

**VALUTAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI NEI PAZIENTI ANTICOAGULATI
NEL TRAUMA CRANICO MINORE NEL DIPARTIMENTO EMERGENZA
ACCETTAZIONE: CONFRONTO TRA DICUMAROLICI E
ANTICOAGULANTI DIRETTI.**

Presentazione di un protocollo di studio longitudinale prospettico per il miglioramento della gestione del trauma cranico minore nel Dea: TAO versus NAO.

Introduzione Il trauma cranico minore (TCM), viene definito come un trauma cranico lieve con un punteggio alla scala di Glasgow di >12. Rappresenta il 75% di tutti i casi di trauma cranico ed è uno dei più comuni disturbi neurologici trattati nei dipartimenti di Emergenza. La sua più grave complicanza è l'emorragia intracranica (ICH) che si presenta nel 10% dei casi e richiede intervento neurochirurgico in una bassa percentuale di casi. L'anticoagulazione è uno dei principali fattori di rischio di ICH: in questi pazienti l'incidenza di tale evento è circa il 15.9 con un aumento di mortalità e morbilità. Uno dei principali farmaci impiegati è il Warfarin (TAO) descritto come uno dei maggiori responsabili di sviluppo di ICH.

Nuovi farmaci anticoagulanti (NAO) sono stati resi disponibili, ma ad oggi sono pochi i dati riguardo l'incidenza di ICH e la gestione del TCM nei pazienti trattati con NAO.

Metodo Lo studio è longitudinale prospettico e prevede l'arruolamento in tutte le fasce orarie nell'arco di ventiquattro mesi di 500 pazienti che accedono in Pronto Soccorso per trauma cranico minore in terapia con anticoagulante orale TAO o NAO. I pazienti verranno sottoposti a TC basale al tempo zero e dopo 24 ore di osservazione come in accordo con le Linee guida internazionali e la consueta buona pratica clinica. Verranno quindi seguiti a un follow up a trenta giorni. I pazienti che avranno indicazioni clinica (frattura cranica, TC patologica), dovranno eseguire TC di controllo e visita neurochirurgica a 30 giorni; gli altri pazienti eseguiranno follow up telefonico a 30 giorni.

Obiettivi: Valutare incidenza di emorragia intraparenchimale a seguito di trauma cranico minore nei pazienti in terapia con i nuovi farmaci anticoagulanti e quelli in TAO.

Obiettivi secondari:

- mortalità nei due gruppi (NAO, TAO)
- danno funzionale nell'emorragia mediante opportuno score (NIHSS)
- conteggio dei pazienti necessitanti intervento neurochirurgico.
- valutazione morfologica mediante confronto TC encefalo (sede, dimensioni, edema perilesionale). I due gruppi

Conclusioni Questo protocollo di studio è stato disegnato con l'intento di migliorare la gestione clinica dei pazienti con trauma cranico minore che assumano terapia anticoagulante orale (NAO o TAO). In particolare una dimostrata maggior sicurezza dei pazienti che assumono NAO anche alla luce della diversa farmacodinamica potrebbe prevedere una ridotta tempistica di osservazione.

Endpoints dello studio

1. L'endpoint primario dello studio è la valutare incidenza di emorragia intraparenchimale a seguito di trauma cranico minore nei pazienti in terapia con i nuovi farmaci anticoagulanti e quelli in TAO.

Obiettivi secondari:

2. - mortalità nei due gruppi (NAO, TAO)
 3. - valutazione clinica di danno funzionale nell'emorragia mediante opportuno score (NIHSS)
 4. - conteggio dei pazienti necessitanti intervento neurochirurgico.
 5. - valutazione morfologica mediante confronto TC encefalo (sede, dimensioni, edema perilesionale). I due gruppi
-
6. Nel sottoinsieme dei pazienti con indicazione clinica a follow-up (ICH o che hanno riportato frattura cranica) è previsto un follow-up a 30 giorni con TC encefalo basale e visita neurochirurgica. Gli altri pazienti riceveranno follow-up telefonico come da modulo allegato (allegato1)

Periodo di osservazione: 30 giorni dalla dimissione.

Criteri di inclusione

Verranno arruolati i soggetti con età maggiore superiore ai 18 anni afferenti in pronto soccorso con trauma cranico minore e che siano in terapia con farmaci anticoagulanti sia in TAO (Warfarin) che in NAO (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) al momento dell'ingresso in Pronto Soccorso

- pz che hanno effettuato nelle 24h successive all'ingresso in Pronto Soccorso almeno UNA TC cerebrale
- pz che riportino alla dimissione diagnosi di Trauma cranico minore

Criteri di esclusione

GCS < 13 e/o con Trauma Cranico maggiore

- pz che hanno interrotto la terapia con farmaci antiaggreganti e anticoagulanti nei 30 giorni precedenti all'evento

Periodo di arruolamento: 24 mesi

Grandezza del campione: 500 pazienti

INTRODUZIONE

Il trauma cranico minore (TCM), viene definito come un trauma cranico lieve con un punteggio alla scala di Glasgow di >12. Rappresenta il 75% di tutti i casi di trauma cranico ed è uno dei più comuni disturbi neurologici trattati nei dipartimenti di Emergenza. La sua più grave complicanza è l'emorragia intracranica (ICH) che si presenta nel 10% dei casi e richiede intervento neurochirurgico solo in una bassa percentuale di casi. Da qui il problema di escludere tale complicanza nonostante la sua bassa probabilità rispetto al numero di casi.

Vari studi hanno documentato che l'anticoagulazione rappresenti uno dei principali fattori di rischio di ICH. È stato stimato che in questi pazienti l'incidenza di tale evento sia intorno al 15.9%. La letteratura concorda sul fatto che l'uso degli anticoagulanti causi un aumento delle mortalità e della morbilità nei pazienti con trauma cranico ed inoltre che questi sembrano essere associati a più severe lesioni encefaliche e a una mortalità più elevata.

Uno dei principali farmaci impiegati è il Warfarin (TAO) il cui uso prima del trauma è stato descritto essere uno dei maggiori responsabili di sviluppo di ICH, la cui percentuale nei pazienti che ne fanno uso è stata stimata tra il 15% e il 27%. Aumenterebbe inoltre la probabilità di tale evento del 40% e raddoppierebbe il rischio di mortalità intraospedaliera a 30 giorni.

Nuovi farmaci anticoagulanti (NAO) sono stati resi disponibili, ma ad oggi sono pochi i dati riguardo l'incidenza di ICH e la gestione del TCM nei pazienti trattati con NAO. I primi studi rilevano che in un confronto diretto, Dabigatran in dosaggio terapeutico, mostrerebbe un'incidenza di emorragie minore rispetto a Warfarin e un profilo di sicurezza maggiore. Lo studio RE-LY dimostra che l'ICH è stata ridotta dal 0,74% con warfarin allo 0.30% con Dabigatran e i sanguinamenti fatali da 1.80% con warfarin allo 1.45% con Dabigatran. Anche nello studio ARISTOTLE si evidenzia che Apixaban causerebbe il 58% in meno di ICH rispetto al warfarin nei pazienti con FA non valvolare.

Pochi dati clinici comunque sono disponibili sul trauma cranico durante il trattamento con i nuovi anticoagulanti orali, un più elevato numero di studi con un numero più grande di pazienti sarebbe richiesto per determinare pienamente gli effetti che questi nuovi farmaci possano avere sul TCM.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

a. Disegno dello studio e metodo

Lo studio è longitudinale prospettico e prevede l'arruolamento in tutte le fasce orarie nell'arco di 24 mesi di 250 pazienti che ricevono in Pronto Soccorso al termine dell'iter diagnostico terapeutico la diagnosi di trauma cranico minore.

I pazienti verranno sottoposti a esame obiettivo completo e neurologico, TC encefalo e esami ematochimici di routine. Quando non vi sia indicazioni clinica al ricovero, i pazienti verranno contattati a 30 giorni per un follow-up telefonico circa il loro stato di salute. Quando vi sia indicazione clinica verranno sottoposti a visita neurochirurgica di controllo e imaging dell'encefalo a 30 giorni.

b. Obiettivi dello studio

Ipotesi dello studio è che qualora si confermasse la maggior sicurezza nell'ambito del trauma cranico minore rispetto ai sanguinamenti intracranici, della terapia NAO rispetto

alla TAO, sia possibile ridisegnare in sicurezza il percorso di osservazione e il percorso dei pazienti con trauma cranico minore in terapia anticoagulante

Obiettivi dello studio

1. L'endpoint primario dello studio è valutare incidenza di emorragia intraparenchimale a seguito di trauma cranico minore nei pazienti in terapia con i nuovi farmaci anticoagulanti e quelli in TAO.

Obiettivi secondari:

- 2.- mortalità nei due gruppi (NAO, TAO)
- 3.- valutazione clinica di danno funzionale nell'emorragia mediante opportuno score (NIHSS)
- 4.- conteggio dei pazienti necessitanti intervento neurochirurgico.
- 5.- valutazione morfologica mediante confronto TC encefalo (sede, dimensioni, edema perilesionale).
6. - Nel sottoinsieme dei pazienti con indicazione clinica a follow-up (ICH o che hanno riportato frattura cranica) è previsto un follow-up a 30 giorni con TC encefalo basale e visita neurochirurgica. Gli altri pazienti riceveranno follow-up telefonico come da modulo allegato (allegato1)

Endpoints dello studio

1. L'endpoint primario dello studio è di valutare la incidenza di emorragia intraparenchimale a seguito di trauma cranico minore nei pazienti in terapia con i nuovi farmaci anticoagulanti e quelli in TAO.

Gli obiettivi secondari sono:

2. – valutare la mortalità nei due gruppi (NAO, TAO)
3. – la valutazione clinica di danno funzionale nell'emorragia mediante opportuno score (NIHSS)
4. -il conteggio dei pazienti necessitanti intervento neurochirurgico.
5. – la valutazione morfologica mediante confronto TC encefalo (sede, dimensioni, edema perilesionale). I due gruppi
6. Nel sottoinsieme dei pazienti con indicazione clinica a follow-up (ICH o che hanno riportato frattura cranica) è previsto un follow-up a 30 giorni con TC encefalo basale e visita neurochirurgica. Gli altri pazienti riceveranno follow-up telefonico come da modulo allegato (allegato1)

SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE

a) Criteri di inclusione

1. Verranno arruolati i soggetti che accedono al Pronto Soccorso degli ospedali che aderiscono allo studio per trauma cranico minore
2. che abbiano età superiore a 18 anni,
3. che siano in terapia con farmaci anticoagulanti sia in TAO (Warfarin) che in NAO (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) al momento dell'ingresso in Pronto Soccorso.

4. Periodo di arruolamento previsto: da giugno 2019 al 1 giugno 2021

b) **Criteri di esclusione**

GCS < 14 e/o con Trauma Cranico maggiore

pz che hanno interrotto la terapia con farmaci anticoagulanti nei 30 giorni precedenti all'evento

METODO DI ARRUOLAMENTO

Il protocollo prevede l'arruolamento di un campione di 500 pazienti che afferiscono presso il Pronto Soccorso degli ospedali che aderiscono allo studio nei 24 mesi di applicazione del protocollo in tutte le fasce orarie e durante tutta la settimana.

Nessun dato verrà raccolto prima dell'adesione del paziente allo studio e della firma del consenso informato.

Verranno raccolte le seguenti informazioni:

1. sintomo di presentazione
2. storia clinica
3. terapia farmacologica domiciliare.
4. Informazioni di base:
 - Demografiche (età, sesso e razza)
 - Esame obiettivo e parametri vitali
 - Anamnesi remota
 - Anamnesi prossima
 - Farmaci in terapia
 - Glasgow Coma Scale di presentazione
5. Risultati delle principali indagini effettuate (TC encefalo, esami ematochimici)
6. Trattamenti effettuati
7. Sintomatologia, esame obiettivo e segni vitali alla dimissione
8. Stato di salute ed di esiti di eventuali accertamenti effettuati a 30 giorni dalla dimissione tramite intervista telefonica o laddove vi sia indicazione clinica tramite visita neurochirurgica.

La durata complessiva dello studio è per il paziente di 36 mesi.

L'arruolamento verrà effettuato in 36 mesi (date a definirsi) e l'analisi statistica e calcolo dei parametri in esame entro i 12 mesi successivi (marzo 2021).

RACCOLTA DEI DATI

I dati saranno raccolti utilizzando un file di Excel nel quale saranno predisposte apposite tabelle.

Verranno disposti i vari pazienti con i vari controlli nelle diverse righe

Il questionario telefonico consegnato al momento della dimissione è allegato (appendice 3).

CONSENSO INFORMATO

I pazienti selezionati saranno informati dal medico prima dell'arruolamento dell'obiettivo e delle caratteristiche dello studio e le informazioni raccolte saranno utilizzate e conservate nel rispetto della privacy.

Lo studio è osservazionale e non modifica il trattamento o l'iter diagnostico del paziente.

Il modulo di informazione e consenso per il paziente è allegato (appendice 2).

RESPONSABILE SCIENTIFICO DEL PROGETTO

Dott.re Gabriele Savioli– Dirigente Medico SC Pronto Soccorso: principle investigator

QUESTIONARIO TELEFONICO

- 1) Si è ripresentato qualche sintomo di quelli illustrati nel modulo illustrativo per osservazione domiciliare in trauma cranico da quando è stato dimesso?**
- 2) Ha assunto dei farmaci per il dolore? se si, quali?**
- 3) Ha contattato il suo medico curante?**
- 4) Che diagnosi ha posto il suo medico?**
- 5) Le ha prescritto dei farmaci?**
- 6) Che indagini diagnostiche ha programmato o effettuato?**
- 7) Si è rivolto al Pronto Soccorso di un altro ospedale o alla guardia medica per sintomi messi da lei in relazione al trauma?**
- 8) Se si che diagnosi è stata posta?**
- 9) Le hanno prescritto ulteriori accertamenti?**
- 10) Le hanno prescritto farmaci?**