

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

I molti ruoli dell'acido tranexamico: una panoramica delle indicazioni cliniche per TXA nei pazienti medici e chirurgici

Riassunto

Sanguinamenti clinicamente significativi possono verificarsi in conseguenza di interventi chirurgici, traumi, complicanze ostetriche, anticoagulanti e un'ampia varietà di disturbi dell'emostasi. Poiché le cause del sanguinamento sono diverse e non sempre immediatamente evidenti, la disponibilità di un agente emostatico sicuro, efficace e non specifico è vitale in un'ampia gamma di contesti clinici, con agenti antifibrinolitici spesso utilizzati a questo scopo. L'acido tranexamico (TXA) è uno degli agenti antifibrinolitici più comunemente usati e ampiamente studiati; il suo ruolo nell'emorragia postparto, nella menorragia, nell'emorragia associata al trauma e nel sanguinamento chirurgico è stato ben definito. Tuttavia, l'utilità del TXA va oltre queste indicazioni comuni, con l'accumulo di dati che suggeriscono la sua capacità di ridurre il sanguinamento e migliorare gli esiti clinici di fronte a molti diversi problemi emostatici, senza un chiaro aumento del rischio trombotico. Qui, esaminiamo la letteratura e forniamo suggerimenti pratici per l'uso clinico del TXA in un ampio spettro di disturbi emorragici.

PAROLE CHIAVE: agenti antifibrinolitici, coagulanti, modulatori della fibrina, sanguinamento mestruale abbondante, agenti ematologici, disturbi ematologici, emofilia, emorragia, emostatico, emorragia postparto, acido tranexamico, trauma.

INTRODUZIONE

Gli agenti antifibrinolitici, compreso l'acido tranexamico (TXA), hanno dimostrato di essere efficaci nel prevenire le complicanze emorragiche in una varietà di problemi emostatici e di ridurre la mortalità con effetti avversi minimi in alcuni contesti. Lo studio WOMAN fondamentale ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per l'uso di TXA in pazienti con emorragia postparto. In una revisione sistematica e metanalisi, è stato dimostrato che il TXA riduce la perdita di sangue nei pazienti chirurgici di quasi un terzo rispetto al placebo. Lo studio CRASH-2 ha confermato l'efficacia di TXA nell'emorragia traumatica acuta, che dimostra una riduzione di un terzo della mortalità se somministrato entro tre ore dall'evento scatenante.

Oltre a queste indicazioni ben studiate, ci sono numerosi altri usi del TXA per i quali l'evidenza è meno solida, ma è stato dimostrato il beneficio clinico. Al momento di questa revisione, ci sono 407 studi elencati su clinicaltrials.gov relativi al TXA. Alcune delle nuove aree oggetto di studio includono l'emorragia subdurale e subaracnoidea, il sanguinamento gastrointestinale, la trombocitopenia indotta dalla chemioterapia, l'orticaria cronica spontanea e la rottura degli aneurismi dell'aorta addominale.

Un agente emostatico con ampia applicabilità ed effetti avversi minimi come il TXA è interessante come componente della terapia di supporto per molte forme di emorragia patologica. Abbiamo quindi cercato di rivedere i dati più recenti sul TXA, inclusi efficacia, sicurezza e dosaggio, in una serie di situazioni cliniche, tra cui indicazioni ostetriche, traumi

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

acuti, interventi chirurgici ortopedici e cardiotoracici, procedure odontoiatriche, emottisi, epistassi e disturbi di primaria e secondaria emostasi. Il dosaggio e l'evidenza a supporto per ciascuna indicazione è riportato in ogni sezione successiva.

Acido tranexamico: meccanismo d'azione

L'acido tranexamico è un derivato sintetico della lisina che esercita effetti antifibrinolitici bloccando i siti di legame della lisina sulle molecole di plasminogeno, inibendo l'interazione del plasminogeno con la plasmina e la fibrina formata. Di conseguenza, l'inibizione dell'attivazione del plasminogeno determina la stabilizzazione del reticolo di fibrina preformato prodotto dall'emostasi secondaria.

L'acido tranexamico è disponibile in formulazioni endovenose e orali. Il TXA per via endovenosa ha un'emivita segnalata di due ore studiata su volontari sani. L'assunzione di cibo non influisce sul tempo alla concentrazione massima, come misurato attraverso l'AUC. La biodisponibilità del TXA orale ed endovenoso è risultata essere del 33%-34%. *L'eliminazione della forma endovenosa di TXA è esponenziale con circa il 90% di escrezione cumulativa del farmaco nelle urine in un arco di tempo di 24 ore.* La clearance renale è il principale meccanismo di escrezione. *Ciò è correlato a un'aumentata incidenza di complicanze del TXA con disfunzione renale. Una riduzione della dose nelle formulazioni sia orale che endovenosa dovrebbe essere effettuata in base alle misurazioni della creatinina sierica.*

L'acido tranexamico rispetto a composti simili, vale a dire l'acido ϵ -aminocaproico, è da sei a dieci volte più potente nel legare l'affinità al plasminogeno e alla plasmina. Il TXA induce *la soppressione della fibrinolisi, che si manifesta come riduzioni dei livelli sierici di D-dimero* ma non influenza i risultati dei marcatori sierici della coagulopatia. Inoltre, la somministrazione concomitante di eparina non influisce sull'attività del TXA, rendendolo un utile coadiuvante nei pazienti eparinizzati.

INDICAZIONI OSTETRICHE

Sanguinamento uterino anormale

Il sanguinamento uterino anormale (AUB) è un disturbo comune che rappresenta un terzo di tutte le valutazioni ginecologiche. Oltre agli standard di cura che comportano il trattamento delle eziologie sottostanti dell'AUB, studi prospettici hanno dimostrato che il TXA quando usato come terapia supplementare riduce la perdita di sangue mestruale del 54% (perdita di sangue media 164 ml prima del trattamento, 75 ml durante trattamento). Dati limitati suggeriscono che il TXA può essere efficace quanto i contraccettivi orali nella prevenzione del sanguinamento mestruale importante (HMB) negli adolescenti. *Per questo è approvata una dose di 1300 mg per bocca 3 volte al giorno per un massimo di 5 giorni durante le mestruazioni.* indicazione della Food and Drug Administration (FDA) statunitense.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Emorragia postparto

L'emorragia postparto (PPH) è un'emergenza ostetrica e una delle prime cinque cause di mortalità materna nel mondo. Generalmente definita come 500-1000 ml di perdita di sangue entro le prime 24 ore dopo il parto, la PPH complica circa il 6% delle gravidanze. Data la morbilità e la mortalità associate, il trattamento aggiuntivo per la PPH con TXA è stato studiato sufficientemente. Lo studio di riferimento WOMAN ha randomizzato oltre 20.000 donne con PPH a ricevere TXA o placebo. La morte per emorragia è stata significativamente ridotta nel braccio TXA (1,5% vs 1,9%, $P = 0.45$), mentre non c'era nessuna differenza apprezzabile nei tassi di trombosi. I dati sono meno esaurienti per valutare l'uso di TXA per la prevenzione dell'emorragia postparto. Lo studio TRAAP ha randomizzato oltre 4.000 donne con TXA o placebo per la prevenzione della PPH, ma non ha riscontrato differenze significative nel tasso di sanguinamento.

In generale, il TXA viene utilizzato quando la perdita di sangue stimata supera i 500 ml dopo il parto vaginale o i 1.000 ml dopo il taglio cesareo, o con qualsiasi perdita di sangue sufficiente a compromettere la stabilità emodinamica. Una dose di carico di 1 g (100 mg/ml) di TXA per via endovenosa ad una velocità di 1 ml/min è lo standard. Se l'emorragia continua dopo 30 minuti o si ripresenta entro 24 ore dalla prima dose, può essere somministrata una seconda dose di 1 g di TXA.

TRAUMA ACUTO

Il trauma acuto è una causa comune di mortalità in tutto il mondo in tutte le fasce d'età. Tra le molte complicazioni che accompagnano un trauma significativo, la perdita di sangue è la causa più comune di compromissione cardiovascolare pericolosa per la vita, e quindi la prevenzione dell'emorragia attiva rimane uno degli obiettivi principali nella gestione del trauma. La chirurgia emergente o urgente nel contesto di traumi acuti è associata ad un alto rischio di mortalità per emorragia. Il TXA utilizzato in questo contesto può ridurre il sanguinamento perioperatorio e riduce la necessità di trasfusioni di sangue. Lo studio CRASH-2 di riferimento ha randomizzato oltre 20.000 pazienti traumatizzati a TXA o placebo, con TXA si è associato a una mortalità significativamente migliorata (4,9% vs 5,7% , $P = .0077$). La dose standard utilizzata nel trauma è 1 g per via endovenosa come dose di carico, con la somministrazione di un ulteriore 1 g per il sanguinamento continuato. Dati più recenti sul TXA empirico utilizzato nel pre-l'ambiente ospedaliero per trauma cranico ha riscontrato un minor numero di decessi nei pazienti trattati con un bolo di 2 g di TXA rispetto al placebo.

Sebbene l'utilità della TXA nei traumi acuti sia ben consolidata, esistono ancora lacune e limitazioni di conoscenza. Lo studio CRASH-2 ha contribuito a stabilire che il TXA è più efficace se somministrato entro tre ore dal trauma. Tuttavia, questo effetto può essere limitato a una finestra di tre ore in quanto quando la TXA è stata somministrata oltre quel lasso di tempo, non c'era alcun beneficio in termini di mortalità. Alcuni ipotizzano che ci possa essere anche un aumento del rischio di sanguinamento con l'uso di TXA dopo tre ore dalla lesione. Come in altri contesti clinici, c'è una preoccupazione per il tromboembolismo venoso (TEV) con l'uso di TXA nei traumi acuti.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Questo punto finale richiede ulteriori ricerche, poiché *attualmente non vi è consenso sul fatto che la somministrazione di TXA causi un aumento statisticamente significativo del rischio di TEV*. Uno studio retrospettivo ha indicato un rischio triplicato di TEV in una coorte di pazienti trattati con TXA rispetto alla coorte non trattata: 15,3% vs 7,4%. Una revisione separata ha concluso che la frequenza degli eventi trombotici tra i pazienti traumatizzati che ricevono agenti antifibrinolitici è non del tutto noto al momento della pubblicazione. Un recente editoriale ribadisce i limiti dello studio CRASH-2; sebbene i tassi di embolia polmonare (EP) e trombosi venosa profonda (TVP) fossero bassi, potrebbero non essere stati valutati attivamente in molti degli ospedali partecipanti. Viene anche sollevato il punto contestato che lo studio MATTERS ha mostrato: i tassi di TVP ed EP tra i pazienti che hanno ricevuto TXA erano 9 e 12 volte i tassi di quelli non trattati. In una revisione sistematica e metanalisi di Benipal et al, la preoccupazione per gli eventi tromboembolici è stata ulteriormente studiata e delucidata una possibile limitazione dello studio CRASH-2. Nella revisione, è stato riscontrato che rispetto allo studio CRASH-2, i pazienti adulti con trauma che ricevevano TXA avevano una minore incidenza di mortalità, ma una maggiore incidenza di eventi in ospedale. Ciò suggerisce che la popolazione di pazienti dello studio CRASH-2 potrebbe differire da quella al di fuori dello studio e richiede ulteriori indagini.

Alcuni autori hanno affrontato le preoccupazioni relative allo studio CRASH-2, per lo più ruotando attorno alla raccolta e alla metodologia dei dati degli studi. In un articolo di revisione di Binz et al, gli autori evidenziano come lo studio CRASH-2 sia stato guidato in Inghilterra, ma condotto in paesi a reddito da basso a moderato senza sistemi di traumi avanzati, probabilmente dissimili dagli ospedali in contesti a reddito più elevato. Sebbene alcuni articoli evidenzino questi punti, ampie metanalisi supportano la sicurezza generale e l'efficacia del TXA nei traumi acuti.

Lo studio CRASH-3 recentemente pubblicato studia l'uso del TXA in pazienti con trauma acuto con lesioni cerebrali traumatiche (TBI). Lo studio ha concluso che il TXA è sicuro nei pazienti con trauma cranico e che il trattamento entro 3 ore dalla lesione riduce la morte correlata al trauma cranico rispetto al placebo. Il dosaggio utilizzato nello studio era di 1 g di dose di carico in 10 minuti, quindi l'infusione di 1 g oltre 8 ore. Lo studio non ha riscontrato un aumento della disabilità tra i sopravvissuti che hanno ricevuto TXA e il rischio di eventi vascolari occlusivi era simile nei gruppi TXA e placebo.

INDICAZIONI CHIRURGICHE

Chirurgia cardiotoracica

Il sanguinamento nella chirurgia cardiotoracica è una complicanza importante che prolunga le degenze ospedaliere, aumenta la necessità di trasfusioni di sangue e contribuisce alla mortalità complessiva, anche per complicanze quali eventi trombotici e ictus. In uno studio randomizzato controllato (RCT) su pazienti a rischio di sanguinamento sottoposti a bypass coronarico, il TXA preoperatorio è stato associato a un minor rischio di sanguinamento senza un aumento rilevabile delle complicanze trombotiche entro 30 giorni dall'intervento chirurgico rispetto al placebo.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

L'end point composito di morte e di eventi trombotici (infarto miocardico non fatale, ictus, embolia polmonare, insufficienza renale o infarto intestinale) durante il decorso iniziale di 30 giorni postoperatori sono stati significativamente ridotti nella coorte assegnata a TXA, così come le esigenze trasfusionali e la ripresa, dovuta a emorragia maggiore o tamponamento cardiaco. Le crisi postoperatorie erano più comuni in coloro che avevano ricevuto TXA (0,7% vs 0,1%) e dopo l'arruolamento di circa 1300 pazienti, la dose iniziale di prova di 100 mg/kg EV è stata ridotta a 50 mg/kg. Nelle precedenti revisioni della chirurgia cardiotoracica, gli studi iniziali sul TXA erano limitati da convulsioni durante il periodo postoperatorio. Pertanto, la dose di prova iniziale di 100 mg/kg EV è stata ridotta a 50 mg/kg.

Allo stesso modo, sulla base di studi precedenti, uno studio di coorte prospettico precedente completato su 8.929 pazienti ha rilevato che una dose elevata di TXA superiore a 100 mg/kg era associata in modo indipendente ad un aumento del rischio di convulsioni. In un'analisi di coorte retrospettiva condotta su 11.529 pazienti che hanno avuto un intervento chirurgico di bypass cardiopolmonare le convulsioni erano state una conseguenza notevole soprattutto nei pazienti con fattori di rischio predisponenti, tra cui età, malattie neurologiche preoperatorie e malattie cardiovascolari preesistenti. Dati questi risultati, pochi centri utilizzano valori medi o alti dose TXA in conseguenza dell'attività convulsiva. L'incidenza di tali complicanze è correlata alla disfunzione renale; il TXA viene escreto per via renale con casi clinici a sostegno dell'osservazione che il paziente trattato con TXA riportava un aumento dei movimenti mioclonici con un aumento degli episodi di convulsioni generalizzate. In un'analisi retrospettiva di 12.000 pazienti sottoposti a intervento di bypass cardiopolmonare, basse dosi di TXA sono state associate a una minore incidenza di convulsioni (46 su 7452 casi [0,70%] vs 34 su 2190 casi [1,55%], rispettivamente; $P < .0001$). Un'ulteriore conferma della ridotta incidenza di convulsioni nel TXA a basse dosi è dimostrata da un'ampia metanalisi del luglio 2019 con ulteriori revisioni sistemiche e protocolli attivamente oggetto di studio. La riduzione della dose di TXA è lo standard per la riduzione delle crisi post-intervento chirurgico di bypass cardiopolmonare.

Chirurgia Ortopedica

La perdita di sangue nelle procedure ortopediche è un'indicazione comune per TXA, che ha dimostrato di essere efficace sia per la prevenzione che per il trattamento delle complicanze perioperatorie avverse. Diversi studi hanno tentato di valutare l'efficacia e la sicurezza del TXA in pazienti che hanno richiesto interventi chirurgici ortopedici. Un RCT su 57 pazienti sottoposti ad artroplastica totale dell'anca ha rilevato che il TXA perioperatorio ha comportato una riduzione del 30% del fabbisogno trasfusionale rispetto al placebo. In particolare, questo studio è stato un valore anomalo nel mostrare un aumento del tasso di eventi vascolari nel gruppo che aveva ricevuto TXA. I risultati di Zufferey et al hanno mostrato un triplo aumento del rischio di eventi vascolari con l'uso di TXA, che non era statisticamente significativo. Tuttavia, questo contraddiceva i risultati precedenti che non mostravano un aumento del rischio di TEV e il TXA rimane sicuro per l'uso. Kim et al hanno pubblicato un RCT simile che ha valutato l'efficacia del TXA nelle protesi totali di ginocchio sia unilaterali che bilaterali. Nei pazienti sottoposti a protesi totale di ginocchio

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

unilaterale, si è verificata una diminuzione della perdita totale di sangue nel gruppo TXA rispetto al gruppo di controllo (905 ml vs 1018 ml, $P = .018$). Non c'era differenza nella quantità di trasfusione. Nei pazienti sottoposti a protesi totale di ginocchio bilaterale, TXA non ha comportato una differenza significativa nella perdita di sangue assoluta (1282 vs 1379 ml) ma è stata associata a una significativa riduzione della necessità di trasfusione (7% vs 27%, $P = .002$). In nessun gruppo testato è stata riscontrata alcuna trombosi venosa profonda o embolia polmonare sintomatica.

Anche la perdita di sangue durante gli interventi chirurgici spinali è una causa significativa di morbidità. I dati supportano l'uso del TXA nella riduzione del sanguinamento e delle complicanze perioperatorie in questo contesto. Un RCT condotto su pazienti sottoposti a operazioni alla colonna vertebrale ha riscontrato una riduzione del 49% della perdita di sangue

($P < .007$) con TXA e una riduzione dell'80% della necessità di trasfusione di sangue ($P < .008$) rispetto al placebo. Allo stesso modo, uno studio su 151 pazienti che ha valutato l'efficacia del TXA nell'area toracica/lombare posteriore elettiva la fusione spinale strumentata ha rilevato che la perdita di sangue perioperatoria nel gruppo TXA era ridotta del 25%-30% rispetto al braccio placebo ($P < .05$). *In tutti questi studi di chirurgia ortopedica, la dose standard di TXA era 10 mg/kg dose di carico EV prima dell'incisione cutanea, seguita da un'infusione di mantenimento di 1 mg/kg/ora.*

Procedure odontoiatriche

L'eccessivo sanguinamento associato all'estrazione dentale è comune nei pazienti con disturbi emorragici e in quelli in terapia anticoagulante e può verificarsi anche in pazienti senza una diatesi emorragica nota. Gli agenti antifibrinolitici sono spesso prescritti in pazienti con sanguinamento eccessivo dopo l'estrazione dentale. Numerosi piccoli studi hanno dimostrato l'efficacia del TXA nel ridurre il sanguinamento orale. Ad esempio, nei pazienti in terapia anticoagulante con warfarin, l'applicazione topica di garza imbevuta di TXA, seguita da un regime orale di TXA, ha determinato una riduzione del tempo di emostasi rispetto ai pazienti trattati con placebo. In uno studio in doppio cieco di pazienti con emofilia A o B, è stato dimostrato che il TXA (1 g per bocca tre volte al giorno per cinque giorni) riduce significativamente la perdita di sangue e la necessità di trasfusioni dopo l'estrazione dentale.

EMOTTISI

L'emottisi è una complicanza comune delle malattie polmonari primarie, comprese le neoplasie maligne, la fibrosi cistica (FC) e le bronchiectasie. Le complicazioni includono l'aumento dei requisiti per il ricovero in ospedale insieme ai requisiti per le trasfusioni di sangue che alla fine prolungano e complicano le degenze ospedaliere. Oltre allo standard di cura, in caso di sanguinamento continuato, è stato dimostrato che il TXA riduce le suddette complicanze. In un RCT di 66 adulti con emottisi correlata a una varietà di malattie polmonari sottostanti, un'infusione endovenosa di TXA di 8 ore ha comportato una riduzione del sanguinamento, delle necessità trasfusionali e della durata della degenza

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

ospedaliera. Somministrazione endobronchiale topica di TXA in pazienti con emottisi in corso si è dimostrato efficace. In un RCT di 47 adulti con emottisi non massiva, i pazienti randomizzati a TXA nebulizzato avevano un volume sanguigno espettorato inferiore, una durata dell'emottisi più breve, richiedevano meno procedure per controllare il sanguinamento, e hanno avuto una degenza ospedaliera più breve. Il TXA può anche essere utile come trattamento ambulatoriale su richiesta in pazienti con emottisi, come dimostrato da uno studio di coorte retrospettivo su 21 adulti con FC e una storia di emottisi ricorrente o grave che sono stati arruolati su un percorso clinico che utilizza il TXA ambulatoriale su richiesta o l'acido epsilon-aminocaproico (EACA) iniziato al primo segno di sanguinamento. Questo studio ha rilevato che l'uso di antifibrinolitici era sicuro e con una riduzione del 50% dei ricoveri per emottisi.

EPISTASSI

L'epistassi è un disturbo comune in ambito ambulatoriale; Il 60% degli adulti sani riferisce di aver avuto almeno un episodio di epistassi nel corso della propria vita, con il 6% che necessita di cure mediche. In un RCT di tamponamento nasale anteriore con TXA topico in pazienti che assumevano farmaci antiplastrinici, il 73% dei pazienti adulti nel braccio di trattamento hanno cessato l'emorragia in meno di 10 minuti, rispetto al 29% dei pazienti nel gruppo placebo. I tempi di dimissione, i tassi di risanguinamento e le complicanze nel reparto di emergenza hanno favorito la TXA, sebbene i risultati siano stati non statisticamente significativo. Allo stesso modo, in un RCT di 216 pazienti con epistassi anteriore, il 71% dei pazienti nel braccio di trattamento ha avuto un'emorragia che si è risolta nei primi 10 minuti dopo aver ricevuto TXA topico, rispetto al 31,2% dei pazienti nel gruppo di tamponamento nasale anteriore ($P < .001$). Un risanguinamento è stato riportato nel 4,7% e nell'11% dei pazienti durante le prime 24 ore rispettivamente nel gruppo TXA e nel gruppo di tamponamento nasale anteriore ($P = .128$).

DISTURBI DELL'EMOSTASI PRIMARIA E SECONDARIA

Coagulopatia e trombocitopenia secondarie a neoplasie ematologiche

Nei disturbi della coagulopatia e della trombocitopenia secondari a neoplasie ematologiche, possono insorgere complicanze emorragiche. Le trasfusioni di emoderivati e il trattamento della malattia primaria sono i cardini del trattamento, tuttavia nei casi di sanguinamento continuato, il TXA è stata valutata come un intervento profilattico in pazienti in numerosi scenari in cui disturbi ematologici, o il loro trattamento, portano a trombocitopenia.

Gli studi sono in numero limitato, con criteri di inclusione variabili e valutazioni discrezionali. TXA 2000 mg ogni 8 ore per 6 giorni, in combinazione con la chemioterapia di induzione, è stato valutato per la profilassi del sanguinamento nella leucemia promielocitica acuta. Lo studio includeva solo 12 pazienti, ha evidenziato che il TXA durante la prima settimana di terapia antileucemica riduce significativamente l'emorragia e requisiti trasfusionali.

Per il trattamento di pazienti con trombocitopenia amegacariocitica con episodi emorragici, un regime di TXA di 20 mg/kg die per 4 settimane, o fino a quando non è stata necessaria

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

una trasfusione di piastrine per controllare il sanguinamento, non ha mostrato efficacia nel ridurre il sanguinamento.

TXA 1 g ogni 6 ore è stato valutato per la prevenzione del sanguinamento in uno studio a braccio singolo su pazienti con LMA sottoposti a chemioterapia di induzione è sembrata essere utile. Contrariamente al periodo di induzione, si è verificato un sanguinamento significativamente meno grave e una richiesta di trasfusione piastrinica inferiore nel gruppo che ha ricevuto TXA.

Una valutazione più approfondita dell'uso del TXA nei pazienti trombocitopenici, anche in ambito perioperatorio, può essere trovata in un articolo di revisione di Nagrebetsky et al. e CAI et al.

Emofilia

L'emofilia A (deficit di fattore VIII) e l'emofilia B (deficit di fattore IX) sono carenze ereditarie del fattore della coagulazione legate al cromosoma X che provocano complicazioni multiple come risultato di una diatesi emorragica permanente. Il trattamento dell'emofilia ha comportato in gran parte la somministrazione di fattori sostitutivi per correggere la coagulopatia. Tuttavia, studi in vitro suggeriscono che il TXA può anche fornire qualche beneficio in combinazione con lo standard di cura. Hvas et al hanno cercato di valutare se il trattamento simultaneo con TXA e fattore VIII ricombinante (rFVIII) migliori significativamente la stabilità del coagulo nei pazienti con emofilia A. TXA e rFVIII hanno entrambi migliorato i parametri di stabilità del coagulo sulla base della tromboelastografia nei pazienti con emofilia A. Mentre l'evidenza è limitata, le principali linee guida suggeriscono che TXA può essere utilizzato dopo le procedure odontoiatriche in pazienti con emofilia per ridurre la necessità di una terapia sostitutiva del fattore.

Malattia di von Willebrand

La malattia di von Willebrand (vWD), il disturbo emorragico ereditario più comune, deriva da un difetto quantitativo o qualitativo nel funzionamento del fattore di von Willebrand, con conseguente alterata emostasi primaria. Inoltre, la vWD acquisita può insorgere come risultato di cause ematologiche, immunologiche, farmaco-indotte e cardiovascolari. I pazienti si presentano frequentemente con sanguinamento mucocutaneo. Il trattamento è personalizzato in base al sottotipo di vWD e in genere include concentrati di vWF con o senza FVIII o desmopressina, sia a scopo profilattico che su richiesta. In caso di sanguinamento persistente, gli antifibrinolitici, come il TXA, sono stati usati come coadiuvanti in una dose di 1 g per bocca da tre a quattro volte al giorno per tutti i sottotipi di vWD.

Il TXA somministrato a una dose di 20-25 mg/kg ogni 8-12 ore nella gestione di forti emorragie gastrointestinali o genitourinarie, in combinazione con desmopressina o concentrati contenenti vWF, ha mostrato efficacia. Nelle emorragie minori, è stato utilizzato il solo TXA che ha dimostrato di migliorare i risultati. Il TXA, insieme ai contraccettivi ormonali, ha anche mostrato efficacia nel ridurre la perdita di sangue mestruale nelle donne con vWD, una volta escluse ulteriori cause di menorragia.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

In ambito perioperatorio, gli studi riportano una riduzione del sanguinamento nei bambini con vWD sottoposti a chirurgia otorinolaringoiatrica che hanno ricevuto desmopressina acetato e acido tranexamico, rispetto a quelli che hanno ricevuto FVIII. In uno studio prospettico e controllato su 41 bambini con vWD che hanno subito interventi chirurgici, l'incidenza del sanguinamento postoperatorio immediato e del sanguinamento ritardato era bassa, rispettivamente del 5% e dello 0%.

L'efficacia del TXA per la riduzione del sanguinamento nei pazienti con vWD è stata ulteriormente dimostrata da Eghbali et al. Nel loro studio controllato in doppio cieco, 17 pazienti con vWD sono stati trattati con TXA e hanno sperimentato una significativa riduzione degli episodi emorragici.

Tradizionalmente, la terapia con TXA era associata a una significativa diminuzione dell'uso di concentrati di fattori.

ALTRI DISTURBI

Angioedema ereditario

L'angioedema ereditario (HAE) è una condizione ereditaria che si presenta con gonfiore della pelle o dei tessuti delle mucose delle vie respiratorie superiori e del tratto gastrointestinale e può provocare la compromissione delle vie aeree. Il TXA è stato proposto come mezzo di riduzione a lungo termine della frequenza e della gravità delle riacutizzazioni di HAE. Sulla base di una serie di casi clinici, è stato suggerito che il dosaggio ottimale di TXA sia compreso tra 1.000 e 1.500 mg per via orale da 2 a 3 volte al giorno. Questa dose viene ridotta a 500 mg una o due volte al giorno quando la frequenza degli attacchi diminuisce.

Teleangectasia emorragica ereditaria

La teleangectasia emorragica ereditaria (HHT, o malattia di Osler-Weber-Rendu) è una malattia vascolare multisistemica caratterizzata da un'angiogenesi anormale. Con una prevalenza di 1 persona su 5.000, è il secondo disturbo emorragico ereditario più comune al mondo. L'HHT provoca emorragie secondarie su malformazioni vascolari anomale e friabili lungo le superfici mucocutanee del tratto aerodigestivo e gastrointestinale superiori. Inoltre, l'iperfibrinolisi contribuisce chiaramente al fenotipo emorragico nell'HHT, che può essere invertito dall'azione degli antifibrinolitici sulla parete dei vasi anomali. Quasi tutti i pazienti con HHT sviluppano epistassi ricorrenti e molti sviluppano un'emorragia gastrointestinale cronica. Il sanguinamento cronico può portare a grave anemia da carenza di ferro e dipendenza da trasfusione di globuli rossi in questi pazienti. Mentre gli anti-angiogenici vengono ora utilizzati per invertire i difetti vascolari sottostanti per prevenire il sanguinamento associato all'HHT, gli agenti antifibrinolitici possono essere utilizzati per correggere la componente del difetto emostatico causato dall'iperfibrinolisi. Uno studio randomizzato con placebo, in doppio cieco, crossover controllato su 22 pazienti HHT con epistassi ricorrente grave, trattati con TXA o placebo, ha dimostrato una riduzione del 54% dell'epistassi nei pazienti che ricevevano TXA. Risultati simili sono stati osservati in studi di coorte retrospettivi più ampi.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Melasma

Il melasma è una condizione acquisita della pelle in cui l'iperpigmentazione è causata dall'esposizione al sole, che di solito si verifica nelle donne esposte a quantità elevate di radiazioni ultraviolette. Sebbene non sia una tecnica comunemente impiegata, TXA, sia in formulazioni orali che parenterali, è stata usata nel trattamento del melasma. Il dosaggio varia, ma i regimi includono 500-1500 mg/die per via orale per 2-6 mesi, 250 mg per via orale, o 4 mg/ml iniettati per via intradermica nella lesione del melasma a intervalli di 1 cm. I risultati sono stati notevoli per una riduzione del punteggio di gravità del melasma insieme a un notevole miglioramento della cosmesi con l'uso di formulazioni sia orali che iniettate di TXA. Da notare, questi risultati provenivano da una piccola popolazione di soggetti di prova, e quindi potrebbero non essere generalizzabili alla popolazione più ampia.

DISCUSSIONE

È stato dimostrato che il TXA previene il sanguinamento in molteplici condizioni cliniche senza aumentare il rischio di trombosi e ha un'ampia gamma di indicazioni cliniche. Sebbene i dati siano limitati in alcuni contesti, si possono trarre conclusioni importanti su indicazioni, dosaggio del trattamento e risultati in molti altri.

Il TXA è chiaramente efficace nella gestione della PPH. Allo stesso modo, il TXA ha dimostrato efficacia per il sanguinamento mestruale intenso, che rimane l'unica indicazione approvata dalla FDA per il farmaco.

L'uso di TXA è anche ben consolidato nella perdita di sangue acuta nel contesto di un trauma. I regimi di dosaggio e il protocollo occasionalmente differiscono a causa della variabilità nella valutazione del medico se è necessario un nuovo dosaggio, ma i risultati supportano il suo utilizzo nella prevenzione di emorragia pericolosa per la vita con effetti collaterali minimi.

È difficile trarre conclusioni definitive sull'utilità clinica del TXA in condizioni che non sono così ben studiate. Ciò è particolarmente vero per le condizioni con morbilità limitata, comprese le condizioni dermatologiche e dentali. Il rischio teorico di trombosi è la principale preoccupazione che limita l'uso del TXA, sebbene *una recente metanalisi abbia concluso che la trombosi non è stata aumentata significativamente dal TXA.* Altri potenziali effetti avversi sono rari, ma rilevanti, tra cui soprattutto le convulsioni. Un esempio è l'uso del TXA nella chirurgia dell'innesto di bypass coronarico, in cui l'elevata incidenza di convulsioni imponeva una riduzione della dose di TXA. Tuttavia, alle dosi utilizzate nella maggior parte delle altre condizioni cliniche, le convulsioni sono state rare.

In conclusione, il TXA è un agente emostatico non specifico con numerosi usi clinici. *Per molte indicazioni, i dati sono limitati e l'uso rimane off-label.* Sono necessari ulteriori studi prospettici per confermare i risultati di molti di questi piccoli studi e/o retrospettivi che dimostrano la sicurezza e l'efficacia del TXA. Indagini future mireranno anche a caratterizzare meglio i risultati dell'uso di TXA in nuovi contesti clinici.