

Exacyl u pacientů se závažným traumatem

PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group, et al. (2023). **Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma**. The New England journal of medicine, 389(2), 127–136. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215457> [1]

Abstrakt

BACKGROUND

Whether prehospital administration of tranexamic acid increases the likelihood of survival with a favorable functional outcome among patients with major trauma and suspected trauma-induced coagulopathy who are being treated in advanced trauma systems is uncertain.

METHODS

We randomly assigned adults with major trauma who were at risk for trauma induced coagulopathy to receive tranexamic acid (administered intravenously as a bolus dose of 1 g before hospital admission, followed by a 1-g infusion over a period of 8 hours after arrival at the hospital) or matched placebo. The primary outcome was survival with a favorable functional outcome at 6 months after injury, as assessed with the use of the Glasgow Outcome Scale–Extended (GOS-E). Levels on the GOS-E range from 1 (death) to 8 (“upper good recovery” [no injury related problems]). We defined survival with a favorable functional outcome as a GOS-E level of 5 (“lower moderate disability”) or higher. Secondary outcomes included death from any cause within 28 days and within 6 months after injury.

RESULTS

A total of 1310 patients were recruited by 15 emergency medical services in Australia, New Zealand, and Germany. Of these patients, 661 were assigned to receive tranexamic acid, and 646 were assigned to receive placebo; the trial-group assignment was unknown for 3 patients. Survival with a favorable functional outcome at 6 months occurred in 307 of 572 patients (53.7%) in the tranexamic acid group and in 299 of 559 (53.5%) in the placebo group (risk ratio, 1.00; 95% confidence interval [CI], 0.90 to 1.12; $P=0.95$). At 28 days after injury, 113 of 653 patients (17.3%) in the tranexamic acid group and 139 of 637 (21.8%) in the placebo group had died (risk ratio, 0.79; 95% CI, 0.63 to 0.99). By 6 months, 123 of 648 patients (19.0%) in the tranexamic acid group and 144 of 629 (22.9%) in the placebo group had died (risk ratio, 0.83; 95% CI, 0.67 to 1.03). The number of serious adverse events, including vascular occlusive events, did not differ meaningfully between the groups.

CONCLUSIONS

Among adults with major trauma and suspected trauma-induced coagulopathy who were being treated in advanced trauma systems, prehospital administration of tranexamic acid followed by an infusion over 8 hours did not result in a greater number of patients surviving with a favorable functional outcome at 6 months than placebo. (Funded by the Australian National Health and Medical Research Council and others; PATCH-Trauma ClinicalTrials.gov number, NCT02187120.)



O čem byla studie?

Jedná se to mezinárodní randomizovanou dvojité zaslepenou studii. Hlavním cílem studie bylo zjistit přínos podání kyseliny tranexamové (dále jen “TXA”) v přednemocniční péči.

Jaká byla zkoumaná populace?

Studie probíhala v období od 28. července 2014 do 28. září 2021 a zahrnovala 1310 pacientů. Zkoumanou populací byli dospělí (věk nad 18 let) s předpokládaným závažným traumatem nebo suspektní traumatem indukovanou koagulopatií. Traumata byla řešena záchranáři a lékaři, pacienti byli dopraveni pozemní či leteckou záchranou službou do spolupracujících trauma center v Austrálii, Německu a na Novém Zélandu. Studie se tak odehrávala ve zdravotnických systémech vyspělých zemí s rozvinutým systémem péče o traumatické pacienty. Ze studie byli vyloučeni těhotné a senioři využívající služeb domů pro seniory.

Pacientům byla podána TXA či placebo do 3 hodin od vzniku úrazu.

Co přesně bylo předmětem zkoumání?

Primárním cílem studie bylo zjistit, zda přednemocniční podání TXA zvyšuje pravděpodobnost přežití s příznivým funkčním stavem hodnoceným dle GOS-E (viz příloha 1) u pacientů s těžkým traumatem a suspektní traumatem indukovanou koagulopatií dle škály COAST (viz příloha 2) po 6 měsících.

Sekundární cíl studie zahrnoval smrt po 24 hodinách, 28 dnech a 6 měsících po úrazu a dále cévní okluze nebo sepsi, která předcházela úmrtí, propuštění z nemocnice nebo se vyskytla 28 dnů po úrazu.

Pacienti byli náhodně rozděleni v poměru 1:1 k aplikaci TXA nebo placebo. Pro rozdělení do skupin byl využit software, který zohlednil homogenitu skupin stran národnosti a počátečního GCS skóre (méně než 9 nebo více než 9).

Dále byly definovány podskupiny podle věku, počátečního GCS skóre, vstupního systolického tlaku, mechanismu úrazu a času podání první dávky TXA či placebo.

Pacienti ve skupině TXA dostali 1 g TXA i.v. bolus ještě v přednemocniční péči, následované 1 g infuzí během 8 hodin po příjezdu do nemocnice. Druhá skupina obdržela placebo ve stejném schématu.

Pacientům byla dále poskytnuta standardní péče a pomocí dopplerovské ultrasonografie byla po 7 dnech kontrolována přítomnost hluboké žilní trombózy.

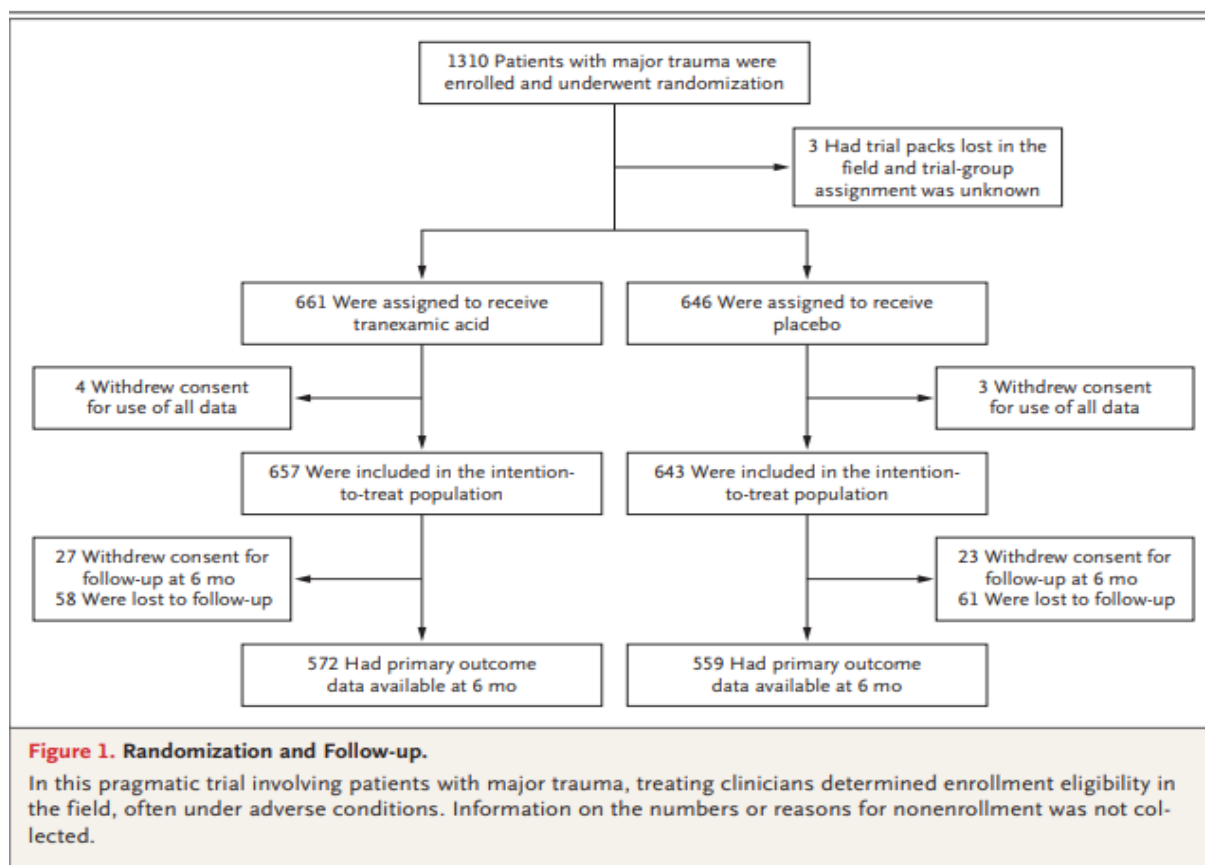
Jaké byly výsledky?

Studie zahrnovala 1310 pacientů ošetřených v období od 28. července 2014 do 28. září 2021 na 15 urgentních příjmech a v 21 nemocnicích v Austrálii, Německu a na Novém Zélandu.

Léčeno TXA bylo 657 pacientů a placebo obdrželo 643 pacientů.



Data pro primární cíl studie byla dostupná u 1131 pacientů (572 ve skupině TXA a 559 ve skupině placebo [87,0 %]). Tyto dvě skupiny byly mezi sebou porovnatelné.



Primární cíle studie:

Příznivý funkční stav hodnocený dle GOS-E (úroveň ≥ 5) byl zaznamenán u 307 z 572 pacientů (53,7 %) TXA skupiny a 299 z 559 pacientů (53,5 %) z placebo skupiny. Nebyl zjištěn rozdílný vliv TXA v žádné ze sledovaných podskupin.

U pacientů se skóre 2 a více bodů (viz příloha č.3 Abbreviated Injury Scale (head or neck region)) byl příznivý funkční stav zjištěn u 86 z 243 pacientů (35,4 %) v TXA skupině a u 83 z 217 pacientů (38,2 %) v placebo skupině (risk ratio, 0,93; 95% CI, 0,73–1,18).

U pacientů se skórem 2 a méně (viz příloha č.3) byl příznivý funkční stav prokázán u 221 z 315 pacientů (70,2 %) v TXA skupině a u 216 z 327 (66,1 %) v placebo skupině (risk ratio, 1,06; 95% CI, 0,96–1,18).



Sekundární cíle studie:

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*			
Outcome	Tranexamic Acid (N=657)	Placebo (N=643)	Risk Ratio or Hazard Ratio (95% CI)†
Primary outcome			
Survival with a favorable functional outcome at 6 months — no./total no. (%)‡	307/572 (53.7)	299/559 (53.5)	1.00 (0.90–1.12)
Secondary outcomes			
Death — no./total no. (%)			
24 hr after injury	64/657 (9.7)	90/640 (14.1)	0.69 (0.51–0.94)
28 days after injury	113/653 (17.3)	139/637 (21.8)	0.79 (0.63–0.99)
6 mo after injury	123/648 (19.0)	144/629 (22.9)	0.83 (0.67–1.03)
Death within 6 mo after injury — no./total no. (%)§			
Due to bleeding	36/648 (5.6)	52/629 (8.3)	0.66 (0.43–1.01)
Due to vascular occlusion¶	2/648 (0.3)	0/629	—
Due to multiorgan failure	7/648 (1.1)	11/629 (1.7)	0.59 (0.23–1.52)
Due to traumatic brain injury	66/648 (10.2)	67/629 (10.7)	0.92 (0.65–1.29)
Due to other cause	7/648 (1.1)	10/629 (1.6)	0.65 (0.25–1.70)
Cause could not be classified	5/648 (0.8)	4/629 (0.6)	1.17 (0.31–4.37)
Vascular occlusive events — no./total no. (%) 			
Deep venous thrombosis	100/657 (15.2)	80/641 (12.5)	1.22 (0.93–1.60)
Pulmonary embolism	43/657 (6.5)	45/641 (7.0)	0.93 (0.62–1.40)
Myocardial infarction	8/657 (1.2)	4/641 (0.6)	1.95 (0.59–6.45)
Ischemic stroke	19/657 (2.9)	14/641 (2.2)	1.32 (0.67–2.62)
Other arterial event	10/657 (1.5)	10/641 (1.6)	0.98 (0.41–2.33)
Any of the above	155/657 (23.6)	126/641 (19.7)	1.20 (0.97–1.48)
Sepsis — no./total no. (%)	226/657 (34.4)	198/641 (30.9)	1.11 (0.95–1.30)

Ze sekundárních výsledků vidíme, že riziko smrti v odstupu 24 hodin od úrazu (RR 0,69; 95% CI 0,51–0,94) a 28 dnů od úrazu (RR 0,79; 95% CI 0,63–0,99) bylo nižší v TXA skupině (o 31 %, resp. o 21 %), ale po 6 měsících již nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl.

Závěrem lze shrnout, že u dospělých s těžkým traumatem, kteří byli zároveň ohroženi traumatem vyvolanou koagulopatií, a obdrželi TXA ve schématu i.v. aplikace bolusu 1 g TXA v přednemocniční péči, následované 1 g TXA infuzí během 8 hodin po příjezdu do nemocnice, byl prokázán vliv na snížení časného úmrtí, ale nebyl prokázán vliv na funkční stav.



Co to znamená v praxi?

K zásadní změně postupů tak nedochází. Podávání 1 g TXA v přednemocniční péči (**do 3 hodin od úrazu!**) následované 1 g TXA v infuzi po příjezdu do nemocnice vede ke snížení časné mortality, ale nemá vliv na funkční stav po 6 měsících od události. Podání TXA v přednemocniční péči by však nemělo oddálit převoz pacienta do traumacentra [2].

Prakticky výsledky říkají, že na 100 pacientů se závažným krvácením získáme podáním TXA 4 další přeživší, z nichž jeden přežije se závažnějším deficitem a 3 s lehkým.

K podobným výsledkům došlo i systematické review v roce 2023 (které nezahrnuje tuto studii, ale studie CRASH-2, CRASH-3, STAAMP, TAMPITI a TXA Trial) [3], které dále uvádí, že TXA má bezpečný profil bez zjištěných významných rozdílů v přítomnosti komplikací ve srovnání s placebem [3].

Zdroje

1. PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group, Gruen, R. L., Mitra, B., Bernard, S. A., McArthur, C. J., Burns, B., Gantner, D. C., Maegele, M., Cameron, P. A., Dicker, B., Forbes, A. B., Hurford, S., Martin, C. A., Mazur, S. M., Medcalf, R. L., Murray, L. J., Myles, P. S., Ng, S. J., Pitt, V., Rashford, S., ... Young, P. J. (2023). Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. The New England journal of medicine, 389(2), 127–136. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215457>
2. Waalwijk JF, van der Sluijs R, Lokerman RD, et al. The impact of prehospital time intervals on mortality in moderately and severely injured patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022;92(3):520-527. doi:10.1097/TA.0000000000003380
3. Biffi A, Porcu G, Castellini G, et al. Systemic hemostatic agents initiated in trauma patients in the pre-hospital setting: a systematic review. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023;49(3):1259-1270. doi:10.1007/s00068-022-02185-6
4. Rohaut, B.: The Glasgow Outcome Scale Extended (GOS-E). 2021. Dostupné online: https://brohaut.github.io/2017/Post_GOS-E/
5. Mitra B, Cameron PA, Mori A, Maini A, Fitzgerald M, Paul E, et al. Early prediction of acute traumatic coagulopathy. *Resuscitation.* 2011;82:1208–13. Překlad D. Peřan
6. Association for the Advancement of Automotive Medicine, překlad D. Peřan



Přílohy

1) Glasgow Outcome Scale – Extended Version (GOS-E score) [4]

Glasgow Outcome Scale Extended GOS-E

Category number**	Name	Definition (see refs for more details)
8	Good recovery <i>Upper</i>	no current problems related to the brain injury that affect daily life
7	Good recovery <i>Lower</i>	minor problems that affect daily life; resumes >50% of the pre-injury level of social and leisure activities
6	Moderate disability <i>Upper</i>	reduced work capacity; resumes <50% of the pre-injury level of social and leisure activities
5	Moderate disability <i>Lower</i>	unable to work or only in sheltered workshop
4	Sever disability <i>Upper</i>	can be left alone > 8h during the day, but unable to travel and/or go shopping without assistance
3	Sever disability <i>Lower</i>	requires frequent help of someone to be around at home most of the time every day
2	Persistent vegetative state	unresponsive and speechless
1	Death	



2) COAgulopathy in Severe Trauma (COAST) score [5]

Parametr	Hodnota	Skóre
Zaklínění	Ano	1
Systolický krevní tlak	<100 mmHg	1
	<90 mmHg	2
Teplota	<35 °C	1
	<32 °C	2
Poranění břicha/pánve	Ano	1
Dekomprese hrudníku	Ano	1

3) Abbreviated Injury Scale (AIS©) [6]

AIS	Závažnost poranění	Typ poranění
0	Žádné	Bez poranění
1	Lehké	Povrchové poranění
2	Střední	Reverzibilní poranění, vyžaduje zdravotní péči
3	Závažné	Reverzibilní poranění, vyžaduje hospitalizaci
4	Velmi závažné	Život ohrožující, bez zdravotní péče nedojde k plnému zotavení
5	Kritické	Ireverzibilní poranění, navzdory zdravotní péči nedojde k plnému zotavení
6	Neslučitelné s přežitím	Fatální

