



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA
- DIPARTIMENTO DI MEDICINA -

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN INFERMIERISTICA
Sede di Mestre

TESI DI LAUREA

Uso dell'Acido Tranexamico (TXA) nel setting preospedaliero: è sempre indicata la somministrazione nel paziente politraumatizzato? Revisione di letteratura

Relatore: Prof. Andrea Paoli

Laureando: Claudio Boscolo
Matricola: 2011282

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

Sommario

Abstract

1. INTRODUZIONE	3
2. RESPONSABILITA' INFERMIERISTICA NEL CONTESTO DELL'URGENZA/EMERGENZA	6
3. SCOPO DELLO STUDIO	9
4. MATERIALI E METODI	10
5. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE ARTICOLI.....	10
6. RISULTATI.....	13
6.1. Articoli che analizzano pazienti affetti da politrauma non cranico	13
6.2. Articoli che analizzano pazienti affetti da trauma cranico (TBI)	15
7. LIMITAZIONI	18
8. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	19

Bibliografia

Allegato 1

Abstract

Background: La World Health Organization stima che ogni anno le morti per trauma siano circa 5 milioni; il 40% dei pazienti che hanno subito traumi maggiori muoiono per emorragie massive e nel 50% dei casi la morte avviene sul posto o durante il trasporto in ospedale.

All'interno della categoria dei traumi maggiori particolare attenzione riserva la categoria delle Lesioni Craniche Traumatiche (TBI), che rappresenta la prima causa di morte dopo il politrauma.

Istituzioni come l'American College of Surgeons (ACS) e la National Association of EMT (NAEMT) hanno ribadito come debba essere posta massima attenzione alla gestione del sanguinamento massivo nel paziente con trauma maggiore con il consenso unanime sul fatto che i pazienti traumatizzati necessitino di interventi urgenti in caso di emorragia in corso.

Scopo dello studio: In questo studio si è voluto prendere in esame la somministrazione dell'acido tranexamico (TXA) per la gestione dei traumi maggiori che presentano quadri clinici suggestivi di emorragia massiva; in particolare, si è indagato all'interno dei politraumi con l'obiettivo di valutarne complessivamente l'efficacia intesa come emotrasfusione, l'incidenza di potenziali effetti avversi e l'effetto sulla mortalità conseguenti ad una somministrazione "precoce" di TXA nel setting preospedaliero.

Va ricordato che in Italia il medico è l'unico professionista sanitario che può prescrivere una terapia, ma esistono specifiche deroghe in determinati contesti; infatti, il riferimento cardine nella normativa in vigore, che regola le attività svolte dall'infermiere durante lo svolgimento del servizio di emergenza, è dato dall'articolo 10 del DPR del 27 marzo 1992.

La qualifica di infermiere, in qualità di responsabile dell'assistenza generale, sancisce la capacità del professionista di attuare diverse competenze, tra le quali: *“la competenza di avviare autonomamente misure immediate per il mantenimento in vita e di intervenire in situazioni di crisi e catastrofi”*.

Inoltre, diversi articoli del Codice Penale sanciscono determinate responsabilità in caso di situazioni di grave pericolo per il paziente, in particolare: l'articolo 54 del Codice Penale, che prevede la situazione dello stato di necessità, articolo 593 dove

l'infermiere che non attui nessun intervento incorre nel reato di "*omissione di soccorso*", anche in base all'articolo 40 (Rapporto di casualità) che afferma: "*non impedire un evento che si ha l'obbligo giuridico di impedire, equivale a cagionarlo*".

Materiali e metodi: La ricerca delle fonti bibliografiche è stata fatta utilizzando PubMed impostando una ricerca con la combinazione di determinate parole chiave e operatori booleani.

Incentrando la ricerca di articoli pubblicati negli ultimi 5 anni e selezionando quelli attinenti all'argomento di studio sono stati selezionati totale 6 studi. L'analisi bibliografica di questi articoli ha portato ad includere ulteriori 4 articoli tra cui 2 antecedenti al 2018.

Gli 10 articoli selezionati sono stati suddivisi in: 5 articoli relativi a pazienti politraumatizzati e 5 articoli relativi a pazienti che hanno subito un Trauma Cranico isolato (TBI) o associato ad altro trauma di varia entità.

Risultati: Lo studio ha evidenziato la necessità di suddividere i pazienti affetti da trauma in due macro categorie: pazienti che hanno subito un politrauma e pazienti che hanno subito un TBI, eventualmente associato ad altri traumi, o TBI isolato; distinguo necessario per poter indagare in modo più mirato l'efficacia dell'utilizzo di TXA in base al tipo di trauma subito dal paziente. È emersa la necessità di non trattare il paziente affetto da politrauma in modo indistinto, ma differenziando le varie tipologie di paziente in modo da poter "selezionare" il paziente "giusto" al quale somministrare precocemente il TXA ottenendo i migliori effetti attesi.

Conclusioni: Nei pazienti affetti da politrauma con PAS \leq 90 mm Hg e FC $>$ 110 bpm e una clinica suggestiva di possibile emorragia interna, la somministrazione precoce di TXA, possibilmente entro la prima ora dal trauma ha dimostrato di avere una importanza rilevante sulla riduzione della mortalità a 30 giorni dal trauma. Nei pazienti affetti da TBI associata con altri traumi o TBI isolata, l'indicazione di somministrare TXA è funzione del grado di severità del TBI; nello specifico la somministrazione di TXA può dare dei benefici sulla mortalità a 30 giorni solo nel caso di TBI di grado lieve. Risulta fondamentale durante un'operazione di soccorso a pazienti che hanno subito dei politraumi o traumi cranici isolati effettuare un'attenta valutazione del quadro clinico per poi decidere se somministrare precocemente TXA.

1. INTRODUZIONE

Il trauma è una delle cause più comuni di morte e disabilità a livello mondiale; secondo le stime della World Health Organization, circa il 10% del totale delle morti nel mondo è attribuibile ad eventi traumatici, corrispondente a circa 5 milioni di persone all'anno, di cui 1,5 milioni attribuibile ad incidenti (Figura 1) [1,2].

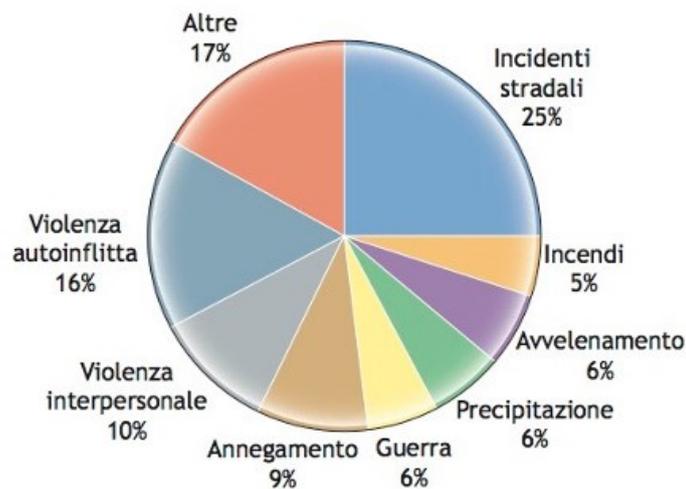


Figura 1. Distribuzione della mortalità globale per trauma a seconda delle cause (da “ATLS® Manuale Studenti”).

Il 40% dei pazienti che hanno subito traumi maggiori muoiono per emorragie massive [3] e nel 50% dei casi la morte avviene sul posto o durante il trasporto in ospedale [4]. Nel 1970 Trunkey descriveva una distribuzione tri-modale delle morti per trauma, ma grazie al miglioramento e all'evoluzione delle tecniche di trattamento precoce dei pazienti politraumatizzati è ora possibile parlare di una distribuzione bi-modale delle morti per trauma (Figura 2), tra cui i decessi imminenti incontrollabili dovuti ad emorragie [5].

All'interno della categoria dei traumi maggiori va riservata particolare attenzione alla categoria delle Lesioni Craniche Traumatiche (TBI), che rappresenta la prima causa di morte dopo il politrauma [6]. La morte conseguente a TBI è spesso causata da un'emorragia intracranica acuta che sovente continua per diverse ore dopo l'infortunio. Il sanguinamento intracranico in corso può portare ad aumento della pressione intracranica, ernia cerebrale e successiva morte.

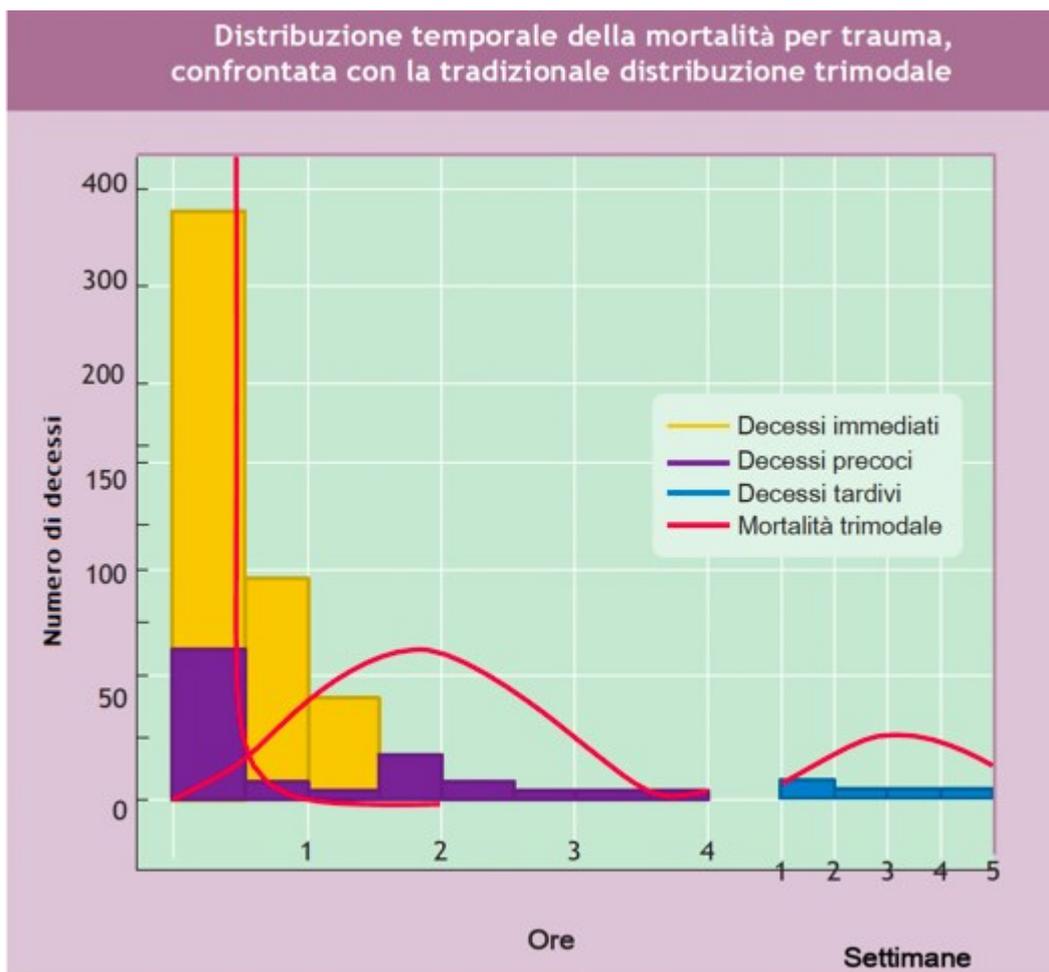


Figura 2. Distribuzione bimodale della mortalità (da *ATLS*[®] manuale studenti).

Dallo studio di Trunkey ad oggi ci sono stati importanti cambiamenti nella comprensione della morte dovuta a emorragia, tra cui il riconoscimento della Coagulopatia Indotta da Trauma (TIC) [7]. È ormai chiaro che circa il 25% - 33% dei pazienti con trauma emorragico soffre di TIC, che a sua volta è associata ad un aumento della mortalità e della morbidità [8]. La TIC è una sindrome clinica che si verifica immediatamente dopo un grave danno tissutale e un'emorragia con conseguente ipocoagulazione e aumento dell'attività fibrinolitica che esacerba ulteriore sanguinamento.

La TIC si sviluppa rapidamente dopo un trauma grave ed è presente entro pochi minuti, o nelle prime ore, fino al 25% dei pazienti gravemente feriti [9]. È stato riportato che la correzione empirica e precoce della TIC consente di migliorare i risultati di sopravvivenza del paziente affetto da emorragia.

Autorevoli istituzioni come l'American College of Surgeons (ACS) [10] e la National Association of EMT (NAEMT) [11] e le linee guida europee sul sanguinamento maggiore [12] hanno ribadito come debba essere posta massima attenzione alla gestione del sanguinamento massivo nel paziente con trauma maggiore; infatti, il consenso è unanime sul fatto che i pazienti traumatizzati abbiano bisogno di un intervento d'urgenza in caso di emorragia in corso e che hanno maggiori possibilità di sopravvivenza se il tempo trascorso tra l'infortunio e l'inizio dell'intervento è ridotto al minimo. In uno studio pubblicato nel 2020 su *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery* [13] ha dimostrato che il 34,5% dei decessi conseguenti ad un trauma emorragico sono stati classificati come potenzialmente prevenibili se fosse stato arrestato precocemente il sanguinamento.

Anche a livello locale il Centro Regionale Emergenza Urgenza (CREU) della Regione Veneto, con il DGR n° 1239/2016, ha istituito la Rete per il Trauma [14], percorso integrato di cure specialistiche per le persone che hanno subito un trauma maggiore che delinea alcune caratteristiche di base relative all'organizzazione del soccorso preospedaliero e intraospedaliero. In particolare, viene sottolineata la necessità di limitare il soccorso sul luogo dell'evento ad un tempo indicativo di dieci minuti, effettuando esclusivamente le manovre e i trattamenti che non possono essere posticipati per la stabilizzazione del paziente stesso.

In questo studio si è voluto prendere in esame la somministrazione dell'acido tranexamico (TXA) nel contesto preospedaliero per la gestione dei traumi maggiori che presentano quadri clinici suggestivi di emorragia massiva.

L'acido tranexamico è un derivato sintetico dell'amminoacido lisina che agisce inibendo in modo competitivo l'attivazione del plasminogeno e, a concentrazioni più elevate, inibendo in modo non competitivo la plasmina. Il legame dell'acido tranexamico blocca l'interazione del plasminogeno con la fibrina, prevenendo la rottura del coagulo di fibrina, stabilizzando così il coagulo sanguigno [15].

I primi utilizzi di questo farmaco risalgono già al 1968 per il trattamento della menorragia [16]; da allora il TXA si è diffuso in tutti i campi della medicina, inclusa la chirurgia [17], l'ematologia [18] e, grazie alla sua efficacia nel ridurre sia il sanguinamento sia, di conseguenza, la mortalità, aspetto che interessa questo studio, la traumatologia [19].

Nel corso degli ultimi vent'anni, nel campo della traumatologia sono stati effettuati diversi studi per valutare l'eventuale l'efficacia dell'utilizzo del TXA principalmente nel contesto preospedaliero. Il progredire degli studi ha portato a focalizzare l'attenzione su alcuni aspetti importanti nella somministrazione di questo farmaco; in particolare, si è cercato di indagare più a fondo all'interno della grande panoramica dei politraumi e di studiare gli effetti conseguenti ad una somministrazione "precoce" di TXA nel contesto preospedaliero.

Con questo lavoro si è voluto ripercorrere l'evoluzione dei vari studi nel tempo andando a ricercare le evidenze scientifiche consolidate che sottolineano i benefici dell'uso del TXA in ambito preospedaliero. In breve, potremmo sintetizzare l'obiettivo di questo lavoro con una domanda: "Tutti i pazienti affetti da politrauma sono candidati alla somministrazione precoce di TXA?"

Attraverso una revisione sistematica della letteratura sono stati presi in considerazione gli studi randomizzati controllati con Placebo, Prospettico osservazionale e Retrospectivo osservazionale.

2. RESPONSABILITA' INFERMIERISTICA NEL CONTESTO DELL'URGENZA / EMERGENZA

In Italia il medico è l'unico professionista sanitario che può prescrivere una terapia farmacologica dopo aver fatto una diagnosi medica. Nell'ambito dell'emergenza/urgenza, però, a fronte della peculiarità della situazione la legge permette all'infermiere di gestire alcune criticità vitali anche in autonomia; in particolare, quando la situazione richiede un'azione rapida per evitare l'aggravamento o la morte del paziente.

Il primo riferimento cardine nella normativa in vigore, che regola le attività svolte dall'infermiere durante lo svolgimento del servizio di emergenza, è dato dall'articolo 10 del DPR del 27 marzo 1992 dove si enuncia: "*Il personale infermieristico professionale, nello svolgimento del servizio di emergenza, può essere autorizzato a praticare iniezioni per via endovenosa e flebotomi, nonché a svolgere le altre attività*

e le manovre atte a salvaguardare le funzioni vitali, previste dai protocolli decisi dal medico responsabile del servizio”.

Nel 2016 il Consiglio dei ministri ha approvato con decreto legislativo il recepimento della direttiva 2013/55/UE relativa al riconoscimento delle qualifiche professionali.

Il decreto introduce anche alcune importanti novità, tra cui la definizione delle competenze per gli infermieri.

La qualifica di infermiere, in qualità di responsabile dell'assistenza generale, sancisce la capacità del professionista di attuare diverse competenze, tra le quali al quarto punto del decreto si legge: *“la competenza di avviare autonomamente misure immediate per il mantenimento in vita e di intervenire in situazioni di crisi e catastrofi”.*

La Società Italiana di Medicina di Emergenza-Urgenza (SIMEU) e l'Italian Resuscitation Council (IRC) hanno elaborato un *policy statement* comune che va a delineare in modo più dettagliato la problematica del *“Trattamento farmacologico da parte dell'infermiere nell'emergenza territoriale”* con il fine di garantire la *“massima efficacia del servizio al paziente e nel rispetto dell'identità professionale delle figure che operano nell'emergenza sanitaria”.*

In questo documento viene indicato che *“la somministrazione, da parte degli infermieri, di terapie, anche farmacologiche, secondo protocolli condivisi ed emanati ufficialmente dal Direttore della Centrale Operativa Territoriale, si inquadra in un processo finalizzato alla tempestività del trattamento e spesso risulta essenziale per la salvaguardia della vita e/o della salute dei pazienti, come in caso di overdose da oppiacei, grave sindrome ipoglicemica, sindrome coronarica acuta, insufficienza respiratoria acuta, ecc...”.*

Tuttavia, questa *policy statement* non può sostituirsi alla normativa vigente, e quindi è necessario fare riferimento all'articolo 54 del Codice Penale, che prevede la situazione dello stato di necessità: *“Non è punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare sé o altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona, pericolo da lui non volontariamente causato, né altrimenti evitabile, sempre che il fatto sia proporzionato al pericolo”.*

Risulta pertanto che, se un professionista infermiere, iscritto all'Ordine e con adeguata formazione, somministra un farmaco salvavita senza una prescrizione medica, non

commette esercizio abusivo di professione, previsto nell'articolo 348 del Codice Penale (Esercizio abusivo della professione), in quanto ha agito per stato di necessità. Alcuni esempi pratici di situazioni in cui lo "stato di necessità" richiede un intervento tempestivo possono essere per esempio un grave coma ipoglicemico in cui viene somministrato del glucosio, oppure un arresto cardiaco in cui si somministra adrenalina secondo le linee guida, oppure una overdose da oppiacei con grave depressione respiratoria per cui si somministra l'antidoto e così via.

Qualora siano presenti dei protocolli operativi condivisi dall'Unità Operativa di appartenenza e approvati dal direttore medico del servizio, che consentono di eseguire determinate manovre o azioni se viene riscontrata una data situazione, il nostro sistema sanitario prevede che l'infermiere possa agire in autonomia.

L'infermiere, qualora si trovi in determinate situazioni, agisce riconoscendo i criteri di attivazione del protocollo e attua le indicazioni previste. Questi protocolli consentono una ulteriore tutela dell'infermiere che somministra un farmaco in una situazione di criticità.

In alcuni frangenti purtroppo possono crearsi situazioni in cui l'infermiere si trova da solo, senza il supporto del medico, senza un protocollo assistenziale, davanti a una situazione di emergenza con pericolo la vita del paziente e ha a disposizione un farmaco che potrebbe salvare l'assistito; Quale dovrebbe essere l'atteggiamento del professionista?

Qualora non l'infermiere non attui nessun intervento, secondo la legge si incorrere nei reati di "*omissione di soccorso*" (in base all' articolo 593 Codice Penale) anche in base all'articolo 40 del Codice Penale (Rapporto di casualità) che afferma: "*non impedire un evento che si ha l'obbligo giuridico di impedire, equivale a cagionarlo*".

Pertanto, se l'infermiere possiede un'adeguata esperienza e una formazione specifica, ha il dovere di intervenire per il bene del paziente, secondo le proprie competenze; inoltre, un infermiere durante il turno di lavoro è un incaricato di pubblico servizio e se omette un determinato trattamento può incorrere nel reato di omissione di atti d'ufficio (in base al articolo 328 Codice Penale).

L'eventuale morte o danno alla persona che dall'omissione possano derivare potranno essere puniti a titolo di colpa professionale ed in aggiunta, l'omissione di soccorso non è problematica afferente solo al momento lavorativo dell'infermiere, ma costituisce

anche un obbligo in ambiente extra-ospedaliero. Infatti, all'articolo 593 del Codice Penale (omissione di soccorso) si applica non solo al sanitario, ma a chiunque, fermo restando che all'infermiere, in quanto professionista della salute, è richiesto un intervento competente, adeguato alla gravità del caso e alla preparazione di chi lo esegue.

Come esempio pratico si può immaginare un paziente con convulsioni prolungate che non si arrestano e che richiede una sedazione con Midazolam o Valium, un arresto cardiaco che necessita di adrenalina per rendere efficace la rianimazione cardiopolmonare, un grave attacco d'asma che trae beneficio dall'inalazione di Salbutamolo oppure un coma ipoglicemico che richiede la somministrazione di Glucosio. Senza l'intervento farmacologico, in questi casi il paziente rischia concretamente di morire.

Nel caso di un dolore lombare non è giustificata la somministrazione di un antidolorifico senza prescrizione medica, in quanto il fatto non è proporzionato al pericolo e quindi si incorre nel reato di esercizio abusivo di professione medica.

3. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è quello di prendere in considerazione la somministrazione di Acido Tranexamico (TXA) durante la gestione extraospedaliera di un trauma maggiore con probabile emorragia massiva, con l'obiettivo di valutarne complessivamente l'efficacia intesa come emotrasfusione, l'incidenza di potenziali effetti avversi e l'effetto sulla mortalità.

Verrà posta attenzione sulla fattibilità del trattamento considerando il contesto difficile in cui si opera nell'extraospedaliero ed in particolare quali possono essere gli ostacoli di procedura, responsabilità e tempistica che l'infermiere e l'eventuale medico devono valutare per rendere possibile il trattamento in loco preservando sempre il non ritardare le operazioni salvavita.

4. MATERIALI E METODI

Preliminarmente al lavoro sono stati definiti i parametri PICO nel seguente modo:

P → La popolazione d'interesse è quella dei pazienti adulti affetti da politrauma che all'arrivo sul luogo dell'evento del personale sanitario, presentassero segni clinici di emorragia massiva e in cui la tempistica di somministrazione di Acido Tranexamico fosse documentata.

I → L'intervento è la somministrazione di 1 g di Acido Tranexamico in bolo, con velocità media di infusione di 10 minuti, prima dell'arrivo in ospedale.

C → Il confronto è stato fatto sia con pazienti che non avevano ricevuto l'Acido Tranexamico.

O → L'outcome è l'eventuale diminuzione della mortalità, l'eventuale attivazione del Protocollo Trasfusione Massiva (PTM) o insorgenza di eventuali effetti avversi di natura trombo-embolica, correlata alla somministrazione ai pazienti del bolo di Acido Tranexamico.

La ricerca delle fonti bibliografiche è stata fatta utilizzando PubMed impostando una ricerca con la combinazione di determinate parole chiave e operatori booleani.

Di seguito si riporta la stringa utilizzata per la ricerca:

(((((tranex) OR (tranexamic)) OR (tranexamic acid)) OR (txa)) AND (prehospital)) AND (injuries)) AND (trauma)) AND (wounds) Filters: in the last 5 years

La ricerca ha dato come risultato 74 articoli.

5. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE ARTICOLI

Per la selezione degli articoli utili a questo studio si è seguito il seguente criterio: somministrazione dell'Acido Tranexamico avvenuta prima dell'arrivo in ospedale e possibilità di determinare sia l'orario in cui è avvenuto il trauma, sia quello di somministrazione di TXA. Nei casi in cui non fosse possibile risalire all'ora esatta del trauma, è stata considerato valido l'orario di chiamata di soccorso.

Dalla lista ottenuta con la ricerca sono stati esclusi gli articoli riferiti alla pre-clinica (vitro o su animali), quelli che hanno considerato interventi in scenari di guerra, quelli in cui la somministrazione del primo bolo di Acido Tranexamico è stata fatta sul paziente giunto in ospedale, gli studi che hanno preso in considerazione traumi su pazienti pediatrici ed in fine tutti quegli articoli in cui non è stato possibile risalire al tempo intercorso tra il momento del trauma e la somministrazione della prima dose di Acido Tranexamico.

Dagli articoli selezionati sono state ricavate le seguenti informazioni:

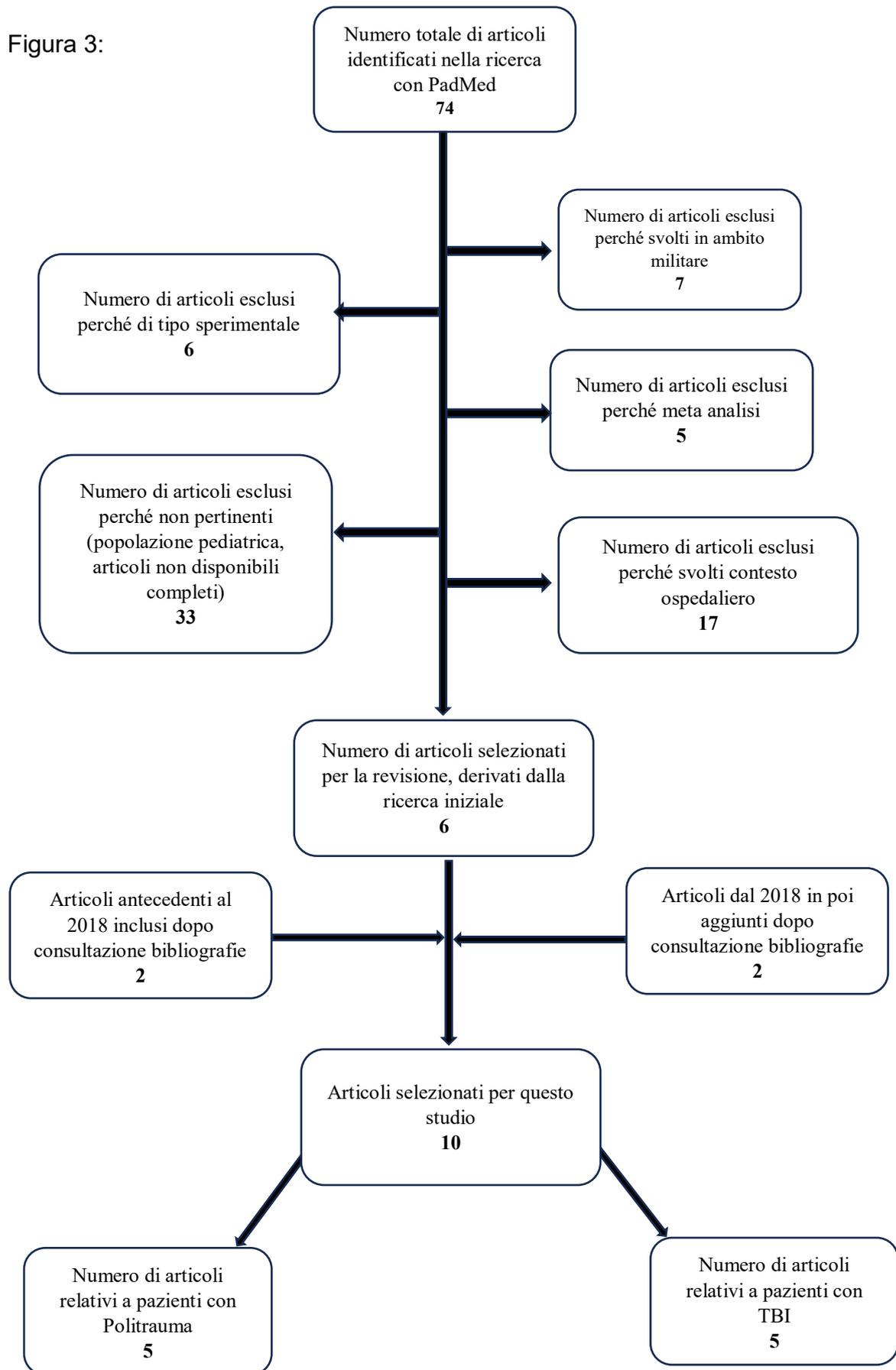
- Tipologia di studio,
- Nazione e anni in cui è stato svolto lo studio,
- Numero di pazienti arruolati per l'indagine,
- Tipologia di Trauma usato per il criterio di inclusione nelle analisi,
- Criteri di inclusione e di esclusione,
- Efficacia sulla mortalità conseguente alla somministrazione precoce di Acido Tranexamico,
- Comparsa di eventuali effetti avversi di tipo trombo-embolico.

Al termine del processo di ricerca, che ha filtrato gli articoli degli ultimi 5 anni, sono stati individuati in totale 6 studi utili per questo lavoro. Dalla lettura dei vari articoli e dall'analisi delle bibliografie riportate negli stessi è stato ritenuto utile includere ulteriori 4 articoli tra cui 2 pubblicati precedentemente al 2018. Si è deciso di includere questi 2 articoli pur essendo oltre il criterio di ricerca, in quanto risultano due "punti" di partenza per la ricerca sull'utilizzo del TXA in ambiente extraospedaliero su pazienti traumatizzati.

Per semplicità in Figura 3 è stato rappresentato attraverso un *flow chart* il processo di selezione seguito per il vaglio/valutazione degli articoli di interesse.

All'interno della Tabella I sono riassunti gli articoli selezionati per questo studio.

Figura 3:



6. RISULTATI

Gli articoli selezionati per questo studio sono 11 e sono riassunti nella Tabella 1 degli allegati; è possibile suddividerli in due macrocategorie:

- 5 articoli che hanno analizzato gli effetti della somministrazione preospedaliera del TXA su pazienti che hanno subito un politrauma;
- 5 articoli che hanno analizzato gli effetti della somministrazione preospedaliera del TXA su pazienti che hanno subito un Trauma Cranico isolato (TBI) o associato ad altro trauma di varia entità.

Analizzando la distribuzione cronologica degli studi selezionati si evidenzia che negli ultimi anni gli studi sull'utilizzo precoce del TXA nel contesto preospedaliero hanno avuto un maggior focus sui pazienti affetti da trauma cranico con particolare riferimento alla gravità del TBI.

Questa tendenza emerge dalla necessità di non trattare il paziente affetto da politrauma in modo indistinto, ma cercando di categorizzare le varie tipologie di paziente in modo da poter “selezionare” il paziente “giusto” al quale somministrare precocemente il TXA ottenendo i migliori effetti attesi.

Per semplicità di analisi in questo capitolo verranno presentati i gruppi di articoli separatamente in modo da poter avere una panoramica chiara di quali siano le categorie di pazienti politraumatizzati che traggono maggior beneficio dalla somministrazione precoce del TXA.

6.1. Articoli che analizzano pazienti affetti da politrauma non cranico

Gli articoli di questa categoria sono 6 e sono suddivisi in: 2 studi di tipo randomizzato controllato con placebo, 2 studi di tipo prospettico-osservazionale e 2 di tipo retrospettivo-osservazionale.

La popolazione inclusa in tutti questi studi è costituita da adulti. Un altro criterio sempre presente è la presenza di una clinica suggestiva di emorragia massiva con pressione arteriosa sistolica (PAS) ≤ 90 mm Hg e frequenza cardiaca (FC) >110 ; si evidenzia che in uno studio il criterio per definire la presenza di emorragia massiva era ottenuto con un punteggio NACA ≥ 3 (National Advisory Committee on Aeronautics).

L'utilizzo dell'acido tranexamico negli interventi di chirurgia maggiore è ampiamente consolidata e confermata da diversi studi randomizzati e controllati, andando a prevenire la fibrinolisi e con la conseguente riduzione della perdita di sangue chirurgica con riduzione della necessità di trasfusioni di un terzo [20]. Il TXA ha ridotto la necessità di trasfusioni di sangue in chirurgia cardiaca, chirurgia ortopedica, chirurgia epatica e chirurgia vascolare; inoltre, in questi casi è stata riscontrata anche una riduzione significativa del rischio di morte, anche se la mortalità nella chirurgia elettiva è relativamente rara. In aggiunta, in queste tipologie di interventi non vi è stata evidenza di un aumento del rischio di eventi tromboembolici con particolare riferimento al rischio di infarto miocardico, ictus, trombosi venosa profonda o embolia polmonare.

Queste evidenze hanno costituito la motivazione per la conduzione di un primo importante studio clinico randomizzato sulla somministrazione precoce di TXA su pazienti traumatizzati con suggestiva clinica di emorragia massiva CRASH-2 (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage-2).

CRASH-2 [21] ha arruolato pazienti adulti traumatizzati con evidenti segni clinici di emorragia massiva e che presentavano PAS \leq 90 mm Hg e/o FC $>$ 110 bpm o considerati a rischio di emorragia significativa entro le 8 ore dal trauma. Obiettivo primario era quello di verificare la mortalità a 4 settimane dall'evento traumatico. I risultati di mortalità a 28 giorni sono stati ulteriormente clusterizzati in funzione del tempo di prima somministrazione di TXA nell'extraospedaliero. I risultati hanno dimostrato una significativa riduzione della mortalità per qualsiasi causa a 28 giorni nel gruppo che ha ricevuto TXA precocemente rispetto al gruppo che ha ricevuto il placebo: TXA 14,5% vs Placebo 16,0% [RR=0,91; 95% CI 0,85 – 0,97; p=0,0035]. Secondariamente è stata confermata una significativa riduzione del rischio di morte per emorragia: TXA 4,9% vs 5,7% [RR=0,85; 95% CI 0,76 – 0,96; p=0,0077]. Infine, è stata evidenziata una forte corrispondenza nella diminuzione di morti quando la somministrazione di TXA è avvenuta a meno di 1 ora dal trauma (p=0,0001). L'importanza e l'ampiezza dello studio CRASH-2 con i suoi risultati significativi, ha comportato che in tutto il mondo fossero predisposti protocolli che prevedessero l'utilizzo precoce del TXA nell'ambito preospedaliero in caso di pazienti politraumatizzati in generale.

Marseden *et al.* [22] hanno focalizzato il loro studio sulla tempistica di somministrazione del TXA comparando la tempistica nei pazienti che avevano ricevuto il TXA in ambiente preospedaliero rispetto a coloro che avevano ricevuto l'infusione in sala di emergenza; dall'analisi è emersa una differenza significativa tra i due gruppi di pazienti con un tempo medio del gruppo con somministrazione preospedaliera di 51 minuti e 112 minuti nel secondo gruppo ($p < 0,001$) confermando il beneficio sulla riduzione della mortalità nei pazienti trattati precocemente. L'autore precisa però che il campione trattato non era ampiamente significativo numericamente. Hobensack *et al.* [23] hanno effettuato un altro importante studio randomizzato (denominato STAAMP) controllando con placebo che ha confermato che nei pazienti affetti da trauma maggiore e a rischio emorragia massiva il rischio di morte a 30 giorni è del 8,1% nei pazienti che hanno ricevuto TXA precocemente rispetto 9,9% di chi ha ricevuto il placebo; mentre non è stata osservata nessuna differenza significativa su eventi embolici polmonari (OR -1,3 95% CI, -3,3 - 0,5; $p=0,83$) o trombotici vascolari (OR -1,2 95% CI, -1,0 - 1,9; $p=0,94$).

Neeki *et al.* [24] hanno dimostrato una riduzione significativa della mortalità a 28 giorni dal trauma: 3,6% dei pazienti che hanno ricevuto precocemente il TXA rispetto al 8,3% di chi non lo ha ricevuto [OR=0,41 con CI 95% [0,21-0,80]. Anche in questo studio non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nel numero di eventi di tipo trombotico con solo la segnalazione di 2 casi di TVP imputabili alla somministrazione di TXA.

El-Menyar *et al.* [25] con lo studio effettuato hanno dimostrato l'efficacia dell'uso del TXA relativamente ad una diminuzione significativa delle attivazioni del Protocollo Trasfusione Massiva (PTM) ($p=0,001$), correlato ad una diminuzione delle unità totali di PRBCs trasfuse ($p=0,02$).

6.2. Articoli che analizzano pazienti affetti da trauma cranico (TBI)

Gli articoli di questa categoria sono 5 e sono suddivisi in: 3 studi di tipo randomizzato controllato con placebo e 2 studi di tipo prospettico-osservazionale.

La popolazione inclusa in questi studi ha riguardato adulti che avessero subito un trauma cranico sia isolato sia associato ad altri traumi. L'altro criterio di inclusione e/o esclusione era il punteggio attribuito con la Glasgow Coma Scale (GCS) che consente

di avere una prima visione dello stato neurologico del paziente e di conseguenza della severità del trauma cranico. Nel caso di politrauma comprendente anche il trauma cranico era richiesto anche una clinica suggestiva di emorragia massiva con PAS \leq 90 mm Hg e FC $>$ 110 bpm. Le esclusioni dagli studi hanno riguardato: pazienti dove era espressamente controindicata la somministrazione del TXA, paziente in gravidanza e pazienti che non potevano ripetere una seconda valutazione con TAC.

Perel *et al.* [26] si sono inseriti all'interno dello studio CARSH-2 estrapolando all'interno della popolazione indagata tutti i pazienti affetti da TBI. In questo caso, l'obiettivo dello studio era quello di evidenziare eventuali riduzioni della massa emorragica intracranica (CRASH-2 IBS). I risultati ottenuti sono stati significativi dal punto di vista statistico con: 44 pazienti (35,8%) hanno evidenziato un minor aumento dell'emorragia nel gruppo trattato con TXA vs 56 pazienti (44,4%) nel gruppo trattato con placebo; in totale, 13 pazienti (10,6%) hanno avuto una nuova area emorragica nel gruppo TXA vs i 20 pazienti nel gruppo placebo (15,9%).

CRASH-3 *trial collaborators* [27]. A valle del grande studio randomizzato CRASH-2 e degli spunti ottenuti con il sottogruppo con il CRASH-2 IBS è stato effettuato questo ulteriore studio randomizzato con controllo con placebo. I pazienti candidati dovevano soddisfare il criterio di somministrazione di TXA secondo le raccomandazioni date del CRASH-2 (somministrazione precoce di 1g di TXA entro la prima ora e successiva dose di 1g entro le 8 ore); inoltre, per la determinazione del trauma cranico era necessario un punteggio di GCS \leq 12. L'esclusione era prevista per i pazienti affetti da emorragia extracranica. Il rischio di morte a 30 giorni nei pazienti che hanno avuto la somministrazione TXA è stato del 18,5% rispetto al 19,8% di chi ha ricevuto il placebo nelle prime 3 ore dal trauma (855 vs 892 RR 0,94 [95% CI 0,86-1,02]. Escludendo dall'analisi i pazienti con GCS = 3 o con non reattività bilaterale delle pupille il risultato è stato del 12,5% vs 14% (485 vs 525 RR 0,89 [95% CI 0,80-1,00]. Una ulteriore stratificazione del campione in base alla severità del TBI ha evidenziato che i pazienti con TBI da lieve a moderato ai quali è stato somministrato TXA hanno un RR 0,78 [95% CI 0,64-0,95]; mentre i pazienti con TBI severo hanno un RR 0,99 [95% CI 0,91-1,07]. Pazienti con TBI lieve o moderata hanno evidenziato un beneficio maggiore quanto più precoce fosse la somministrazione del TXA (p=0,005).

Rowell *et al.* [28] hanno svolto uno studio randomizzato con controllo con placebo per verificare la funzionalità neurologica a 6 mesi dal trauma nei pazienti affetti da TBI moderata o severa dopo la somministrazione precoce di TXA o di placebo. Come outcome secondario è stata valutata la mortalità a 28 giorni dei due gruppi selezionati. In questo caso, il reclutamento prevedeva pazienti con età superiore a 15 anni e che avessero un sospetto TBI basato su una clinica suggestiva e un valore di GCS ≤ 12 e PAS ≥ 90 mm Hg. I pazienti con TBI moderato o severo non hanno dimostrato significativi incrementi neurologici 6 mesi dal trauma (Glasgow Outcome Scale-Extended GOSE >4) con un risultato del 65% di pazienti trattati precocemente con TXA vs 62% di pazienti trattati con Placebo (p=0,16). Per quanto riguarda il risultato secondario relativo alla mortalità a 28 giorni per tutte le cause il risultato osservato è stato del 14% nel gruppo trattato con TXA combinato e del 17% nel gruppo placebo (differenza aggiustata -2,9% [IC 95%, da -7,9% a 2,1%; p=0,26).

Bossers *et al.* [29] hanno condotto uno studio prospettico osservazionale su pazienti affetti da TBI severo che presentavano un quadro neurologico con GCS ≤ 8 . Obiettivo della analisi era verificare la mortalità a 30 giorni dal trauma e secondariamente la mortalità a 1 anno di pazienti che avevano subito un TBI isolato. I risultati hanno dimostrato sorprendentemente un aumento della mortalità a 30 giorni nei pazienti che avevano ricevuto precocemente TXA rispetto a chi non aveva ricevuto la dose (37% [241] vs 30% [322]; p=0,005). Clusterizzando la popolazione è emerso anche un aumento ulteriore di mortalità a 30 giorni dal trauma per i pazienti affetti da TBI Isolato (OR 4,49; 95% CI, 1,57-12,87; p=0,005). Secondariamente anche la mortalità ad 1 anno dei pazienti affetti da TBI Isolato ha dimostrato un aumento di mortalità nei pazienti trattati con TXA (OR 3,31; 95% CI, 1,20-9,16; p=0,02).

Van Wessem *et al.* [30] hanno trattato uno studio di coorte prospettico per valutare gli effetti sulla mortalità a 30 giorni dopo la somministrazione precoce di TXA su pazienti affetti da politrauma associato a TBI severo. Il criterio di inclusione dei pazienti prevedeva la presenza di un TBI con classificazione AIS ≥ 3 (Abbreviated injury scale); non sono stati presi in considerazione nello studio i pazienti con TBI che avevano AIS ≥ 6 , in quanto la severità del trauma ha di per sé bassissima sopravvivenza. Il risultato ottenuto associando la severità del TBI alla sopravvivenza a 30 giorni non ha dimostrato differenze tra chi aveva ricevuto precocemente il TXA

e chi non lo aveva ricevuto ($p=0,39$). Il non beneficio dato dalla somministrazione di TXA è stato riconfermato anche nel caso di clusterizzazione del campione di pazienti in base alla severità del TBI (AIS da 3 a 5). Non è stata riscontrata differenza sulla sopravvivenza a 30 giorni nei pazienti affetti di TBI severo tra il gruppo che ha ricevuto le dosi di TXA e chi non le ha ricevute: AIS=3 ($p=0,39$), AIS=4 ($p=0,64$) e AIS=5 ($p=0,15$). Va segnalato che nella discussione di questo articolo non vi è conferma di quanto ottenuto nello studio condotto da Bossers *et al.* [29] che evidenziava un aumento di mortalità tra i pazienti alla quale era stato somministrato il TXA precocemente.

7. LIMITAZIONI

Come tutti gli studi incentrati sul soccorso preospedaliero, anche in questo caso sussistono alcune limitazioni importanti dovute al particolare assetto di questo ambiente. Innanzitutto, vi è una notevole difficoltà nella raccolta dei dati in parte dovuta alla presenza di una pluralità di servizi di emergenza (specie nel mondo anglosassone), sia pubblici che privati, con diverse modalità di registrazione delle schede dei pazienti e protocolli differenti nella gestione del trauma maggiore. In alcuni studi, la mancanza dei dati relativi agli orari di arrivo o di somministrazione del TXA ha portato ad escludere grandi numeri di soggetti; in altri casi invece l'orario del trauma, non essendo stato rilevabile, si è fatto coincidere con l'orario di chiamata ai servizi di emergenza, questo perché con una buona approssimazione si avvicina all'ora dell'evento. La dinamicità del soccorso porta inoltre notevoli differenze nei tempi e nelle azioni che possono essere messe in pratica sia sul luogo dell'evento, sia *en route*. Ad esempio, una estrema vicinanza al Trauma Centre può portare gli operatori preospedalieri a non ottenere un accesso venoso per non dilazionare il tempo di ospedalizzazione e demandare l'azione ai sanitari della sala emergenza. Tra le problematiche rilevate si cita quella relativa ai parametri utilizzati per classificare i pazienti con emorragia massiva tra tutti i trami maggiori. Altro limite importante è relativo alla valutazione neurologica attraverso la GCS che richiede una certa esperienza da parte dell'operatore in quanto spesso la valutazione avviene in ambienti

difficili, ma può determinare o meno l'inclusione di un paziente nei trial di studio. Essendo per lo più criteri clinici e non laboratoristici o comunque strumentali, alcuni pazienti potrebbero essere stati inclusi od esclusi erroneamente (ad esempio i pazienti in terapia con beta-bloccanti potrebbero non aver mostrato una FC superiore ai 110 bpm pur essendo in III classe di shock, venendo quindi esclusi). Tuttavia, tale rischio di errore è stato misurato inferiore al 2% [31]. La limitazione più grande resta comunque la carenza di studi randomizzati.

8. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questo studio, ha evidenziato che la somministrazione precoce del TXA in ambito preospedaliero ha suddiviso i pazienti affetti da trauma in due macro categorie: pazienti che hanno subito un politrauma e pazienti che hanno subito un TBI, eventualmente associato ad altri traumi, o TBI isolato. Questo distinguo è stato necessario per poter indagare in modo più mirato l'efficacia dell'utilizzo di TXA in base al tipo di trauma subito dal paziente.

Andando ad analizzare la categoria di pazienti affetti da politrauma e che presentassero $PAS \leq 90$ mm Hg e $FC > 110$ bpm e una clinica suggestiva di possibile emorragia interna, gli studi analizzati hanno dimostrato l'importanza di una somministrazione precoce di TXA, possibilmente entro la prima ora dal trauma. Lo studio CRASH 2, successivamente riconfermato da Marseden *et al.* [22] dimostrano una significativa differenza sulla sopravvivenza; ancor più Hobensack *et al* [23] con lo studio STAAMP, uno degli studi randomizzati più ampi in ambito civile sull'utilizzo del TXA in ambiente preospedaliero, ha confermato che il TXA risulta un fattore determinante nell'azione antifibrinolitica comportando un incremento significativo sulla sopravvivenza del paziente a 30 giorni dal trauma ed evidenziando anche la non significativa presenza di eventi trombo embolici. Inoltre, El-Menyar *ed al.* hanno dimostrato una diminuzione significativa delle attivazioni del Protocollo Trasfusione Massiva.

Analizzando gli studi riferiti ai pazienti che avevano subito un trauma cranico associato ad altri traumi o un TBI isolato, si evidenzia in prima battuta la necessità di

classificare la severità del trauma cranico. I sistemi di classificazione maggiormente usati nei vari studi utilizzano come parametro di riferimento la Glasgow Coma Scale, suddividendo i TBI in 3 categorie: lieve, moderato e severo.

Un primo approccio di studio è stato condotto all'interno dello studio CRASH 2 con lo studio CRASH 2 IBS dove è stato evidenziato un beneficio sulla riduzione del volume dell'emorragia intracranica qualora fosse somministrato TXA precocemente. Con lo studio CRASH 3 si è affrontato in modo specifico la somministrazione di TXA su pazienti che avevano subito un TBI e che presentassero una $GCS \leq 12$. Il risultato ottenuto sul totale della popolazione ha dimostrato un beneficio rispetto alla mortalità a 30 giorni ma con ulteriore stratificazione dei pazienti in base alla severità del trauma ha dimostrato che il beneficio nel caso di TBI severo non ha rilevanza statistica.

Successivamente Rowell *et al* hanno dimostrato che, pur avendo ricevuto le dosi precoci di TXA, nel caso di trauma cranico moderato o severo, non ci siano dei benefici statisticamente significativi sull'outcome neurologico a 6 mesi dal trauma.

Bossers *et al.* nel suo studio sorprendentemente riporta che nel caso di TBI isolato e con $GCS \leq 8$ si è riscontrato un aumento statisticamente significativo della mortalità a 30 giorni nei pazienti alla quale sia stato somministrato TXA precocemente.

Van Wessem *et al* ha confermato la mancanza di beneficio nella somministrazione precoce di TXA in caso di TBI moderato o severo ma ha anche evidenziato che non si è ritrovata conferma su un aumento di mortalità come riscontrato da Bossers *et al.* ponendo qualche dubbio sui possibili errori commessi in quello studio.

Risulta chiaro dai risultati esposti dai vari autori che nel caso di pazienti affetti da TBI associata con altri traumi o TBI isolata, l'indicazione di somministrare TXA è funzione del grado di severità del TBI; in particolare, la somministrazione di TXA può dare dei benefici sulla mortalità a 30 giorni solo nel caso di TBI di grado lieve.

Alla luce di quanto analizzato negli studi presi in esame è possibile fare alcune considerazioni generali sull'utilizzo o meno del TXA in ambiente preospedaliero in caso di pazienti affetti da politrauma, trauma cranico associato ad altri traumi o trauma cranico isolato; ponendoci la domanda se l'Acido Tranexamico possa essere utilizzato in tutti i casi. La risposta è negativa, in quanto dipende da molteplici fattori.

Da quanto emerso in questa revisione di letteratura si evince che durante un'operazione di soccorso a pazienti che hanno subito dei politraumi o traumi cranici isolati è

fondamentale effettuare un'attenta valutazione del quadro clinico per poi decidere se somministrare precocemente TXA. In questi casi, l'operatore che valuterà il paziente nel preospedaliero dovrà cogliere aspetti che valutino la dinamica con cui è avvenuto il trauma, le parti del corpo coinvolte nel trauma, la rilevazione dei parametri vitali e la valutazione neurologica.

È chiaro che gli interventi su pazienti affetti da politraumi spesso avvengono in contesti difficili e concitati e per questo è necessario che il personale sia adeguatamente addestrato a raccogliere tutte le informazioni utili per valutare in modo corretto lo scenario e tutti i parametri, ed in particolar modo la parte neurologica attraverso la GCS. Per poter agevolare tutte queste operazioni che singolarmente potrebbero sembrare semplici, ma che nel contesto extraospedaliero possono risultare di difficile attuazione, è auspicabile che tutti i dipartimenti che trattano attività di urgenza/emergenza si dotino di protocolli di azione, ancor meglio se supportati da apposite check list per la raccolta di tutte le informazioni necessarie al personale sanitario per valutare se il paziente è candidabile alla somministrazione precoce del TXA.

Bibliografia

- [1]. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023;27(1): 80.
- [2]. World Health Organization. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Published May 2018. Accessed 08-20-2019.
- [3]. Campbell HE, Stokes EA, Bargo DN, Curry N, Lecky FE, Edwards A, et al. Quantifying the healthcare costs of treating severely bleeding major trauma patients: a national study for England. *Crit Care*. dicembre 2015;19(1): 276.
- [4]. Mrochuk M, Ódochartaigh D, Chang E. Rural trauma patients cannot wait: Tranexamic acid administration by helicopter emergency medical services. *Air Med J*. 2015 Jan 1;34(1): 37–39.
- [5]. Trunkey DD. Trauma. Accidental and intentional injuries account for more years of life lost in the U.S. than cancer and heart disease. Among the prescribed remedies are improved preventive efforts, speedier surgery and further research. *Sci Am*. 1983 Aug; 249(2): 28-35.
- [6]. Jochems D, Leenen LPH, Hietbrink F, Houwert RM, van Wessem KJP. Increased reduction in exsanguination rates leaves brain injury as the only major cause of death in blunt trauma. *Injury*. 2018; 49(9):1661–7.
- [7]. Campbell JE, Meledeo MA, Cap AP. Comparative response of platelet FV and plasma FV to activated protein C and relevance to a model of acute traumatic coagulopathy. *PLoS One*. 2014 Jun 12;9(6):1-10.
- [8]. Davenport R. Pathogenesis of acute traumatic coagulopathy. *Transfusion*. 2013;53(SUPPL. 1): 23S-27S.

- [9]. Davenport R, Manson J, De’Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, Hart D, Pearse R, Pasi J, MacCallum P et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med*. 2011 Dec;39(12): 2652–2658.
- [10]. Galvagno, S. M., Nahmias, J. T. & Young, D. A. Advanced Trauma Life Support® Update 2019: Management and Applications for Adults and Special Populations. *Anesthesiol. Clin.* **37**, 13–32 (2019).
- [11]. Teuben, M. *et al.* Improved pre-hospital care efficiency due to the implementation of pre-hospital trauma life support (PHTLS ®) algorithms. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* (2019). doi:10.1007/s00068-019-01141-1.
- [12]. Spahn, D. R. *et al.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit. Care* (2019). doi:10.1186/s13054 019-2347-3.
- [13]. Kalkwarf, Kyle J. MD; *et al.* Bleeding to death in a big city: An analysis of all trauma deaths from hemorrhage in a metropolitan area during 1 year. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* (October 2020). 89(4): p 716-722.
- [14]. V, R. D.G.R.V. del 1 agosto 2016, n. 1239. (2016).
- [15]. Kobayashi T, Sugiura J. The effect of a new potent antifibrinolytic agent, tranexamic acid. *J Jpn Obstet Gynecol Soc.* 1966;13(3):158-167.
- [16]. Vermylen, J.; Verhaegen-Declercq, M.L.; Fierens, F.; Verstraete, M. A double blind study of the effect of tranexamic acid in essential menorrhagia. *Bull. Soc. R. Belg. Gynecol. d’obstetrique* 1968, 38, 385–390.
- [17]. Myles, P.S.; Smith, J.A.; Forbes, A.; Silbert, B.; Jayarajah, M.; Painter, T.; Cooper, D.J.; Marasco, S.; McNeil, J.; Bussières, J.S.; et al.

Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2017, 376, 136–148.

- [18]. Tiede, A.; Rand, J.H.; Budde, U.; Ganser, A.; Federici, A.B. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011, 117, 6777–6785.
- [19]. Nadler, R.; Gendler, S.; Benov, A.; Strugo, R.; Abramovich, A.; Glassberg, E. Tranexamic acid at the point of injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014, 77, S146–S150.
- [20]. Henry, DA; Carless, PA; Moxey, AJ; O'Connell, D; Stokes, BJ; Fergusson, DA; *et al.* Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3:CD001886.
- [21]. Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, *et al.* The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess.* 2013;17(10).
- [22]. Marsden, M. E. R. *et al.* Prehospital tranexamic acid shortens the interval to administration by half in Major Trauma Networks: A service evaluation. *Emerg. Med. J.* 2019; 36.
- [23]. Hobensack M, Phan N “Marc”. Tranexamic Acid During Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage After Injury; A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Emerg Med.* 2021;60(3):416–7.
- [24]. Neeki, M. M. *et al.* Tranexamic acid in civilian trauma care in the California Prehospital Antifibrinolytic Therapy study. *West. J. Emerg. Med.* 2018; 19, 977–986.

- [25]. El-Menyar, A. *et al.* Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: A 1:1 matched comparative study from a level 1 trauma center.; *Am. J. Emerg. Med.* 2019.
- [26]. Perel P, Al-Shahi Salman R, Kawahara T, Morris Z, Prieto-Merino D, Roberts I, *et al.* CRASH-2 (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage) intracranial bleeding study: the effect of tranexamic acid in traumatic brain injury, a nested randomised, placebo-controlled trial. *Health Technol Assess.* 2012.
- [27]. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* novembre 2019;394(10210):1713–23.
- [28]. Rowell, S. E. *et al.* Effect of Out-of-Hospital Tranexamic Acid vs Placebo on 6-Month Functional Neurologic Outcomes in Patients With Moderate or Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA.*2020; 324(10): 961–974.
- [29]. Bossers S.M. *et al.* Association Between Prehospital Tranexamic Acid Administration and Outcomes of Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol.* 2021 Mar; 78(3): 1–9.
- [30]. Van Wessem KJP, Jochems D, Leenen LPH. The effect of prehospital tranexamic acid on outcome in polytrauma patients with associated severe brain injury. *Eur J Trauma Emerg Surg.* giugno 2022;48(3):1589–99.
- [31]. Stein, P. *et al.* The impact of prehospital tranexamic acid on blood coagulation in trauma patients. *Anesth. Analg.* 2018. 126, 522–529.

Allegato 1

Studio Periodo Luogo	Tipologia Studio N° pazienti	Quesito	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione	Risultati	Mortalità Effetti avversi
<p>Roberts <i>et al.</i> 05/2005 01/2010 274 ospedali in 40 Stati CRASH-2</p>	<p>Studio randomizzato controllato con placebo 10.060 pazienti hanno ricevuto TXA in preospedaliero 10.067 pazienti hanno ricevuto Placebo in preospedaliero</p>	<p>Valutare la mortalità a 28 giorni su pazienti traumatizzati trattati precocemente con TXA nel preospedaliero</p>	<p>Pazienti adulti traumatizzati con evidenti segni clinici di emorragia PAS ≤90 mm Hg e/o FC >110 bpm O considerati a rischio di emorragia significativa entro le 8 ore dal trauma</p>	<p>Tutti i pazienti dove era chiara la controindicazione nel somministrare il TXA</p>	<p>Mortalità a 28 giorni per qualsiasi causa ha evidenziato una riduzione significativa nei pazienti trattati con TXA 1463 (14,5%) vs 1613 (16,0%) [RR=0,91; 95% CI 0,85 – 0,97; p=0,0035] Rischio di morte per emorragia significativamente ridotto nei pazienti trattati con TXA 489(4,9%) vs 574 (5,7%) [RR=0,85; 95% CI 0,76 – 0,96; p=0,0077] Evidenziata una forte corrispondenza nella diminuzione di morti quando la somministrazione di TXA avviene ≤1 ora dal trauma (p=0,0001)</p>	-
<p>Perel <i>et al.</i> 05/2005 01/2010 274 ospedali in 40 Stati CRASH-2 IBS Studio inserito all'interno del CRASH-2</p>	<p>Studio randomizzato controllato con placebo 133 pazienti hanno ricevuto TXA in preospedaliero 137 pazienti hanno ricevuto Placebo in preospedaliero</p>	<p>Valutare l'evoluzione dell'emorragia intracranica tra i due gruppi di studio TXA vs Placebo</p>	<p>Pazienti adulti traumatizzati con evidenti segni clinici di emorragia o considerati a rischio di emorragia significativa entro le 8 ore dal trauma e avessero un Trauma cranico (TBI) con punteggio < 14 di GCS o una TAC compatibile con TBI PAS ≤90 mm Hg e/o FC >110 bpm</p>	<p>Donne in gravidanza e pazienti dove non era possibile una seconda TAC</p>	<p>Ci sono stati 44 (35,8%) pazienti con un aumento significativo dell'emorragia nel gruppo TXA vs a 56 (44,4%) nel gruppo placebo In totale, 13 (10,6%) pazienti hanno avuto una nuova area emorragica nel gruppo TXA vs a 20 (15,9%) nel gruppo placebo</p>	-

Studio Periodo Luogo	Tipologia Studio N° pazienti	Quesito	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione	Risultati	Mortalità Effetti avversi
Marsden et al. 01/2017 12/20017 Gran Bretagna	Retrospektivo osservazionale 661 pazienti nella valutazione della tempistica 249 pazienti per il confronto tra trattamento pre- ospedaliero ed intraospedaliero	Valutare la tempistica entro la quale viene infuso TXA ai pazienti in pre-ospedaliero e in sala di emergenza	Età >18 aa Pazienti nei quali l'orario in cui hanno ricevuto TXA sia stato registrato	Pazienti che hanno ricevuto TXA per patologie non traumatiche Pazienti nei quali l'orario di somministrazione di TXA non sia stato registrato	Il tempo medio di somministrazione del TXA in pre-ospedaliero è stato di 51 min. (IQR 39-72) Per i pazienti che hanno ricevuto il TXA in ospedale il tempo il tempo medio è stato 112 min (IQR 84-160) con differenza significativa tra i due (p<0,001)	Non sono riportate differenze significative sulla mortalità o sull'attivazione del PTM tra i due gruppi L'8% dei pazienti totali non ha ricevuto il TXA entro le prime 3 ore dal trauma
Stein et al. 12/2014 03/2016 per i casi 04/2009 10/2012 per i controlli Svizzera	Prospettico osservazionale 70 pazienti hanno ricevuto TXA in pre- ospedaliero 38 pazienti non hanno ricevuto TXA all'arrivo in ospedale 24 pazienti per gruppo selezionati per PSM	Valutare l'impatto del TXA dato in pre- ospedaliero sulla coagulazione mediante ROTEM test	Età >18 aa NACA ≥ 3 Prelievo venoso effettuato prima dell'infusione di TXA	Incapacità di parlare lingua cantonale per poter dare il consenso informato Stato di gravidanza	I livelli di FIBTEM MCF non cambiano dal luogo dell'evento all'arrivo in ospedale nel gruppo a cui è stato somministrato TXA in pre-ospedaliero mentre decresce significativamente nel gruppo che riceve TXA in ospedale (p<0,01) La diminuzione di MCF in EXTEM 9,2 mm e in INTEM 6,8 mm (p<0,01) è significativamente ridotta nel gruppo che ha ricevuto TXA in pre- ospedaliero. Rispetto all'altro gruppo	Mortalità ed effetti avversi del TXA non sono oggetto dello studio

Studio Periodo Luogo	Tipologia Studio N° pazienti	Quesito	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione	Risultati	Mortalità Effetti avversi
Neeki et al. 03/2015 07/2017 U.S.A.	<p>Prospettico osservazionale per i pazienti che hanno ricevuto il trattamento</p> <p>Retrospektivo per i pazienti che non hanno ricevuto il trattamento</p> <p>362 pazienti hanno ricevuto TXA prima dell'arrivo in ospedale</p> <p>362 pazienti hanno ricevuto placebo fino all'arrivo in ospedale</p>	<p>Valutare sicurezza, efficacia, impatto sulla mortalità a 24 ore, 48 ore e 28 giorni dal trauma dell'infusione di TXA prima e dopo l'arrivo in ospedale</p> <p>Valutare la necessità di attivare il PTM nei pazienti che abbiano ricevuto TXA in pre-ospedaliero</p>	<p>Età >18 aa</p> <p>Criteri clinici di emorragia massiva</p> <p>PAS ≤90 mm Hg</p> <p>FC >120 bpm</p> <p>Traumi aperti o chiusi con difficoltà nell'emostasi occorsi entro le 3 ore dall'arrivo in ospedale</p>	<p>Ipersensibilità al TXA</p> <p>Recenti patologie tromboemboliche</p> <p>ROSC dopo TCA</p>	<p>Il tempo medio per la somministrazione del TXA in pre-ospedaliero è di 33 min. (con un intervallo compreso tra i 26 e i 46 min.)</p> <p>C'è una riduzione significativa del numero di unità di PRBCs trasfuse nel gruppo che ha ricevuto TXA in pre-ospedaliero rispetto al gruppo che lo ha ricevuto in ospedale (1U rispetto 3U)</p> <p>Si registra una diminuzione del periodo di degenza in rianimazione e in ospedale; con un ricovero medio in TI di 4 giorni del primo gruppo, rispetto ai 5 giorni del secondo e con una durata media delle ospedalizzazioni di 4 giorni nel primo gruppo rispetto agli 8 giorni del secondo</p>	<p>La mortalità è significativamente ridotta nel gruppo che ha ricevuto TXA in pre-ospedaliero sia a 24 ore dal trauma (1,9% rispetto 3,6%) che a 48 ore dal trauma (2,8% rispetto 4,46%) e a 28 giorni (3,6% rispetto al 8,3%)</p> <p>Nessuna differenza significativa nel numero di eventi di tipo trombotico con 2 casi di TVP imputabili all'uso di TXA del gruppo</p>
El-Meynar <i>et al.</i> 01/2017 09/2018 Quatar	Retrospektivo caso-controllo	<p>Efficienza di mortalità</p> <p>Effetti avversi di tipo trombotico</p> <p>Necessità di trasfusioni massive</p>	<p>Segni clinici di emorragia massiva</p> <p>PAS ≤90 mm Hg</p> <p>FC >110 bpm</p>	<p>Pazienti che ricevevano la prima dose di TXA in ospedale</p> <p>Detenuti, donne in gravidanza, annegati, pazienti con TBI isolato</p>	<p>Riduzione nel consumo di PRBCs a 4 ore dal trauma 5,7U (4,8-6,5) vs 2,4U (1,3-3,4) (p=0,001)</p> <p>Riduzione della necessità di attivare PTM 26,5% vs 56,9% (p=0,001)</p>	<p>Nessuna differenza significativa nell'incidenza di episodi di EP nei pazienti che hanno ricevuto TXA 3,9% vs 2% (p=0,4)</p> <p>Incidenza episodi di TVP nel gruppo che ha ricevuto TXA 2% vs 1% dei controlli</p> <p>Nessuna differenza significativa nella mortalità con 24,5% nei casi vs 29,4% nei controlli (p=0,4)</p>

Studio Periodo Luogo	Tipologia Studio N° pazienti	Quesito	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione	Risultati	Mortalità Effetti avversi
CRASH-3 trial collaborator 07/2012 01/2019 29 Paesi	Studio randomizzato controllato con placebo 6406 pazienti hanno ricevuto TXA in preospedaliero 6331 pazienti hanno ricevuto Placebo in preospedaliero	Valutazione degli effetti della somministrazione di TXA preospedaliero su pazienti affetti da TBI. Mortalità a 28 giorni. Risultati secondari mortalità a 24 ore. Effetti collaterali trombotici.	Adulti affetti da TBI con GCS ≤ 12 e che hanno ricevuto 1 g di TXA nelle prime 3 ore dal trauma e 1 g entro le successive 8 ore dal trauma, ogni emorragia intracranica rilevata da TAC	Pazienti affetti da emorragia extracranica	Rischio di morte nei pazienti che hanno avuto somministrazione TXA è 18,5% rispetto 19,8% di chi ha ricevuto placebo nelle prime 3 ore dal trauma (855 vs 892 RR 0,94 [95% CI 0,86-1,02] Escludendo dall'analisi pazienti con GCS =3 e privi di reattività bilaterale delle pupille il risultato è 12,5% vs 14% (485 vs 525 RR 0,89 [95% CI 0,80-1,00] Stratificazione campione in base a severità del TBI i pazienti con TBI lieve a moderato cui viene somministrazione TXA hanno RR 0,78 [95% CI 0,64-0,95]. Pazienti con TBI Severo RR 0,99 [95% CI 0,91-1,07] Pazienti con TBI lieve o moderata hanno un beneficio maggiore quanto più precoce la somministrazione del TXA (p=0,005)	Non riscontrati effetti avversi di disabilità (Disability Rating Scale) e su occlusioni vascolari o episodi di Stroke rispetto ai casi trattati con placebo.
Bossers <i>et al.</i> 02/2012 12/2017 Olanda (BRAIN PROTECT)	Prospettico Osservazionale 693 pazienti hanno ricevuto TXA in preospedaliero 1134 pazienti non hanno ricevuto TXA in preospedaliero	Valutare i risultati della somministrazione preospedaliera del TXA su pazienti affetti da Trauma Cranico Severo (TBI) Mortalità a 30 giorni Risultati secondari mortalità ad 1 anno di pazienti affetti da TBI Isolato.	Pazienti con sospetto TBI severo basato su clinica suggestiva e valore di Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 8.	Pazienti non trasportati ad un "trauma center", pazienti ROSC dopo TBI	Aumento della mortalità a 30 giorni nei pazienti che hanno ricevuto TXA rispetto a chi non è stato somministrato (37% [241] vs 30% [322]; p= 0,005) Aumento ulteriore di mortalità a 30 giorni in caso di pazienti affetti da TBI Isolato (OR 4,49; 95% CI, 1,57-12,87; p=0,005) Incremento della mortalità ad 1 anno dei pazienti affetti da TBI Isolato (OR 3,31; 95% CI, 1,20-9,16; p=0,02)	Incremento della mortalità dei pazienti affetti da TBI isolato che hanno ricevuto la dose TXA preospedaliera

Studio Periodo Luogo	Tipologia Studio N° pazienti	Quesito	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione	Risultati	Mortalità Effetti avversi
Hobensack <i>et al.</i> 05/2015 10/2019 U.S.A. (STAAMP)	Studio randomizzato controllato con placebo 460 pazienti hanno ricevuto TXA in preospedaliero 467 pazienti hanno ricevuto Placebo in preospedaliero	Valutazione degli effetti della somministrazione di TXA preospedaliero su pazienti affetti Trauma a rischio emorragia Mortalità a 30 giorni Risultati secondari di mortalità a 24 ore e effetti trombotici	Adulti >18 anni e <90 anni affetti da trauma a rischio emorragia con almeno PAS ≤90 mm Hg o FC >110 bpm	Pazienti <18 anni e >90 anni	Rischio di morte a 30 giorni nei pazienti che hanno avuto somministrazione TXA è 8,1% rispetto 9,9% di chi ha ricevuto il placebo (differenza -1,8%; 95% CI, -5,6- 1,9%; p=0,17) Nessuna differenza su eventi embolici polmonari (OR -1,3 95% CI, -3,3 - 0,5; p=0,83) o trombotici vascolari (OR -1,2 95% CI, -1,0 - 1,9; p=0,94)	Nessuna differenza su eventi embolici polmonari (OR -1,3 95% CI, -3,3 - 0,5; p=0,83) o trombotici vascolari (OR -1,2 95% CI, -1,0 - 1,9; p=0,94).
Rowell <i>et al.</i> 05/2015 11/2017 U.S.A. e Canada	Studio randomizzato controllato con placebo 819 pazienti randomizzati	Valutare le outcome delle funzioni neurologiche a 6 mesi dal trauma dopo la somministrazione preospedaliera del TXA su pazienti affetti da Trauma Cranico moderato o severo (TBI) Risultati secondari mortalità a 28 giorni.	Pazienti >15 anni con sospetto TBI basato su clinica suggestiva e valore di Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 12. con PAS ≥ 90 Somministrazione 1g TXA entro le prime due ore dal trauma.	Pazienti non inclusi nello studio randomizzato	Pazienti con TBI moderato o Severo non hanno dimostrato significativi incrementi neurologici (Glasgow Outcome Scale- Extended- GOSE>4) 65% pazienti trattati con TXA vs 62% trattati con Placebo (p=0,16) La mortalità per tutte le cause a 28 giorni è stata del 14% nel gruppo trattato con TXA combinato e del 17% nel gruppo placebo (differenza aggiustata, -2,9% [IC 95%, da -7,9% a 2,1%; p = 0,26)	-

Studio Periodo Luogo	Tipologia Studio N° pazienti	Quesito	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione	Risultati	Mortalità Effetti avversi
van Wessem <i>et al.</i> 11/2013 07/2020 Olanda, Australia e U.S.A.	Studio di coorte prospettico 120 pazienti hanno ricevuto TXA in preospedaliero 114 pazienti non hanno ricevuto TXA in preospedaliero	Valutazione degli effetti della somministrazione di TXA preospedaliero su pazienti affetti politrauma con associato trauma cranico severo Mortalità a 30 giorni Correlazione tra mortalità a 30 giorni e severità del trauma cranico nei pazienti a cui è stato somministrato TXA	Adulti >18 anni affetti da TBI con AIS (Abbreviated injury scale) ≥3 almeno PAS ≤90 mm Hg O sospetto clinico di emorragia maggiore.	Pazienti con AIS=6	Non è stato riscontrato differenza sulla sopravvivenza a 30 giorni nei pazienti affetti di TBI severo tra il gruppo che ha ricevuto le dosi di TXA e chi non le ha ricevute Clusterizzando i gruppi in base alla severità del trauma (AIS) non è stata rilevata nessuna differenza di beneficio sulla mortalità tra il gruppo che ha ricevuto le dosi di TXA e chi non le ha ricevute (p=0,40)	Nessuna differenza su eventi embolici polmonari trombotici vascolari

