



Marco Ometti <sup>1</sup> (foto)  
Pietro Bordone <sup>2</sup>  
Edoardo Raviola <sup>2</sup>  
Gianfranco Fraschini <sup>1</sup>

<sup>1</sup> IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;

<sup>2</sup> Università Vita-Salute, San Raffaele, Milano

## Utilizzo dell'acido tranexamico negli interventi di artroprotesi di ginocchio

### *Use of intravenous tranexamic acid in total knee replacement surgery*

#### Riassunto

**Obiettivo e scopo dello studio.** Scopo dello studio è valutare l'utilizzo sistemico dell'acido tranexamico (TXA) negli interventi di protesi di ginocchio in modo tale da ridurre la necessità di trasfusioni perioperatorie.

**Materiale e metodi.** Lo studio è stato realizzato confrontando due gruppi di pazienti sottoposti a intervento di protesi totale di ginocchio. Al gruppo A di 99 pazienti non è stato somministrato TXA, al gruppo B composto da 64 pazienti sono stati somministrati per via endovenosa 15 mg/kg di TXA prima del rilascio del laccio pneumatico. Sono stati valutati il numero di trasfusioni di sangue allogeneo effettuati e la riduzione dei valori di emoglobina ed ematocrito.

**Risultati.** I parametri analizzati hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa a vantaggio del gruppo trattato con TXA (calo dell'emoglobina, calo dell'ematocrito, pazienti emotrassusi). Tra i due gruppi non si è registrata alcuna complicanza e la durata di degenza non differisce.

**Conclusioni.** La profilassi di TXA si è rivelata efficace nel ridurre il bisogno trasfusionale in interventi protesici elettivi del ginocchio, questo senza aumento di possibili effetti collaterali dati dal TXA e con notevole risparmio economico da parte dell'ospedale.

**Parole chiave:** acido tranexamico, protesi di ginocchio, trasfusioni, perdite ematiche

#### Summary

**Aim and purpose of the study.** This work has the aim to evaluate the systemic use of tranexamic acid (TXA) in elective surgery for total knee replacement, in order to reduce the need of perioperative transfusion.

**Materials and methods.** The study was carried out by comparing two groups of patients who underwent total knee replacement surgery. Group A composed of 99 patients did not receive TXA, group B composed of 64 patients received 15mg/kg of TXA intravenously before the release of the tourniquet. The parameters that have been evaluated are: the number of allogeneic blood transfusions, the reduction of both hemoglobin and hematocrit values.

**Results.** The analyzed parameters (hemoglobin decrease, hematocrit decrease, transfused patients) have shown a statistically significant difference in favor of the group treated with TXA. No complications occurred in neither of the two groups and the length of the hospital stay did not differ.

**Conclusions.** TXA prophylaxis has proven to be effective in reducing the transfusional need in total knee replacement surgery, without any possible adverse effect given by TXA, and with a remarkable reduction in costs for the hospital.

**Key words:** tranexamic acid, total knee replacement, blood transfusion

## Introduzione

La chirurgia ortopedica rappresenta una delle discipline chirurgiche gravate dai più alti tassi di sanguinamento peripoperatorio; fonti sanitarie europee evidenziano come questa disciplina sia la terza grande utilizzatrice di emoderivati e come gli interventi di protesi di ginocchio (PTG) rientrino fra i primi dieci interventi in termini di rischio emorragico, consumando l'8% delle unità trasfusionali destinate ai dipartimenti chirurgici.

#### Indirizzo per la corrispondenza:

Marco Ometti

Ospedale San Raffaele  
via Olgettina, 60

20132 Milano

E-mail: omettimarco@gmail.com

Mediamente questi interventi protesici sono gravati da una perdita ematica stimata tra 1000-2000 ml, con una caduta emoglobinica postoperatoria di circa 3 g/dl; a questo si associa il riscontro di anemia post-operatoria fino al 51% dei casi, con una necessità trasfusionale perioperatoria del 20-50%.

In considerazione dei potenziali rischi legati alla pratica trasfusionale (di natura infettiva, immunologica e cardiovascolare) e alla spesa economica a questa associata, l'utilizzo nella pratica clinica della trasfusione eritrocitaria è profondamente cambiato negli ultimi decenni, con indicazioni progressivamente più restrittive e una riduzione dell'incidenza trasfusionale in corso di chirurgia protesica di ginocchio superiore al 55%<sup>1-3</sup>.

Sforzi congiunti sul piano chirurgico e anestesilogico hanno puntato alla riduzione del fabbisogno trasfusionale in corso di intervento chirurgico maggiore.

In quest'ottica sono nati programmi di gestione del paziente trasfuso che rientrano complessivamente nella macro definizione di Patient Blood Management, i quali includono rispettivamente il trattamento precoce del paziente anemico in fase pre-operatoria, l'utilizzo di presidi di emorecupero intra e post-operatori e il rispetto di protocolli trasfusionali più restrittivi.

Il seguente lavoro si pone come obiettivo una valutazione dell'utilizzo sistematico dell'acido tranexamico (TXA) negli interventi elettivi di PTG all'interno di un corretto programma di Patient Blood Management, in termini di efficacia, sicurezza e farmaco-economia nella realtà locale dell'Ospedale San Raffaele, Milano.

Il TXA viene classificato come un antifibrinolitico, agisce bloccando il sito di legame della lisina sull'enzima fibrinolitico plasmina, essenziale per il legame alla fibrina della plasmina. In questo modo, il normale effetto della plasmina, la lisi del coagulo di sangue (fibrinolisi) risulta bloccato<sup>4</sup>.

A dosi basse, il TXA agisce da inibitore competitivo della plasmina, mentre a dosi alte risulta un inibitore non competitivo. L'eliminazione avviene al 95% attraverso i reni e le vie urinarie. La fibrinolisi rappresenta un'importante causa di emorragia nel paziente chirurgico. Esistono procedure chirurgiche quali by-pass cardiopolmonare, trapianto di fegato e, soprattutto, PTG con laccio emostatico che, più frequentemente associati a fibrinolisi, traggono maggior beneficio dall'utilizzo del TXA.

Revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati controllati indicano come l'uso del TXA abbia un impatto significativo sulla riduzione del supporto trasfusionale e indicano che il ricorso a questo farmaco è effettivamente associato a una riduzione sia del numero dei pazienti trasfusi sia del loro fabbisogno trasfusionale<sup>5,6</sup>.

Una meta-analisi condotta su studi di chirurgia ortopedica maggiore segnala che la riduzione del rischio di ricevere

supporto trasfusionale con emazie è indipendente dalla dose totale di TXA somministrata; altresì sembra non essere nemmeno correlata con la tempistica della somministrazione stessa<sup>7</sup>.

La somministrazione di TXA è assolutamente indicata in corso di interventi di PTG e i dosaggi più frequentemente impiegati prevedono una dose iniziale di 10-15 mg/kg prima dell'intervento chirurgico, seguita o meno da infusione di 1 mg/kg/ora in 4-6 ore o dalla ripetizione della dose iniziale nel periodo post-operatorio.

Recentemente è stato analizzato l'impiego di TXA per via topica, anche nell'utilizzo combinato con la via endovenosa che si è rilevato sicuro ed efficace nel contenere il fabbisogno trasfusionale in chirurgia elettiva di ginocchio e anca e non causa affetti avversi di tipo biomeccanico a carico delle protesi utilizzate<sup>8</sup>.

Un particolare accorgimento viene posto in caso di pazienti noti per fattori di rischio per ipercoagulabilità, in questi pazienti è preferibile la sola somministrazione topica.

## Materiali e metodi

Il nostro obiettivo è quello di dimostrare tramite l'analisi di uno studio caso-controllo, l'efficacia del TXA nel ridurre la necessità di ricorrere a trasfusioni di sangue allogenico nel periodo post operatorio per la ridotta perdita ematica che esso comporta.

Sono stati raccolti presso l'U.O. di Ortopedia e Traumatologia dell'Ospedale San Raffaele dati riguardanti una coorte di 173 pazienti sottoposti a intervento di protesi totale di ginocchio, in maniera consecutiva, in un periodo che va dal gennaio 2013 al febbraio 2015.

Sono stati inclusi nel seguente studio soltanto pazienti sottoposti a interventi in elezione, sono stati esclusi i traumi in urgenza.

Non sono stati esclusi pazienti con comorbidità, tutti i pazienti sottoposti a intervento avevano un INR nel range di normalità.

A 99 pazienti (gruppo A, control) non è stato somministrato il TXA; 64 (gruppo B, treatment) i pazienti che hanno ricevuto un trattamento con TXA.

Nella Tabella I i dati demografici e le caratteristiche cliniche dei pazienti dello studio.

I pazienti di entrambi i gruppi sono stati valutati durante il pre-operatorio per individuale i due principali triggers di anemizzazione post operatoria, l'emoglobina e l'ematocrito (Tab. II).

I pazienti sono stati operati dallo stesso team chirurgico e, nel caso gruppo B, sottoposti al medesimo protocollo:

- infusione endovenosa di 15 mg/Kg di TXA prima del rilascio del laccio pneumatico, così da avere un'attività antifibrinolitica per almeno 12 ore perioperatorie.

**Tabella I.** Dati demografici e caratteristiche cliniche dei pazienti dello studio.

Pazienti	Control group (n = 99)	Treatment group (n = 64)
Età	59,9 ± 10,2	62,0 ± 11,4
Sesso	31 M e 68 D	29 M e 35 D
Peso (Kg)	86,7 ± 21,0	84,0 ± 18,9
Classificazione ASA	2,33 ± 0,61	2,27 ± 0,59
N° Interventi PTG	99	64
Tempo operatorio (min.)	89,9 ± 21,5	99,3 ± 27,5

**Tabella II.** Valori di Hb e Ht preoperatori.

Concentrazione media	Control	Treatment
Hb	14,44 ± 1,38	14,38 ± 1,68
Ht	43,0% ± 3,4%	42,6% ± 4,3%

## Risultati

Ai fini di dimostrare l'efficacia dell'impiego del TXA nella riduzione del sanguinamento post-operatorio sono stati analizzati tre dati principali:

- la riduzione dei valori di emoglobina;
- la riduzione dei valori dell'ematokrito;
- numero di trasfusioni di sangue allogenico effettuate.

Il primo fattore preso in considerazione è stato l'abbassamento dei valori di concentrazione dell'emoglobina nel postoperatorio.

Nel gruppo B, la concentrazione media di emoglobina è diminuita da 14,38 ± 1,68 g/dL nel periodo pre-operatorio, fino a un massimo di 10,33 ± 1,50 g/dL nel periodo post-operatorio.

Nel gruppo A (control) invece si è passati da una media preoperatoria di 14,44 ± 1,38 g/dL a un massimo di 9,50 ± 1,60 g/dL.

Come mostrato in Figura 1, la diminuzione della concentrazione media è stata minore nel gruppo B (treatment) (-4,05 g/dL e -4,94 g/dL rispettivamente;  $p < 0,0001$ ).

Anche i livelli di ematokrito sono diminuiti nel post operatorio. Nel gruppo B la media del valore di Ht è scesa dal 42,6% ± 4,3% nel preoperatorio a un valore medio di 31,4% ± 4,4% nel postoperatorio.

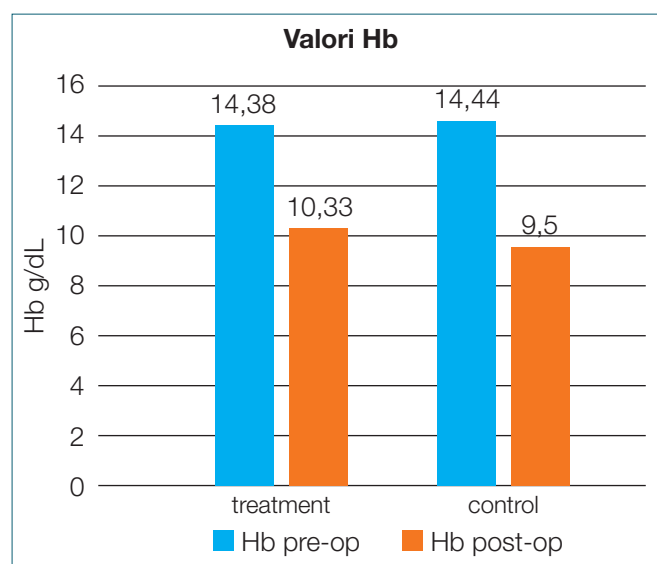
Nel gruppo controllo si è passati dal 43,0% ± 3,4% al 28,9% ± 4,5%.

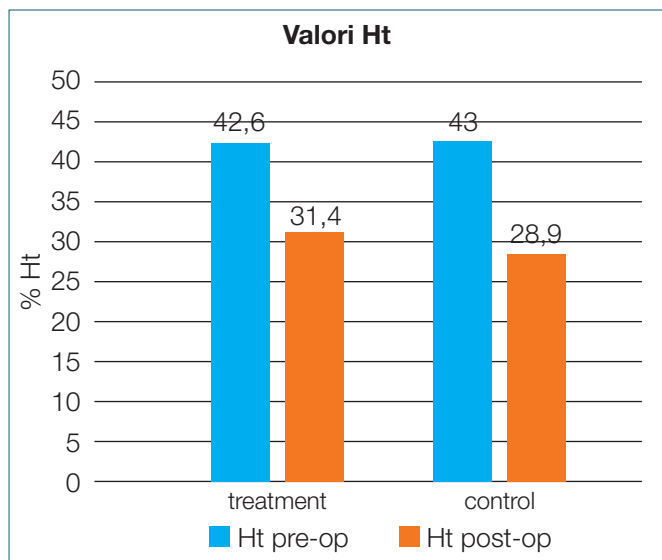
Come mostrato in figura 2, anche la diminuzione del valore di ematokrito è stata inferiore nel gruppo B rispetto al gruppo controllo (-11,2% and -14,2%, rispettivamente;  $p < 0,001$ ).

Per quanto riguarda la trasfusione di sangue allogenico nel post operatorio, sono state somministrate emazie concentrate a 21 pazienti (21,2%) del gruppo controllo e a 3 pazienti (4,7%) nel gruppo trattato con TXA ( $p = 0,006$ ) (Fig. 3).

Nel complesso, l'outcome dei pazienti è stato positivo in entrambi i gruppi analizzati, in nessuno caso è subentrato un evento critico per la salute del paziente.

La durata della degenza non differisce tra i due gruppi

**Figura 1.** Concentrazione media pre e postoperatoria nel gruppo trattato e nel gruppo di controllo.



**Figura 2.** Valore medio ematocrito pre e postoperatorio nel gruppo di controllo e gruppo trattato.

( $3,96 \pm 0,89$  giorni e  $3,88 \pm 1,27$  giorni nel gruppo A e gruppo B, rispettivamente;  $p = 0,349$ ).

In nessuno dei pazienti dei due gruppi si sono verificati episodi di tromboembolismo o infezione (possibili effetti collaterali del TXA).

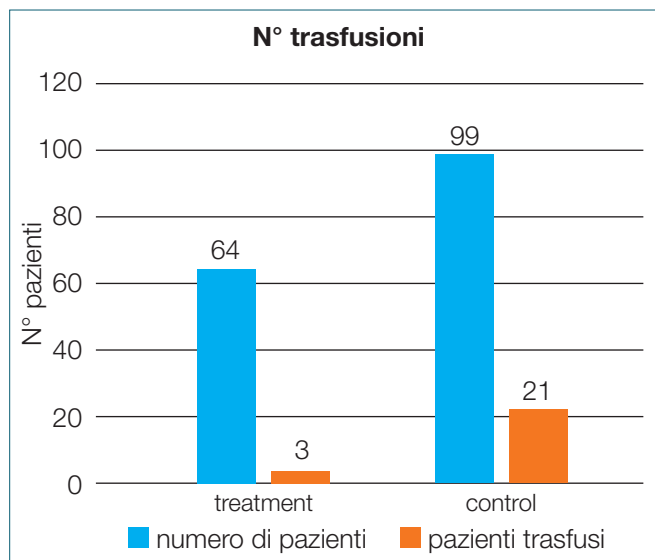
## Conclusioni

Numerosi studi effettuati nell'ultimo decennio hanno dimostrato che la perdita ematica intraoperatoria e il delta tra i valori di emoglobina pre/postoperatoria hanno una relazione statisticamente significativa con la frequenza di trasfusione di sangue allogenico nel periodo post operatorio. Il ricorso a trasfusioni allogeniche è gravato da complicanze di natura infettiva, immunologica e cardiovascolare.

In considerazione dei potenziali rischi legati alla pratica trasfusionale e alla spesa economica a questa associata, sforzi congiunti multidisciplinari di medici, anestesisti e chirurghi hanno portato alla stesura di un programma omnicomprensivo di gestione della risorsa "sangue del paziente che rientra nella definizione di Patient Blood Management<sup>9</sup>.

All'interno di questo programma, particolare attenzione è stata data all'utilizzo del TXA al fine di ridurre le perdite ematiche in sede intra e post operatoria.

La profilassi con TXA, secondo la posologia individuata dal nostro protocollo, si è rivelata una strategia efficace nel ridurre il sanguinamento chirurgico e il relativo fabbisogno trasfusionale in pazienti sottoposti a intervento protesico elettivo di ginocchio.



**Figura 3.** Numero di pazienti trasfusi/pazienti operati in treatment e control group.

L'efficacia e la sicurezza di tale pratica sono ampiamente sostenute in letteratura<sup>10 11</sup> e trovano conferma in questo studio retrospettivo monicentrico dati raccolti mostrano un delta nella riduzione della concentrazione media di Hb tra pre e post operatorio nei pazienti trattati e non trattati con TXA rispettivamente di  $-4,05$  g/dL e  $-4,94$  g/dL, differenza statisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

Risultati analoghi sono stati ottenuti per il delta nella riduzione della percentuale medi di Ht:  $-11,2\%$  nel gruppo trattato e  $-14,2\%$  nel gruppo controllo, differenza statisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

Il nostro protocollo ha portato a una riduzione della percentuale di pazienti trasfusi da un valore del  $21\%$  in quelli non trattati a un valore del  $4,7\%$  nei pazienti trattati con TXA.

Questi dati offrono uno spunto di riflessione non soltanto sull'efficacia della somministrazione di questo farmaco nel ridurre la necessità di trasfusioni ematiche nel post operatorio, ma anche sulla sicurezza di questa pratica: nessun paziente del nostro studio ha manifestato possibili effetti collaterali (reazioni allergiche, trombosi) nel decorso post operatorio.

L'utilizzo di TXA porta dei vantaggi anche dal punto di vista economico: uno studio di coorte pubblicato da Gillet et al.<sup>12</sup> ha mostrato un potenziale risparmio medio tra gli  $800$  e i  $1500$  \$ per singolo paziente non trasfuso.

In base ai soddisfacenti risultati del nostro studio, riteniamo che la somministrazione di TXA in infusione endovenosa di  $15$  mg/kg al momento del rilascio del laccio pneumatico rappresenti il gold standard al fine di ridurre le perdite

ematologiche e il conseguente utilizzo di trasfusioni ematiche allogene in interventi di protesi totale di ginocchio.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Vamvakas EC, Blajchman MA. *Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogenic blood transfusion and the available strategies for their prevention*. Blood 2009;113:3406-17.
- <sup>2</sup> Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, et al. *Allogenic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis*. J Trauma 2003;54:908-14.
- <sup>3</sup> Madjdpour C, Shaphn D. *Allogenic red blood cell transfusion: efficacy, risks, alternatives and indications*. Br J Anesth 2005;95:33-42.
- <sup>4</sup> Ker K, Edwards P, Shakur H, et al. *Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis*. BMJ 2012;344:e3054.
- <sup>5</sup> Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, et al. *Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusion associated with total knee arthroplasty*. Anesth Analg 1997;84:839.
- <sup>6</sup> Charoencholvanich K, Siriwattanasakul P. *Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after TKA: a prospective randomized controlled trial*. Clin Orthop Relat Res 2011;469:2874.
- <sup>7</sup> Sukeik M, Alshryda S, Haddad F, et al. *Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement*. J Bone Joint Surg Br 2011;93:39-46.
- <sup>8</sup> Martin JG, Cassatt KB, Kincaid-Cinnamon KA, et al. *Topical administration of tranexamic acid in primary total hip and total knee arthroplasty*. J Arthroplasty 2014;29:889-94.
- <sup>9</sup> Delibera della ASS3 n.165 del 26/04/2012. Linee guida sul buon uso del sangue. Approvazione della revisione della politica sul buon uso del sangue ed emoderivati.
- <sup>10</sup> Tan J, Chen H, Liu Q, et al. *A meta-analysis of effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty*. J Surg Res 2013;184:880-7.
- <sup>11</sup> Yang ZG, Chen WP, Wu LD. *Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis*. J Bone Joint Surg Am 2012;94:1153-9.
- <sup>12</sup> Gillette BP, Maradit Kremers H, Duncan CM, et al. *Economic impact of tranexamic acid in healthy patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty*. J Arthroplasty 2013; 28:137-9.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.