

UCSF

UC San Francisco Previously Published Works

Title

Tranexamic acid: current use in obstetrics, major orthopedic, and trauma surgery.

Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/1fb0p83b>

Journal

Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie, 68(6)

ISSN

0832-610X

Authors

Wong, Jean
George, Ronald B
Hanley, Ciara M
et al.

Publication Date

2021-06-01

DOI

10.1007/s12630-021-01967-7

Peer reviewed



Tranexamic acid: current use in obstetrics, major orthopedic, and trauma surgery

Jean Wong, MD, FRCPC · Ronald B. George, MD, FRCPC · Ciara M. Hanley, MD, FCAI, JFICMI, MSc · Chadi Saliba, MD, FRCPC · Doreen A. Yee, MD, FRCPC · Angela Jerath, MSc, FRCPC, FANZCA, MD, BSc

Received: 23 February 2020 / Revised: 30 November 2020 / Accepted: 30 November 2020 / Published online: 15 May 2021
© Canadian Anesthesiologists' Society 2021

Abstract

Purpose In this Continuing Professional Development module, we review the practical pharmacology of tranexamic acid and its clinical use in trauma, obstetrics, and major orthopedic surgery.

Principal findings Tranexamic acid is a synthetic drug that inhibits fibrinolysis. Multiple clinical trials in various clinical settings have shown that it can reduce blood loss, transfusion rates, and bleeding-associated mortality. In trauma and obstetrical bleeding, early tranexamic acid administration (< three hours) may have greater clinical benefits. Overall, tranexamic acid use appears safe with no significant increase of thromboembolic or seizure events. Nevertheless, current evidence has limitations related to wide heterogeneity in dose, route, and timing of drug

administration, as well as generalizability of the large-scale trial findings to higher income nations.

Conclusions Tranexamic acid is an efficacious and safe pharmacological-based blood conservation technique in the management of clinically significant hemorrhage. All anesthesiologists should have a good understanding of the pharmacotherapeutic properties and perioperative role of tranexamic acid therapy both inside and outside of the operating room. The use of tranexamic acid is likely to continue to rise with endorsement by various clinical guidelines and healthcare organizations. Further quantitative research is needed to evaluate optimal dosing and drug efficacy in these clinical scenarios.

J. Wong, MD, FRCPC
Department of Anesthesia and Pain Management, Toronto
Western Hospital, University Health Network and Women's
College Hospital, Toronto, ON, Canada

Department of Anesthesia and Pain Medicine, University of
Toronto, Toronto, ON, Canada

R. B. George, MD, FRCPC
Department of Anesthesia and Perioperative Care, UCSF, San
Francisco, CA, USA

C. M. Hanley, MD, FCAI, JFICMI, MSc · C. Saliba, MD,
FRCPC · D. A. Yee, MD, FRCPC
Department of Anesthesia, Sunnybrook Health Science Centre,
Toronto, ON, Canada

Department of Anesthesia and Pain Medicine, University of
Toronto, Toronto, ON, Canada

A. Jerath, MSc, FRCPC, FANZCA, MD, BSc (✉)
Department of Anesthesia, Sunnybrook Health Science Centre,
Toronto, ON, Canada
e-mail: Angela.Jerath@mail.utoronto.ca

Department of Anesthesia and Pain Medicine, University of
Toronto, Toronto, ON, Canada

Sunnybrook Research Institute, Sunnybrook Health Science
Centre, Toronto, ON, Canada

Toronto General Hospital Research Institute, Toronto, ON,
Canada

Institute of Clinical Evaluative Sciences, Toronto, ON, Canada

Objectives of this Continuing Professional Development (CPD) module:

After reading this module, the reader should be able to:

1. Explain the pharmacology of tranexamic acid;
2. Define the safety profile of tranexamic acid;
3. Explain the evidence and use of tranexamic acid in blood conservation for major obstetrics, orthopedics, and trauma patients;
4. Define clinical areas where further supportive evidence is needed.

Overview

The clinical management of major hemorrhage associated with anemia and blood transfusion is an important aspect of patient care for all anesthesiologists. A growing area of perioperative blood conservation is the use of tranexamic acid (TXA). Tranexamic acid is a well-established anti-fibrinolytic agent that was originally licensed to manage medical bleeding such as dental bleeding in hemophilia and menorrhagia. Regular off-label use has grown in cardiac surgery where it is well-recognized to reduce blood loss. In addition, the use in non-cardiac surgery has accelerated given its wide availability, ease of administration, perceived safety, and dissemination of several noteworthy clinical trial publications over the last ten years. This module will revisit the essential pharmacology of TXA and appraise its use in three main clinical domains: trauma, obstetrics, and major orthopedic (joint replacement and spine) surgery. A summary of the key tranexamic acid studies in these fields can be found in the [Table](#).

Pharmacotherapeutic properties of TXA

Fibrinolysis requires the activation of plasminogen to plasmin either before or after the binding of plasminogen to fibrin. Various enzymes can activate plasminogen to plasmin including tissue plasminogen activator (t-PA) and urokinase (u-PA). Both plasminogen and plasmin have lysine receptor domains that bind to lysine residues on fibrin polymers, but fibrinolysis can only proceed efficiently once plasminogen is activated to plasmin. Tranexamic acid is a synthetic lysine analogue that inhibits fibrinolysis by competitively binding to the lysine receptor domains of plasmin and plasminogen, thereby preventing their binding to fibrin.^{1,2} At higher concentrations, TXA weakly inhibits plasmin directly and may also have an anti-inflammatory effect, as shown in *in vitro*, animal and clinical studies.³⁻⁸ One of the key

postulated mechanisms may be through inhibition of the effect of plasmin on the complement system, and this may depend on the plasminogen subtype.⁴ During mainly t-PA mediated fibrinolysis, TXA exerts an anti-inflammatory effect by reducing complement C5a production; however, the opposite occurs when u-PA is the predominant plasminogen activator.⁹ The terminal half-life of TXA is 1.5–2 hr and it is cleared by glomerular filtration with the production of no active metabolites. The protein binding of TXA is low (3%) with binding being predominantly to plasminogen.^{10,11}

Overall, TXA has been shown to have a favourable safety profile in non-cardiac surgery studies. Nevertheless, the use of TXA can theoretically promote thromboembolic events (i.e., deep vein thromboses, pulmonary emboli, myocardial infarction, stroke), though large clinical trials have shown that this adverse effect is not clinically significant in hospital, with the commonly used intravenous doses of 1–2 g.¹²⁻¹⁴ The risk of administering TXA in patients with a history of thromboembolism or hypercoagulable state remains understudied. That said, anti-fibrinolytics are best avoided in patients with a strong history of thromboembolism or with the use of other prothrombotic drugs (e.g., tretinoin and the oral contraceptive pill). Other adverse effects of TXA that are more commonly associated with oral administration, and less frequently seen by anesthesiologists, are gastrointestinal disturbance (nausea, dyspepsia, diarrhea) and headaches.¹¹

Seizures are a recognized, though rare, side effect of TXA administration. An estimated 10% of the TXA dose crosses the blood brain barrier, but this likely varies with changes in membrane permeability from trauma, cerebral emboli, and cardiopulmonary bypass.¹¹ Tranexamic acid lowers the threshold for seizure activity by blocking central inhibitory (glycinergic and GABAergic) pathways.^{15,16} Most seizures have been reported in cardiac surgery patients (incidence approximately 1%) where higher doses of TXA are typically used and patients have had several risk factors for epileptogenic activity including advanced age, reduced systemic TXA clearance from chronic kidney impairment, and cerebral emboli from cardiopulmonary bypass and open heart procedures.¹⁷⁻¹⁹ Large multicentre trials conducted in trauma and obstetrics have not reported seizure concerns with TXA at doses of 1–2 g.^{12,20}

Clinical and pharmacokinetic studies have assessed the safety, efficacy, and important patient factors such as weight and renal function of optimal TXA dosing in cardiac surgery. Studies have shown that TXA accumulates with falling glomerular filtration function.^{21,22} This is concerning as high systemic TXA levels may promote seizures. New TXA dosing regimens for patients needing

TABLE Summary of key tranexamic acid studies in trauma, obstetrics, and major orthopedics

Study	Publication	Design	Key findings	Limitations
Obstetrics				
WOMAN <i>Shakur H, et al.</i> ¹²	Lancet 2017	Multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.	<ul style="list-style-type: none"> No significant difference in all-cause mortality (2.3% TXA vs 2.6% placebo; RR, 0.88; 95% CI, 0.74 to 1.05; $P = 0.16$) or in composite endpoint of mortality and hysterectomy (5.3% TXA vs 5.5% placebo; 95% CI, 0.87 to 1.09; $P = 0.65$). 	<ul style="list-style-type: none"> This was a negative trial (no difference in the primary outcome).
		Women with PPH (>500mL) following vaginal or Cesarean delivery. TXA 1g over 10 min ($n = 10036$) vs placebo ($n = 9885$). *Both groups—2 nd dose administered if persistent bleeding (>30 min) OR bleeding recurrence within 24 hr	<ul style="list-style-type: none"> Significant reduction in mortality due to PPH (1.5% TXA vs 1.9% placebo; RR, 0.81; 95% CI, 0.65 to 1.0; $P = 0.045$). Substantial reduction in mortality due to bleeding if given within 3 hr of delivery (1.2% vs 1.7%; RR, 0.69; 95% CI, 0.52 to 0.91; $P = 0.008$; NNT = 267). No mortality benefit if 1st dose TXA >3hr of delivery (2.6% vs 2.5%; RR, 1.07; 95% CI, 0.76 to 1.51; $P = 0.70$). No significant difference in uterotonic use or blood product transfusion. No significant difference in incidence of VTE, eclampsia, sepsis, need for surgical intervention, end-organ dysfunction/failure, or quality of life No significant difference in primary outcome (PPH>500mL)—8.1% TXA vs 9.8% placebo (RR, 0.83; 95% CI, 0.68 to 1.01; $P = 0.07$). Lower rate of provider-assessed clinically significant postpartum hemorrhage compared with placebo (7.8% vs 10.4%; RR, 0.74; 95% CI, 0.61 to 0.91; $P = 0.004$; $P = 0.04$ in post-hoc analysis). TXA group received additional uterotonics less frequently (7.2% vs 9.7%; RR, 0.75; 95% CI, 0.61 to 0.92; $P = 0.006$; adjusted $P = 0.04$). No increased thromboembolic events (0.1% vs 0.2%; RR, 0.25; 95% CI, 0.03 to 2.24). No significant difference in need for transfusion, arterial embolization, or surgical intervention 	<ul style="list-style-type: none"> Some inconsistencies in results. Lack of studies on some routes of administration, e.g., combined IV/oral or multiple doses of oral TXA
TRAAP <i>Sentilhes L, et al.</i> ²⁰	NEJM 2018	Multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of TXA for PPH >500mL following vaginal delivery, $n = 4079$. TXA 1g ($n = 2040$) vs placebo ($n = 2039$)	<ul style="list-style-type: none"> TXA group received additional uterotonics less frequently (7.2% vs 9.7%; RR, 0.75; 95% CI, 0.61 to 0.92; $P = 0.006$; adjusted $P = 0.04$). No increased thromboembolic events (0.1% vs 0.2%; RR, 0.25; 95% CI, 0.03 to 2.24). No significant difference in need for transfusion, arterial embolization, or surgical intervention 	<ul style="list-style-type: none"> Negative study. Not powered to assess effect of TXA in prevention of severe PPH. PPH was a clinical diagnosis—high risk of subjective bias
		Network meta-analysis ($n = 34$ studies) TXA vs placebo for hip arthroplasty	<ul style="list-style-type: none"> Topical, IV, oral TXA reduce blood loss and risk of transfusion compared with placebo. No dose, dosing regimen, route or time of administration clearly superior 	
Major orthopedics				
<i>Fillingham YA, et al.</i> ⁴⁸	J Arthroplasty 2018	Network meta-analysis ($n = 34$ studies) TXA vs placebo for hip arthroplasty	<ul style="list-style-type: none"> Topical, IV and oral TXA are superior to placebo for reducing blood loss and risk of transfusion. No route of administration, dosage, or number of doses clearly superior. 	<ul style="list-style-type: none"> Some inconsistencies in results. Pooling of studies that did not use the same transfusion thresholds
		Network meta-analysis ($n = 67$ studies) TXA vs placebo for knee arthroplasty	<ul style="list-style-type: none"> Some evidence supporting pre-incision administration of IV TXA improves efficacy 	

TABLE continued

Study	Publication	Design	Key findings	Limitations
Fillingham YA, et al. ⁶²	J Arthroplasty 2018	Meta-analysis (n = 79 studies) TXA vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> Topical, IV and oral TXA not associated with increased risk for venous thromboembolism after total joint arthroplasty 	<ul style="list-style-type: none"> Most studies excluded patients with a history of prior thromboembolic events
Kuo LT, et al. ⁵⁵	BMC Musculoskeletal Disord 2018	Meta-analysis (n = 6 studies) TXA vs placebo for shoulder arthroplasty	<ul style="list-style-type: none"> TXA reduced perioperative blood loss and transfusion 	<ul style="list-style-type: none"> Small number of studies with 677 patients, 3 studies were observational
Cheriyian T, et al. ⁵⁶	Spine J 2015	Meta-analysis (n = 11 studies) TXA vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> TXA reduces surgical bleeding and transfusion in patients undergoing spine surgery. TXA was not associated with an increased risk of venous thromboembolism 	<ul style="list-style-type: none"> Significant heterogeneity of dose, age, type of surgery, and reported outcomes
Trauma				
CRASH-2	Lancet 2010	Multicentre, pragmatic, double blind, randomized, placebo-controlled trial; civilian trauma (n = 20,207).	<ul style="list-style-type: none"> Early TXA reduces all-cause mortality in bleeding trauma patients (14.5% vs 16%; RR, 0.91; 95% CI, 0.85 to 0.97; P = 0.0035). Early TXA reduces death due to bleeding (4.9% vs 5.7%; RR, 0.85; 95% CI, 0.76 to 0.96; P = 0.0077). No increase in vascular occlusive events (1.7% vs 2%; RR, 0.84; 95% CI, 0.68 to 1.02; P = 0.084). No reduction in blood product transfusion rates (50.4% vs 51.3%; RR, 0.98; 95% CI, 0.96 to 1.01; P = 0.21). Trend towards better efficacy with early administration 	<ul style="list-style-type: none"> Subjective randomization. Short study period (28 days). No formal stratification of injury severity. Not all patients were "severely injured"—only 50% received a pRBC transfusion or required surgery. Low mortality (~5%) due to bleeding in both groups. Greatest benefit in sicker patients. TXA group received more FVIIa. Many centres were in developing countries Small sample size. Majority of patients had mild-moderate TBI. Most deaths were caused by TBI not hemorrhage
CRASH-2 trial collaborators ¹⁴		TXA (1g over 10 min followed by IV infusion of 1g over 8 hr) vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> Non-significant reduction in hematoma expansion—3.79mL (adjusted value); 95% CI, - 11.5 to 3.9; P = 0.33). No significant increase in "substantial" expansion (adjusted OR, 0.67; 95% CI, 0.40 to 1.13; P = 0.13), or in new focal hemorrhage, mass effect or new focal ischemic regions. No significant difference in need for neurosurgical intervention other than evacuation. No significant reduction in dependency at discharge. Trend towards mortality benefit. Significant reduction in "composite poor outcome" (adjusted OR, 0.57; 95% CI, 0.33 to 0.98; P = 0.04) 	
CRASH-2 Intracranial Bleeding Study	BMJ 2011	Sub-study nested within CRASH-2, (n = 270).	<ul style="list-style-type: none"> TXA vs placebo (same dose as CRASH-2) 	
CRASH-2 trial collaborators ⁷¹			<ul style="list-style-type: none"> No mortality benefit in severe TBI (RR, 0.99; 95% CI, 0.91 to 1.07). Mortality benefit shown in mild-moderate TBI only (RR, 0.78; 95% CI, 0.64 to 0.95). No difference in disability outcomes. No increased risk of vaso-occlusive events or seizures 	
CRASH-3	Lancet 2019	Randomized, pragmatic, placebo-controlled trial; civilian trauma, (n = 12,737).	<ul style="list-style-type: none"> TXA vs placebo (same dose as CRASH-2) 	<ul style="list-style-type: none"> Primary outcome was not statistically significant. No standardization of definition of head-injury-related mortality. Short study period duration (28 days)—important subgroups missed. Effect of any pre-hospital intervention not included
CRASH-3 trial collaborators ¹³				

TABLE continued

Study	Publication	Design	Key findings	Limitations
MATTERS <i>Morrison JJ, et al.</i> ⁷⁰	Arch Surg 2012	Retrospective study of UK and US military trauma patients who received at least one unit of PRBC ($n = 896$), TXA (mean dose 2.3g) vs no TXA	<ul style="list-style-type: none"> • TXA group had a 6.5% absolute reduction in unadjusted mortality despite higher injury severity (17.4% vs 23.9%; $P = 0.03$) • Greatest in massive transfusion subgroup (14.4% vs 28.1%; $P = 0.004$; absolute reduction 13.7%) • Massive transfusion subgroup also had increased odds of survival (OR, 7.228; 95% CI, 3.02 to 17.32; $P < 0.001$) AND significant reduction in coagulopathy ($P = 0.003$) • Significant overall reduction in pRBC, FFP, platelet, and cryo transfusion ($P < 0.001$ for all) • No increased thrombotic risk after correcting for severity of injury 	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospective. • Majority young adults, penetrating trauma. • Single centre review. • Mortality benefit confounded by administration of fibrinogen (cryoprecipitate). • Static tests of coagulation, not viscoelastic hemostatic assays
MATTERS II <i>Morrison JJ, et al.</i> ⁷⁵	JAMA 2013	Expansion of MATTERS, ($n = 1332$), 4 groups: TXA vs TXA/cryo vs cryo vs no TXA/cryo.	<ul style="list-style-type: none"> • Lower mortality with either TXA or TXA/Cryo compared with Cryo alone and no TXA/Cryo (18.2% vs 11.6% vs 21.4% vs 23.6%). • TXA and Cryo independently associated with similar reduced mortality (OR, 0.61; 95% CI, 0.42 to 0.89; $P = 0.01$ and OR, 0.61; 95% CI, 0.40 to 0.94; $P = 0.02$, respectively). • Synergistic decrease in mortality with TXA and cryoprecipitate, despite greater injury severity and pRBC requirements (OR, 0.34; 95% CI, 0.20 to 0.58; $P = 0.001$). • No significant difference in blood product transfusion after propensity score adjustment except in platelet transfusion and recombinant FVII administration 	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospective. • Single centre. • More TXA given in the TXA/Cryo group vs the TXA only group [mean (SD) 2.4 (1.3) g vs 1.9 (0.9) g], although not statistically significant, $P = 0.74$ (adjusted). • Recombinant FVIIa administered more frequently to the Cryo alone and TXA/Cryo groups ($P < 0.001$)
ROC-TXA <i>Rowell SE, et al.</i> ⁸³	JAMA 2020	Pre-hospital TXA study. Isolated TBI. Multicentre, double-blinded, randomized clinical trial ($n = 1280$), 3 groups: 1g TXA bolus + 1g TXA infusion vs 2g TXA bolus + placebo infusion vs placebo bolus + placebo infusion	<ul style="list-style-type: none"> • No significant difference in 6-month neurologic or functional outcome, or 28-day absolute mortality. • Subgroup analysis suggested mortality benefit with 2g TXA bolus. • No overall reduction in intracranial hemorrhage progression. • No significant difference in thrombosis. • Increased seizures with 2g TXA bolus. • Examined different dosing regimens 	<ul style="list-style-type: none"> • Included blunt and penetrating injuries • GCS is not the best measure to assess TBI severity, as it may be affected by other factors e.g., intoxication, drugs etc. • Mortality benefit with 2g TXA was based on a small subgroup finding. • Significant number of patients had severe TBI, where TXA is unlikely to be of benefit. • 20% had a low grade TBI. • Some of the outcomes e.g., functional recovery, disability, are not outcomes pertaining to the mechanistic effects of TXA

CI = confidence interval; Cryo = cryoprecipitate; FFP = fresh frozen plasma; GCS = Glasgow Coma Scale; IV = intravenous; NNT = number needed to treat; OR = odds ratio; PPH = postpartum hemorrhage; pRBC = packed red blood cells; RR = risk ratio; TBI = traumatic brain injury; TXA = tranexamic acid; UK = United Kingdom; US = United States; VTE = venous thromboembolism

cardiopulmonary bypass surgery incorporating patient-level factors, bleeding risk, and duration of surgery have recently been developed.^{22,23} Optimal dosing in non-cardiac surgery patients with renal impairment is unknown. Dose adjustment recommendations based on limited evidence for TXA use in medical bleeding (dental bleeding) include intravenous TXA doses of 10 mg·kg⁻¹ twice daily for serum creatinine 120–250 µmol·L⁻¹, 10 mg·kg⁻¹ once daily for creatinine 250–500 µmol·L⁻¹, and 5 mg·kg⁻¹ once daily for creatinine > 500 µmol·L⁻¹.²⁴ Optimal dosing, safety, and efficacy studies in non-cardiac surgery require further evaluation with most trials described in the subsequent sections using significantly lower doses (< 30 mg·kg⁻¹ *iv*) compared with that used during cardiac surgery.

Tranexamic acid use in obstetrics

The use of TXA has gained traction in the management of postpartum hemorrhage (PPH), a leading cause of maternal mortality, and the most frequent complication of childbirth.²⁵ The most common causes of PPH (defined by the American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG)²⁶ as a cumulative blood loss of ≥ 1,000 mL, or blood loss accompanied by signs/symptoms of hypovolemia within 24 hr after the birth process) are uterine atony, retained placental tissue, lower genital tract lacerations, and abnormal placentation. Although the incidence of PPH secondary to uterine atony is increasing in Canada and other many high-income countries,^{27,28} maternal mortality secondary to PPH has fallen since the 1980s, though there has been a concomitant rise in rates of blood transfusion and peripartum hysterectomy in high-income countries.^{26,29}

Prophylactic administration of uterotonics after delivery aids the physiologic contraction of uterine smooth muscle by occluding the spiral arteries that previously supplied placental gas exchange.³⁰ Secondly, hemostatic and fibrinolysis mechanisms are activated, facilitating a balanced homeostatic response to PPH. When there is an imbalance in this system, TXA can be used to stabilize existing clots. A number of studies have evaluated the use of TXA for PPH treatment and prophylaxis. Two robust randomized-controlled trials dominate the evidence. The World Maternal Antifibrinolytic (WOMAN) trial assessed TXA as a therapeutic intervention for established PPH in vaginal and Cesarean deliveries.¹² The Tranexamic Acid for Preventing Postpartum Hemorrhage Following a Vaginal Delivery (TRAAP) trial assessed the role of TXA as a prophylactic intervention to prevent PPH after vaginal delivery.²⁰ Systematic reviews that assessed the efficacy of TXA at reducing blood loss from childbirth

produced prior to the TRAAP and WOMAN trials suggested that prophylactic TXA can modestly reduce blood loss (i.e., by 75–150 mL).^{31,32} Unfortunately, many of the included studies had extensive methodological limitations such that the TRAAP and WOMAN trials provide more robust findings on which to base practice. Better-powered, multicentre trials are needed before the prophylactic use of TXA can be recommended for the prevention of PPH.

The WOMAN trial randomized women in 21 mainly low- and middle-income countries with a PPH (blood loss > 500 mL after vaginal birth, or > 1,000 mL after Cesarean delivery) to receive 1 g TXA (100 mg·mL⁻¹) or placebo at an approximate rate of 1 mL·min⁻¹.¹² A second dose of 1 g TXA or placebo could be given if bleeding continued after 30 min or restarted within 24 hr of the first dose. Over 20,000 women were enrolled in the study that had a composite primary outcome of death from all causes. There was no difference in the primary outcome between TXA and placebo groups (2.3% TXA vs 2.6% placebo; relative risk [RR], 0.88; 95% confidence interval [CI], 0.74 to 1.05; *P* = 0.16). Nevertheless, risk of death secondary to bleeding (1.5% TXA vs 1.9% placebo; [RR], 0.81; 95% CI, 0.65 to 1.00; *P* = 0.045) and need for a laparotomy because of bleeding (0.8% vs 1.3%, respectively; RR, 0.64; 95% CI, 0.49 to 0.85; *P* = 0.002) was significantly reduced with use of TXA. Pre-specified subgroup analysis revealed that early administration of TXA within one to three hours after birth showed even greater reductions in death from hemorrhage (1.2% TXA vs 1.7% placebo; RR, 0.69; 95% CI, 0.52 to 0.91; *P* = 0.008). The risk of blood transfusion and thromboembolic complications were not significantly different between the two groups.

The generalizability of the WOMAN trial findings to patients in high-income countries requires consideration. Although the global etiology of PPH is similar, the presentation and management of PPH in low- and middle-income countries is markedly different to more economically advantaged nations. Such heterogeneity in delivery of healthcare may seriously dilute any important clinical effects.³³ In a nationwide retrospective study of 1,260 women with PPH in a high-income country, the Netherlands, 247 women received early TXA.³⁴ No statistically significant differences were found with respect to blood loss, transfusions, surgical interventions, and mortality.

The TRAAP trial was a French multicentre, double-blinded study enrolling over 4,000 women planning to have a vaginal delivery. Participants were randomized to receive either 1g TXA (administered over 30–60 sec within two minutes of delivery, and after cord clamping with routine oxytocin administration) or placebo immediately following delivery. The primary outcome was a PPH of at least 500

mL, quantified using a graduated collection bag.²⁰ Compared with placebo, the use of TXA did not show any significant difference in PPH (RR, 0.83; 95% CI, 0.68 to 1.01; $P = 0.07$). There was also no difference in the incidence of severe PPH (blood loss > 1,000 mL), postpartum change in hemoglobin, or rate of blood transfusion in the TXA group. Nevertheless, the risk of PPH was lower using TXA measured with an obstetrician assessment of clinically significant PPH using a questionnaire (RR, 0.74; 95% CI, 0.61 to 0.91; $P = 0.04$).

Based on current evidence, administering 1 g of TXA as part of a multimodal strategy to reduce blood loss and morbidity from PPH is indicated and endorsed by the World Health Organization (WHO).³⁵ The WHO recommends early use of 1 g of TXA within three hours of birth in addition to standard care for PPH following vaginal or Cesarean birth for the treatment of PPH. The ACOG Practice Bulletin on PPH suggested TXA for PPH when initial medical therapy fails.²⁶ We hope future updates to the Society of Obstetrics and Gynecology of Canada recommendations for active management of the third stage of labour will address the use of TXA.³⁶ Nevertheless, TXA is not a magic bullet and should only be an addition to an evidence-based multidisciplinary-derived algorithm to manage PPH. This should include the newest guidelines on use of uterotonic therapy.³⁷ Four trials currently enrolling patients are likely to influence our future use of TXA in PPH algorithms.³⁸⁻⁴¹

Given that TXA use is likely to increase in labour and delivery units, its safe administration is vital, particularly as the reported cases of accidental intrathecal TXA administration have shown that it can lead to serious morbidity or death.^{42,43} Patel *et al.*⁴⁴ recommends storing TXA in a separate location from anesthetic agents, cross-checking the medication with another care provider, properly labelling neuraxial catheter connectors as outlined in the most recent Canadian Anesthesiologist Society Guidelines to the Practice of Anesthesia,⁴⁵ and giving consideration to non-Luer lock connectors for neuraxial catheters.

Tranexamic acid use in spine and major joint replacement surgery

Major joint replacement (i.e., total knee and hip arthroplasty) surgery are associated with reported blood loss ranging from 1,450 to 1,790 mL.⁴⁶ Over the last ten years, numerous small clinical trials have investigated the use of TXA with an aim to minimize bleeding. This has led to the American Association of Hip and Knee Surgeons issuing a clinical practice guideline recommending routine use of TXA; low dose intravenously (< 20 mg·kg⁻¹ or ≤ 1 g), high dose intravenously (≥ 20 mg·kg⁻¹ or > 1 g), high

dose topical (> 1.5 g), or combined intravenous/topical TXA for hip arthroplasty.⁴⁷ Similarly, for knee arthroplasty surgery, low dose intravenously (< 20 mg·kg⁻¹ or ≤ 1 g), high dose intravenously (≥ 20 mg·kg⁻¹ or > 1 g), low dose topical (< 1.5 g), high dose topical (> 1.5 g), and oral TXA, as well as combinations of intravenous/topical and intravenous/oral TXA are recommended.⁴⁷

The efficacy of TXA has been well summarized by two network meta-analyses in hip and knee arthroplasty.^{48,49} Mixed effects (direct and indirect comparisons) estimates of blood loss and transfusion from a network meta-analysis by Fillingham *et al.* included 67 studies in knee arthroplasty and showed that TXA significantly ($P < 0.05$) reduced blood loss and transfusion irrespective of the route of administration. Estimates of mean reduction in blood loss ranged from 230 (95% CI, 56 to 409) mL to 332 (95% CI, 206 to 465) mL across routes while estimates of risk ratio of transfusion ranged from 0.10 (95% CI, 0.03 to 0.28) to 0.35 (95% CI, 0.22 to 0.51) across routes. In a similar network meta-analysis of hip arthroplasty studies, all but the low-dose topical route reached statistical significance. Across routes, estimates of mean reduction in blood loss ranged from 295 (95% CI, 35 to 568) mL to 428 (95% CI, 294 to 569) mL and risk ratio of transfusion from 0.05 (95% CI, 0.01 to 0.20) to 0.49 (95% CI, 0.07 to 4.25).⁴⁸

There is no consensus on the optimal route, timing, or dosing of TXA for joint arthroplasty.³⁶⁻³⁹ Intra-articular application of TXA has become a popular alternative to intravenous administration³⁹ in hip and knee arthroplasty with potential advantages of direct application to the site of bleeding, minimal systemic absorption,⁴⁰ and fewer adverse effects in patients at high risk of venous thromboembolism.⁵⁰ Nevertheless, both hip and knee arthroplasty network meta-analyses showed qualitatively similar efficacy in TXA use on blood loss and transfusions whether administered via intravenous, topical, or oral routes.^{48,49} A meta-analysis by Gianakos *et al.* showed that combined intravenous and topical or intra-articular TXA produced greater reduction in bleeding compared with single intravenous therapy (standardized mean difference, -0.50; 95% CI, -0.69 to -0.31; $P < 0.05$) for total knee arthroplasty.⁵¹

The optimal dose of TXA for joint arthroplasty remains unknown with studies showing a wide variation in dosing regimens. Few dose-ranging studies have been performed and have produced conflicting findings from showing a positive dose dependent effect to no dosing effect.^{50,52,53} Meta-analyses performed by Fillingham *et al.* in hip and knee arthroplasty indicated that higher doses of TXA (i.e., intravenous TXA ≥ 20 mg·kg⁻¹ or 1 g, topical TXA > 1.5 g) produced qualitatively similar reductions in bleeding and transfusion compared with lower doses.^{48,49} Intra-

articular doses of TXA range from 15 mg·kg⁻¹ to 3 g and intravenous TXA doses range from 500 mg to 3 g.⁵¹ Similarly, optimal timing of TXA administration remains controversial and varies from preoperative use to numerous intraoperative time points—i.e., before tourniquet deflation, after wound closure, and postoperative use. There is some evidence supporting reduced transfusion (risk ratio, 2.05; 95% CI, 1.21 to 3.67; *P* < 0.05) with pre-incision intravenous TXA use in total knee arthroplasty.⁴⁹

Total shoulder arthroplasty is associated with a considerable risk of major blood loss.⁵⁴ Nevertheless, there are few studies on the use of TXA in total shoulder arthroplasty. A systematic review found three clinical trials and three retrospective cohort studies that included 677 patients supporting lower transfusion rates (risk ratio, 0.34; 95% CI, 0.14 to 0.79; *P* = 0.02), surgical drain output, estimated blood loss, and change in perioperative hemoglobin levels with the use of TXA (doses ranged from 500 mg to 2 g with mainly intravenous administration).⁵⁵

Intraoperative TXA may be used during major spinal surgery.⁵⁶⁻⁵⁸ A meta-analysis of randomized clinical trials has shown that TXA reduces intra- and postoperative bleeding with a mean reduction of 219 mL (95% CI, 116 to 332 mL; *P* < 0.05). It also indicated a reduced transfusion risk (risk ratio, 0.67; 95% CI, 0.54 to 0.83; *P* < 0.001).⁵⁶ Similar to arthroplasty surgery, the optimal dose of TXA is unclear. Intravenous TXA regimens range from 10 to 100 mg·kg⁻¹ loading dose followed by maintenance infusions of 1–20 mg·kg⁻¹·hr⁻¹.^{59,60} In a small trial of 30 patients, topical administration of TXA (500 mg in 50 mL saline) also reduced blood loss (252 mL TXA vs 525 mL placebo; *P* = 0.02) and surgical drain markers of fibrinolysis (i.e., plasmin, alpha2-antiplasmin and D-dimers) compared with placebo.⁶¹ Despite concerns of potential prothrombotic complications with TXA use for joint arthroplasty and spine surgery, individual trials and meta-analyses have failed to show any significant adverse thrombotic effects using the abovementioned clinical doses. Nevertheless, lack of adverse events is confounded by some trials excluding patients at high risk of thromboembolic complications, routine postoperative thromboprophylaxis coverage, as well as most studies being underpowered to detect clinical harms with a low incidence.⁶² The clinical practice guidelines for TXA use in total joint arthroplasty strongly supports the use of TXA in patients without a known history of a venous thromboembolism, but is equivocal for patients with an increased risk of thromboembolic events.³⁶

Beyond the operating room: TXA in trauma

Globally, trauma accounts for over 5.8 million fatalities annually. Approximately 20–40% of early deaths after trauma are associated with massive hemorrhage.⁶³ Coagulopathy affects one-third of patients and independently increases the risk of death.⁶⁴ The pathophysiology of trauma-induced coagulopathy is complex involving an early endogenous acute coagulopathic response (in minutes), which results from the overlap of multiple mechanisms including hypoperfusion, endothelial glycocalyx disruption, platelet dysfunction, hyperfibrinolysis, and dysregulation of the activated protein-C system.^{65,66} This is compounded by an exogenously mediated coagulopathy resulting from hypothermia, hemodilution, acidosis, and blood product transfusion.⁶⁷ Acquired fibrinolysis is common and occurs because plasminogen activator inhibitor-1 is upregulated. Within a few hours of injury, patients transition from an adaptive physiologic hyperfibrinolysis to a phase of hypofibrinolysis/fibrinolytic resistance and ultimately fibrinolytic shutdown. This provides a window of opportunity where use of anti-fibrinolytics may reduce blood loss and improve outcomes.^{68,69} Several trials have assessed the efficacy of TXA, but the most notable studies include the Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage (CRASH)-2 and Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERS) study.^{14,70,71}

The CRASH-2 study was the largest trauma TXA trial recruiting over 20,000 adult patients across 40 predominantly medium- and low-income countries. Participants enrolled were within eight hours of injury and displayed features of shock (i.e., systolic blood pressure < 90 mmHg and/or heart rate > 110 beats·min⁻¹) or considered at risk of significant hemorrhage by the provider. Patients received either 2 g TXA (1 g loading dose over ten minutes followed by 1 g infused over eight hours) or placebo. Overall, 35% of the participants died from bleeding. The primary outcome of all-cause 28-day mortality was significantly reduced in the TXA group (14.5% vs 16.0%; RR, 0.91; 95% CI, 0.81 to 0.97; number needed to treat, 67). Death from bleeding was also significantly lower among patients who received TXA compared with placebo (4.9% vs 5.7%, respectively; RR, 0.85; 95% CI, 0.76 to 0.96; number needed to treat, 121). Like the MATTERS trial, TXA conferred a greater survival benefit among patients with severe shock (systolic blood pressure < 75 mmHg). There was no significant difference in blood transfusion, need for surgery, or mortality associated with thromboembolic complications. Importantly, timing of TXA therapy affects mortality outcomes with the greatest benefit seen within one hour of

injury followed by one to three hours post injury.⁷² Although this finding resulted from an unplanned subgroup analysis, it directly influenced a practice change in the recommended optimal timing of administration, such that it is a grade IA recommendation in the latest guidelines on the management of major hemorrhage and coagulopathy in trauma.⁷³ It has also been shown that the survival benefit of TXA decreases by 10% for every 15 min treatment delay from the time of injury.⁷⁴

The MATTERS trial was a retrospective study of 896 military personnel who received at least one unit of red blood cells following combat injury. This study compared mortality outcomes between patients who received 1 g TXA within one hour of injury with those who did not.⁷⁰ Personnel who received TXA had a better in-hospital survival (with an absolute mortality reduction of 6.5%) but also showed higher incidence of deep vein and pulmonary thrombosis though that may have been partially attributable to higher severity of injury in that group. A risk-adjusted subgroup analysis of 321 patients who received a massive transfusion (> ten units) showed TXA conferred greater survival benefits (odds ratio [OR], 7.3; 95% CI, 3.0 to 17.3). The improved survival from using TXA could be from early attenuation of trauma-induced fibrinolysis. To further examine this hypothesis, the same authors retrospectively studied the impact of early fibrinogen replacement using cryoprecipitate on in-hospital mortality of 1,332 injured personnel stratified into four groups (TXA and cryoprecipitate, cryoprecipitate alone, TXA alone, or placebo) in the MATTERS II trial.⁷⁵ That study showed that cryoprecipitate independently lowered mortality (OR, 0.62; 95% CI, 0.43 to 0.90) with a larger effect size when used with TXA (OR, 0.34; 95% CI, 0.20 to 0.58). As smaller, retrospective, single-centre experiences, the MATTER studies are subject to several limitations. These include selection bias, confounding from variation in TXA dosing and sicker patients within TXA groups with higher severity of injury scores, transfusion needs, and incidence of coagulopathy.

Many parallels exist between the obstetric and trauma TXA studies, with modest benefits on bleeding-associated mortality, greater benefits in sicker patients, and no overall change in transfusion rates. In addition, the CRASH-2 study faced similar concerns as the WOMAN trial—i.e., wider application of the study findings to higher income countries with dedicated trauma centres, multidisciplinary teams, massive transfusion algorithms, and rapid access to an operating room that improve patient outcomes. Furthermore, the dosing protocol lacked any pharmacological basis. The pragmatic recruitment style facilitated randomization that was vulnerable to subjective bias, with no standardization of criteria for the definite use of TXA, no stratification of injury severity, and a non-

standardized approach to the use of blood products and fluids in both groups. The follow-up period was short (28 days) and incomplete. Therefore, either potential dilution or exaggeration of the treatment effect is possible. Nevertheless, the low risk nature and cost of TXA treatment has led to its wider use among trauma hospitals and recognition within both European and American College of Surgeons major trauma and transfusion guidelines.^{73,76} In Canadian hospitals with well-organized and resourced trauma services, TXA is unlikely to prevent death from exsanguination, but likely confers modest benefit on circumventing early hyperfibrinolysis effects seen with trauma-induced coagulopathy. This is a clinically relevant effect as hyperfibrinolysis is a key pathological mechanism and is an independent risk factor for mortality. Importantly, it is associated with a significantly higher mortality in trauma patients compared with hyperfibrinolysis in non-trauma patients.⁷⁷

Whether all trauma patients should receive TXA based on a diagnosis of coagulopathy remains controversial. Tranexamic acid is frequently administered by emergency personnel in preoperative and even pre-hospital settings. Although robust data regarding the efficacy of pre-hospital administration of TXA on trauma outcomes is lacking, emerging evidence suggests it may confer a survival benefit and reduce transfusion requirements.^{78,79} Several studies are ongoing and the results of these may shed further light in this area.⁸⁰ Routine use without a confirmed laboratory diagnosis of coagulopathy is often advocated based on the time-sensitive effect of TXA on patient outcomes and an unacceptably long turnaround time for traditional laboratory coagulation tests. This approach may need to be revisited if point-of-care viscoelastic or more sensitive fibrinolysis assays come into widespread use. Use of an eight-hour TXA infusion can also be impractical during acute trauma care, so our centre administers a single 2 g TXA bolus dose within three hours of injury.

Recently, the CRASH-3 trial studied the effects of TXA (same dose as in CRASH-2) in 12,737 adults with traumatic brain injury (TBI) (Glasgow Coma Scale [GCS] ≤ 12 or any intracranial bleed) within three hours of injury on 28-day head injury associated mortality in a placebo-controlled trial.¹³ This trial showed TXA reduced head injury associated death in mild to moderate (Glasgow Coma Score 9–15) injury (RR, 0.78; 95% CI, 0.64 to 0.95) but not in severe (Glasgow Coma Score 3–8) injury (RR, 0.99; 95% CI, 0.91 to 1.07). Earlier use of TXA in mild to moderate head injury conferred even greater benefit, which may be attributable to reducing expansion of the intracranial bleed. Nevertheless, this translated to no improvement on patient disability measures (i.e., activities of independent living, fatigue, mood disorders). Similar to previous trials, there was no difference in

incidence of vaso-occlusive and seizure complications between treatment groups. Although the results of this large pragmatic trial were encouraging, there were some important limitations. For example, there was a trend towards a mortality benefit; this trend was not statistically significant, even when patients with bilateral unreactive pupils or a GCS of three were excluded ($P = 0.059$). The subgroup in which a statistical benefit was shown (GCS 9–15), may represent a type-I error. The CRASH-3 cohort also had a higher overall TBI-related mortality compared with CRASH-2 (19% vs 12%); therefore, any potentially significant clinical effect of TXA may have been diluted by the presence of a moribund cohort in whom TXA had no mortality benefit. The classification of the primary outcome was also prone to observer bias, and certain important patient cohorts may have been missed because of the relatively short 28-day study period. It is also unclear what role pre-hospital interventions and management may have played in the outcomes of each subgroup.

Hyper-fibrinolysis may develop rapidly within minutes of initial injury. Therefore, it would seem optimal to administer TXA in the pre-hospital setting. Although pre-hospital TXA administration is recommended by the major trauma guidelines, pre-hospital studies in civilian trauma have not yielded any definitive evidence to suggest that TXA conclusively improves outcomes.^{78,79,81,82} The recently published Resuscitation Outcomes Consortium-Tranexamic Acid for Traumatic Brain Injury (ROC-TXA) study is the most important pre-hospital TXA study to date.⁸³ This trial randomized 1,063 adult patients with moderate to severe TBI to one of three arms within two hours of injury: 1) TXA bolus 2 g pre-hospital and placebo infusion, 2) TXA bolus 1 g and infusion 1 g pre-hospital, or 3) placebo bolus and placebo infusion. There was no difference in six-month functional outcomes and 28-day absolute mortality across treatment regimens. In those who experienced a subsequent in-hospital intracranial hemorrhage (ICH), 28-day mortality for TXA bolus, TXA bolus/infusion, and placebo were 18%, 26%, and 27%, respectively. There was no significant difference in the incidence of thrombosis, but there was a higher incidence of seizures in the 2 g bolus group. This study had several important limitations. Firstly, the mortality benefit of the 2 g bolus was based on a small underpowered subgroup finding and may not be generalizable. Secondly, it focused on a high-risk moderate-to-severe isolated TBI group who may be less likely to benefit from TXA. Thirdly, the use of the GCS to stratify TBI severity may have resulted in the inclusion of patients with non-TBI causes of neurologic impairment and may also explain why a large proportion of patients with minimal TBI or ICH received TXA. Fourthly, functional neurologic sequelae as

an outcome may not necessarily correlate with the direct mechanistic properties of TXA.

Summary

The use of TXA provides modest benefits on improving patient outcomes during major hemorrhage and appears safe. Further quantitative work is needed to evaluate the prophylactic use of TXA, optimal drug dosing, and timing of administration.

L'acide tranexamique : utilisation actuelle en obstétrique, en chirurgie orthopédique majeure et en traumatologie

Résumé

Objectif Dans ce module de Développement professionnel continu, nous passons en revue la pharmacologie pratique de l'acide tranexamique et son utilisation clinique dans le trauma, l'obstétrique, et les chirurgies orthopédiques majeures.

Constataions principales L'acide tranexamique est un médicament synthétique inhibant la fibrinolyse. Plusieurs essais cliniques dans divers contextes cliniques ont montré qu'il peut réduire les pertes de sang, les taux de transfusion et la mortalité associée aux saignements. Dans les cas de saignement traumatologique et obstétrical, l'administration précoce d'acide tranexamique (< trois heures) pourrait avoir de plus grands bienfaits cliniques. Globalement, l'utilisation d'acide tranexamique semble sécuritaire et n'entraîne pas d'augmentation significative des complications thromboemboliques ou de convulsions. Néanmoins, les données probantes actuelles comportent des limites liées à une grande hétérogénéité dans la posologie, la voie et le moment d'administration du médicament, ainsi qu'à l'aspect généralisable des résultats des études à grande échelle pour les pays à revenu élevé.

Conclusion L'acide tranexamique est une technique pharmacologique de conservation du sang efficace et sécuritaire pour la prise en charge de l'hémorragie cliniquement significative. Les anesthésiologistes devraient tous posséder une bonne compréhension des propriétés pharmacothérapeutiques et du rôle périopératoire de la thérapie par acide tranexamique, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de la salle d'opération.

L'utilisation de l'acide tranexamique continuera vraisemblablement à augmenter au fur et à mesure de l'obtention de son approbation par diverses lignes directrices cliniques et organismes de soins de santé. D'autres recherches quantitatives sont nécessaires pour évaluer le dosage optimal et l'efficacité du médicament dans ces scénarios cliniques.

Objectifs de ce module de Développement professionnel continu (DPC) :

Après avoir lu ce module, le lecteur devrait être en mesure de :

1. Expliquer la pharmacologie de l'acide tranexamique;
2. Définir le profil d'innocuité de l'acide tranexamique;
3. Expliquer les données probantes et l'utilisation de l'acide tranexamique pour la conservation de sang pour les patients d'obstétrique, d'orthopédie majeure et de traumatologie;
4. Définir les domaines cliniques dans lesquels d'autres données probantes sont nécessaires.

Tour d'horizon

La prise en charge clinique d'une hémorragie majeure associée à de l'anémie et à des transfusions sanguines constitue un aspect important des soins aux patients pour tous les anesthésiologistes. Un domaine croissant dans la conservation périopératoire du sang consiste à utiliser de l'acide tranexamique (ATX). L'acide tranexamique est un agent antifibrinolytique bien établi qui, à l'origine, a été breveté pour la prise en charge de saignements médicaux tels que les saignements dentaires chez les hémophiles et les ménorragies. Son utilisation régulière hors indication (*off-label*) a augmenté en chirurgie cardiaque, où cet agent est bien connu pour réduire les pertes de sang. Qui plus est, son utilisation en chirurgie non cardiaque a augmenté étant donné sa grande disponibilité, sa facilité d'administration, son innocuité perçue et la diffusion de plusieurs publications d'études cliniques au cours des dix dernières années. Ce module revisitera la pharmacologie de base de l'ATX et évaluera son utilisation dans trois principaux domaines cliniques : la traumatologie, l'obstétrique et la chirurgie orthopédique majeure (remplacement articulaire et chirurgie du rachis). Un résumé des principales études sur l'acide tranexamique dans ces domaines est disponible dans le Tableau.

Propriétés pharmacothérapeutiques de l'ATX

La fibrinolyse nécessite l'activation du plasminogène en plasmine avant ou après la liaison du plasminogène à la fibrine. Diverses enzymes peuvent activer le plasminogène en plasmine, y compris l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'urokinase (u-PA). Le plasminogène et la plasmine possèdent tous deux des domaines récepteurs de la lysine qui se lient aux résidus de lysine sur les polymères de la fibrine, mais la fibrinolyse ne peut fonctionner efficacement qu'une fois le plasminogène activé en plasmine. L'acide tranexamique est un analogue synthétique de la lysine qui inhibe la fibrinolyse en se liant de manière compétitive aux domaines récepteurs de la lysine de la plasmine et du plasminogène, empêchant ainsi leur liaison à la fibrine.^{1,2} À des concentrations plus élevées, l'ATX inhibe faiblement la plasmine directement et pourrait également avoir un effet anti-inflammatoire, comme le montrent les études *in vitro*, animales et cliniques.³⁻⁸ L'un des principaux mécanismes présumés pourrait survenir par l'inhibition de l'effet de la plasmine sur le système du complément, et cela pourrait dépendre du sous-type de plasminogène.⁴ Pendant la fibrinolyse principalement médiée par le t-PA, l'ATX exerce un effet anti-inflammatoire en réduisant la production du complément C5a; cependant, le contraire se produit lorsque l'u-PA est l'activateur prédominant du plasminogène.⁹ La demi-vie terminale de l'ATX est de 1,5 à 2 heures et il est éliminé par filtration glomérulaire sans production de métabolite actif. La liaison protéique de l'ATX est faible (3 %), l'ATX se liant principalement au plasminogène.^{10,11}

Dans l'ensemble, il a été démontré que l'ATX avait un profil d'innocuité favorable dans les études de chirurgie non cardiaque. Néanmoins, l'utilisation d'ATX pourrait en théorie promouvoir les complications thromboemboliques (c.-à-d. thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), bien que des études cliniques d'envergure aient montré que cet effet indésirable n'était pas significatif d'un point de vue clinique à l'hôpital, avec les doses intraveineuses couramment utilisées de 1 à 2 g.¹²⁻¹⁴ Le risque d'administrer l'ATX à des patients présentant des antécédents de thromboembolie ou d'état hypercoagulable reste peu étudié. Cela dit, il vaut mieux éviter d'administrer des antifibrinolytiques aux patients ayant d'importants antécédents de thromboembolie ou lors de l'utilisation d'autres médicaments prothrombogéniques (par exemple, trétinoïne et pilule contraceptive orale). Parmi les autres effets indésirables de l'ATX plus souvent associés à son administration orale, et moins fréquemment observés par les anesthésiologistes, citons les troubles gastro-intestinaux (nausées, dyspepsie, diarrhée) et les céphalées.¹¹

Les convulsions sont un effet secondaire reconnu, bien que rare, de l'administration d'ATX. On estime que 10 % de la dose d'ATX traverse la barrière hémato-encéphalique, mais cela varie probablement en fonction des changements de perméabilité de la membrane dus au traumatisme, aux embolies cérébrales et à la circulation extracorporelle.¹¹ L'acide tranexamique abaisse le seuil de l'activité épileptique en bloquant les voies inhibitrices centrales (glycineriques et GABAergiques).^{15,16} La plupart des convulsions ont été rapportées chez des patients de chirurgie cardiaque (incidence d'environ 1 %), chez lesquels des doses plus élevées d'ATX sont souvent utilisées, et chez les patients présentant plusieurs facteurs de risque d'activité épileptogène, notamment un âge avancé, une clairance systémique réduite de l'ATX en raison d'une insuffisance rénale chronique, et des embolies cérébrales liées à la circulation extracorporelle et aux interventions à cœur ouvert.¹⁷⁻¹⁹ Les grandes études multicentriques menées en traumatologie et en obstétrique n'ont pas signalé de problèmes de convulsions lors de l'administration d'ATX à des doses de 1 à 2 g.^{12,20}

Des études cliniques et pharmacocinétiques ont évalué l'innocuité, l'efficacité, et les facteurs importants liés aux patients tels que le poids et la fonction rénale pour déterminer la posologie optimale de l'ATX en chirurgie cardiaque. Des études ont montré une accumulation de l'ATX lors d'une diminution de la fonction de filtration glomérulaire.^{21,22} Ceci est inquiétant car des taux systémiques élevés d'ATX pourraient favoriser les convulsions. Récemment, de nouveaux schémas posologiques d'ATX ont été mis au point pour les patients ayant besoin d'une chirurgie sous circulation extracorporelle; ces schémas incorporent des facteurs liés au patient, au risque de saignement et à la durée de la chirurgie.^{22,23} Hors chirurgie cardiaque, le dosage optimal pour les patients présentant une déficience rénale est inconnu. Les recommandations d'ajustement de dose basées sur des données probantes limitées concernant l'utilisation d'ATX lors de saignements médicaux (saignements dentaires) incluent des doses intraveineuses d'ATX de 10 mg·kg⁻¹ deux fois par jour pour une créatinine à 120-250 µmol·L⁻¹, 10 mg·kg⁻¹ une fois par jour pour une créatinine à 250-500 µmol·L⁻¹, et 5 mg·kg⁻¹ une fois par jour pour une créatinine > 500 µmol·L⁻¹.²⁴ Les études sur le dosage optimal, l'innocuité et l'efficacité en chirurgie non cardiaque nécessitent une évaluation plus poussée, la plupart des études décrites dans les sections subséquentes utilisant des doses significativement plus faibles (< 30 mg·kg⁻¹ *iv*) que celles utilisées en chirurgie cardiaque.

Utilisation de l'acide tranexamique en obstétrique

L'utilisation de l'ATX a pris de l'ampleur dans la prise en charge de l'hémorragie post-partum (HPP), l'une des causes principales de mortalité maternelle, et la complication la plus fréquente de l'accouchement.²⁵ Les causes les plus courantes de l'HPP (définie par l'*American College of Obstetricians and Gynaecologists* (ACOG))²⁶ comme une perte cumulée de ≥ 1000 mL de sang, ou une perte de sang accompagnée de signes/symptômes d'hypovolémie dans les 24 heures suivant le processus de naissance) sont l'atonie utérine, la rétention du tissu placentaire, les lacérations des voies génitales basses, et une placentation anormale. Alors que l'incidence de l'HPP secondaire à l'atonie utérine augmente au Canada et dans plusieurs autres pays à revenu élevé,^{27,28} la mortalité maternelle secondaire à cette complication a diminué depuis les années 1980, bien qu'il y ait eu une augmentation concomitante des taux de transfusions sanguines et d'hystérectomies périmaternelles dans les pays à revenu élevé.^{26,29}

L'administration prophylactique d'agents utéro-toniques après l'accouchement favorise la contraction physiologique des muscles lisses de l'utérus en occluant les artères spiralées, précédemment responsables de l'échange gazeux placentaire.³⁰ Les mécanismes hémostatiques et fibrinolytiques sont ensuite activés, facilitant une réponse homéostatique équilibrée à l'HPP. Lorsqu'il y a un déséquilibre dans ce système, l'ATX peut être utilisé pour stabiliser les caillots existants. Plusieurs études ont évalué l'utilisation de l'ATX pour le traitement et la prophylaxie de l'HPP. Deux études randomisées contrôlées robustes sont à l'origine de la majorité des données probantes. L'étude internationale WOMAN (*World Maternal Antifibrinolytic*) a évalué l'ATX comme intervention thérapeutique pour traiter l'HPP établie après un accouchement par voie vaginale ou césarienne.¹² L'étude TRAAP (*Tranexamic Acid for Preventing Postpartum Hemorrhage Following a Vaginal Delivery*) a évalué le rôle de l'ATX comme intervention prophylactique pour prévenir les hémorragies après un accouchement vaginal.²⁰ Les revues systématiques ayant évalué l'efficacité de l'ATX pour réduire les pertes de sang causées par l'accouchement publiées avant les études TRAAP et WOMAN suggéraient que l'ATX prophylactique pouvait réduire de façon modeste les pertes de sang (c.-à-d. de 75 à 150 mL).^{31,32} Malheureusement, bon nombre des études incluses dans ces revues comportaient d'importantes limitations méthodologiques, de sorte que les études TRAAP et WOMAN fournissent des résultats plus rigoureux sur lesquels fonder la pratique. Des études multicentriques de plus grande envergure sont nécessaires avant que

l'utilisation prophylactique de l'ATX ne puisse être recommandée pour la prévention de l'HPP.

L'étude WOMAN a randomisé des femmes provenant de 21 pays à revenu faible et intermédiaire principalement souffrant d'une HPP (pertes sanguines > 500 mL après un accouchement par voie vaginale, ou > 1000 mL après un accouchement par césarienne) à recevoir 1 g d'ATX (100 mg·mL⁻¹) ou un placebo à une vitesse approximative de 1 mL·min⁻¹.¹² Une deuxième dose de 1 g d'ATX ou de placebo pouvait être administrée si les saignements se poursuivaient après 30 minutes ou reprenaient dans les 24 heures suivant la première dose. Plus de 20 000 femmes ont participé à l'étude dont le critère d'évaluation principal composite était le décès, toutes causes confondues. Aucune différence n'a été observée dans le critère d'évaluation principal entre les groupes ATX et placebo (ATX 2,3 % vs 2,6 % placebo; risque relatif [RR], 0,88; intervalle de confiance [IC] 95 %, 0,74 à 1,05; *P* = 0,16). Cependant, le risque de décès secondaire à une hémorragie (ATX 1,5 % vs 1,9 % placebo; [RR], 0,81; IC 95 %, 0,65 à 1,00; *P* = 0,045) et le besoin d'une laparotomie en raison d'un saignement (0,8 % vs 1,3 %, respectivement; RR, 0,64; IC 95 %, 0,49 à 0,85; *P* = 0,002) ont été significativement réduits avec l'utilisation d'ATX. L'analyse préspecifiée de sous-groupe a révélé que l'administration précoce d'ATX dans un délai d'une à trois heures après l'accouchement entraînait des réductions encore plus importantes de la mortalité suite à une hémorragie (ATX 1,2 % vs placebo 1,7 %; RR, 0,69; IC 95 %, 0,52 à 0,91; *P* = 0,008). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en matière de risque de transfusion sanguine et de complications thromboemboliques.

La généralisabilité des résultats de l'étude WOMAN pour les patientes des pays à revenu élevé doit être prise en considération. Bien que l'étiologie globale de l'HPP soit similaire, la présentation et la prise en charge de cette complication dans les pays à revenu faible et intermédiaire sont nettement différentes des pays mieux nantis. Une telle hétérogénéité dans la prestation des soins de santé pourrait sérieusement diluer tout effet clinique important.³³ Dans une étude rétrospective nationale portant sur 1260 femmes souffrant d'HPP aux Pays-Bas, un pays à revenu élevé, 247 femmes ont reçu un traitement précoce d'ATX.³⁴ Aucune différence significative d'un point de vue statistique n'a été observée en ce qui concernait les pertes de sang, les transfusions, les interventions chirurgicales, et la mortalité.

L'étude TRAAP est une étude multicentrique française à double insu qui a recruté plus de 4000 femmes qui prévoyaient d'avoir un accouchement vaginal. Les participantes ont été randomisées à recevoir soit 1 g d'ATX (administré sur 30-60 s dans les deux minutes suivant l'accouchement, après le clampage du cordon avec l'administration de routine d'ocytocine) ou un placebo

immédiatement après l'accouchement. Le critère d'évaluation principal était une HPP d'au moins 500 mL, quantifiée à l'aide d'un sac de collecte gradué.²⁰ Comparativement au placebo, l'utilisation d'ATX n'a procuré aucune différence significative en matière d'HPP (RR, 0,83; IC 95 %, 0,68 à 1,01; *P* = 0,07). Il n'y avait pas non plus de différence dans l'incidence d'HPP sévère (perte de sang > 1000 mL), de changement post-partum de l'hémoglobine, ou du taux de transfusion sanguine dans le groupe ATX. Néanmoins, le risque d'HPP était plus faible lors de l'utilisation d'ATX tel que mesuré par une évaluation par l'obstétricien de l'HPP cliniquement significative à l'aide d'un questionnaire (RR, 0,74; IC 95 %, 0,61 à 0,91; *P* = 0,04).

Sur la base des données actuelles, l'administration de 1 g d'ATX dans le cadre d'une stratégie multimodale visant à réduire les pertes sanguines et la morbidité dues à l'HPP est indiquée et approuvée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).³⁵ L'OMS recommande l'utilisation précoce de 1 g d'ATX dans les trois heures suivant l'accouchement, en plus des soins standard pour prévenir l'HPP après un accouchement par voie vaginale ou césarienne pour le traitement de l'HPP. Le Bulletin de pratique de l'ACOG sur l'HPP suggère d'utiliser l'ATX pour le traitement de l'HPP lorsque la thérapie médicale initiale échoue.²⁶ Nous espérons que les prochaines mises à jour des recommandations de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada pour la prise en charge active du troisième stade du travail obstétrical traiteront de l'utilisation de l'ATX.³⁶ L'ATX n'est toutefois pas une solution miracle et ne devrait être qu'un ajout à un algorithme multidisciplinaire fondé sur des données probantes pour prendre en charge l'HPP. Cet algorithme devrait inclure les lignes directrices les plus récentes sur l'utilisation de la thérapie utérotonique.³⁷ Quatre études actuellement en cours de recrutement de patientes vont probablement influencer notre utilisation future de l'ATX dans les algorithmes de traitement de l'HPP.³⁸⁻⁴¹

Étant donné que l'utilisation de l'ATX est susceptible d'augmenter dans les unités de travail obstétrical et d'accouchement, son administration sécuritaire est essentielle, d'autant plus que des cas signalés d'administration intrathécale accidentelle d'ATX ont montré que cet agent peut entraîner une sérieuse morbidité, voire la mort.^{42,43} Patel *et coll.*⁴⁴ recommandent d'entreposer l'ATX dans un endroit distinct des agents anesthésiques, de vérifier le médicament avec un autre fournisseur de soins, d'étiqueter correctement les connecteurs des cathéters neuraxiaux, comme le préconise le plus récent Guide d'exercice de l'anesthésie de la Société canadienne des anesthésiologistes,⁴⁵ et considérer les connecteurs de verrouillage non Luer pour cathéters neuraxiaux.

Utilisation de l'acide tranexamique dans les chirurgies du rachis et d'arthroplastie majeure

Les arthroplasties majeures (c.-à-d. arthroplastie totale du genou et de la hanche) sont associées à des pertes de sang rapportées allant de 1450 à 1790 mL.⁴⁶ Au cours des dix dernières années, plusieurs petites études cliniques ont exploré l'utilisation de l'ATX pour minimiser les saignements. Pour cette raison, l'*American Association of Hip and Knee Surgeons* a publié un guide de pratique clinique recommandant l'utilisation systématique d'ATX; pour l'arthroplastie de la hanche, les posologies suivantes sont recommandées : faible dose par voie intraveineuse ($< 20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ou $\leq 1 \text{ g}$), dose élevée par voie intraveineuse ($\geq 20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ou $> 1 \text{ g}$), dose élevée par voie topique ($> 1,5 \text{ g}$), ou ATX par voie combinée intraveineuse/topique.⁴⁷ Des recommandations similaires ont été émises pour les chirurgies d'arthroplastie du genou : faible dose par voie intraveineuse ($< 20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ou $\leq 1 \text{ g}$), dose élevée par voie intraveineuse ($\geq 20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ou $> 1 \text{ g}$), faible dose par voie topique ($< 1,5 \text{ g}$), dose élevée par voie topique ($> 1,5 \text{ g}$), et ATX par voie orale, ainsi que des combinaisons d'ATX intraveineux/topique et intraveineux/oral.⁴⁷

L'efficacité de l'ATX a été bien démontrée par deux méta-analyses de réseau portant sur l'arthroplastie de la hanche et du genou.^{48,49} Dans une méta-analyse de réseau par Fillingham *et coll.* portant sur 67 études d'arthroplastie du genou, les estimations des effets mixtes (comparaisons directes et indirectes) des pertes de sang et des transfusions ont montré que l'ATX réduisait significativement ($P < 0,05$) les pertes de sang et la transfusion et ce, indépendamment de sa voie d'administration. Les estimations de réductions moyennes des pertes de sang allaient de 230 (IC 95 %, 56 à 409) mL à 332 (IC 95 %, 206 à 465) mL selon les voies d'administration, tandis que les estimations du risque relatif de transfusion allaient de 0,10 (IC 95 %, 0,03 à 0,28) à 0,35 (IC 95 %, 0,22 à 0,51) selon les voies d'administration. Dans une méta-analyse de réseau similaire portant sur des études d'arthroplastie de la hanche, toutes les voies d'administration hormis la faible dose administrée par voie topique ont atteint une signification statistique. Selon les voies d'administration, les estimations de réductions moyennes des pertes de sang allaient de 295 (IC 95 %, 35 à 568) mL à 428 (IC 95 %, 294 à 569) mL et le risque relatif de transfusion allait de 0,05 (IC 95 %, 0,01 à 0,20) à 0,49 (IC 95 %, 0,07 à 4,25).⁴⁸

Il n'y a pas de consensus concernant la voie d'administration, le moment ou le dosage optimaux de l'ATX pour une arthroplastie articulaire.³⁶⁻³⁹ L'application intra-articulaire d'ATX est devenue une alternative populaire à l'administration intraveineuse³⁹ pour l'arthroplastie de la hanche et du genou, avec les avantages potentiels d'une application directe au site du

saignement, d'une absorption systémique minimale,⁴⁰ et d'effets indésirables moins nombreux chez les patients à haut risque de thromboembolie veineuse.⁵⁰ Néanmoins, les méta-analyses de réseau portant tant sur les arthroplasties de hanche que de genou ont démontré une efficacité qualitativement semblable de l'utilisation d'ATX pour réduire les pertes de sang et les transfusions, que la voie d'administration soit intraveineuse, topique, ou orale.^{48,49} Gianakos *et coll.* ont montré, dans une méta-analyse, que l'administration combinée d'ATX intraveineux et topique ou intra-articulaire entraînait une réduction plus importante des saignements par rapport à un traitement par voie intraveineuse uniquement (différence moyenne standardisée, $-0,50$; IC 95 %, $-0,69$ à $-0,31$; $P < 0,05$) pour l'arthroplastie totale du genou.⁵¹

La dose optimale d'ATX pour les arthroplasties articulaires demeure inconnue, les études montrant une grande variation dans les schémas posologiques. Il n'existe que peu d'études de dosage, et celles-ci ont généré des résultats contradictoires allant de la démonstration d'un effet positif à aucun effet lié au dosage.^{50,52,53} Les méta-analyses réalisées par Fillingham *et coll.* concernant l'arthroplastie de hanche et de genou ont indiqué que des doses plus élevées d'ATX (c.-à-d., ATX par voie intraveineuse $\geq 20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ou 1 g , ATX topique $> 1,5 \text{ g}$) entraînaient des réductions qualitativement similaires des saignements et des transfusions par rapport à des doses plus faibles.^{48,49} Les doses intra-articulaires d'ATX allaient de $15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ à 3 g , et les doses intraveineuses d'ATX variaient de 500 mg à 3 g .⁵¹ De la même manière, le moment optimal pour l'administration d'ATX demeure controversé et varie d'une utilisation préopératoire à différents moments peropératoires, c.-à-d., avant le dégonflement du garrot, après la fermeture de l'incision, voire à une utilisation postopératoire. Certaines données probantes démontrent une réduction des transfusions (risque relatif, 2,05; IC 95 %, 1,21 à 3,67; $P < 0,05$) lors d'une utilisation intraveineuse pré-incision d'ATX pour une arthroplastie totale du genou.⁴⁹

L'arthroplastie totale de l'épaule est associée à un risque important de pertes de sang majeures.⁵⁴ Néanmoins, peu d'études se sont intéressées à l'utilisation d'ATX pour l'arthroplastie totale de l'épaule. Une revue systématique a découvert trois essais cliniques et trois études de cohorte rétrospectives incluant 677 patients et indiquant une réduction des taux de transfusion (risque relatif, 0,34; IC 95 %, 0,14 à 0,79; $P = 0,02$), du volume de perte sanguine dans le drain chirurgical, des pertes de sang estimées, et des changements dans les taux périopératoires d'hémoglobine lors de l'utilisation d'ATX (les doses allaient de 500 mg à 2 g , en administration intraveineuse surtout).⁵⁵

L'ATX peropératoire peut être employé pendant les chirurgies majeures du rachis.⁵⁶⁻⁵⁸ Une méta-analyse

Tableau Résumé des principales études sur l'acide tranexamique en traumatologie, obstétrique et orthopédie majeure

Étude	Publication	Méthodologie	Principales conclusions	Limitations
Obstétrique				
WOMAN <i>Shakur H, et coll.</i> ¹²	Lancet 2017	Étude multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo. Femmes atteintes d'HPP (> 500 mL) après un accouchement vaginal ou par césarienne. 1 g ATX sur 10 min (<i>n</i> = 10 036) vs placebo (<i>n</i> = 9885). *Les deux groupes—2e dose administrée en cas de saignement persistant (> 30 min) OU de récidive des saignements dans les 24 heures	<ul style="list-style-type: none"> Aucune différence significative dans la mortalité toutes causes confondues (ATX 2,3 % vs placebo 2,6 %; RR, 0,88; IC 95 %, 0,74 à 1,05; <i>P</i> = 0,16) ou dans le critère d'évaluation composite de mortalité et d'hystérectomie (ATX 5,3 % vs placebo 5,5 %; IC 95 %, 0,87 à 1,09; <i>P</i> = 0,65). Réduction significative de la mortalité due à l'HPP (ATX 1,5 % vs placebo 1,9 %; RR, 0,81; IC 95 %, 0,65 à 1,0; <i>P</i> = 0,045). Réduction substantielle de la mortalité due aux saignements si ATX administré dans les 3 heures suivant l'accouchement (1,2 % vs 1,7 %; RR, 0,69; IC 95 %, 0,52 à 0,91; <i>P</i> = 0,008; NST = 267). Aucun avantage en matière de mortalité si 1^{ère} dose ATX > 3 h de l'accouchement (2,6 % vs 2,5 %; RR, 1,07; IC 95 %, 0,76 à 1,51; <i>P</i> = 0,70). Aucune différence significative dans l'utilisation d'utérotoniques ou la transfusion de produits sanguins. Aucune différence significative dans l'incidence de TEV, d'éclampsie, de sepsis, dans le besoin d'intervention chirurgicale, du dysfonctionnement/défaillance d'organes cibles ou de la qualité de vie 	<ul style="list-style-type: none"> Il s'agissait d'une étude négative (aucune différence dans le critère d'évaluation principal). Le critère d'évaluation principal a été modifié après le début de l'étude — changement dans le calcul de puissance avec une augmentation de la taille d'échantillon de 5000 patientes, et l'hypothèse de l'étude a été affinée à la lumière des conclusions de l'étude CRASH-2. La mortalité spécifique à la maladie par opposition à la mortalité toutes causes confondues est subjective et sujette à des biais. Le diagnostic d'HPP a été posé cliniquement sans évaluation de la fiabilité interobservateurs, et est donc susceptible à un biais subjectif significatif. Au total, 80 % des patientes dans les deux groupes ont eu des pertes de sang < 1500 mL (50 % < 1000mL). Aucun processus formel pour détecter des complications de TEV
TRAAP <i>Sentilhes L, et coll.</i> ²⁰	NEJM 2018	Étude multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo de l'ATX sur l'HPP > 500 mL après un accouchement vaginal, <i>n</i> = 4079. 1 g ATX (<i>n</i> = 2040) vs placebo (<i>n</i> = 2039)	<ul style="list-style-type: none"> Aucune différence significative dans le critère d'évaluation principal (HPP > 500 mL)— ATX 8,1 % vs placebo 9,8 % (RR, 0,83; IC 95 %, 0,68 à 1,01; <i>P</i> = 0,07). Taux plus faible d'hémorragie post-partum cliniquement significative telle qu'évaluée par le fournisseur par rapport au placebo (7,8 % vs 10,4 %; RR, 0,74; IC 95 %, 0,61 à 0,91; <i>P</i> = 0,004; <i>P</i> = 0,04 dans l'analyse <i>post-hoc</i>). Le groupe ATX a reçu moins fréquemment des utérotoniques supplémentaires (7,2 % vs 9,7 %; RR, 0,75; IC 95 %, 0,61 à 0,92; <i>P</i> = 0,006; ajusté <i>P</i> = 0,04). Pas d'augmentation des événements thromboemboliques (0,1 % vs 0,2 %; RR, 0,25; IC 95 %, 0,03 à 2,24). Aucune différence significative dans le besoin de transfusion, d'embolisation artérielle, ou d'intervention chirurgicale 	<ul style="list-style-type: none"> Étude négative. Pas assez de puissance pour évaluer l'effet de l'ATX dans la prévention de l'HPP sévère. L'HPP était un diagnostic clinique — risque élevé de biais subjectif
Orthopédie majeure				
<i>Fillingham YA, et coll.</i> ⁴⁸	J Arthroplasty 2018	Méta-analyse en réseau (<i>n</i> = 34 études) ATX vs placebo pour arthroplastie de la hanche	<ul style="list-style-type: none"> L'ATX par voie topique, IV, orale réduit la perte de sang et le risque de transfusion par rapport au placebo. Aucune dose, régime posologique, voie ou moment d'administration clairement supérieur 	<ul style="list-style-type: none"> Quelques incohérences dans les résultats. Manque d'études sur certaines voies d'administration, p. ex., doses combinées IV/orales ou doses multiples d'ATX oral
<i>Fillingham YA, et coll.</i> ⁴⁹	J Arthroplasty 2018	Méta-analyse en réseau (<i>n</i> = 67 études) ATX vs placebo pour l'arthroplastie du genou	<ul style="list-style-type: none"> L'ATX par voie topique, IV et orale est supérieur au placebo pour réduire les pertes de sang et le risque de transfusion. Aucune voie d'administration, posologie ou nombre de doses clairement supérieur. Quelques données probantes soutenant qu'une administration pré-incision d'ATX IV améliore son efficacité 	<ul style="list-style-type: none"> Quelques incohérences dans les résultats. Mise en commun d'études qui n'ont pas utilisés les mêmes seuils de transfusion
<i>Fillingham YA, et coll.</i> ⁶²	J Arthroplasty 2018	Méta-analyse (<i>n</i> = 79 études) ATX vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> L'ATX topique, IV et oral non associé à un risque accru de thromboembolie veineuse après une arthroplastie articulaire totale 	<ul style="list-style-type: none"> La plupart des études excluaient les patients ayant des antécédents d'événements thromboemboliques antérieurs

Tableau continued

Étude	Publication	Méthodologie	Principales conclusions	Limitations
<i>Kuo LT, et coll.</i> ⁵⁵	BMC Musculoskeletal Disord 2018	Méta-analyse ($n = 6$ études) ATX vs placebo pour l'arthroplastie de l'épaule	<ul style="list-style-type: none"> L'ATX a réduit les pertes de sang périopératoires et les transfusions 	<ul style="list-style-type: none"> Petit nombre d'études avec 677 patients, 3 études étaient observationnelles
<i>Cheriyen T, et coll.</i> ⁵⁶	Spine J 2015	Méta-analyse ($n = 11$ études) ATX vs placebo.	<ul style="list-style-type: none"> L'ATX réduit les saignements chirurgicaux et la transfusion chez les patients subissant une chirurgie du rachis. L'ATX n'a pas été associé à un risque accru de thromboembolie veineuse 	<ul style="list-style-type: none"> Hétérogénéité significative dans la dose, l'âge, le type de chirurgie, et les résultats rapportés
Traumatisme				
CRASH-2 <i>Collaborateurs de l'étude CRASH-2</i> ¹⁴	Lancet 2010	Étude multicentrique, pragmatique, à double insu, randomisée et contrôlée par placebo; traumatisme dans une population civile ($n = 20\ 207$). ATX (1g sur 10 min suivi d'une perfusion IV de 1 g sur 8 h) vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> L'ATX administré de manière précoce réduit la mortalité toutes causes confondues chez les patients ayant subi un traumatisme hémorragique (14,5 % vs 16 %; RR, 0,91; IC 95 %, 0,85 à 0,97; $P = 0,0035$). L'ATX précoce réduit la mort due à des saignements (4,9 % vs 5,7 %; RR, 0,85; IC 95 %, 0,76 à 0,96; $P = 0,0077$). Pas d'augmentation des événements occlusifs vasculaires (1,7 % vs 2 %; RR, 0,84; IC 95 %, 0,68 à 1,02; $P = 0,084$). Pas de réduction des taux de transfusion de produits sanguins (50,4 % vs 51,3 %; RR, 0,98; IC 95 %, 0,96 à 1,01; $P = 0,21$). Tendance vers une meilleure efficacité lors d'une administration précoce Réduction non significative de l'expansion de l'hématome — 3,79 mL (valeur ajustée); IC 95 %, - 11,5 à 3,9; $P = 0,33$). Aucune augmentation significative de l'expansion « substantielle » (RC ajusté, 0,67; IC 95 %, 0,40 à 1,13; $P = 0,13$), ou d'une nouvelle hémorragie focale, d'un effet de masse ou de nouvelles régions ischémiques focales. Aucune différence significative dans le besoin d'intervention neurochirurgicale autre que l'évacuation. Pas de réduction significative de la dépendance lors du congé. Tendance vers un avantage en matière de mortalité. Réduction significative des « devenirs composites médiocres » (RC ajusté, 0,57; IC 95 %, 0,33 à 0,98; $P = 0,04$) 	<ul style="list-style-type: none"> Randomisation subjective. Courte période d'étude (28 jours). Aucune stratification formelle de la gravité des blessures. Tous les patients n'étaient pas « gravement blessés », seulement 50 % ont reçu au moins 1 culot ou ont dû être opérés. Faible mortalité (~ 5 %) liée à des saignements dans les deux groupes. Le plus grand avantage a été observé chez les patients plus malades. Le groupe ATX a reçu plus de FVIIa. De nombreux centres se trouvaient dans des pays en développement
CRASH-2 Étude sur les saignements intracrâniens <i>Collaborateurs de l'étude CRASH-2</i> ⁷¹	BMJ 2011	Sous-étude nichée dans l'étude CRASH-2, ($n = 270$). ATX vs placebo (même dose que CRASH-2)	<ul style="list-style-type: none"> Réduction non significative de l'expansion de l'hématome — 3,79 mL (valeur ajustée); IC 95 %, - 11,5 à 3,9; $P = 0,33$). Aucune augmentation significative de l'expansion « substantielle » (RC ajusté, 0,67; IC 95 %, 0,40 à 1,13; $P = 0,13$), ou d'une nouvelle hémorragie focale, d'un effet de masse ou de nouvelles régions ischémiques focales. Aucune différence significative dans le besoin d'intervention neurochirurgicale autre que l'évacuation. Pas de réduction significative de la dépendance lors du congé. Tendance vers un avantage en matière de mortalité. Réduction significative des « devenirs composites médiocres » (RC ajusté, 0,57; IC 95 %, 0,33 à 0,98; $P = 0,04$) 	<ul style="list-style-type: none"> Petite taille d'échantillon. La majorité des patients avaient un TCC léger à modéré. La plupart des décès ont été causés par le TCC et non l'hémorragie
CRASH-3 <i>Collaborateurs de l'étude CRASH-3</i> ¹³	Lancet 2019	Étude randomisée, pragmatique et contrôlée par placebo; traumatisme dans une population civile, ($n = 12\ 737$). ATX vs placebo (même dose que CRASH-2)	<ul style="list-style-type: none"> L'ATX administré de manière précoce (< 3 h) est associé à une tendance non significative vers une réduction de la mortalité associée aux traumatismes crâniens (18,5 % vs 19,8 %; RR, 0,94; IC 95 %, 0,86 à 1,02). Aucun avantage en matière de mortalité lors de TCC sévère (RR, 0,99; IC 95 %, 0,91 à 1,07). Avantage en matière de mortalité démontré pour les TCC légers à modérés seulement (RR, 0,78; IC 95 %, 0,64 à 0,95). Aucune différence dans les devenirs en matière d'invalidité. Aucun risque accru d'événements vaso-occlusifs ou de convulsions 	<ul style="list-style-type: none"> Le critère d'évaluation principal n'était pas statistiquement significatif. Pas de standardisation de la définition de la mortalité liée aux blessures à la tête. Courte durée de la période d'étude (28 jours) — sous-groupes importants non évalués. Tout effet d'une intervention pré-hospitalière non inclus

Tableau continued

Étude	Publication	Méthodologie	Principales conclusions	Limitations
MATTERs <i>Morrison JJ, et coll.</i> ⁷⁰	Arch Surg 2012	Étude rétrospective de patients de traumatologie militaire au Royaume-Uni et aux États-Unis qui ont reçu au moins un culot ($n = 896$), ATX (dose moyenne 2,3 g) vs pas d'ATX.	<ul style="list-style-type: none"> Le groupe ATX a connu une réduction absolue de 6,5 % de la mortalité non ajustée malgré la gravité plus importante des traumatismes (17,4 % vs 23,9 %; $P = 0,03$). Effet le plus marqué dans le sous-groupe de transfusion massive (14,4 % vs 28,1 %; $P = 0,004$; réduction absolue 13,7 %). La probabilité de survie était également plus élevée dans le sous-groupe de transfusion massive (RC, 7,228; IC 95 %, 3,02 à 17,32; $P < 0,001$) ET réduction significative de la coagulopathie ($P = 0,003$). Réduction globale significative de la transfusion de culots, PFC, plaquettes et cryoprécipité ($P < 0,001$ pour tous). Aucune augmentation du risque thrombotique après correction pour tenir compte de la sévérité du trauma 	<ul style="list-style-type: none"> Rétrospective. Majorité de jeunes adultes, traumatisme par pénétration. Revue monocentrique. Avantage sur le plan de la mortalité confondu par l'administration de fibrinogène (cryoprécipité). Tests statiques de coagulation, pas d'analyses hémostatiques viscoélastiques
MATTERs II <i>Morrison JJ, et coll.</i> ⁷⁵	JAMA 2013	Expansion de l'étude MATTERS, ($n = 1332$). 4 groupes : ATX vs ATX/cryoprécipité vs cryoprécipité vs pas d'ATX/cryoprécipité.	<ul style="list-style-type: none"> Mortalité plus faible avec ATX ou ATX/cryoprécipité par rapport à cryoprécipité seul et pas d'ATX/cryoprécipité (18,2 % vs 11,6 % vs 21,4 % vs 23,6 %). ATX et cryoprécipité indépendamment associés à une réduction semblable de la mortalité (RC, 0,61; IC 95%, 0,42 à 0,89; $P = 0,01$ et RC, 0,61; IC 95 %, 0,40 à 0,94; $P = 0,02$, respectivement). Diminution synergique de la mortalité avec l'ATX et le cryoprécipité, malgré la plus grande gravité des traumatismes et des exigences en matière de culots (RC, 0,34; IC 95 %, 0,20 à 0,58; $P = 0,001$). Aucune différence significative en matière de transfusion de produits sanguins après ajustement du score de propension excepté dans la transfusion de plaquettes et l'administration de FVII recombinant 	<ul style="list-style-type: none"> Rétrospective. Monocentrique. Plus d'ATX administré dans le groupe ATX/cryoprécipité vs groupe ATX seul [moyenne (ÉT) 2,4 (1,3) g vs 1,9 (0,9) g], bien que non significatif statistiquement, $P = 0,74$ (ajusté). FVIIa recombinant administré plus fréquemment aux groupes cryoprécipité seul et ATX/cryoprécipité ($P < 0,001$)
ROC-TXA <i>Rowell SE, et coll.</i> ⁸³	JAMA 2020	Étude sur l'administration pré-hospitalière d'ATX. TCC isolé. Étude clinique randomisée multicentrique, à double insu ($n = 1280$). 3 groupes : bolus 1 g ATX + 1 g ATX en perfusion vs bolus 2 g ATX + placebo en perfusion vs bolus de placebo + placebo en perfusion	<ul style="list-style-type: none"> Aucune différence significative dans les devenirs neurologiques ou fonctionnels à 6 mois, ou dans la mortalité absolue à 28 jours. L'analyse de sous-groupe a suggéré un avantage en matière de mortalité avec le bolus de 2 g d'ATX. Aucune réduction globale de la progression intracrânienne de l'hémorragie. Aucune différence significative en matière de thrombose. Augmentation des convulsions avec bolus d'ATX de 2 g. Différents régimes posologiques évalués 	<ul style="list-style-type: none"> Lésions contondantes et pénétrantes incluses Le GCS n'est pas la meilleure mesure pour évaluer la gravité du TCC, car il peut être affecté par d'autres facteurs, comme l'intoxication, les médicaments, etc. L'avantage en matière de mortalité avec 2 g d'ATX était basé sur une petite conclusion de sous-groupe. Un nombre significatif de patients avaient un TCC grave, dans lequel l'ATX est peu susceptible de procurer des bienfaits. 20 % avaient un TCC de grade inférieur. Certains des résultats, par exemple, la récupération fonctionnelle, l'incapacité, ne sont pas des résultats relatifs aux effets mécanistes de l'ATX

ATX = acide tranexamique; GCS = Échelle de coma de Glasgow; HPP = hémorragie post-partum; IC = intervalle de confiance; IV = intraveineuse; NST = nombre de sujets à traiter; PFC = plasma frais congelé; RC = rapport de cotes; RR = risque relatif; TCC = traumatisme cérébral; TEV = thromboembolie veineuse

d'études cliniques randomisées a montré que l'ATX réduisait les saignements per- et postopératoires, avec une réduction moyenne de 219 mL (IC 95%, 116 à 332 mL; $P < 0,05$). Cette méta-analyse a également indiqué une réduction du risque de transfusion (risque relatif, 0,67; IC 95 %, 0,54 à 0,83; $P < 0,001$).⁵⁶ Tout comme en chirurgie d'arthroplastie, la dose optimale d'ATX demeure inconnue. Les régimes intraveineux d'ATX vont d'une dose de charge de 10 à 100 mg·kg⁻¹ suivie de perfusions de maintien allant de 1 à 20 mg·kg⁻¹·h⁻¹.^{59,60} Dans une petite étude portant sur 30 patients, l'administration topique d'ATX (500 mg dans 50 mL de solution saline) a également réduit la perte de sang (252 mL dans le groupe ATX vs 525 mL dans le groupe placebo; $P = 0,02$) et les marqueurs de fibrinolyse dans les drains chirurgicaux (c.-à-d. la plasmine, l'alpha-2-antiplasmine et les D-dimères) comparativement au placebo.⁶¹ Malgré les inquiétudes concernant les complications prothrombotiques potentielles liées à l'utilisation d'ATX pour les arthroplasties articulaires et les chirurgies du rachis, les études individuelles et les méta-analyses n'ont pas démontré d'effet thrombotique défavorable significatif en utilisant les doses cliniques mentionnées ci-dessus. Néanmoins, l'absence d'effets indésirables est contrecarrée par certaines études excluant les patients à haut risque de complications thromboemboliques, la couverture de la thromboprophylaxie postopératoire courante, ainsi que le fait que la plupart des études ne disposent pas de la puissance nécessaire pour détecter les complications cliniques ayant une faible incidence.⁶² Les lignes directrices de pratique clinique pour l'utilisation d'ATX en arthroplastie articulaire totale soutiennent fortement l'utilisation d'ATX chez les patients sans antécédents connus de thromboembolie veineuse, mais elles sont équivoques pour les patients présentant un risque plus élevé de complications thromboemboliques.³⁶

Au-delà de la salle d'opération : L'ATX en traumatologie

À l'échelle mondiale, les traumatismes représentent plus de 5,8 millions de décès par année. Environ 20 à 40 % des décès précoces suite à un traumatisme sont associés à une hémorragie massive.⁶³ La coagulopathie touche un tiers des patients et augmente de manière indépendante le risque de décès.⁶⁴ La physiopathologie de la coagulopathie induite par traumatisme est complexe, impliquant une réponse coagulopathique endogène précoce aiguë (en quelques minutes), qui résulte du chevauchement de multiples mécanismes, notamment l'hypoperfusion, la déstabilisation du glycocalyx endothélial, le dysfonctionnement plaquettaire, l'hyperfibrinolyse, et le

dérèglement du système de la protéine-C active.^{65,66} Ceci est aggravé par une coagulopathie exogène résultant de l'hypothermie, de l'hémodilution, de l'acidose, et de la transfusion de produits sanguins.⁶⁷ La fibrinolyse acquise est fréquente et se produit parce que l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 est régulé à la hausse. Dans les heures suivant le trauma, les patients passent d'une hyperfibrinolyse physiologique adaptative à une phase d'hypofibrinolyse/résistance fibrinolytique et, enfin, à un arrêt fibrinolytique. Il existe ainsi une fenêtre au cours de laquelle l'utilisation d'antifibrinolytiques pourrait réduire les pertes de sang et améliorer les devenir.^{68,69} Plusieurs études ont évalué l'efficacité de l'ATX, mais parmi les plus notables, citons l'étude (CRASH)-2 (*Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage*) et l'étude MATTERs (*Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation*).^{14,70,71}

L'étude CRASH-2 est le plus grand essai d'ATX en traumatologie, recrutant plus de 20 000 patients adultes dans 40 pays à revenu faible et moyen surtout. Les participants ont été randomisés dans l'étude dans les huit heures suivant leur trauma s'ils présentaient des caractéristiques de choc (c.-à-d. pression artérielle systolique < 90 mmHg et/ou fréquence cardiaque > 110 battements·min⁻¹) ou considérés comme à risque d'hémorragie significative par le fournisseur de soins. Les patients ont reçu 2 g d'ATX (dose de charge de 1 g sur dix minutes suivie d'un 1 g perfusé sur huit heures) ou un placebo. Au total, 35 % des participants sont morts d'une hémorragie. Le critère d'évaluation principal de mortalité à 28 jours toutes causes confondues a été significativement réduit dans le groupe ATX (14,5 % vs 16,0 %; RR, 0,91; IC 95 %, 0,81 à 0,97; nombre de sujets à traiter, 67). La mortalité par saignement était également significativement plus faible chez les patients ayant reçu de l'ATX par rapport au placebo (4,9 % vs 5,7 %, respectivement; RR, 0,85; IC 95 %, 0,76 à 0,96; nombre de sujets à traiter, 121). Comme dans l'étude MATTERs, l'ATX a conféré un plus grand avantage de survie chez les patients présentant un choc sévère (tension artérielle systolique < 75 mmHg). Aucune différence significative n'a été observée en matière de transfusion sanguine, de besoin de chirurgie, ou de mortalité associée à des complications thromboemboliques. Fait important, le moment de la thérapie par ATX a affecté les pronostics de mortalité, les bienfaits les plus importants étant observés avec une administration dans l'heure suivant le trauma, suivie d'une à trois heures après le trauma.⁷² Bien que cette conclusion soit le résultat d'une analyse non planifiée de sous-groupe, elle a directement influencé un changement de pratique en ce qui touche au moment optimal recommandé de l'administration, de sorte qu'il s'agit d'une recommandation de grade IA dans les

dernières lignes directrices sur la prise en charge de l'hémorragie majeure et de la coagulopathie dans le trauma.⁷³ Il a également été démontré que l'avantage en matière de survie de l'ATX diminuait de 10 % pour chaque retard de traitement de 15 minutes à partir du moment du trauma.⁷⁴

L'essai MATTERS est une étude rétrospective de 896 militaires ayant reçu au moins un culot d'érythrocytes à la suite de blessures au combat. Cette étude a comparé les pronostics de mortalité entre les patients qui ont reçu 1 g d'ATX dans l'heure suivant leur blessure à ceux des patients n'ayant pas reçu d'ATX.⁷⁰ Les militaires ayant reçu de l'ATX ont eu une meilleure survie à l'hôpital (avec une réduction absolue de la mortalité de 6,5 %) mais ont également montré une incidence plus élevée de thrombose veineuse et pulmonaire profonde, bien que cette complication puisse avoir été partiellement attribuable à la plus grande gravité des blessures dans ce groupe. Une analyse de sous-groupe ajustée au risque de 321 patients qui ont reçu une transfusion massive (> dix unités) a montré que l'ATX conférait de plus grands avantages de survie (rapport de cotes [RC], 7,3; IC 95 %, 3,0 à 17,3). La survie améliorée grâce à l'utilisation d'ATX pourrait être attribuable à l'atténuation précoce de la fibrinolyse induite par le traumatisme. Pour explorer plus en détail cette hypothèse, les mêmes auteurs ont étudié rétrospectivement l'impact d'un remplacement précoce du fibrinogène par un cryoprécipité sur la mortalité hospitalière de 1332 militaires blessés et stratifiés en quatre groupes (ATX et cryoprécipité, cryoprécipité seul, ATX seul, ou placebo) dans l'essai MATTERS II.⁷⁵ Dans cette étude, le cryoprécipité a diminué la mortalité de manière indépendante (RC, 0,62; IC 95 %, 0,43 à 0,90), avec une plus grande taille d'effet lorsqu'il était utilisé conjointement à l'ATX (RC, 0,34; IC 95 %, 0,20 à 0,58). En tant qu'expériences plus petites, rétrospectives et monocentriques, les études MATTER sont toutefois soumises à plusieurs limitations. Ces limitations incluent un biais de sélection, un effet confondant de la variation dans le dosage d'ATX et des patients plus malades dans les groupes recevant l'ATX, avec une sévérité des scores de lésion, des besoins de transfusion, et une incidence de coagulopathie plus élevés.

De nombreux parallèles existent entre les études obstétricales et traumatologiques sur l'ATX, avec des bienfaits modestes sur la mortalité associée aux saignements, de plus grands bienfaits chez les patients plus malades, et aucun changement global dans les taux de transfusion. En outre, l'étude CRASH-2 affiche des problèmes similaires à celles de l'étude WOMAN, c'est-à-dire l'applicabilité des résultats de l'étude aux pays à revenu élevé disposant de centres de traumatologie dédiés, d'équipes multidisciplinaires, d'algorithmes de transfusion

massive et d'un accès rapide à une salle d'opération, éléments qui améliorent tous les devenir des patients. En outre, le protocole de dosage n'avait aucune base pharmacologique. Le style de recrutement pragmatique a facilité une randomisation susceptible aux biais subjectifs, ne disposant pas de normalisation des critères pour une utilisation concluante de l'ATX, ni de stratification de la gravité des blessures ou d'une approche non standardisée de l'utilisation des produits sanguins et des liquides dans les deux groupes. La période de suivi était courte (28 jours) et incomplète. Par conséquent, une dilution potentielle ou une exagération de l'effet de traitement est possible. Néanmoins, la nature et le coût du traitement à base d'ATX n'entraînent que de faibles risques, ce qui a conduit à son utilisation étendue dans les hôpitaux de traumatologie et à sa reconnaissance dans les directives des collèges de chirurgiens européen et américain concernant les traumatismes majeurs et les transfusions.^{73,76} Dans les hôpitaux canadiens où les services de traumatologie sont bien organisés et disposent des ressources nécessaires, il est peu probable que l'ATX prévienne un décès par exsanguination; cependant, ce traitement confère probablement des avantages modestes pour contourner les effets d'une hyperfibrinolyse précoce observés lors d'une coagulopathie induite par un traumatisme. Il s'agit là d'un effet pertinent d'un point de vue clinique car l'hyperfibrinolyse est un mécanisme pathologique clé et un facteur de risque indépendant de mortalité. Fait important, l'hyperfibrinolyse est associée à une mortalité significativement plus élevée chez les patients traumatisés par rapport à l'hyperfibrinolyse chez les patients non traumatisés.⁷⁷

La controverse demeure quant à déterminer si tous les patients traumatisés devraient recevoir de l'ATX sur la base d'un diagnostic de coagulopathie. L'acide tranexamique est fréquemment administré par le personnel d'urgence dans des contextes préopératoires, voire pré-hospitaliers. Bien qu'il n'existe pas de données probantes rigoureuses quant à l'efficacité d'une administration pré-hospitalière d'ATX sur les devenir en traumatologie, les données probantes émergentes suggèrent qu'il pourrait conférer un avantage de survie et réduire les besoins transfusionnels.^{78,79} Plusieurs études sont en cours et les résultats de celles-ci pourraient jeter un éclairage supplémentaire sur ce domaine.⁸⁰ L'utilisation de routine sans diagnostic de coagulopathie confirmé dans un laboratoire est souvent préconisée sur la base de l'effet sensible du moment de l'administration de l'ATX sur les devenir des patients et d'un délai trop long pour obtenir des tests traditionnels de coagulation en laboratoire. Cette approche pourrait devoir être revue si les analyses viscoélastiques ou plus sensibles de fibrinolyse au chevet deviennent plus largement utilisées. L'utilisation d'une

perfusion d'ATX sur huit heures peut également être peu pratique pendant les soins de traumatologie aiguë; ainsi, notre centre administre une seule dose en bolus de 2 g d'ATX dans les trois heures suivant le trauma.

Récemment, dans une étude contrôlée par placebo, l'étude CRASH-3 a examiné les effets de l'ATX (au même dosage que dans l'étude CRASH-2) chez 12 737 adultes atteints d'un traumatisme cérébral (TCC) (Échelle de coma de Glasgow [GCS] ≤ 12 ou tout saignement intracrânien) administré dans les trois heures suivant un trauma cérébral sur la mortalité à 28 jours associée à un trauma à la tête.¹³ Cette étude a montré que l'ATX réduisait la mortalité associée aux traumatismes à la tête lors d'atteintes légères à modérées (score GCS 9-15) (RR, 0,78; IC 95 %, 0,64 à 0,95), mais non lors des atteintes sévères (score GCS 3-8) (RR, 0,99; IC 95 %, 0,91 à 1,07). L'utilisation précoce d'ATX lors des traumatismes cérébraux légers à modérés a conféré un avantage encore plus significatif, lequel pourrait être attribuable à la réduction de l'expansion d'un saignement intracrânien. Néanmoins, ces résultats ne se sont pas traduits par une quelconque amélioration des mesures d'incapacité des patients (c.-à-d. activités de vie autonome, fatigue, troubles de l'humeur). Tout comme dans les études précédentes, aucune différence dans l'incidence des complications vaso-occlusives et de convulsions n'a été observée entre les groupes de traitement. Bien que les résultats de cette vaste étude pragmatique soient encourageants, elle comportait néanmoins d'importantes limitations. Par exemple, une tendance vers un avantage en matière de mortalité est observable; cette tendance n'était pas statistiquement significative, même lorsque des patients présentant des pupilles bilatérales non réactives ou un score GCS de trois étaient exclus ($P = 0,059$). Le sous-groupe dans lequel un avantage statistique a été montré (GCS 9-15) pourrait représenter une erreur de type I. La cohorte de l'étude CRASH-3 a également connu une mortalité globale liée au TCC plus élevée que l'étude CRASH-2 (19 % vs 12%); dès lors, tout effet clinique potentiellement significatif de l'ATX pourrait avoir été dilué par la présence d'une cohorte moribonde pour laquelle l'ATX n'a eu aucun avantage en matière de mortalité. La classification du critère d'évaluation principal était également sujette à un biais d'observateur, et certaines cohortes importantes de patients pourraient avoir été manquées en raison de la période relativement courte d'étude de 28 jours. Il n'est pas clair non plus quel rôle les interventions et la prise en charge pré-hospitalières ont pu jouer dans les devenir de chaque sous-groupe.

L'hyperfibrinolyse peut se manifester rapidement, dans les minutes suivant le trauma initial. Par conséquent, il semblerait optimal d'administrer l'ATX avant même l'arrivée à l'hôpital. Bien que l'administration pré-

hospitalière d'ATX soit recommandée par les principales directives en matière de trauma, les études pré-hospitalières sur le traumatisme chez la population civile n'ont pas résulté en données probantes définitives indiquant que l'ATX améliorerait de façon concluante les devenir.^{78,79,81,82} L'étude récemment publiée ROC-TXA (*Resuscitation Outcomes Consortium-Tranexamic Acid for Traumatic Brain Injury*) est l'étude pré-hospitalière la plus importante à ce jour.⁸³ Cette étude a randomisé 1063 patients adultes atteints de TCC modéré à sévère à l'un de trois groupes dans les deux heures suivant leur trauma : 1) Bolus pré-hospitalier de 2 g d'ATX et perfusion de placebo; 2) bolus de 1 g et perfusion de 1 g pré-hôpital; ou 3) bolus de placebo et perfusion de placebo. Aucune différence n'a été observée dans les devenir fonctionnels à six mois et dans la mortalité absolue à 28 jours entre les régimes de traitement. Chez les patients ayant subi une hémorragie intracrânienne (HIC) hospitalière subséquente, la mortalité à 28 jours pour les groupes bolus d'ATX, bolus/perfusion d'ATX et placebo étaient de 18 %, 26 %, et 27 %, respectivement. Aucune différence significative n'a été observée dans l'incidence de thrombose, mais une incidence plus élevée de convulsions a été notée dans le groupe ayant reçu un bolus de 2 g. Cette étude comportait plusieurs limitations importantes. Tout d'abord, l'avantage en matière de mortalité dans le groupe ayant reçu le bolus de 2 g était basé sur une conclusion de petit sous-groupe manquant de puissance et pourrait ne pas être généralisable. Deuxièmement, l'étude s'est concentrée sur un groupe isolé de TCC modéré à sévère à risque élevé, lequel pourrait être moins susceptible de bénéficier d'un traitement d'ATX. Troisièmement, l'utilisation du score de Glasgow pour stratifier la gravité du TCC peut avoir entraîné l'inclusion de patients présentant des causes d'atteinte neurologique non liées au TCC, ce qui pourrait également expliquer pourquoi une importante proportion de patients présentant un TCC ou une HIC minimaux ont reçu de l'ATX. Quatrièmement, les séquelles neurologiques fonctionnelles comme devenir pourraient ne pas être nécessairement corrélées aux propriétés mécanistes directes de l'ATX.

Résumé

L'acide tranexamique procure des avantages modestes en ce qui touche à l'amélioration des devenir des patients lors d'une hémorragie majeure et semble sans danger. D'autres travaux quantitatifs sont nécessaires pour évaluer l'utilisation prophylactique de l'ATX, son dosage optimal et le moment idéal de son administration.

Disclosures Jean Wong reports grants from the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, Anesthesia Patient Safety Foundation, and Merck Canada outside of the submitted work.

Funding statement Merit award, University of Toronto (Jean Wong, Angela Jerath); Heart and Stroke Foundation of Canada (Angela Jerath).

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. Hilary P. Grocott, former Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Déclaration Jean Wong déclare recevoir des subventions du Ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario, de la Fondation pour la sécurité des patients en anesthésie et de Merck Canada, en dehors du manuscrit soumis.

Déclaration de financement Prix du mérite, Université de Toronto (Jean Wong, Angela Jerath); Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada (Angela Jerath).

Responsabilité éditoriale Cet article a été traité par Dr Hilary P. Grocott, ancien rédacteur en chef, *Journal canadien d'anesthésie*.

Clinical case scenarios

Clinical case 1

You are consulted to assist in caring for a 34-yr-old G3P2 at 39 weeks gestational age who just recently delivered her third child and is continuing to bleed. She has no known co-morbidities and her pregnancy was otherwise unremarkable. Her first child was born via Cesarean delivery (for failure to progress), followed by a second child who was delivered vaginally. Your obstetrical colleague reports there are no apparent vaginal or cervical injuries and that bleeding is most likely due to uterine atony.

Clinical case 2

A 70-yr old woman with osteoarthritis is scheduled for a total knee arthroplasty. She has worsening knee pain and difficulty ambulating because of pain. She has a history of hypertension and fatty liver. She weighs 70 kg and her preoperative hemoglobin is 125 g·L⁻¹ and her creatinine is 160 μmol·L⁻¹ (glomerular filtration rate 60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²) with mildly elevated liver enzymes. She has informed her surgeon that she will not accept blood transfusions under any circumstances. The surgeon has referred her to the preoperative clinic for preoperative assessment. You plan to establish one large bore intravenous line and to administer spinal anesthesia for her surgery.

Instructions for completing the continuing professional development (CPD) module:

1. Read the current article and the references indicated in **bold** (1, 2, 4, and 12).
2. Go to: <http://www.cas.ca/Members/CPD-Online> and select the current module (Tranexamic acid: current use in obstetrics, major orthopedic and trauma surgery).
3. Answer the multiple-choice questions regarding the case scenario.
4. Once you have entered all your answers, you will have access to experts' explanations for all the possible choices.
5. Participants may claim up to four hours of CPD under Section 3 of the CPD program of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.

Mises en situation cliniques

Cas clinique 1

On vous consulte pour que vous aidiez à prendre soin d'une G3P2 de 34 ans à 39 semaines de grossesse qui vient tout juste d'accoucher de son troisième enfant et continue de saigner. Elle n'a aucune comorbidité connue et sa grossesse s'est déroulée sans incident. Son premier enfant est né par césarienne (pour arrêt de travail), et son deuxième enfant est né par voie vaginale. Votre collègue obstétricien signale qu'il n'y a pas de lésions vaginales ou cervicales apparentes et que les saignements sont probablement dus à une atonie utérine.

Cas clinique 2

Une femme âgée de 70 ans souffrant d'ostéo-arthrite est programmée pour subir une arthroplastie totale du genou. La douleur à son genou s'aggrave et elle a de la difficulté à marcher à cause de la douleur. Elle a des antécédents d'hypertension et de stéatose hépatique. Elle pèse 70 kg, son hémoglobine préopératoire est de 125 g·L⁻¹ et sa créatinine de 160 μmol·L⁻¹ (taux de filtration glomérulaire 60 mL·min⁻¹·1,73 m⁻²) avec des enzymes hépatiques légèrement élevées. Elle a informé son chirurgien qu'elle n'acceptera en aucun cas de transfusions sanguines. Le chirurgien l'a référée à la clinique préopératoire pour une évaluation préopératoire. Vous prévoyez d'installer une voie intraveineuse de gros calibre et une rachianesthésie pour sa chirurgie.

Directives pour compléter le module de développement professionnel continu (DPC) :

1. Lisez cet article et les références en **gras** (1, 2, 4 et 12).
2. Allez à: <http://www.cas.ca/Membres/modules-de-DPC> et sélectionnez le module actuel (L'acide

tranexamique : utilisation actuelle en obstétrique, en chirurgie orthopédique majeure et en traumatologie).

3. Répondez aux questions à choix multiples portant sur les mises en situation cliniques.
4. Une fois que vous aurez saisi toutes vos réponses, vous aurez accès aux explications d'experts pour tous les choix possibles.
5. Les participants peuvent déclarer jusqu'à quatre heures de DPC en vertu de la section 3 du Programme de DPC du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada.

References

1. **Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999; 57: 1005-32.**
2. **Ng W, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47: 339-50.**
3. **Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, et al. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. *Crit Care* 2007; . <https://doi.org/10.1186/cc6173>.**
4. **Lier H, Maegele M, Shander A. Tranexamic acid for acute hemorrhage: a narrative review of landmark studies and a critical reappraisal of its use over the last decade. *Anesth Analg* 2019; 129: 1574-84.**
5. **Teng Y, Feng C, Liu Y, Jin H, Gao Y, Li T. Anti-inflammatory effect of tranexamic acid against trauma-hemorrhagic shock-induced acute lung injury in rats. *Exp Anim* 2018; 67: 313-20.**
6. **Boudreau RM, Johnson M, Veile R, et al. Impact of tranexamic acid on coagulation and inflammation in murine models of traumatic brain injury and hemorrhage. *J Surg Res* 2017; 215: 47-54.**
7. **Chen TT, Liu J, Wang G, Jiang SL, Li LB, Gao CQ. Combined treatment of ulinastatin and tranexamic acid provides beneficial effects by inhibiting inflammatory and fibrinolytic response in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Heart Surg Forum* 2013; 16: E38-47.**
8. **Barrett CD, Kong YW, Yaffe MB. Influence of tranexamic acid on inflammatory signaling in trauma. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46: 183-8.**
9. **Barrett CD, Moore HB, Kong YW, et al. Tranexamic acid mediates proinflammatory and anti-inflammatory signaling via complement C5a regulation in a plasminogen activator-dependent manner. *J Trauma Acute Care Surg* 2019; 86: 101-7.**
10. **Wasowicz M, Jerath A, Bojko B, Sharma V, Pawliszyn J, McCluskey S. Use of a novel technique, solid phase microextraction, to measure tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery. *Can J Anesth* 2012; 59: 14-20.**
11. **Taam J, Yang QJ, Pang KS, et al. Current evidence and future directions of tranexamic acid use, efficacy, and dosing for major surgical procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020; 34: 782-90.**
12. **WOMAN Trial Collaborators; Shakur H, Roberts I, Fawole B, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 2105-16.**
13. **The CRASH-3 Trial Collaborators; Roberts I, Shakur -Still H, Aeron-Thomas A, et al. 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. *Lancet* 2019; 394: 1713-23.**
14. **The CRASH-2 Collaborators; Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23-32.**
15. **Furtmuller R, Schlag MG, Berger M, et al. Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(A) receptor antagonistic effect. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 168-73.**
16. **Lecker I, Wang DS, Romaschin AD, Peterson M, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors. *J Clin Invest* 2012; 122: 4654-66.**
17. **Manji RA, Grocott HP, Leake J, et al. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. *Can J Anesth* 2012; 59: 6-13.**
18. **Sharma V, Katznelson R, Jerath A, et al. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients. *Anaesthesia* 2014; 69: 124-30.**
19. **Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, Dionne S, Dagenais F. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 148-54.**
20. **Sentilhes L, Winer N, Azria E, et al. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after vaginal delivery. *N Engl J Med* 2018; 379: 731-42.**
21. **Sharma V, Fan J, Jerath A, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery with use of cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2012; 67: 1242-50.**
22. **Jerath A, Yang QJ, Pang KS, et al. Tranexamic acid dosing for cardiac surgical patients with chronic renal dysfunction: a new dosing regimen. *Anesth Analg* 2018; 127: 1323-32.**
23. **Jerath A, Yang QJ, Wasowicz M, Pang KS. To the editor. *Anesth Analg* 2019; 128: e125-6.**
24. **Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: findings and clinical implications. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64: 191-201.**
25. **Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 366-73.**
26. **Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Shields LE, Goffman D, Caughey AB. Practice bulletin no. 183: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2017; 130: e168-86.**
27. **Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg* 2010; 110: 1368-73.**
28. **Mehrabadi A, Liu S, Bartholomew S, et al. Temporal trends in postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage in Canada from 2003 to 2010. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 21-33.**
29. **Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(353): e1-6.**
30. **Balki M, Erik-Soussi M, Kingdom J, Carvalho JC. Comparative efficacy of uterotonic agents: in vitro contractions in isolated myometrial strips of labouring and non-labouring women. *Can J Anesth* 2014; 61: 808-18.**

31. Li C, Gong Y, Dong L, Xie B, Dai Z. Is prophylactic tranexamic acid administration effective and safe for postpartum hemorrhage prevention?: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; . <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005653>.
32. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; . <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007872.pub3>.
33. Dennis AT, Griffiths JD. Tranexamic acid for post-partum haemorrhage in the WOMAN trial. *Lancet* 2017; . [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31946-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31946-3).
34. Gillissen A, Henriquez DD, van den Akker T, et al. The effect of tranexamic acid on blood loss and maternal outcome in the treatment of persistent postpartum hemorrhage: a nationwide retrospective cohort study. *PLoS One* 2017; . <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187555>.
35. Stein CK, Qu P, Epstein J, et al. Removing batch effects from purified plasma cell gene expression microarrays with modified ComBat. *BMC Bioinformatics* 2015; . <https://doi.org/10.1186/s12859-015-0478-3>.
36. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB. No. 235-active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40: e841-55.
37. Heesen M, Carvalho B, Carvalho JC, et al. International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section. *Anaesthesia* 2019; 74: 1305-19.
38. Shakur-Still H, Roberts I. World maternal antifibrinolytic trial-2 (WOMAN-2). NCT03475342. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03475342> (accessed December 2020).
39. Bouthors AS. Tranexamic acid to reduce blood loss in hemorrhagic caesarean delivery (TRACES). NCT02797119. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02797119> (accessed December 2020)
40. Sentilhes L, Daniel V, Deneux-Tharoux C; TRAAP 2 Study Group. Tranexamic acid for preventing postpartum hemorrhage following a cesarean delivery: a multicenter randomised, double blind placebo controlled trial (TRAAP2). NCT03431805. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03431805> (accessed December 2020)
41. Clifton R. Tranexamic acid for the prevention of obstetrical hemorrhage after cesarean (TXA). NCT03364491. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03364491> (accessed December 2020)
42. Garcha PS, Mohan CV, Sharma RM. Death after an inadvertent intrathecal injection of tranexamic acid. *Anesth Analg* 2007; 104: 241-2.
43. Palanisamy A, Kinsella SM. Spinal tranexamic acid - a new killer in town. *Anaesthesia* 2019; 74: 831-3.
44. Patel S, Robertson B, McConachie I. Catastrophic drug errors involving tranexamic acid administered during spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2019; 74: 904-14.
45. Dobson G, Chow L, Filteau L, et al. Guidelines to the practice of anesthesia - revised edition 2020. *Can J Anesth* 2020; 67: 64-99.
46. Bong MR, Patel V, Chang E, Issack PS, Hebert R, Di Cesare PE. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004; 19: 281-7.
47. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. Tranexamic acid use in total joint arthroplasty: the clinical practice guidelines endorsed by the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society. *J Arthroplasty* 2018; 33: 3065-9.
48. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The efficacy of tranexamic acid in total hip arthroplasty: a network meta-analysis. *J Arthroplasty* 2018; 33(3083-9): e4.
49. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The efficacy of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a network meta-analysis. *J Arthroplasty* 2018; 33(3090-8): e1.
50. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 2503-13.
51. Gianakos AL, Hurley ET, Haring RS, Yoon RS, Liporace FA. Reduction of blood loss by tranexamic acid following total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *JBJS Rev* 2018; . <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.17.00103>.
52. Iwai T, Tsuji S, Tomita T, Sugamoto K, Hideki Y, Hamada M. Repeat-dose intravenous tranexamic acid further decreases blood loss in total knee arthroplasty. *Int Orthop* 2013; 37: 441-5.
53. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, Nayak RM, Maniar PR. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470: 2605-12.
54. Hardy JC, Hung M, Snow BJ, et al. Blood transfusion associated with shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg* 2013; 22: 233-9.
55. Kuo LT, Hsu WH, Chi CC, Yoo JC. Tranexamic acid in total shoulder arthroplasty and reverse shoulder arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2018; . <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1972-3>.
56. Cheriyan T, Maier SP 2nd, Bianco K, et al. Efficacy of tranexamic acid on surgical bleeding in spine surgery: a meta-analysis. *Spine J* 2015; 15: 752-61.
57. Winter SF, Santaguida C, Wong J, Fehlings MG. Systemic and topical use of tranexamic acid in spinal surgery: a systematic review. *Global Spine J* 2016; 6: 284-95.
58. Colomina MJ, Koo M, Basora M, Pizones J, Mora L, Bago J. Intraoperative tranexamic acid use in major spine surgery in adults: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2017; 118: 380-90.
59. Elwaidy S, Jamjoom Z, Elgamal E, Zakaria A, Turkistani A, El-Dawlatly A. Efficacy and safety of prophylactic large dose of tranexamic acid in spine surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33: 2577-80.
60. Wong J, El Beheiry H, Rampersaud YR, et al. Tranexamic acid reduces perioperative blood loss in adult patients having spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2008; 107: 1479-86.
61. Krohn CD, Sorensen R, Lange JE, Riise R, Bjornsen S, Brosstad F. Tranexamic acid given into the wound reduces postoperative blood loss by half in major orthopaedic surgery. *Eur J Surg Suppl* 2003; 588: 57-61.
62. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The safety of tranexamic acid in total joint arthroplasty: a direct meta-analysis. *J Arthroplasty* 2018; 33(3070-82): e1.
63. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 471-82.
64. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003; 55: 39-44.
65. Cap A, Hunt B. Acute traumatic coagulopathy. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20: 638-45.
66. Cohen MJ, Call M, Nelson M, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg* 2012; 255: 379-85.
67. Kushimoto S, Kudo D, Kawazoe Y. Acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy: an overview. *J Intensive Care* 2017; . <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0196-6>.

68. Raza I, Davenport R, Rourke C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 307-14.
69. Moore HB, Moore EE, Neal MD, et al. Fibrinolysis shutdown in trauma: historical review and clinical implications. *Anesth Analg* 2019; 129: 762-73.
70. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) study. *Arch Surg* 2012; . <https://doi.org/10.1136/bmj.d3795>.
71. CRASH-2 Collaborators; Intracranial Bleeding Study. Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study). *BMJ* 2011; 343: d3795.
72. CRASH-2 Collaborators; Roberts I, Shakur H, Afolabi A, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 1096-101, 1101.e1-2.
73. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019; <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2347-3>.
74. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet* 2018; 391: 125-32.
75. Morrison JJ, Ross JD, Dubose JJ, Jansen JO, Midwinter MJ, Rasmussen TE. Association of cryoprecipitate and tranexamic acid with improved survival following wartime injury: findings from the MATTERS II study. *JAMA Surg* 2013; 148: 218-25.
76. Boudreau RM, Deshpande KK, Day GM, et al. Prehospital tranexamic acid administration during aeromedical transport after injury. *J Surg Res* 2019; 233: 132-8.
77. Theusinger OM, Wanner GA, Emmert MY, et al. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM) is associated with higher mortality in patients with severe trauma. *Anesth Analg* 2011; 113: 1003-12.
78. Napolitano LM. Prehospital tranexamic acid: what is the current evidence? *Trauma Surg Acute Care Open* 2017; . <https://doi.org/10.1136/tsaco-2016-000056>.
79. El-Menyar A, Sathian B, Asim M, Latifi R, Al-Thani H. Efficacy of prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Am J Emerg Med* 2018; 36: 1079-87.
80. Brown JB, Neal MD, Guyette FX, et al. Design of the Study of Tranexamic Acid during Air Medical Prehospital Transport (STAAMP) trial: addressing the knowledge gaps. *Prehosp Emerg Care* 2015; 19: 79-86.
81. Ausset S, Glassberg E, Nadler R, et al. Tranexamic acid as part of remote damage-control resuscitation in the prehospital setting: a critical appraisal of the medical literature and available alternatives. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78(6 Suppl 1): S70-5.
82. Fischer PE, Bulger EM, Perina DG, et al. Guidance document for the prehospital use of tranexamic acid in injured patients. *Prehosp Emerg Care* 2016; 20: 557-9.
83. Rowell SE, Meier EN, McKnight B, 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: 961-74.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.