

aggiorna@fadoi

L'OPINIONE DELL'ESPERTO

Cari colleghi,

Dietro nostro invito Marco Marietta, un esperto di coagulazione ben conosciuto, ci ha inviato questa interessantissima messa a punto su un vecchio farmaco che i più ..maturi di noi conoscono bene ma che ancora tende ad essere sottoutilizzato.

Abbiamo perciò pensato di inserirlo come numero extra nella nostra rubrica, sia per l'interesse dell'argomento (l'a. tranexamico sta conoscendo una seconda giovinezza, come bene vedrà chi leggerà l'articolo), sia per la qualità della messa a punto e sia, ci sia permesso di dirlo, per la grande disponibilità che Marco ha dimostrato.

10.03.2017

Marco Grandi Giuliano Pinna

Acido Tranexamico: un vecchio farmaco, forse un po' dimenticato ma ancora utile

Marco Marietta

SS "Malattie della Coagulazione"

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena - Policlinico

Introduzione

L'acido tranexamico (AT), principale esponente dei farmaci antifibrinolitici, è un importante presidio terapeutico nella gestione delle emorragie, con una lunga e onorata carriera alle spalle, ed una seconda giovinezza grazie a diversi recenti trial di ampie dimensioni e buona qualità metodologica.

Nonostante questo eccellente stato di servizio, l'AT viene usato ancora poco, e sarei tentato di dire male, per un insieme di ragioni: anzitutto perché agisce su una fase dell'emostasi di non facile valutazione, per cui è difficile, per il clinico, percepirne direttamente l'efficacia. Questo fa sì che l'AT venga usato spesso "perché si deve", a dosi inappropriate, a scapito ovviamente di efficacia e sicurezza. Da questo punto di vista l'introduzione delle metodiche viscoelastiche di monitoraggio dell'emostasi (TEG® e ROTEM®), che permettono di esplorare anche il sistema fibrinolitico, ha certamente contribuito a ridestare l'interesse sui farmaci attivi su questa misteriosa componente del sistema emostatico.

Una seconda motivazione può essere, come vedremo, l'eterogeneità dei setting, dei dosaggi, e delle vie di somministrazione con cui è stato utilizzato l'AT, che rende difficile per il clinico costruirsi uno schema semplice e ripetibile si impiego del farmaco.

Scopo di questa breve rivista è mettere a fuoco alcuni aspetti pratici dell'uso dell'AT, con particolare riguardo alle evidenze disponibili in termini di efficacia e sicurezza, offrendo nel contempo un frame concettuale da utilizzare per le scelte cliniche nei numerosi ambiti nei quali tali evidenze mancano, o sono di bassa qualità.

Farmacologia

Due derivati sintetici dell'aminoacido lisina, l'acido epsilon-aminocaproico (EACA) e l'acido tranexamico (AT), hanno un'elevata attività antifibrinolitica nell'uomo (1,2). Entrambi i farmaci si legano reversibilmente al plasminogeno e quindi bloccano il legame del plasminogeno stesso alla fibrina e la sua attivazione a plasmina (3,4). La loro distribuzione nello spazio extravascolare ed il loro accumulo nei tessuti è alla base dell'efficacia in condizioni emorragiche causate da iperfibrinolisi locale (5). L'EACA e l'AT (che è circa 10 volte più potente ed ha una più lunga emivita) risultano efficaci anche quando il sanguinamento non è associato a segni di laboratorio di iperfibrinolisi (7).

Possono essere somministrati sia per via orale che per via 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 l'AT, in quanto è il farmaco antifibrinolitico più diffuso in Italia.

AT e trauma

Lo clinico randomizzato controllato CRASH-2, che ha coinvolto oltre 20.000 pazienti in 40 Paesi, ha valutato gli effetti della somministrazione di AT (***dose di carico di 1 g in 10 minuti, poi infusione di 1 g in 8 ore***) entro 8 ore da un trauma sulla mortalità in pazienti con o a rischio di grave emorragia [8]. La mortalità intraospedaliera entro quattro settimane del trauma, sia per tutte le cause sia per emorragia, è risultata significativamente ridotta nel gruppo trattato con AT (mortalità per tutte le cause: 14,5% nel gruppo AT rispetto al 16% nel gruppo placebo; RR=0,91; IC 95%: 0,85-0,97; p=0,0035; mortalità per emorragia: 4,9% gruppo AT vs 5,7% gruppo placebo; RR=0,85, IC 95%: 0,76-0,96; p=0,0077). Nel gruppo trattato non si è evidenziato un aumento del rischio di eventi vascolari occlusivi (qualsiasi evento vascolare occlusivo: 1,7 % nel gruppo AT rispetto al 2% nel gruppo placebo; RR=0,84; IC 95%: 0,68-1,02; p=0,084). Alla luce dei risultati di questo studio l'AT è considerato un'opzione terapeutica costo-efficace e sicura in traumatologia.

Il tempo che intercorre tra il trauma e la somministrazione di AT è molto importante: ulteriori analisi dello studio CRASH-2 hanno infatti dimostrato che il trattamento con AT entro le prime tre ore da un trauma

riduce il rischio di morte per emorragia (AT somministrato ≤ 1 h dal trauma: RR=0,68; IC 95%: 0,57-0,82; $p<0,0001$; AT somministrato $>1-3$ h dal trauma: RR= 0,79; IC 95%: 0,64-0,97; $p=0,03$) mentre il trattamento dopo le 3 ore potrebbe aumentarlo (RR=1.44; IC 95%=1,12-1,84; $p=0,004$) [9].

AT e chirurgia elettiva

L'efficacia dell'AT nel ridurre le perdite ematiche in chirurgia elettiva è stata valutata in una recente metanalisi, che ha incluso 104 studi clinici randomizzati per un totale di 8.030 pazienti, 4.224 dei quali trattati con AT [10].

Purtroppo va sottolineato che questa MA ha incluso trial condotti in setting chirurgici molto eterogenei: cardiocirurgia (54 trials), chirurgia ortopedica (33), ostetrico-ginecologica (7), testa-collo (7), senologica (1), epato-biliare (1) e urologica (1). In 8 trial il TXA veniva somministrato prima dell'incisione chirurgica e in 24 dopo. 33 trial erano giudicati a basso rischio di errore metodologico, 5 ad alto rischio di bias, mentre la mancanza di informazioni sul disegno dello studio non permetteva di valutare la qualità metodologica di ben 65 studi. 75 trials erano versus placebo, mentre in 29 non era previsto un gruppo di controllo.

C'era un sostanziale eterogeneità statistica fra i trials, espressa da un valore di I^2 pari all'83%, soprattutto rispetto all'entità dell'effetto a seconda del tipo di chirurgia considerato.

Per contro, in tutti i sottogruppi analizzati (tranne uno) l'uso dell'AT era associato ad una riduzione statisticamente significativa delle perdite ematiche. L'AT aveva un effetto più marcato quando veniva somministrato dopo l'incisione, anche se la differenza rispetto alla somministrazione pre-incisione era modesta.

Se si restringe l'analisi ai 33 trials metodologicamente più solidi, l'uso di AT era associato ad una riduzione delle perdite ematiche del 30% (RR=0,7, IC 95%: 0,68-0,72; $p <0,001$), senza differenze fra i lavori che avevano utilizzato come comparatore placebo o nessun intervento.

In 21 trials la dose era espressa in mg/kg, e le dosi utilizzate variavano da 5.5 a 300 mg/kg, con una media di 22 mg/kg, senza evidenza di una curva dose-risposta, per cui gli Autori concludevano che una dose totale di AT di **14 mg/kg - o di circa 1 g negli adulti** - è sufficiente nella maggior parte dei pazienti, e non vi è evidenza a supporto dell'utilizzo di dosaggi più elevati [10]. Per contro, l'utilizzo di AT ad alto dosaggio (100 mg/kg) è risultato associato anche in un recente trial ad un'aumentata incidenza di crisi convulsive post operatorie in pazienti sottoposti a interventi cardiocirurgici [11].

Un tema rilevante, non affrontato da questa metanalisi ma esplorato in una precedente dello stesso gruppo [12] riguarda la sicurezza del trattamento con AT. In questo lavoro l'Autrice sottolineava che vi è incertezza riguardo l'effetto dell'AT sull'infarto del miocardio (RR=0,68, IC 95%: 0,43-1,09; $p=0,11$), stroke (RR= 1,14, IC 95%: 0,65-2,00; $p=0,65$), trombosi venosa profonda (RR=0,86, IC 95%: 0,53-1,39; $p=0,54$), ed embolia polmonare (RR 0.61, IC 95%: 0,25-1,47; $p=0,27$).

Questa incertezza andrà tenuta in debito conto nel valutare l'uso di AT in popolazioni a rischio particolarmente elevato di patologia tromboembolica venosa, quali ad esempio le donne con emorragia post-partum (vedi oltre)

TXA e chirurgia maggiore ortopedica

La letteratura sull'uso dell'AT in chirurgia ortopedica maggiore, prevalentemente protesi d'anca (THA) e di ginocchio (TKA), è abbondante ed è stata analizzata in diverse metanalisi anche molto recenti.

I primi studi sull'uso dell'AT nella THA risalgono all'inizio degli anni 2000, ed avevano dimostrato che l'uso dell'AT per via endovenosa nei pazienti sottoposti a THR era efficace per ridurre la perdita ematica totale ed il fabbisogno trasfusionale. Questi risultati sono stati confermati in una recente metanalisi di Moskal e Capps: l'uso di AT è associato ad una riduzione di circa 400 mL nelle perdite ematiche rispetto al placebo (1100 mL vs 1500 mL), con una riduzione del 50% dei pazienti trasfusi, che erano circa il 20% nel gruppo placebo e poco meno del 10% in quello AT per via endovenosa [13].

Circa dieci anni dopo i primi lavori in quest'ambito si esplorò l'ipotesi che la somministrazione topica di AT potesse essere altrettanto efficace di quella endovenosa, e tale ipotesi è stata confermata da due recenti metanalisi [14,15]. Il limite maggiore di entrambi questi lavori, dal punto di vista clinico pratico, consiste nell'estrema variabilità delle dosi di AT per via topica valutate (da 0,5 a 3 g), nonché nel timing e nella durata dell'esposizione dell'articolazione al trattamento antifibrinolitico.

Il logico passo successivo è stato di valutare se l'uso combinato dell'AT, per via topica e endovenosa, potesse dare un ulteriore vantaggio in termini di riduzione delle perdite ematiche. Recenti lavori hanno confermato anche questa ipotesi, indicando che nel complesso il trattamento più efficace per ridurre il sanguinamento nei pazienti sottoposti a THA è l'utilizzo di AT alle dosi di **1 g per via endovenosa + 1-2 g per via topica** [16-18].

Un altro intervento di chirurgia ortopedica maggiore ad elevato rischio emorragico (ma anche trombotico) è la TKA. L'AT è stato ampiamente studiato anche in questo ambito, ed una recente metanalisi ha mostrato che anche in questo caso la combinazione della via endovenosa e topica rappresenta il trattamento più efficace per ridurre le perdite ematiche, senza aumentare le complicanze tromboemboliche [19]. Ancora una volta, però, i lavori analizzati mostravano una significativa eterogeneità nei dosaggi di AT utilizzati, ma un aiuto nelle scelte pratiche quotidiane può venire da un recente lavoro di Sun [20] che ha dimostrato che una dose di 15 mg/kg per via endovenosa a inizio intervento, ripetute 3 ore dopo, era il trattamento più semplice ed efficace per ridurre le perdite ematiche nei pazienti sottoposti a TKA.

TXA ed emorragia post-partum (EPP)

Nell'ambito dell'ostetricia diversi studi, ancora una volta molto eterogenei per quanto riguarda criteri di inclusioni, dosi del farmaco, valutazione degli end-point, hanno valutato il ruolo dell'AT nella prevenzione della EPP dopo parto vaginale o taglio cesareo elettivo. I notevoli limiti metodologici di questi studi, tuttavia, non hanno permesso ad una recente metanalisi di giungere a conclusioni solide riguardo l'efficacia e la sicurezza dell'AT in questo setting specifico [21].

Altrettanto incerto è il ruolo dell'AT per il trattamento dell'EPP.

Uno studio randomizzato controllato in aperto, condotto in Francia presso cinque centri di terzo livello e tre centri di secondo livello tra il 2005 e il 2008, ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con AT ad alte dosi (***dose di carico 4 g endovena in un'ora, poi infusione di 1 g/ora per 6 ore***) in 144 donne con EPP insorta dopo parto vaginale [22].

In questo studio, donne con EPP > 800 ml già sottoposte senza successo al trattamento di prima linea con ossitocina e sulprostone (senza trattamento procoagulante) venivano incluse nello studio e assegnate casualmente a ricevere AT (gruppo AT, N=77) o nessun trattamento antifibrinolitico (gruppo di controllo, N=74). L'obiettivo principale era stabilire l'efficacia dell'AT nel ridurre la perdita ematica misurata dopo 30 minuti, due ore e sei ore dalla somministrazione. Obiettivi secondari erano valutare l'effetto dell'AT su anemia, trasfusioni e necessità di procedure invasive successive. Le trasfusioni di emazie concentrate e i danni da trattamento venivano rivalutati anche dopo 42 giorni.

La perdita ematica a sei ore è risultata significativamente minore nel gruppo AT (mediana=170 ml; primo quartile=58; terzo quartile=323) che nel gruppo di controllo (mediana=221 ml; primo quartile= 105; terzo quartile=564) ($p=0,041$) e l'incidenza di un calo della concentrazione emoglobinica maggiore di 0,4 g/l è risultata più bassa nel gruppo AT che nel gruppo di controllo (24,7% vs 43,2%; RR=0,57; IC 95%: 0,36-0,91). Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi nella proporzione di donne con trasfusione di emazie concentrate effettuata entro 42 giorni (16,9% vs 27%; RR=0,62; IC 95%: 0,33-1,16). Si tratta tuttavia del primo studio che dimostra che l'AT possa avere un ruolo nel ridurre la perdita ematica in donne con EPP.

Non si sono verificati casi di morte materna nella popolazione in studio. Non si sono evidenziate differenze significative fra i due gruppi relativamente a necessità di ricovero in terapia intensiva (4% vs 7%; RR 0,58; IC 95%: 0,14-2,33;) e di isterectomia (0% vs 1,4% RR=0,65; IC 95%: 0,07-6,28) o di altre procedure invasive di seconda linea.

Nella popolazione in studio si sono verificati tre casi di trombosi venosa profonda (TVP), due nel gruppo AT e uno nel gruppo di controllo (RR 1,92, IC 95%: 0,18-20,7). A causa della potenza insufficiente non è possibile trarre conclusioni relativamente al rischio di complicanze tromboemboliche dopo somministrazione di AT nelle donne dopo il parto, che come è noto rappresenta una popolazione a rischio per questo tipo di eventi.

L'incidenza di effetti avversi lievi e transitori è risultata maggiore nel gruppo AT che nel gruppo di controllo: 15,6% nausea o vomito nel gruppo TA vs 1,4% nel gruppo di controllo (RR 11,53; IC95%: 1,53-86,49), fosfeni 11,7% vs 2,7% (RR 4.3; IC95%: 0,97-19,4).

Pur trattandosi di un RCT, lo studio di Ducloy-Bouthors e collaboratori presenta alcuni limiti metodologici, i principali dei quali sono la mancanza di un disegno in cieco e la scarsa numerosità del campione, e rappresenta quindi una evidenza di qualità bassa.

In generale si può dire, in linea con le LG sul trattamento e prevenzione dell'EPP recentemente pubblicate dall'ISS nell'ambito del SNLG [23] che il trattamento di seconda linea con AT è risultato associato a una ridotta perdita ematica e a un minore decremento della concentrazione emoglobinica in donne con EPP a seguito di parto vaginale. Non vi sono studi che abbiano valutato efficacia e sicurezza dell'AT in donne con EPP a seguito di taglio cesareo. Tuttavia vi sono buone evidenze dell'efficacia e sicurezza dell'AT in altri setting chirurgici, per cui il Panel estensore della LG ha ritenuto di poter generalizzare i dati di efficacia e sicurezza dell'AT a tutte le EPP, anche a seguito di TC.

Il trattamento di seconda linea con AT è risultato associato a una maggiore incidenza di effetti avversi lievi e transitori come nausea o vomito.

Non è possibile trarre conclusioni definitive relativamente al rischio di complicanze tromboemboliche dopo somministrazione di AT.

Le evidenze disponibili non consentono di raccomandare un dosaggio di AT nell'EPP. Nell'unico RCT disponibile in questo specifico setting le dosi utilizzate sono state notevolmente più elevate (dose di carico 4 g endovena in un'ora, poi infusione di 1 g/ora per 6 ore) rispetto a quelle utilizzate in altri setting chirurgici (15-20 mg/kg per via endovenosa).

Lo studio WOMAN, un RCT in doppio cieco attualmente in corso, disegnato per valutare gli effetti della somministrazione endovenosa precoce di AT al dosaggio di 1 g (ripetibile una volta entro le prime 24 ore) sulla mortalità, l'isterectomia e gli eventi vascolari in 20.000 donne con diagnosi di EPP, consentirà con tutta probabilità di disporre di risultati finalmente più solidi sull'efficacia, il dosaggio, i tempi di somministrazione e la sicurezza di questo farmaco anche nel trattamento della EPP [24].

TXA in ambito internistico

Potrebbe sembrare scontato che i buoni risultati, pur con i necessari distinguo visti finora, ottenuti con l'uso dell'AT in ambito chirurgico siano trasferibili pari pari anche a quello internistico, ad esempio per il trattamento delle emorragie maggiori gastrointestinali (EGI), ma non è così. Una ennesima, recente metanalisi non è stata in grado di dimostrare in modo convincente né l'efficacia né la sicurezza dell'AT nelle EGI: infatti i da pochi trial disponibili, tutti condotti in epoca pre-inibitori di pompa e pre-gastroscopia (quindi in setting assistenziali molto diversi da quello attuale) pur riscontrando una diminuzione nella mortalità nei soggetti trattati con AT, segnalavano anche un aumento delle complicanze tromboemboliche

[25]. Inoltre, tutti questi trial presentavano gravi limiti metodologici, il che impedisce di assumere con buona confidenza i risultati ottenuti.

Lo stesso scenario si ripropone, con minime variazioni, anche per quanto riguarda i pazienti con neoplasie ematologiche, o quelli con emorragia intracranica [26,27]

La mancanza di evidenze impedisce di formulare raccomandazioni a favore o contro l'uso dell'AT in questi setting, e lascia lo spazio per trial randomizzati controllati che possano dare una risposta ben motivata a questo rilevante quesito clinico [28].

L'uso dell'AT 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 [6, 29,30]. Anche in quest'ambito però non vi sono indicazioni chiare sulle dosi e sulla durata della terapia con AT, e le evidenze disponibili sono di bassa qualità, per cui le raccomandazioni formulate dalle varie LG hanno necessariamente una forza molto bassa.

Punti chiave

- L'AT 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 dopo 8 ore** oppure **20 mg/kg per os**.
- Non vi sono dati solidi di sicurezza ed efficacia dell'uso prolungato dell'AT, 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 utilizzare l'AT anche per alcuni giorni come coadiuvante del trattamento sostitutivo con fattori della coagulazione.
- E' raccomandabile l'uso topico dell'AT in corso di manovre invasive odontoiatriche, anche nei pazienti in trattamento anticoagulante/antiaggregante, mediante sciacqui con 1 g di AT sciolto in poca acqua, durata 5 min, ogni 6 ore per un giorno dopo la procedura.
- E' importante ricordare le condizioni in cui l'uso di **AT è CONTROINDICATO**:
 - **Macroematuria** (per il rischio di idronefrosi)
 - **Chirurgia toracica** (per il rischio di complicanze per ostruzione dei drenaggi)
 - **Uso contemporaneo di Concentrati del Complesso Protrombinico, specie attivati (FEIBA®)**.
E' invece possibile associarle l'AT al fattore VII attivato ricombinante.

TABELLA I

PRINCIPALI SCHEMI DI SOMMINISTRAZIONE DELL'ACIDO TRANEXAMICO PRESENTI IN LETTERATURA

SETTING	SCHEMA DI SOMMINISTRAZIONE	Ref.
TRAUMA	<i>1 g e.v. in 10 minuti, poi infusione di 1 g in 8 ore</i>	8
TRATTAMENTO EMORRAGIA POST PARTUM	<i>? 4 g e.v. in un'ora, poi infusione di 1 g/ora per 6 ore? (un solo trial; trial in corso usano dosi <<)</i>	22
CHIRURGIA GENERALE	<i>1 g ev all'incisione (14 mg/kg)</i>	10
PROTESI TOTALE D'ANCA	<i>1 g ev all'incisione + 1-2 g per via topica</i>	13
PROTESI TOTALE DI GINOCCHIO	<i>15 mg/kg all'incisione, ripetuti dopo 3 ore</i>	19
EMORRAGIA DIGESTIVA	Non raccomandato da LG	25
PAZIENTI CON MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE	<i>15 mg/kg per via ev da ripetere ogni 8 ore oppure 20 mg/kg per os.</i>	29,30

Bibliografia

1. Okamoto S, Nakajima T, Okamoto U, et al. A suppressing effect of E-amino-n-caproic acid on the bleeding of dogs, produced with the activation of plasmin in the circulating blood. Keio J Med 1959; 8:247-66.
2. Andersson L, Nilsson IM, Nilhen JE et al. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminoethyl cyclohexane carboxylic acid. Scand J Hematol 1965; 2:230-47.
3. Thorsen S. Differences in the binding to fibrin of native plasminogen and plasminogen modified by proteolytic degradation. Influence of omega-aminocarboxylic acids. Biochim Biophys Acta 1975; 393:55-65.
4. Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. Biochim Biophys Acta 1981; 673:75-85.
5. Verstraete M. Clinical applications of inhibitors of fibrinolysis. Drugs 1985; 29:236-61.
6. Mannucci, PM. Hemostatic drugs. New England Journal of Medicine 1998; 339:245-253.

7. Andersson L, Nilsson IM, Colleen S, Grandstrand B, Melander B. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann N Y Acad Sci* 1969;146:642-58
8. 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 randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;3;376(9734):23-32.
9. CRASH-2 trial collaborators. 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: 1096–101.
10. 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.
11. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B 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.
12. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012; **344**: e3054.
13. Moskal JT, Capps SG. Meta-analysis of Intravenous Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty. *Orthopedics* 2016;39:e883-92.
14. Sun X, Dong Q, Zhang YG. Intravenous versus topical tranexamic acid in primary total hip replacement: A systemic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2016;32:10-8.
15. Chen S, Wu K, Kong G, Feng W, Deng Z, Wang H. The efficacy of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:81.
16. Yi Z, Bin S, Jing Y, et al. Tranexamic Acid Administration in Primary Total Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial of Intravenous Combined with Topical Versus Single-Dose Intravenous Administration. *J Bone Joint Surg Am* 2016; 98:983-91.
17. Xie J, Ma J, Yue C, et al. Combined use of intravenous and topical tranexamic acid following cementless total hip arthroplasty: a randomised clinical trial. *Hip Int* 2016; 26:36-42.
18. Wu YG, Zeng Y, Yang TM, et al. The Efficacy and Safety of Combination of Intravenous and Topical Tranexamic Acid in Revision Hip Arthroplasty: A Randomized, Controlled Trial. *J Arthroplasty* 2016;31:2548-53.
19. Yuan ZF, Yin H, Ma WP, et al. The combined effect of administration of intravenous and topical tranexamic acid on blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty: Combined tranexamic acid for TKA. *Bone Joint Res* 2016;5:353-61.

20. Sun Q, Yu X, Wu J, Ge W, Cai M, Li S. Efficacy of a Single Dose and an Additional Dose of Tranexamic Acid in Reduction of Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Oct 12. pii: S0883-5403(16)30695-7.
21. Ker K, Shakur H, Roberts I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG* 2016; 123:1745-52. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care* 2011.
22. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care* 2011;15:R117. PMID: 21496253.
23. Istituto Superiore di Sanità – Sistema Nazionale Linee Guida. Emorragia post-partum. Come prevenirla, come curarla. Linea guida 26. Data di pubblicazione: ottobre 2016. Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.snlg-iss.it/lgn_EPP. Ultimo accesso: 14 febbraio 2017.
24. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfirevic Z et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials* 2010; 11:40.
25. Manno D, Ker K, Roberts I. How effective is tranexamic acid for acute gastrointestinal bleeding? *BMJ* 2014;348:g1421.
26. 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.
27. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 30;(8):CD001245
28. Sprigg N, Renton CJ, Dineen RA, Kwong Y, Bath PM. Tranexamic acid for spontaneous intracerebral hemorrhage: a randomized controlled pilot trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:1312-8.
29. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al; treatment guidelines working group on behalf of the World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1-47.
30. 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.