

HALT-IT Trial

急性消化管出血に対する高用量トラネキサム酸投与が及ぼす 死亡および血栓性イベントへの影響



The HALT-IT Trial Collaborators.

Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Lancet. 2020 20; 395: 1927-1936.

PMID: 32563378

ひとことと言えば

トラネキサム酸を投与しても消化管出血の死亡率は低下しなかった。



PICO

P

重篤な消化管出血患者

I

トラネキサム酸を最初の10分で 1g,
その後 24時間かけて 3g投与

C

プラセボ(生理食塩水)

O

5日以内の出血による死亡

Introduction

- ✓ 急性重度の消化管出血による死亡率は上部消化管出血で約**10%**、下部消化管出血で約**3%**である。再出血した場合の死亡リスクは**4倍**となる。
- ✓ トラネキサム酸(TXA)は外科手術による出血を減らし、外傷患者の出血による死亡を抑制する
- ✓ 本試験開始前のCochraneの系統的レビューとメタ解析（7試験、1,654例）では、トラネキサム酸投与が消化管出血による死亡を**減少させる**という可能性が示唆されていた
(RR: 0.61, 95%信頼区間[CI] : 0.42~0.89、 p=0.01)

Methods



Trial Design

国際, RCT, 二重盲検化



Hospitals

15カ国 164施設



Patients

成人の受傷消化管出血の患者

(重症: 血圧低下、頻脈、ショック徴候、輸血・緊急内視鏡・手術が必要)



Intervention

トラネキサム酸投与
最初の10分で 1g, 続く 24時間で 3g.

Comparison

生理食塩水



Primary Outcome

5日以内の出血による死亡

Secondary Outcome

出血による24時間以内, 28日以内の死亡
全ての原因による 28日以内の死亡

24時間以内, 5日以内, 28日以内の再出血

手術 or IVR

輸血

血栓性イベント

てんかん

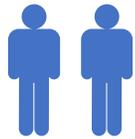
その他の重症イベント

ICU滞在日数

機能障害



Results



Patients

12,009人を割り付け
TXA群5,994人 vs プラセボ群 6,015人



Primary Outcome

5日以内の出血による死亡
TXA 3.7% vs プラセボ 3.8% (RR 0.99)

Secondary Outcome

おおむね有意差なし
静脈血栓 0.8% vs 0.4% (RR 1.85, 95%CI 1.15-2.98)
てんかん 0.6% vs 0.4% (RR 1.73, 95%CI 1.03-2.93)



Legends

Figure 1. 患者割り付けのフローチャート

Figure 2. 死亡率の曲線
3.7%が5日以内に出血で死亡している。

Figure 3. 5日以内の死亡 サブグループ解析
サブグループに分類しても両群有意差なし

Table 1. 両群の患者背景
背景は同様

Table 2. 出血による死亡率
両群ともに有意差なし

Table 3. 死亡原因別のサブグループ解析
両群ともに有意差なし

Table 4. 手術、内視鏡、IVR、輸血の必要性
両群ともに有意差なし

Table 5. 合併症：静脈血栓とてんかんがTXAで増加

Discussion

- ✓ トラネキサム酸は消化管出血による死亡を減少させなかったが、**静脈血栓塞栓イベント**および**てんかん発作**のリスクの増加と関連していた。
- ✓ **再出血**を起こした患者の割合は、トラネキサム酸群とプラセボ群で同程度であった
- ✓ 出血から3時間以内のトラネキサム酸投与で**外傷**や**分娩後**の出血による死亡を減少させるが、ほとんどの患者は**早期発症**し、線溶の変化が十分記録可能である一方で、**消化管出血**では出血の**発症時期の特定が困難**であり、診断が遅くなることが多く、線溶の亢進が出血に及ぼす影響は明確ではない。

Discussion

- ✓ 消化管出血へのトラネキサム酸投与は、静脈血栓塞栓イベントやてんかん発作のリスクの増加と関連しており、中でも**肝疾患**を有する患者でより顕著であった
- ✓ 用いたトラネキサム酸が、外傷（2gを8時間かけて投与）や分娩後出血（1gボース、出血が続いた場合は1gの投与を繰り返す）の無作為化試験よりも**高用量**で、**治療期間も長かった**（4gを24時間かけて投与）ことが、静脈血栓塞栓症イベントのリスクやてんかん発作のリスクの増加へ繋がった可能性がある

Conclusion

Strength (本研究の強み)

- 発展途上国を含む15カ国を対象にした国際的な研究であり、研究デザインがしっかりしている
- 症例数が多くエビデンスレベルが高い
- ベースラインの予後因子のバランスが良く、無作為に割り付けられた患者のほぼ全てがフォローアップされ、脱落者が少ない

Limitation (本研究の限界)

- 死亡リスクを有意に減少させることは示されたが、治療効果に関する評価は難しい
- 死亡別原因については、それぞれの担当医が主観的に決定している。

Conclusion

トラネキサム酸は

消化管出血による死亡を減少させない。

抄読会での感想

- ✓ 様々な分野の止血に用いられてきた歴史もあるトラネキサム酸だが、消化管出血に対してfirst choiceで用いられてきたような薬剤が、死亡リスクの有意な減少につながらないと示されたことが驚きであった
- ✓ この研究結果を受けて、実臨床において「消化管出血にトラネキサム酸を積極的に使わない」段階に至るまでにどれほどの期間を要するか、今後の動向に注目したい
- ✓ ある疾患に対する治療のRisk v.s. Benefitの評価は容易ではなく、実際にはそれぞれの患者背景も考慮して治療を行う必要があるという臨床の奥深さの一端に触れることができた