

2.11 Haemostatics

Tranexamic acid (sterile solution)

บัญชีก

รูปแบบ sterile sol

เงื่อนไข (ไม่ระบุ)

หมายเหตุ:

การใช้ tranexamic acid ไม่สามารถทดแทนการรักษาที่จำเป็นอื่นๆ ได้ (เช่น การให้เลือด เป็นต้น)

คำเตือนและข้อควรระวัง:

ใช้สำหรับผู้ป่วยที่ประสบอุบัติเหตุและมีภาวะเลือดออกรุนแรง การให้ยาภายใน 3 ชั่วโมงจึงจะมีประสิทธิผลในการลดอัตราการเสียชีวิต แต่การให้ยาหลังจาก 3 ชั่วโมงอาจเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากภาวะเลือดออก

1. ข้อมูลโดยสรุป

อุบัติเหตุเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญอันดับแรกของประเทศที่ทำให้เสียชีวิต ซึ่งภาวะเลือดออกในผู้ป่วย trauma นั้นเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตจากอุบัติเหตุ ข้อมูลจาก Crash II trial (ผู้เข้าร่วมการทดลอง 20,211 คน) ซึ่งเป็น double-blind multicentre placebo-controlled trial พบว่า ถ้าผู้ป่วยได้รับ tranexamic acid รูปแบบ intravenous จะลดอัตราการตายลงได้⁽¹⁾ โดยการให้ยาภายใน 3 ชั่วโมงหลังจากเกิดอุบัติเหตุขึ้นมีประโยชน์ แต่หากให้ช้ากว่านั้นอาจเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากภาวะเลือดออก⁽²⁾

1) The risk of death due to bleeding was significantly reduced (489 [4.9%] vs 574 [5.7%]; relative risk 0.85, 95% CI 0.76–0.96; p=0.0077).⁽¹⁾

2) Treatment given after 3 h seemed to increase the risk of death due to bleeding (144/3272 [4.4%] vs 103/3362 [3.1%]; RR 1.44, 1.12–1.84; p=0.004).⁽²⁾

ยามีราคาไม่แพงและคุ้มค่าเมื่อเทียบกับประโยชน์ที่ได้รับ นอกจากนี้ ผลการประเมินหลักฐานเชิงประจักษ์ขององค์การอนามัยโลก ยังมีมติคัดเลือกยา tranexamic acid ไว้ในบัญชียาจำเป็น ด้วยเหตุดังกล่าว คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงได้คัดเลือกยา tranexamic acid (sterile solution) ไว้ในบัญชี

2. ข้อมูลทะเบียนตำรับยา ปริมาณและราคา ยา tranexamic acid injection

Tranexamic acid ชนิดฉีด ได้รับอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในข้อบ่งใช้ ใช้รักษาโรคเกี่ยวกับโลหิตออก เช่น โลหิตออกใต้ผิวหนัง, โลหิตออกจากปอด โลหิตออกจากไต โลหิตออกมากขณะทำการผ่าตัด มีทะเบียนตำรับยารวม 4 ตำรับ (นำเข้า 2 ผลิตภัณฑ์ 2 ตำรับ) ที่มีจำหน่ายเป็นชนิด 250 mg/5 ml มี 2 ตำรับ (original จำหน่าย 1 ราย และนำเข้า 1 ราย) ชนิด 500 mg/5 ml และ 50 mg/1mL มีอย่างละ 1 ตำรับ ซึ่งรักษาทะเบียน

ตารางที่ 1 แสดงราคา และปริมาณที่ผลิตหรือนำเข้ายา tranexamic acid รูปแบบ sterile solution

ความแรง	หน่วย	ราคาที่ รพ.สต. จัดซื้อปี ๒๕๕๓		ปริมาณผลิตและนำเข้ายา ปี ๒๕๕๒		price list + vat	ราคา เสนอ+vat
		Original	Generic	Original	Generic		
250 mg/5 ml	ampoule 5 ml	26.26	22.17	1,712,210	100,000	26.2762	26.2762
500 mg/5 ml	ampoule 5 ml	**	**	-	40	-	-

** ไม่พบราคา

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1 ข้อมูลจาก Micromedex⁽³⁾

Tranexamic acid ในข้อบ่งใช้ traumatic haemorrhage แม้ไม่ได้รับอนุมัติในข้อบ่งชี้นี้ แต่ก็มีเป็นยาที่น่าจะมีประสิทธิภาพ โดยมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย และมีหลักฐานอยู่ในระดับ B

Traumatic hemorrhage

FDA Approval: Adult, no; Pediatric, no

Efficacy: Adult, Evidence favors efficacy

Recommendation: Adult, Class IIb

Strength of Evidence: Adult, Category B

Summary:- In the multicenter, randomized, placebo-controlled Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage 2 (CRASH-2) trial (n=20,127), tranexamic acid therapy significantly reduced all-cause mortality and death due to bleeding compared with placebo in adult trauma patients (Shakur et al, 2010).

3.2 The 18th expert committee on the selection and use of essential medicines march 2011⁽⁴⁾

คัดเลือก tranexamic acid รูปแบบ intravenous injection ไว้ใน WHO Model List 2011 ช่วยลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตในผู้ป่วย trauma แต่ยังไม่มียาที่มีข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็ก และจากการประมาณการค่าใช้จ่ายแล้ว มีความคุ้มค่า

Section 10: Medicines affecting the blood

Section 10.2: Medicines affecting coagulation

Tranexamic acid (inclusion)

..... In 2010, the report of a large RCT (203) comparing tranexamic acid to placebo in the treatment of adult patients with trauma and at significant risk of ongoing haemorrhage was published. One of the authors of the trial, Professor Ian Roberts, has resubmitted the application based on the results of the study. The revised application now targets the use of tranexamic acid for trauma patients. As noted in the application, road traffic accidents are the 9th leading cause of death globally. It is proposed that listing tranexamic acid will contribute to a reduction in this cause of death, as well as reduce the need for blood transfusion for the management of trauma patients.

Expert reviews have been prepared by Mr Andy Gray and Professor Rohini Fernandopulle. Many letters of support for the inclusion of tranexamic acid have been submitted, including many from trial contributors. The WHO Department of Violence and Injury Prevention supported the inclusion of tranexamic acid.

The Committee noted that intravenous tranexamic acid is licensed in a number of countries for short term use as prophylaxis and treatment in surgery; for the treatment of WHO Technical Report Series (UNEDITED REPORT -- 05 May 2011) 77 haemorrhagic complications associated with thrombolytic therapy; DIC; hereditary angioneurotic oedema, but it has not yet been approved for the use in trauma.

As noted above, the main additional evidence in this application is the CRASH-2 trial. This large (n=20211) double blind multi centre RCT (40 countries) is described in detail in the application. The results for the primary outcome, in-hospital mortality within 4 weeks of injury were that patients treated with tranexamic acid had a reduced risk of death (all-cause mortality) , RR 0.91 (95%CI 0.85 to 0.97) as well as reduced risk of death due to bleeding (RR 0.85; 95%CI 0.76 to 0.96). Vascular occlusive events were not different between the two groups. There was no difference in transfusion requirements between the two groups, either in terms of number of patients receiving transfusions or the amount of blood products actually used.

The Committee considered that the quality of the trial is high.

The Committee noted that it is not clear from the trial what degree of specialist monitoring is required for safe use of tranexamic acid. European trauma guidelines recommend monitoring of fibrinolysis in all trauma patients to guide treatment. The Committee noted that the use of tranexamic acid should not replace appropriate provision of blood transfusions. There are no data to establish efficacy and safety in children.

The Committee evaluated the information provided about comparative cost and cost-effectiveness. The application provides a sample of prices for tranexamic acid, ranging from \$US2.77 per gram to \$US22.83 per gram. The application presents the summary of a (yet unpublished) cost-effectiveness analysis based on the trial, adjusted for estimated survival gains in different settings and the age distribution of trauma patients in each setting. The assumptions are not provided in sufficient detail to independently verify them. Simple estimates of incremental cost/per death averted based on the observed risk difference and 95% CI in the trial and drug costs alone, and with low and high costs are shown below.

	Low	NNT	High
<i>COST/gram</i>	41	68	206
\$2.57	210.74	349.52	1058.84
\$22.83	1872.06	3104.88	9405.96

Overall, the Committee noted that use of tranexamic is likely to be cost effective in settings where the baseline mortality from trauma is at least that in the trial (15%) and where there are facilities for administration of tranexamic acid early following injury, especially if the product can be purchased at prices lower than \$US10/gram. If the baseline risk of mortality is lower, with a resultant NNT between 100 and 200, it is important that the price paid for the product is kept as low as possible to ensure cost-effectiveness and affordability.

The Committee therefore recommended addition to the Core List. The Committee recommended that an evidence summary be provided on the website including the costeffectiveness data to allow countries to make procurement decisions taking account best available prices for products of adequate quality.

3.3 ข้อมูลจาก CRASH-2 trial 2010, 2011

3.1 CRASH-2 trial collaborators, 2011ทำการศึกษาระบบ randomised controlled trial ใน 40 ประเทศ จำนวน 20 211 ราย ผู้วิจัยได้สรุปว่า Tranexamic acid ลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตในผู้ป่วย trauma ที่เลือดออกได้อย่างปลอดภัย⁽¹⁾

10096 patients were allocated to tranexamic acid and 10115 to placebo, of whom 10060 and 10067, respectively, were analysed. All-cause mortality was significantly reduced with tranexamic acid (1463 [14.5%] tranexamic acid group vs 1613 [16.0%] placebo group; relative risk 0.91, 95% CI 0.85–0.97; p=0.0035). The risk of death due to bleeding was significantly reduced (489 [4.9%] vs 574 [5.7%]; relative risk 0.85, 95% CI 0.76–0.96; p=0.0077).

3.2 ในเดือน มีนาคม ปี ค.ศ. 2011 ผู้วิจัยได้นำมาวิเคราะห์แยกกลุ่มตามระยะเวลาที่ให้ยาหลังจากเกิดอุบัติเหตุ พบว่าระยะเวลาที่ให้ยา มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตเนื่องจากเลือดออก โดยสรุปควรให้ tranexamic acid หลังจากประสบอุบัติเหตุภายใน 3 ชั่วโมง⁽²⁾

Findings 10 096 patients were allocated to tranexamic acid and 10 115 to placebo, of whom 10 060 and 10 067, respectively, were analysed. 1063 deaths (35%) were due to bleeding. We recorded strong evidence that the effect of tranexamic acid on death due to bleeding varied according to the time from injury to treatment (test for interaction p<0.0001). Early treatment (\leq 1 h from injury) significantly reduced the risk of death due to bleeding (198/3747 [5.3%] events in tranexamic acid group vs 286/3704 [7.7%] in placebo group; relative risk [RR] 0.68, 95% CI 0.57–0.82; p<0.0001). Treatment given between 1 and 3 h also reduced the risk of death due to bleeding (147/3037 [4.8%] vs 184/2996 [6.1%]; RR 0.79, 0.64–0.97; p=0.03). Treatment given after 3 h seemed to increase the risk of death due to bleeding (144/3272 [4.4%] vs 103/3362 [3.1%]; RR 1.44, 1.12–1.84; p=0.004). We recorded no evidence that the effect of tranexamic acid on death due to bleeding varied by systolic blood pressure, Glasgow coma score, or type of injury.

3.4 ข้อมูลจาก Cochrane Library⁽⁵⁾

Shakur, et al., 2011 ให้ข้อสรุปว่า tranexamic acid ลดอัตราการตายจากเลือดออกเนื่องจากบาดเจ็บโดยอุบัติเหตุ โดยไม่ได้เพิ่มอาการไม่พึงประสงค์

BACKGROUND: Uncontrolled bleeding is an important cause of death in trauma victims. Antifibrinolytic treatment has been shown to reduce blood loss following surgery and may also be effective in reducing blood loss following trauma.

OBJECTIVES: To quantify the effect of antifibrinolytic drugs in reducing blood loss, transfusion requirement and mortality after acute traumatic injury.

SEARCH STRATEGY: We searched the Cochrane Injuries Group's Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, PubMed, EMBASE, Science Citation Index, National Research Register, Zetoc, SIGLE, Global Health, LILACS, and Current Controlled Trials. The Cochrane Injuries Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE and EMBASE searches were updated in July 2010.

SELECTION CRITERIA: We included all randomised controlled trials of antifibrinolytic agents (aprotinin, tranexamic acid [TXA] and epsilon-aminocaproic acid) following acute traumatic injury.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: The titles and abstracts identified in the electronic searches were screened by two independent authors to identify studies that had the potential to meet the inclusion criteria. The full reports of all such studies were obtained. From the results of the screened electronic searches, bibliographic searches, and contacts with experts, two authors independently selected trials meeting the inclusion criteria, with any disagreements resolved by consensus.

MAIN RESULTS: Four trials met the inclusion criteria. Two trials with a combined total of 20,451 patients assessed the effects of TXA on mortality; TXA reduced the risk of death by 10% (RR=0.90, 95% CI 0.85 to 0.97; p=0.0035). Data from one trial involving 20,211 patients found that TXA reduced the risk of death due to bleeding by 15% (RR=0.85, 95% CI 0.76 to 0.96; p=0.0077). There was no evidence that TXA increased the risk of vascular occlusive events or need for

surgical intervention. There was no substantial difference in the receipt of blood transfusion between the TXA and placebo groups. The two trials of aprotinin provided no reliable data.

AUTHORS' CONCLUSIONS: TXA safely reduces mortality in bleeding trauma patients without increasing the risk of adverse events. Further trials are needed to determine the effects of TXA in patients with isolated traumatic brain injury.

References:

1. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32.
2. CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9771):1096-101.
3. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 May 8]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
4. World Health Organization. Unedited report of the 18th expert committee on the selection and use of essential medicines, 21 to 25 March 2011. Accra, Ghana: World Health Organization; 2011.
5. Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T, on behalf of the CRASH-2 Trial collaborators. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, Issue 1. Art. No.;CD004896. DOI:10.1002/14651858.CD004896.pub3.