



ACIDO TRANEXAMICO PER IL TRATTAMENTO DELLE EMORRAGIE:
EVIDENZE ED INCERTEZZE

Acido tranexamico per il trattamento delle emorragie: evidenze ed incertezze

a cura di Marco Marietta, Valeria Coluccio, Laura Arletti

SS "Malattie della Coagulazione"

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

I farmaci antifibrinolitici sono noti da tempo come un importante presidio terapeutico nella gestione delle coagulopatie congenite ed acquisite, e recenti trial di ampie dimensioni e buona qualità metodologica ne hanno confermato l'efficacia e la sicurezza per il trattamento di due forme paradigmatiche di emorragia critica, l'emorragia da trauma e l'emorragia post-partum [1-3].

Nonostante queste evidenze, ed il loro basso costo, gli antifibrinolitici vengono usati ancora poco, e spesso con scarsa appropriatezza, nella pratica clinica quotidiana. Una possibile spiegazione per questo paradosso può essere cercata nel fatto che i farmaci antifibrinolitici agiscono su una fase dell'emostasi poco conosciuta perché non valutabile con test di laboratorio facilmente disponibili, almeno prima della diffusione delle metodiche viscoelastiche di monitoraggio dell'emostasi (TEG® e ROTEM®).

In Italia sono registrati due farmaci antifibrinolitici, derivati sintetici dell'aminoacido lisina, l'acido epsilon-aminocaproico (EACA) e l'acido tranexamico (TXA), che agiscono legandosi reversibilmente al

plasminogeno bloccandone il legame con la fibrina e la conseguente attivazione a plasmina. Entrambi possono essere somministrati per via orale ed endovenosa; sono eliminati per via renale in forma attiva, vengono concentrati nelle urine (sino a 100 volte) e passano in altri liquidi biologici (liquor, sperma e liquido sinoviale). In questa rivista prenderemo in considerazione solo TXA, in quanto è il farmaco antifibrinolitico più ampiamente utilizzato.

TXA e trauma

Lo studio clinico randomizzato placebo-controllato CRASH-2 ha valutato l'efficacia e la sicurezza del TXA alle dosi di 1 g in 10 minuti, poi infusione di 1 g in 8 ore in oltre 20.000 pazienti con trauma ed emorragia grave. Il trattamento con TXA ha ridotto in modo statisticamente significativo la mortalità intraospedaliera a quattro settimane, sia per tutte le cause sia per emorragia (mortalità per tutte le cause: 14,5% gruppo TXA vs 16% gruppo placebo; RR=0.91; p=0.0035; mortalità per emorragia: 4.9% gruppo TXA vs 5.7% gruppo placebo; RR=0.85, p=0.0077), senza aumentare il rischio di eventi vascolari occlusivi (qualsiasi evento vascolare occlusivo: 1.7 % gruppo TXA vs 2% gruppo placebo; RR=0.84; p=0.084)[1]. Ulteriori analisi dello studio CRASH-2 hanno inoltre dimostrato che il trattamento con TXA entro le prime tre ore dal trauma riduce il rischio di morte per emorragia, mentre il trattamento dopo le 3 ore perde di efficacia [2].

TXA ed emorragia post-partum (EPP)

Poco dopo il CRASH-2 è stato pubblicato il WOMAN trial [3] che ha randomizzato in cieco 20060 donne con emorragia post-partum (definita come una perdita ematica >500 mL dopo parto per via vaginale e >1000 mL dopo taglio cesareo, o qualunque perdita che determinasse instabilità emodinamica) a ricevere 1 g di TXA per via endovenosa o placebo. Il trattamento poteva essere ripetuto se il sanguinamento continuava dopo 30 min, o se si fermava e riprendeva nelle prime

24 ore. La somministrazione di TXA riduceva in modo significativo la mortalità per emorragia [1.5% vs 1.9% nel gruppo placebo, RR 0.81, p=0.045], senza modificare la mortalità per altre cause né l'incidenza di eventi avversi, compresi quelli tromboembolici.

È interessante osservare come una somministrazione tempestiva del TXA fosse fondamentale per ottenere la migliore efficacia del trattamento, e che l'intervallo di tempo oltre il quale l'effetto favorevole veniva perso fosse lo stesso (3 ore) già osservato nel CRASH trial.

Una recente meta-analisi [4] ha riunito i risultati dei trial CRASH-2 e WOMAN concludendo che il trattamento con TXA riduceva la mortalità per emorragia (OR 1.20; p=0.001), senza aumento di eventi vascolari occlusivi, e senza eterogeneità rispetto alla sede di emorragia. Un trattamento immediato aumentava la sopravvivenza di oltre il 70% (OR 1.72; p<0.0001), ma questo beneficio si riduceva del 10% ogni 15 min di ritardo nell'inizio del trattamento antifibrinolitico. Inoltre, un trattamento più tempestivo non comportava un aumentato rischio di eventi vascolari.

TXA e chirurgia elettiva

L'efficacia del TXA nel ridurre le perdite ematiche in chirurgia elettiva è stata valutata in una metanalisi non recentissima, che ha incluso un ampio numero di pazienti, ma in setting molto eterogenei sia per tipo di chirurgia, sia per tempistica di somministrazione (prima o dopo l'incisione chirurgica) [5].

Nonostante questa eterogeneità statistica fra i trials, espressa da un valore di I^2 pari all'83%, in tutti i sottogruppi analizzati (tranne uno) l'uso dell'antifibrinolitico era associato ad una riduzione statisticamente significativa delle perdite ematiche, con un effetto più marcato quando veniva somministrato dopo l'incisione. Riguardo alle dosi utilizzate, anch'esse molto eterogenee, gli Autori concludevano che una dose totale di TXA di **14 mg/kg - o di circa 1 g negli adulti** - è sufficiente nella maggior parte dei

pazienti, e non vi era evidenza a supporto dell'utilizzo di dosaggi più elevati [5].

I dati di questa metanalisi non sembrano mostrare che l'uso di TXA nel setting chirurgico sia associato ad un aumento del rischio di infarto del miocardio, stroke, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.

Per contro, alti dosaggi del TXA (≥ 100 mg/kg) sono stati associati in un recente trial ad un'aumentata incidenza di crisi convulsive post-operatorie in pazienti sottoposti a interventi cardiocirurgici [6]. Va tuttavia osservato che l'analisi del follow-up ad un anno dei pazienti inclusi in questo studio ha mostrato come l'uso di TXA non modificasse la mortalità o la grave disabilità a 1 anno, con un trend al limite della significatività per un vantaggio rispetto ad un end-point composito costituito da infarto miocardico, stroke e morte (14.3% gruppo TXA vs 16.4% gruppo placebo, RR 0.87; P = 0.053) [7].

TXA e chirurgia maggiore ortopedica

Una letteratura sorprendentemente (per non dire inquietantemente) abbondante ha valutato l'uso del TXA nel setting della chirurgia maggiore ortopedica per protesi d'anca e di ginocchio, confrontando sia diversi dosaggi sia la somministrazione endovenosa con quella topica.

Un recente linea guida (LG) [8] ha raccolto i dati delle varie metanalisi formulando alcune raccomandazioni che mi pare utile riportare in forma condensata:

- La somministrazione di TXA si è dimostrata efficace, rispetto al placebo, nel ridurre le perdite ematiche ed il fabbisogno trasfusionale nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica protesica articolare.
- L'analisi degli studi non ha identificato la superiorità di un metodo di somministrazione o di un dosaggio rispetto ad un altro.
- La somministrazione prima dell'incisione chirurgica si è dimostrata più efficace rispetto a quella post-incisione.

TXA in ambito internistico

I buoni risultati ottenuti dal TXA in ambito traumatologico e chirurgico non sono trasferibili automaticamente in quello internistico, specie del sanguinamento gastrointestinale.

I pochi trial disponibili in quest'ultimo setting presentano importanti limiti metodologici, in quanto sono stati condotti in epoca pre-inibitori di pompa e pre-gastroscoopia, e quindi in contesti assistenziali molto diversi da quello attuale.

Una metanalisi che ne ha analizzato in modo sistematico i risultati ha riscontrato una diminuzione della mortalità nei soggetti trattati con TXA [9], ma allo stesso tempo, ha anche segnalato un aumento delle complicanze tromboemboliche, tanto che le LG più recenti sul sanguinamento del tratto digerente alto o basso non ne raccomandano l'uso routinario [10,11], in attesa della pubblicazione dei vari trial randomizzati in corso in quest'ambito.

Lo stesso scenario si ripropone, con minime variazioni, anche per quanto riguarda i pazienti con neoplasie ematologiche, o quelli con emorragia intracranica [12,13]

L'uso del TXA è invece raccomandato dalle principali LG per il trattamento dei pazienti con malattie emorragiche congenite, soprattutto per la gestione di emorragie minori in distretti ad alto potenziale fibrinolitico (es cavo orale), o come coadiuvanti della terapia sostitutiva con fattori della coagulazione [14-16]. Anche in quest'ambito però non vi sono indicazioni chiare sulle dosi e sulla durata della terapia con TXA, e le evidenze disponibili sono di bassa qualità, per cui le raccomandazioni formulate dalle varie LG hanno necessariamente una forza molto bassa.

PUNTI CHIAVE

- ✓ TXA costituisce un valido presidio farmacologico di basso costo per il trattamento delle emorragie maggiori, con evidenze più solide in alcuni ambiti (trauma, chirurgia ortopedica maggiore, chirurgia generale, pazienti con coagulopatie congenite), meno in altri (emorragia post-partum, emorragia gastrointestinale).
- ✓ Vi sono incertezze sulla dose ottimale da utilizzare nei diversi setting; in linea di massima, si può dire che il dosaggio che sembra coprire la maggioranza delle indicazioni con minori effetti collaterali è quello di **15 mg/kg per via ev da ripetere ogni 8 ore** oppure **20 mg/kg per os**.
- ✓ Non vi sono dati solidi di sicurezza ed efficacia dell'uso prolungato del TXA, per cui è consigliabile utilizzarlo solo come presidio aggiuntivo a breve termine per il trattamento delle emorragie maggiori/ chirurgia maggiore, specie se a rischio emorragico. Fanno eccezione i pazienti con malattie emorragiche congenite, nei quali è possibile utilizzarlo anche per alcuni giorni come coadiuvante del trattamento sostitutivo con fattori della coagulazione.
- ✓ È raccomandabile l'uso topico del TXA in corso di manovre invasive odontoiatriche, anche nei pazienti in trattamento anticoagulante/ antiaggregante, mediante sciacqui con 1 g di TXA sciolto in poca acqua, durata 5 min, ogni 6 ore per un giorno dopo la procedura.
- ✓ L'uso di TXA è in genere controindicato in caso di:
 - Macroematuria (per il rischio di idronefrosi)
 - Chirurgia toracica (per il rischio di complicanze per ostruzione dei drenaggi)

Una particolare cautela è richiesta nell'utilizzo contemporaneo di TXA e agenti bypassanti, per la mancanza di dati sul rischio tromboembolico legato a questa associazione.

TABELLA I
PRINCIPALI SCHEMI DI SOMMINISTRAZIONE DELL'ACIDO TRANEXAMICO PRESENTI IN LETTERATURA

| SETTING | SCHEMA DI SOMMINISTRAZIONE | Ref. |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| TRAUMA | <i>1 g <u>e.v.</u> in 10 minuti, poi infusione di 1 g in 8 ore</i> | 1-2 |
| TRATTAMENTO EMORRAGIA POST PARTUM | <i>1 g di TXA per via endovenosa, ripetibile se il sanguinamento continuava dopo 30 <u>min</u>, o se si fermava e riprendeva nelle prime 24 ore</i> | 3 |
| CHIRURGIA GENERALE | <i>1 g <u>ev</u> all'incisione (15 mg/kg)</i> | 5 |
| PROTESI TOTALE D'ANCA /GINOCCHIO | <i>1 g <u>ev</u> all'incisione e/o 1-2 g per via topica</i> | 8 |
| EMORRAGIA DIGESTIVA | Non raccomandato da LG | 10-11 |
| PAZIENTI CON MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE | <i>15 mg/kg per via <u>ev</u> da ripetere ogni 8 ore oppure 20 mg/kg per <u>os</u>.</i> | 14 |

Bibliografia

1. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;3;376(9734):23-32.
2. CRASH-2 trial collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomized controlled trial. *Lancet* 2011;377: 1096–101.
3. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 2105–16]
4. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K et al for the Antifibrinolytic Trials Collaboration. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40138 bleeding patients. *Lancet* 2018;391:125-132
5. Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, metaanalysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *British Journal of Surgery* 2013; 100:1271–9.
6. Myles PS, Smith JA, Forbes A et al; ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical Trials Network. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med*. 2017; 376:136-148.
7. Myles PS, Smith JA, Kasza J et al; ATACAS investigators and the ANZCA Clinical Trials Network. Tranexamic acid in coronary artery surgery: One-year results of the Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery (ATACAS) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157:644-65.
8. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS et al. Tranexamic acid in total joint arthroplasty: the endorsed clinical practice guides of the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society Reg Anesth Pain Med 2019;44:7–11
9. Manno D, Ker K, Roberts I. How effective is tranexamic acid for acute gastrointestinal bleeding? *BMJ* 2014;348:g1421
10. Gralnek Ian M, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: ESGE Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1–a46.
11. Oakland K, Chadwick G, East JE, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology *Gut* 2019;68:776–789
12. Wardrop D, Estcourt LJ, Brunskill SJ et al. Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in patients with haematological disorders (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD009733.
13. Sprigg N, Flahert K, Appleton JP et al for the TICH-2 Investigators. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomized, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018; 391:2107-2115.
14. Rocino A, Coppola A, Franchini M et al. on behalf of the Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus* 2014; 12: 575-98.