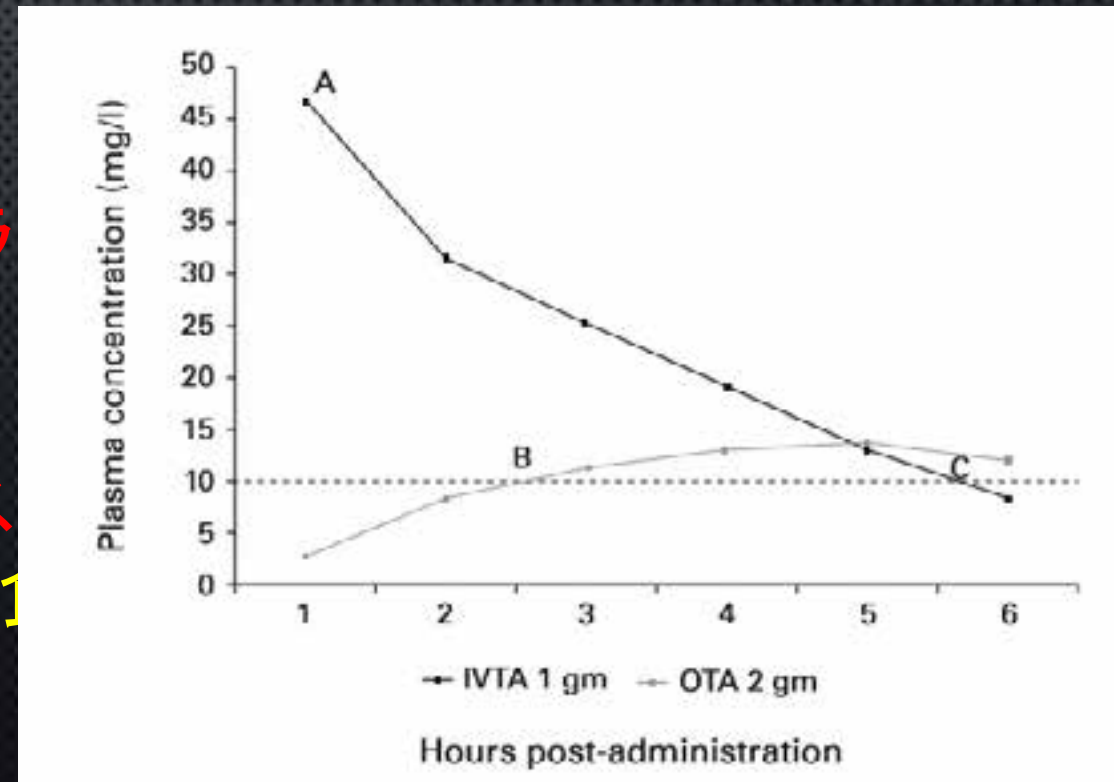
# MATERIALS AND METHODS(投与方法)

## トラネキサム酸の血行動態

静脈投与⇒速やかに血中濃度が上がり、5時間で治療濃度を下回る。

経口投与⇒2時間で治療濃度まで上がり、6時間後でも治療濃度を保っていた。

- ◆ 経口投与群：手術の2時間前にトラネキサム酸1g+生食10ml
- ◆ 静脈投与群：手術の2時間前にアスクリン酸1g+生食10ml



## MATERIALS AND METHODS(手術方法及び術後管理)

- 後方アプローチ
- ドレーンなし
- 術後ワーファリンにて血栓予防
- DVTは臨床的に疑われたときにエコーで評価
- 輸血の基準：Hb<7.0 or 臨床的に必要と判断されたとき

## MATERIALS AND METHODS(評価方法)

### Primary Outcome

- Hb濃度の低下量（術前Hb - 術後最低Hb）

### Secondary Outcome

- Total 出血量（ml）
- Hbの低下量（g）
- 輸血の有無
- 入院日数

# RESULTS

2014年9月～2015年7月に行われたPrimary THA

143例が登録

54例が除外



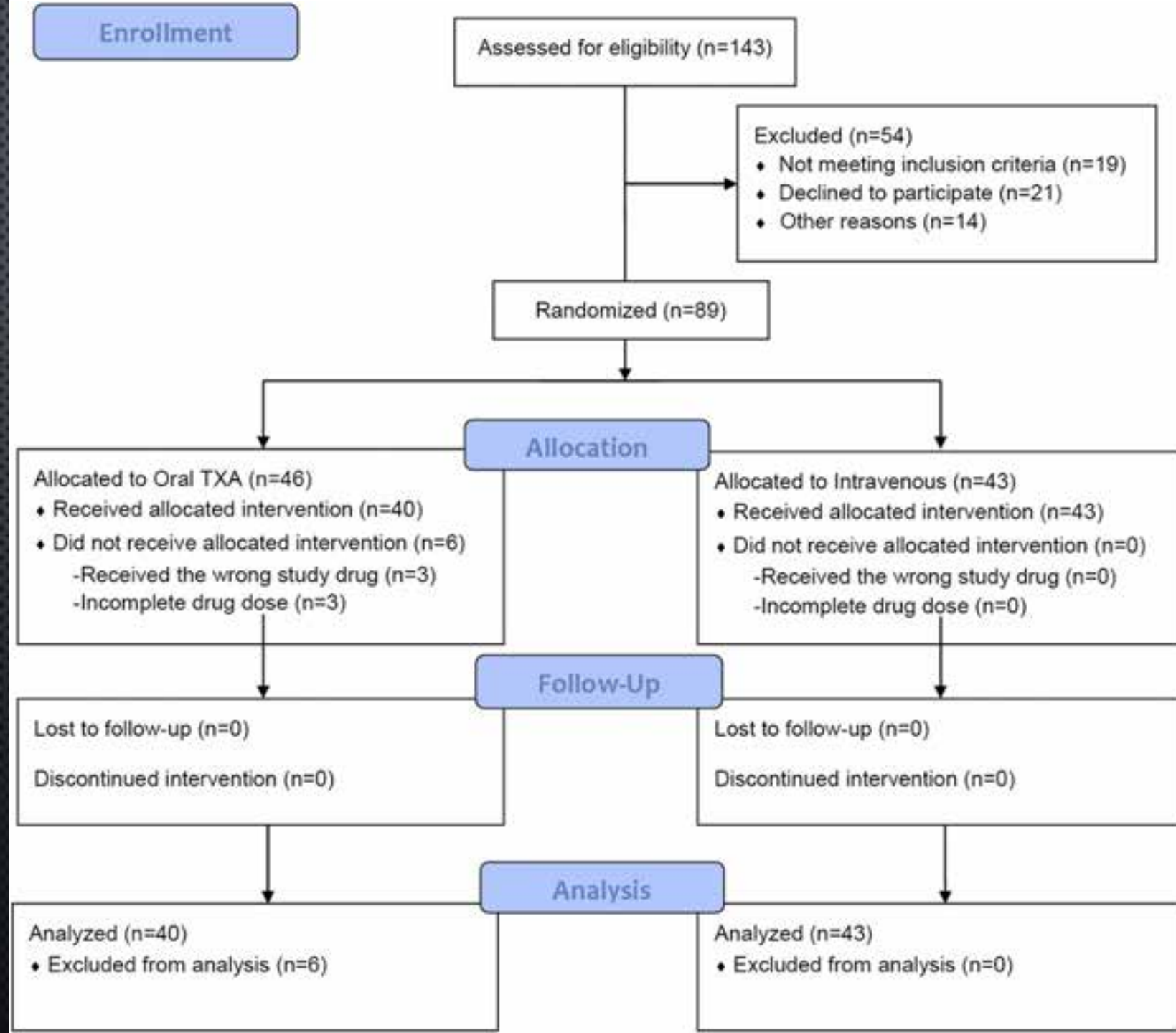
89例が対象



さらに除外6例

83例(経口40例、静注43例)

Follow up rate 100%





# RESULTS

**TABLE I Preoperative and Intraoperative Characteristics**

Variable	Oral Tranexamic Acid Group (N = 40)	Intravenous Tranexamic Acid Group (N = 43)	P Value
Age* (yr)	60 ± 10	55 ± 12	0.07
Male sex†	20	22	0.92
Weight* (kg)	87 ± 20	90 ± 21	0.51
Height* (m)	1.73 ± 0.08	1.72 ± 0.1	0.61
BMI* (kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 5	31 ± 6	0.21
Predicted blood volume* (L)	5.1 ± 1	5.2 ± 1	0.74
ASA classification*	2.21 ± 0.48	2.22 ± 0.48	0.93
1†	2	4	
2†	31	32	
3†	7	7	
4†	0	0	
Preoperative values*			
Hemoglobin (g/dL)	13.6 ± 1.3	13.8 ± 1.5	0.51
Hematocrit (%)	41.4 ± 3.4	41.8 ± 4.1	0.64
Platelet count (×1,000/mm <sup>3</sup> )	252 ± 46	243 ± 56	0.44
INR	1.01 ± 0.04	1.01 ± 0.03	0.67
Prothrombin time (sec)	10.8 ± 0.7	10.6 ± 0.5	0.22
Operative time* (min)	70 ± 16	67 ± 12	0.36

\* The values are given as the mean and the standard deviation.

† The values are given as the number of patients.

各パラメーターに2群間の有意差なし

# RESULTS

TABLE II Primary and Secondary Outcomes

	Oral Tranexamic Acid Group	Intravenous Tranexamic Acid Group	P Value	Equivalent
Primary outcome				
Reduction of hemoglobin* (g/dL)	3.67 ± 1.2	3.53 ± 1.2	0.0008†	Yes
Secondary outcomes				
Total blood loss* (mL)	1,339 ± 375	1,301 ± 424	0.034†	Yes
Total hemoglobin loss* (g)	183 ± 57	182 ± 63	0.002†	Yes
No. of units transfused‡			0.35§	Yes
0	37	42		
1	3	1		
Length of hospital stay* (d)	2 ± 1	2 ± 1	0.59§	Yes

\* The values are given as the mean and the standard deviation.

† Determined with use of equivalence testing, with  $p < 0.05$  demonstrating equivalence between treatments.

‡ The values are given as the number of patients.

§ Determined with use of the Fisher exact test, with  $p < 0.05$  demonstrating a significant difference.

Primary Outcome: Hb濃度低下量は2群間で有意に同等 (two one-sided test (TOST))

Secondary Outcome: 総出血量、Hb低下量、輸血量、入院日数全て有意に同等

# DISCUSSION

- THAに対してトラネキサム酸経口投与を調査した報告は1つだけ

*Irwin et al. 2013 Bone Joint J*

⇒イギリスでの18週に及ぶ国内のトラネキサム酸静脈注射薬不足の間にトラネキサム酸経口投与(術2時間前 2g)を開始し、15-mg/kgの静脈注射との比較.

⇒静脈注射の方が輸血頻度が多い結果。(4.6% vs 7.9%)

後ろ向きかつTHAとTKAが両方はいっている.

- 2016年にTKAに対してトラネキサム酸経口と静脈注射比較し、差がなかった.

*Fillingham et al. 2016 Arthroplasty*

**本研究はTHAのみの唯一の前向き研究である.**

# DISCUSSION

- THAにおけるトラネキサム酸投与はすでに臨床及びコスト面でのBenefitが多数報告されている。
- トラネキサム酸静脈注射とプラセボの比較では輸血に関するコストだけで1患者あたり**47ユーロ**削減できる。 (THA)  
*Johansson 2005 acta orthop*
- 輸血関連だけで**83ドル**/患者 削減できる。 (THA,TKA)  
*Tuttle 2014 J Arthroplasty*
- Totalでは**879ドル**/患者 の削減につながる。  
*Gillette 2013 J Arthroplasty*

# DISCUSSION

- ◆ Primary THAはアメリカで年間30件以上行われており、全体的にはかなりのコスト削減になる。
- ◆ 今回の研究では経口は**14ドル**、静脈注射は**47-108ドル**であり70-90%のコスト削減ができた。
- ◆ アメリカ全体ではPrimaryだけで**1000万-2800万ドル**の削減につながる。

# LIMITATION

1. 最低のHb濃度で出血量を評価しているが、術後5日までに退院した場合は血液希釈の影響を受けて正確でない可能性がある。

⇒2群で条件は同じ 研究の大筋には影響ない

2. 輸血の適応については標準化したつもりだったが、数名で臨床医の主観が入ってしまった。(Hb>7での輸血)

⇒結果的に輸血量の有意差はなかった。またNが少ないので輸血量や血栓などの有意差を述べるには不十分

3. 純粋なプラセボ群がない

⇒トラネキサム酸の有用性はすでに証明されているので必要ない。また、倫理的にも難しい。

# CONCLUSION

- 経口トラネキサム酸1.95 g と静脈注射 1 g では同等の出血抑制効果であった.
- コスト面や投与の容易さで優れている経口投与は今後術者にとって既存の投与方法に代わるものとなる可能性がある.