

**Ilek. Mahdi Al-Jeabory**

**Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu  
traneksamowego w warunkach medycyny ratunkowej**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Łukasz Szarpak

Promotor pomocniczy: dr n. o zdr. Wojciech Wieczorek



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022

**Słowa kluczowe:** kwas traneksamowy; TXA; leczenie antyfibrynolityczne; krwotok urazowy; uraz; urazowe uszkodzenie mózgu; przegląd systematyczny; meta-analiza; medycyna ratunkowa

**Keywords:** tranexamic acid; TXA; antifibrinolytic therapy; traumatic hemorrhage; injury; traumatic brain injury; systematic review; meta-analysis; emergency medicine

*Składam serdeczne podziękowanie  
mojemu promotorowi dr hab. n. med. Łukaszowi Szarpakowi  
oraz promotorowi pomocniczemu dr Wojciechowi Wiczorkowi  
za okazaną mi życzliwość i wyrozumiałość,  
jak również wszelkie wskazówki i nieocenioną pomoc  
w czasie wykonywania i redagowania niniejszej pracy.*

*Pracę doktorską dedykuję  
**RODZICOM**  
za cierpliwość i olbrzymie wsparcie.*

## Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:

- I. **Al-Jeabory M**, Gawel W, Gasecka A, Szarpak L, Wieczorek W. Tranexamic acid use in emergency medicine. *Disaster Emerg Med J* 2022; 7(1): 47-51. doi: 10.5603/DEMJ.a2022.0006.

*(Punktacja MNiSW: 40,0)*

- II. **Al-Jeabory M**, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, Wieczorek W, Pruc M, Koselak M, Gawel W, Chęcinski I, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021; 10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.

*(Punktacja MNiSW: 140,0; Impact Factor: 4,242)*

- III. **Al-Jeabory M**, Gasecka A, Wieczorek W, Mayer-Szary J, Jaguszewski MJ, Szarpak L. Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients: Evidence from meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021; 49: 404-405. doi: 10.1016/j.ajem.2021.02.009.

*(Punktacja MNiSW: 70,0; Impact Factor: 2,469)*

- IV. **Al-Jeabory M**, Szarpak L, Rafique Z, Vasan NR, Attila K, i wsp. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Disaster Emerg Med J* 2021; 6(4): 155-163. doi: 10.5603/DEMJ.a2021.0029.

*(Punktacja MNiSW: 40,0)*





# SPIS TREŚCI

<b>WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW .....</b>	<b>7</b>
<b>STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM.....</b>	<b>9</b>
<b>STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM .....</b>	<b>13</b>
<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>17</b>
<b>1.1. Proces krwawienia i krzepnięcia .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2. Proces krzepnięcia i jego zaburzenia w urazach .....</b>	<b>19</b>
<b>1.3. Budowa chemiczna i farmakodynamika kwasu traneksamowego .....</b>	<b>23</b>
<b>1.3.1. Wskazania do podaży kwasu traneksamowego .....</b>	<b>24</b>
<b>1.3.2. Przeciwwskazania.....</b>	<b>26</b>
<b>1.3.3. Działania niepożądane .....</b>	<b>26</b>
<b>1.3.4. Dawkowanie .....</b>	<b>26</b>
<b>2. CEL PRACY.....</b>	<b>29</b>
<b>3. KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC .....</b>	<b>30</b>
<b>4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....</b>	<b>91</b>
<b>5. OŚWIADCZENIA AUTORÓW PUBLIKACJI .....</b>	<b>97</b>
<b>6. SPIS RYCIN .....</b>	<b>132</b>
<b>7. PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>133</b>



## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

<b>APTT</b>	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji ( <i>ang. Activated Partial Thromboplastin Clotting Time</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>ang. Confidence interval</i> )
<b>DIC</b>	Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe ( <i>ang. Disseminated intravascular coagulation</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>ang. Mean difference</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>ang. Odds ratio</i> )
<b>TBI</b>	Urazowe uszkodzenie mózgu ( <i>ang. Traumatic brain injury</i> )
<b>TXA</b>	Kwas traneksamowy ( <i>ang. Tranexamic acid</i> )



## STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

### **Wstęp**

Według danych pochodzących z Światowej Organizacji Zdrowia urazy odpowiadają za 8% światowej śmiertelności i są uważane za poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego na całym świecie. Według badań naukowych silne krwawienie jest najczęstszą przyczyną przedwczesnej śmierci rannych osób. Około 25% pacjentów po urazach doświadczyło ostrej koagulopatii jako efektu ubocznego, a do 40% z nich zmarło w wyniku wstrząsu krwotocznego. Kwas traneksamowy to lek przeciwfibrynolityczny, który powiązano ze zwiększoną przeżywalnością u pacjentów po urazach z krwawieniem. Oprócz transfuzji produktów krwiopochodnych kwas traneksamowy jest uważany za kluczową strategię hemostatyczną w leczeniu krwawień przedszpitalnych na świecie. Dowody naukowe wyraźnie pokazały, że wczesne leczenie ostrej koagulopatii oraz wstrząsów krwotocznych znacznie minimalizuje pourazowe zgony. Krwawienia prowadzące do niestabilności hemodynamicznej należy leczyć przy pomocy resuscytacji płynowej, permissywnym niedociśnieniem oraz podając kwas traneksamowy co pozwala na wstępne zabezpieczenie poszkodowanego oraz zapewnia czas na szybki transport do najbliższego odpowiedniego ośrodka. Kwas traneksamowy jest opłacalnym lekiem przeciwfibrynolitycznym i jego wczesne podanie po urazie w ciągu do 3 godzin od urazu zarówno wewnątrzszpitalne jak i w opiece przedszpitalnej wykazuje znaczne zmniejszenie odsetku śmiertelności wśród pacjentów ze wstrząsem krwotocznym wywołanym urazem.

### **Cel pracy**

Wspólnym celem serii prac wchodzących w skład monotematycznego cyklu publikacji stanowiących podstawę niniejszej dysertacji doktorskiej jest ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego u pacjentów z krwotokiem urazowym w warunkach medycyny ratunkowej.

### **Material i metody**

W skład cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską weszły cztery publikacje.

Pierwsza praca – to praca poglądowa odnosząca się do różnych zastosowań kwasu traneksamowego w warunkach medycyny ratunkowej. Praca stanowi swoisty wstęp do rozważań nad zastosowaniem TXA u pacjentów z krwotokiem urazowym. Poza

przybliżeniem czytelnikowi możliwości stosowania kwasu traneksamowego opisuje również mechanizm działania TXA.

Druga praca odnosząca się do efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego u pacjentów dorosłych z krwotokiem urazowym została zaprojektowana jako przegląd systematyczny i meta - analiza. W tym celu z wykorzystaniem predefiniowanych słów kluczowych dokonano przeszukania elektronicznych baz piśmienniczych, w tym: PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, and Cochrane Central. Ostatnie przeszukanie baz danych miało miejsce 10 stycznia 2021 roku. Do meta-analizy ostatecznie włączono 17 artykułów.

Trzecia praca została zaprojektowana w sposób analogiczny jak druga praca – przy czym odnosiła się do zastosowania TXA u pacjentów pediatrycznych z krwotokiem urazowym. Badanie zostało opublikowane jako list do redakcji o charakterze badawczym. Praca została przeprowadzona w oparciu o przeszukiwanie baz danych za pomocą predefiniowanych układów słów kluczowych. Wśród baz danych które poddano przeszukaniu były m.in. PubMed, EMBASE, Scopus, oraz baza Cochrane Central. Po weryfikacji uzyskanych w toku przeszukiwania artykułów – ostatecznie do meta-analizy włączono cztery badania.

Celem czwartej pracy była z kolei ocena zastosowania kwasu traneksamowego u pacjentów z urazowymi obrażeniami ośrodkowego układu nerwowego. Badanie również zostało zaprojektowane i przeprowadzone jako przegląd systematyczny i meta-analiza. W tym celu dokonano przeszukania elektronicznych baz piśmiennictwa (PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Central) od czasu ich utworzenia do dnia 10 kwietnia 2021 r. Po dokładnej weryfikacji pierwotne wyszukanych pozycji piśmienniczych, do ostatecznej meta-analizy uwzględniono dziewięć badań.

## **Wyniki**

W badaniu oceniającym efektywność i bezpieczeństwo stosowania TXA u pacjentów dorosłych z krwotokiem urazowym zastosowanie kwasu traneksamowego wpływało na redukcję wewnątrzszpitalnej śmiertelności u dorosłych pacjentów z krwotokiem urazowym. Jednakże jak wykazała sub-analiza zależność ta dotyczyła tylko wykorzystania TXA w środowisku cywilnej medycyny ratunkowej (OR = 0,69; 95%CI: 0,51 – 0,93; p=0,02), w przypadku zastosowań na polu walki takich zależności nie odnotowano (OR = 1,44; 95%CI: 0,85 – 2,45; p=0,18). Zastosowanie kwasu traneksamowego w porównaniu z grupą leczoną bez TXA wiązało się ponadto z mniejszą objętością

przetaczanej krwi (MD = -1,27; 95%CI: -3,64 - -1,09; p=0,29), jak również niższym ryzykiem wystąpienia powikłań w postaci zawału mięśnia sercowego (odpowiednio: 26,9% i 38,7%).

W przypadku meta-analizy, w której ocenie poddano stosowanie kwasu traneksamowego u pacjentów pediatrycznych z krwotokiem urazowym, zastosowanie TXA wpływało na trend redukcyjny wewnątrzszpitalnej śmiertelności w porównaniu z grupą pacjentów u której nie stosowano TXA (odpowiednio: 1,8% i 3,6%), jednakże różnice te nie były istotne statystycznie (OR = 1,77; 95%CI: 0,32 – 9,73; p=0,51). Zastosowanie TXA w porównaniu z grupą, w której nie stosowano TXA wiązało się z wyższą częstotliwością występowania drgawek (odpowiednio 0,4% i 0%; OR = 15,06; 95%CI: 0,86 – 263,78; p=0,06) oraz porównywalnym ryzykiem wystąpienia zaburzeń zakrzepowo – zatorowych (0,3% i 0,2%; OR = 0,72; 95%CI: 0,19 – 2,70; p=0,62).

W badaniu trzecim opracowanym w celu oceny efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego u pacjentów dorosłych z urazowym uszkodzeniem mózgu 28-dniowa / wewnątrzszpitalna śmiertelność w grupie pacjentów leczonych przy wykorzystaniu TXA wynosiła 17,8%, podczas gdy w grupie pacjentów leczonych bez TXA – 19,3% (OR = 0,92; 95%CI: 0,83 – 1,01; p=0,08). Stan neurologiczny pacjentów określany w skali Glasgow Coma Scale poniżej 4 punktów (w 28-dniowym okresie obserwacji) dotyczył 29,8% pacjentów leczonych TXA oraz 34,8% leczonych bez użycia TXA (OR = 0,91; 95%CI: 0,45 – 1,82; p=0,78).

## **Wnioski**

Przeprowadzone badania pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

- Kwas traneksamowy jest bezpiecznym lekiem antyfibrynolitycznym, który powinien zostać wprowadzony do polskich schematów postępowania zespołów wyjazdowych państwowego ratownictwa medycznego wobec pacjentów dorosłych z krwotokami urazowymi.
- Konieczne jest przeprowadzenie wystandaryzowanego wielośrodkowego badania pozwalającego na ocenę efektywności użycia i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego u pacjentów pediatrycznych po urazie.
- Zastosowanie kwasu traneksamowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu nie wpływa istotnie statystycznie na zmniejszenie śmiertelności wewnątrzszpitalnej wśród pacjentów.





## STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

### ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TRANEXAMIC ACID USE IN EMERGENCY MEDICINE

#### **Introduction**

According to data from the World Health Organization, injuries account for 8% of global mortality and are considered a serious threat to public health worldwide. According to scientific studies, heavy bleeding is the most common cause of premature death of injured people. About 25% of trauma patients experienced acute coagulopathy as a side effect, and up to 40% of them died as a result of hemorrhagic shock. Tranexamic acid is an antifibrinolytic drug that has been associated with increased survival in patients with bleeding injuries. In addition to transfusing blood products, tranexamic acid is considered a key hemostatic strategy in the treatment of pre-hospital bleeding worldwide. Scientific evidence has clearly shown that early treatment of acute coagulopathies and haemorrhagic shock significantly minimizes traumatic deaths. Bleeding leading to haemodynamic instability should be treated with fluid resuscitation, permissive hypotension, and administration of tranexamic acid, which allows for initial protection of the casualty and allows time for rapid transport to the nearest appropriate center. Tranexamic acid is a cost-effective antifibrinolytic drug and its early administration after injury within 3 hours of injury in both in-hospital and pre-hospital care shows a significant reduction in the mortality rate among patients with trauma-induced haemorrhagic shock.

#### **Aim of the study**

The common goal of the series of works included in the monothematic series of publications constituting the basis of this doctoral dissertation is to assess the effectiveness and safety of the use of tranexamic acid in patients with traumatic hemorrhage in the setting of emergency medicine.

## **Material and methods**

The series of publications constituting the doctoral thesis includes four publications.

The first work is a review of the various uses of tranexamic acid in emergency medicine. The work is a specific introduction to the considerations on the use of TXA in patients with traumatic hemorrhage. Apart from introducing the reader to the possibilities of using tranexamic acid, he also describes the mechanism of action of TXA.

The second work on the efficacy and safety of tranexamic acid use in adult trauma hemorrhage patients was designed as a systematic review and meta-analysis. For this purpose, the use of predefined keywords was used to search electronic writing databases, including: PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, and Cochrane Central. The last database search took place on January 10, 2021. 17 articles were eventually included in the meta-analysis.

The third paper was designed in a similar way to the second paper, but related to the use of TXA in pediatric patients with traumatic hemorrhage. The study was published as a research letter to the editor. The work was carried out on the basis of searching databases using predefined keyword layouts. Among the databases that were searched were, among others PubMed, EMBASE, Scopus, and the Cochrane Central database. After verification of the articles obtained in the course of the search, four studies were finally included in the meta-analysis.

The aim of the fourth study was to evaluate the use of tranexamic acid in patients with traumatic injuries of the central nervous system. The study was also designed and conducted as a systematic review and meta-analysis. To this end, electronic literature databases (PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Central) were searched from their creation to April 10, 2021. After thorough verification of the original searched references, nine studies were included for the final meta-analysis.

## **Results**

In a study evaluating the effectiveness and safety of TXA in adult patients with traumatic haemorrhage, the use of tranexamic acid reduced in-hospital mortality in adult patients with traumatic haemorrhage. However, as shown by the sub-analysis, this dependence concerned only the use of TXA in the civil emergency medicine environment (OR = 0.69; 95% CI: 0.51 to 0.93; p = 0.02), in the case of applications in the battlefield of such no relationship was noted (OR = 1.44; 95% CI: 0.85 - 2.45; p = 0.18). The use of tranexamic acid compared to the group treated without TXA was also associated with a lower volume

of blood transfused (MD = -1.27; 95% CI: -3.64 to -1.09; p = 0.29), as well as lower risk of complications in the form of myocardial infarction (26.9% and 38.7%, respectively).

In the meta-analysis that assessed the use of tranexamic acid in pediatric patients with traumatic haemorrhage, the use of TXA resulted in a reduction in in-hospital mortality compared to the group of patients who did not use TXA (1.8% and 3.6%, respectively), however, these differences were not statistically significant (OR = 1.77; 95% CI: 0.32 to 9.73; p = 0.51). The use of TXA compared to the non-TXA group was associated with a higher frequency of seizures (0.4% and 0%, respectively; OR = 15.06; 95% CI: 0.86 to 263.78; p = 0, 06) and a comparable risk of thromboembolic disorders (0.3% and 0.2%; OR = 0.72; 95% CI: 0.19 - 2.70; p = 0.62).

In a third study designed to assess the efficacy and safety of tranexamic acid in adult traumatic brain injury patients, the 28-day / in-hospital mortality rate in patients treated with TXA was 17.8%, compared to 19 in patients treated without TXA. 3% (OR = 0.92; 95% CI: 0.83 - 1.01; p = 0.08). The neurological status of patients defined in the Glasgow Coma Scale below 4 points (in the 28-day observation period) was observed in 29.8% of patients treated with TXA and 34.8% of patients treated without TXA (OR = 0.91; 95% CI: 0, 45 to 1.82; p = 0.78).

## **Conclusions**

The conducted research allows for the following conclusions:

- Tranexamic acid is a safe antifibrinolytic drug that should be introduced into the Polish procedures for the treatment of outgoing medical emergency teams in adult patients with traumatic haemorrhages.
- It is necessary to conduct a standardized multicentre study to assess the effectiveness of the use and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients.
- The use of tranexamic acid in patients with traumatic brain injury does not have a statistically significant effect on the reduction of in-hospital mortality among patients.



## 1. WSTĘP

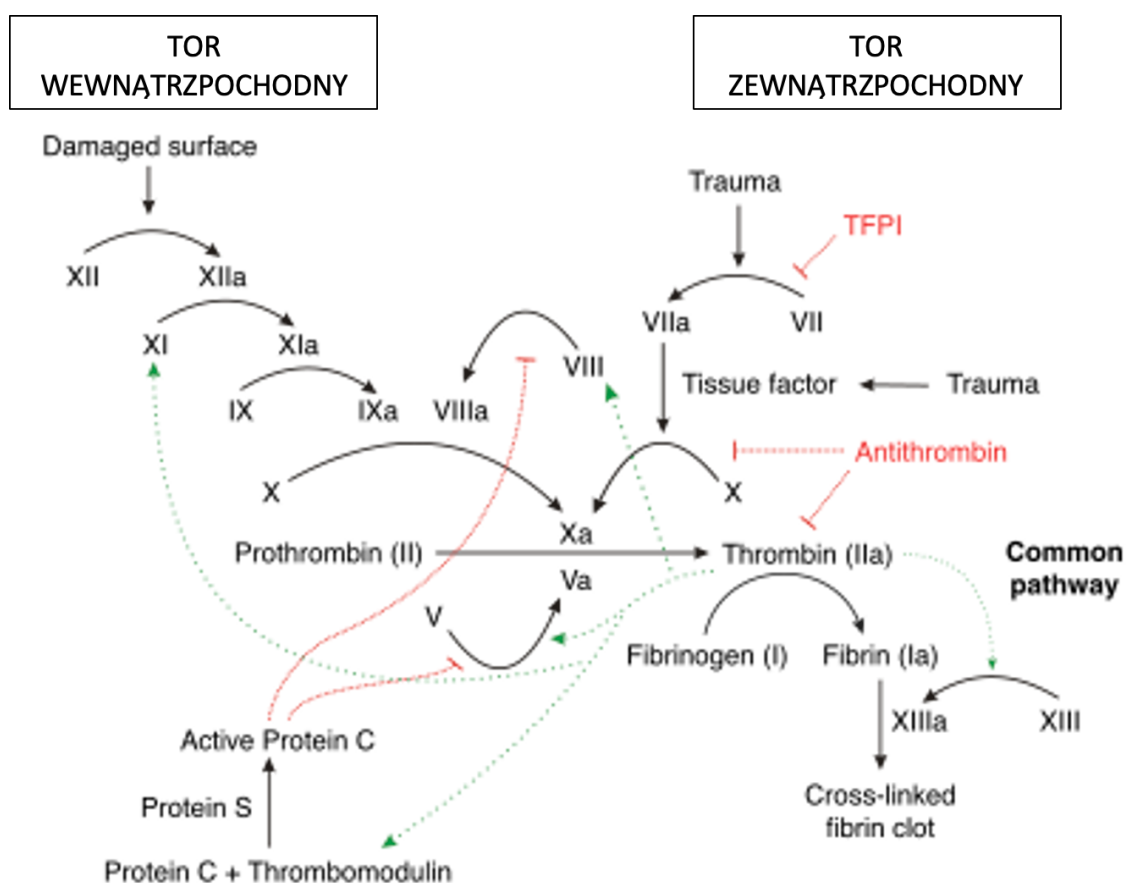
W medycynie XXI wieku pomimo coraz większego udziału chorób populacyjnych to urazy nadal stanowią najczęstszą przedwczesną przyczynę zgonu wśród populacji do 45 roku życia [1,2]. Najczęstszą odwracalną przyczyną zgonu przy urazach wielonarządowych stanowi niekontrolowane krwawienie [3]. Badania wykazały, że mediana przeżycia przy masywnym krwawieniu wynosi 1,65 godziny od momentu przyjęcia do szpitala [4]. Z tego też powodu w medycynie ratunkowej i medycynie katastrof dąży się do zahamowania spirali patofizjologicznych procesów rozpoczynających się krwawieniem i związanym z tym ubytkiem krwi, które mogą prowadzić do zgonu pacjenta.

### 1.1. Proces krwawienia i krzepnięcia

W sytuacji homeostazy przy braku zaburzeń genetycznych organizm znajduje się w równowadze między tworzeniem skrzepów a ich rozpuszczaniem, co pozwala na utrzymanie objętości krwi krążącej. W proces ten zaangażowane są głównie płytki krwi i substancje, które są przez nie wydzielane [3]. W ogólnym pojęciu jest to proces fizjologiczny który ma na celu zapobiegnięcie utracie krwi przy uszkodzeniu naczyń krwionośnych. Ze względów praktycznych, aby prześledzić proces w jakim powstaje skrzep krwi podzielono szlak przemian na ścieżkę wewnątrzpochodną i zewnątrzpochodną [5]. Enzymy zaangażowane w ten proces są nazywane czynnikami krzepnięcia od I do XII. Rozróżniamy pierwotną i wtórną hemostazę. Pierwotna obejmuje proces tworzenia czopa płytkowego w miejscu uszkodzenia naczynia poprzez reakcję na odsłonięty nabłonek, natomiast hemostaza wtórna obejmuje wspomniane wcześniej 2 ścieżki krzepnięcia, które pomimo różnych początków mają punkt styczny, którego celem jest aktywacja fibrynogenu do fibryny co stabilizuje pierwotny czop płytkowy [6].

Ścieżka wewnątrzpochodna jest tzw. dłuższą ścieżką hemostazy, w którą zaangażowane są następujące czynniki I, II, IX, X, XI, i XII czyli odpowiednio fibrynogen, protrombina, czynnik Christmasy, Czynnik Stuarta Prowera, osoczowa tromboplastyna i czynnik Hagemana (Rycian 1). Zaczyna się ona w momencie kontaktu z negatywnie naładowaną powierzchnią, co aktywuje wyżej wymienione czynniki [7]. Funkcję tej ścieżki określa czas kaolinowo-kefalinowy czyli czas częściowej tromboplastyny po

aktywacji. Aktywny czynnik Hagemana (XII) aktywuje przemianę prekalikreiny do kalikreiny, która jako proteaza serynowa powoduje przecięcie wiązań w wysokomolekularnym kininogenie tym samym powodując wyrzut bradykininy [8]. Co ciekawe pomimo tego, że ten proces zachodzi zarówno in vivo jak i in vitro to niedobór czynnika Hagemana [9] nie ma wpływu na całość krzepnięcia, a niedobór czynnika IX prowadzi do ciężkiego zaburzenia krzepnięcia zwanego chorobą królów, czyli hemofilią [10]. Stąd też obecnie uważa się że droga wewnątrzpochodna stanowi dodatkowy mechanizm koagulacji, aczkolwiek selektywne inhibitory aktywowanych czynników XI i XII mogą zmniejszyć częstotliwość występowania zakrzepicy przy jednoczesnym minimalnym zwiększeniu powikłań krwotocznych [11].



Rycina 1. Schemat hemostazy

O wiele ważniejszą z punktu widzenia hemostazy jest droga zewnątrzpochodna zwana także szlakiem czynnika tkankowego. Odpowiada ona w większym stopniu za stabilizację czopu płytkowego i tym samym w większym stopniu hamuje krwawienie. Czynnik tkankowy jest obecny w wielu komórkach, zaczynając od komórek znajdujących się

bezpośrednio w ścianie naczyń, komórek mięśni gładkich otaczających naczynia [12] jak i bezpośrednio przez komórki narządów takich jak serce, łożysko czy płuca, ze szczególnym uwzględnieniem kardiomiocytów, komórek trofoblastu czy astrocytów [13-15]. W drogę czynnika zewnątrzpochodnego poza wspomnianym już czynnikiem tkankowym zaangażowane są następujące czynniki krzepnięcia I, II, VII i X. Czyli odpowiednio fibrynogen, protrombina, prokonwertyna i czynnik Stuarta. W warunkach fizjologicznych czynnik tkankowy jest ekspozycyjny jedynie w przypadku uszkodzenia naczyń, natomiast w przypadku wystąpienia patologii dochodzi do nadekspresji tego czynnika co wiąże się z ciężkimi epizodami zakrzepowymi [15].

## 1.2. Proces krzepnięcia i jego zaburzenia w urazach

W przypadku urazu z krwotokiem najważniejszym zadaniem personelu medycznego jest szybka i sprawna identyfikacja źródła krwawienia oraz jego zatrzymanie [16]. Jest to kluczowe ze względu na to, że w wyniku utraty krwi dochodzi do hipoperfuzji i tym samym nieodwracalnego uszkodzenia narządów i tkanek [17]. Według różnych źródeł nawet 40% pacjentów umiera wskutek wykrwawienia przy urazach wielonarządowych [18]. Większość pacjentów, którzy umierają w tym mechanizmie doświadczają urazów miednicy, brzucha i klatki piersiowej [21]. Co istotne, o ile sama utrata krwi może doprowadzić do zgonu, zarówno w przypadku urazu jak i np. przy rozległych operacjach [20], to należy podkreślić, że to nie jest jedyny mechanizm, w którym dochodzi do kaskady zdarzeń zakończonych zgonem.

Patofizjologia całości procesów związanych z krwawieniem i leczeniem płynami obejmuje koagulopatie ze zużycia, kwasicę, hipotermię i zaburzenia elektrolitowe.

Aby w pełni zrozumieć na czym polega koagulopatia ze zużycia w przypadku rozległych urazów należy wspomnieć, jak przebiega proces krzepnięcia w przypadku urazu. Ciąg zdarzeń inicjuje uszkodzenie ściany naczynia. Bezpośrednim mechanizmem mającym zahamować krwawienie jest skurcz ściany naczynia i powstanie czopu płytkowego [21]. Następnie dochodzi do utworzenia rusztowania z fibryny poprzez aktywację fibrynogenu tak jak ma to miejsce podczas wyżej omawianego procesu krzepnięcia. Następnie dochodzi do rozpuszczenia skrzepu czego markerami są dwa produkty a mianowicie PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu) i D-dimery. Chemicznie PAI-1 to pojedynczy łańcuch glikoproteinowy złożony z 379 aminokwasów, o wadze około 48 kDa. PAI-1 hamuje aktywność obu typów aktywatora plazminogenu



tkankowego i urokinazowego [22]. Tkankowy aktywator plazminogenu odpowiada za wewnątrznaczyniową fibrylizację, natomiast urokinazowy zarówno wewnątrztkankową jak i wykazuje działanie jako mediator sygnałów wewnątrzkomórkowych dzięki połączeniu z tzw. Receptorem o wysokim stopniu powinowactwa [23]. PAI-1 jest produkowany przez wiele typów komórek m.in. megakariocyty, komórki nabłonka, adipocyty, monocyty czy makrofagi [22], natomiast głównym jego rezerwuarem są płytki krwi [24]. Poziom PAI-1 wzrasta w przeciągu paru godzin po urazie, aby zapobiec ponownemu krwawieniu. Podobnie jak PAI-1 również poziom D-dimerów wzrasta po urazie. D-dimery to produkt uboczy rozpadu fibrynogenu a ich stężenie bezpośrednio koreluje ze stopniem nasilenia procesów rozpadu fibryny [25]. Oznaczenie stężenia D-dimerów jest diagnostyczne w przypadku podejrzenia zatorowości płucnej, a za patologiczne uznaje się stężenie powyżej 500 µg/l [26]. W przypadku oznaczeń tych parametrów podczas urazu często nieprawidłowo nazywało się je zbiorem znalezisk świadczącym o stanie nadkrzepliwości lub tzw. zapaści fibrynolitycznej [27], tymczasem jest to fizjologiczny proces mający na celu zahamowanie krwawienia. Co ciekawe przez relatywnie długi czas uznawano, że urazy głowy w większym stopniu nasilają procesy krzepnięcia niż urazy innych części ciała [28], jednak obecnie wiadomo że nasilenie reakcji krzepnięcia organizmu jest niezależne od miejsca urazu [29].

Wracając natomiast do patologicznej koagulopatii ze zużycia (DIC), należy zdać sobie sprawę, że wystąpienie tej patologii znacznie pogarsza rokowanie pacjenta ze względu na rozwój niewydolności wielonarządowej [30]. Rozróżnia się dwa typy DIC: fibrynolityczny i zakrzepowy [31]. W przypadku pierwszego rodzaju dochodzi do nadmiernego krwawienia w pierwszym okresie po urazie co skrajnie negatywnie wpływa na przeżywalność pacjentów [32]. W tym okresie pacjenci wymagają częstych masywnych transfuzji, nie tylko ze względu na pierwotny uraz, ale i ze względu na upośledzenie krzepnięcia co powoduje sączenie się krwi z każdego dostępu naczyniowego i miejsca występowania drenażu. Dochodzi do znacznego wzrostu produkcji trombiny, co z kolei zużywa czynniki krzepnięcia a z drugiej strony dochodzi do wyrzutu PAI-1 co nasila procesy fibrylizacji. Stąd też u tych pacjentów w badaniach laboratoryjnych stwierdza się wysoki poziom fibryny w osoczu, niski poziom płytek krwi, niski poziom fibrynogenu jak i wydłużenie czasu protrombinowego i APTT [33]. Interesującym fenomenem w tym typie DIC jest to, że nawet w przypadku całkowitego zużycia czynników krzepnięcia dochodzi do ciągłego procesu wykrzepiania ze względu na krążące czynniki pozakrzepowe takie jak mikrocząsteczki jak i fakt, że czynniki przeciwzakrzepowe są produkowane w wyniku

rozpuszczania fibryny włączając czynnik tkankowy, trombomodulinę czy antytrombinę [34].

Typ zakrzepowy DIC natomiast rozwija się w późniejszym okresie po urazie, w którym zarówno cytokiny prozapalne jak i mechanizmy koagulacyjne doprowadzają do rozwoju stanu ~~w~~ zwanego jako stan zakrzepowo-krwotoczny [35], który z kolei dramatycznie obniża przeżywalność pacjentów hospitalizowanych z powodu urazu wielonarządowego w okresie hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wskutek rozwoju zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej i powiązanej z nią niewydolności wielonarządowej [36].

Niezależnie jednak od typu DIC w przypadku urazu zawsze u podstawy patomechanizmu leży nadmierna aktywacja trombiny, natomiast typ fibrynolityczny dodatkowo rozwija się w zakrzepowy w mechanizmie nadmiernej aktywacji PAI-1 [37]. Inna hipoteza tłumacząca patomechanizm DIC jest związana z aktywowanym białkiem C. W warunkach fizjologicznych białko to jest enzymem zależnym od witaminy K [38] odpowiadającym za hamowanie powstawania trombiny [39] poprzez proteolityczną dezaktywację aktywowanego czynnika V i VIII [40]. Niedobór aktywowanego białka C z kolei jest jedną z najczęstszych przyczyn stanów nadkrzepliwości [41]. Ta teoria natomiast została obalona przez Międzynarodowe Towarzystwo Krzepnięcia i Hemostazy które w opublikowanym raporcie stwierdziło „o ile aktywowane białko C może wyjaśniać mechanizm DIC generowanego urazem, aczkolwiek w każdym przypadku koagulopatii i DIC dochodzi do nadmiernej aktywacji trombiny” [41]. Co ciekawe u kobiet częściej dochodzi do rozwoju DIC związanego z urazem, powiązane jest to z wyższym stężeniem estrogenu, który zwiększa krzepliwość krwi [42]. Tym niemniej o ile w przypadku urazu wielonarządowego u kobiet rzadziej dochodzi do rozwoju koagulopatii związanej z urazem niż u mężczyzn, to kobiety, które rozwinęły koagulopatie mają ponad dwukrotnie wyższe ryzyko zgonu niż mężczyźni, u których doszło do rozwoju ciężkiej koagulopatii.

Kolejnym ciężkim zaburzeniem podczas krwawienia jest pojawienie się kwasicy. Kwasica znacznie zaburza procesy krzepnięcia i jest czynnikiem pogarszającym rokowanie w przypadku urazu [43]. Pacjenci, u których doszło do rozwoju kwasicy charakteryzują się wydłużonymi czasami krzepnięcia o około 40% [44]. Dodatkowo pacjenci, u których doszło do rozwoju kwasicy i krwawienia nie tylko rokują gorzej w warunkach samego przeżycia, ale przy przeżyciu mają gorsze wyniki neurologiczne [45]. Badania Lv i wsp. [46] wykazały, że skrzep badany przy użyciu tromboelastografii jest mniej trwały

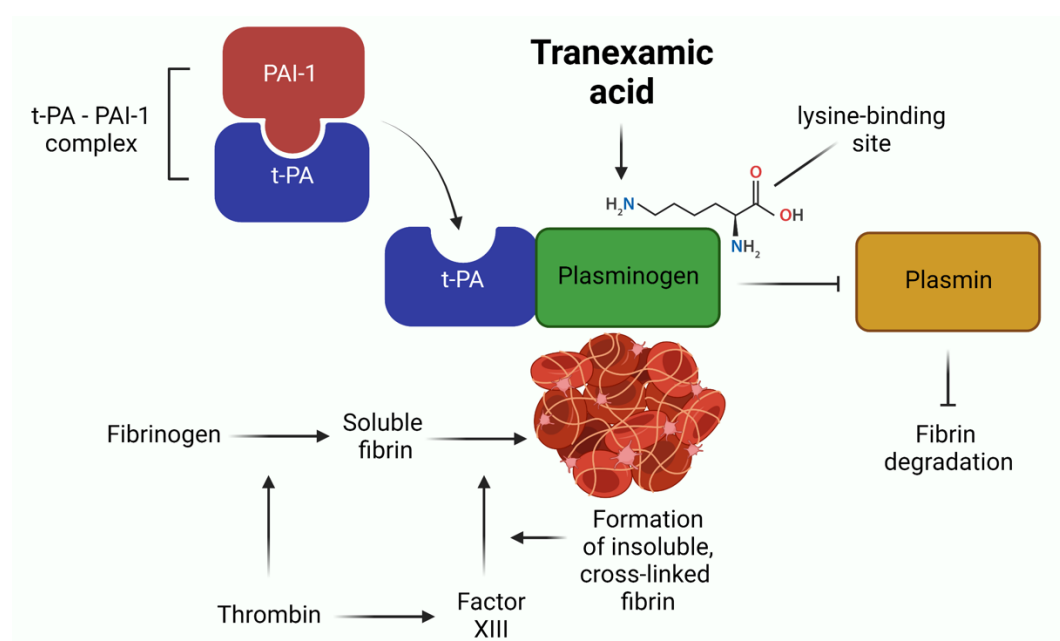
u pacjentów z kwasicią w porównaniu z tymi u których nie doszło do zaburzenia gospodarki pH.

W przypadku krwawienia pourazowego podstawą leczenia jest zatrzymanie krwawienia [47]. Jest to złoty standard postępowania w warunkach przedszpitalnych w przypadku urazu. Podstawowym i stosowanym od ponad wieku postępowaniem jest ucisk miejsca krwawienia [48]. Dzięki temu prostemu wydawałoby się postępowaniu nie tylko dochodzi o zatrzymania wycieku krwi, ale i do zabezpieczenia rany przed wniknięciem patogenów i jej zakażenia. Podstawą jest ucisk bądź to bezpośrednio na zranione miejsce lub bezpośrednio nad nim, aby jednak doszło do zatrzymania krwawienia ważne jest, aby ucisk był prowadzony relatywnie długo, około 5-10 minut, a także aby zabezpieczał całe krwawiące obszar [49]. Obecnie poza zwykłymi prostymi opaskami uciskowymi do dyspozycji personelu medycznego pozostaje cała gama urządzeń, które wywodzą się bezpośrednio z pola walki, takie jak szyny stabilizujące, które zabezpieczają przed poranieniem tętnic przy złamaniach kości długich. Jeśli nie ma możliwości kompresji bezpośrednio nad raną, zaleca się ucisk tętnicy nad miejscem zranienia [50]. Obecnie na rynku pojawiły się hemostatyczne opatrunki, które są powleczone substancjami przyspieszającymi krzepnięcie. Przykładem są QuikClot i Chitoflex które w ponad 92% pozwalają na zmniejszenie krwawienia z rany w warunkach pola walki [51,52]. Kolejnym urządzeniem wykorzystywanym już od końca 18 XVIII wieku są mankiety uciskowe. Początkowo stosowane niechętnie ze względu na brak poczucia kontroli, jednak z czasem okazały się przydatnym wynalazkiem i pozwoliły uchronić bardzo wielu pacjentów przed zgonem. Punktem przełomowym były badania armii amerykańskiej podczas 2 wojny światowej, które wykazały, że w żadnym z przypadków zastosowania mankietów uciskowych nie doszło do rozwoju gangreny [53]. Podstawowym prawidłem przy stosowaniu mankietów jest, że im szerszy mankiet tym mniejsze ciśnienie jest potrzebne, aby zahamować krwawienie [54]. Szczególnym wyzwaniem w przypadku stosowania ucisku są kark, pachwina i pachy, które co prawda są uznawane za miejsca, w których ucisk jest możliwy, ale z racji struktur, które w nich przebiegają nie jest możliwe zastosowanie opasek uciskowych. Stąd też armia amerykańska dopuściła do użytku tzw. Junctional clamps, czyli pasy które są przystosowane do założenia w tych miejscach i pozwalają na selektywny ucisk naczyń bez negatywnego wpływu na struktury sąsiadujące [55]. Nie zawsze jednak udaje się kontrolować krwawienie za pomocą środków zewnętrznych stąd też w procesie rozwoju farmakoterapii farmaceuci wynaleźli środki, za pomocą których

możliwe jest zwiększenie krzepliwości krwi. Przykładem takiej substancji jest właśnie kwas traneksamowy.

### 1.3. Budowa chemiczna i farmakodynamika kwasu traneksamowego

Kwas traneksamowy, czyli kwas trans-4-(aminometylo)cykloheksanokarboksylowy jest syntetyzowany z 4-metylo-benzonitrylu. Utlenianie grupy metylowej pozwala na uzyskanie mono-nitrylu kwasu tereftalowego. Grupa cyjanowa w tym związku jest zredukowana przez wodór przy użyciu niklu Raneya jako katalizatora. Pierścień benzenowy powstałego 4-kwasu amino-metylobenzoowego jest dalej redukowany do ugrupowania cykloheksanowego przez wodór w obecności katalizatora platynowego, który tworzy izomeryczną mieszaninę kwasów -aminometylocykloheksanokarboksylowych, a żądany izomer trans wyodrębnia się przez krystalizację mieszaniny soli sodowych tego izomeru [56]. Strukturalnie kwas traneksamowy uznawany jest przez to za analog lizyny (Rycina 2). Działanie przeciwkrwotoczne wykazuje dzięki silnemu powinowactwu do pięciu miejsc wiążących lizynę, które znajdują się na plazminogenu [57]. W rezultacie dochodzi do niekompetencyjnego hamowania konwersji plazminogenu do plazminy. Co prawda nie dochodzi do całkowitego bloku syntezy plazminy jednak ze względu na to, że powstała fibryna nie może połączyć się z fibrynogenem dochodzi do zahamowania fibrynolizy. Dodatkowo dzięki temu nie dochodzi do inaktywacji a2-antyplazminy.



Rycina 2. Schemat działania kwasu traneksamowego.

W podobnym mechanizmie działa kwas  $\epsilon$ -aminokapronowy, jednak kwas traneksamowy wykazuje około 10 razy większe działanie przeciwkrwotoczne, przy jednocześnie mniejszej toksyczności [58]. Co ciekawe właściwości farmakodynamiczne różnią się w zależności od wskazań w jakich został włączony do terapii. W wynikach laboratoryjnych widoczny jest spadek D-dimerów aczkolwiek w parametrach krzepnięcia tzn. czasy krzepnięcia, liczba płytek, nie wykazano zmian. Dzięki takiemu mechanizmowi działania podanie heparyny nie ma wpływu na skuteczność podania kwasu traneksamowego [59]. Ciekawą obserwację zanotował zespół Brown et al [60], gdzie podczas tromboelastografii wykazano polepszenie funkcji płytek krwi.

Kwas traneksamowy jest dostępny w formie dożylniej i doustnej. Spożycie pożywienia nie wpływa na stężenie kwasu traneksamowego, dostępność biologiczna waha się w okolicach 30% dawki [61]. Około 90% leku jest wydalane z moczem w przeciągu 24 godzin od podania, a głównym czynnikiem ograniczającym eliminację leku z organizmu jest klirens nerkowy. Stąd też w przypadku niewydolności nerek obserwuje się nasilenie efektów niepożądanych przy podaniu kwasu traneksamowego [62].

### 1.3.1. Wskazania do podaży kwasu traneksamowego

Podstawowym wskazaniem przy stosowaniu kwasu traneksamowego dopuszczonym przez amerykańską federalną agencję ds. leków jest występowanie nasilonych krwawień miesięcznych oraz prewencyjnie przy ryzyku krwawienia u pacjentów z hemofilią. Lek ten w znaczący sposób poprawia jakość życia pacjentek cierpiących na menoragię, jednocześnie zmniejszając straty krwi spowodowane idiopatycznym krwawieniem [63]. Podany prewencyjnie u pacjentów z hemofilią natomiast pozwala na zmniejszenie utraty krwi oraz zredukowanie konieczności podawania brakujących czynników krwi pod warunkiem, że poda się go jednocześnie z suplementacją odpowiednich czynników krzepnięcia [64]. Wskazania poza CHPL obejmują zastosowanie kwasu traneksamowego w planowych operacjach kardiochirurgicznych, ortopedycznych, ginekologicznych czy urologicznych [65,66].

W przypadku zastosowania kwasu traneksamowego w warunkach medycyny ratunkowej lek ten zmniejsza utratę krwi oraz tym samym zmniejsza ilość potrzebnych transfuzji [67]. Największe badanie w tych warunkach, z wykorzystaniem kwasu traneksamowego CRASH-2 pokazało, że lek ten znacznie zmniejszał śmiertelność

w porównaniu z placebo [68]. Jednocześnie podkreślono konieczność podania kwasu traneksamowego w przeciągu 3 godzin od urazu, z racji tego że po upływie tego okna czasowego podanie leku może zwiększać ryzyko krwawienia [69]. Szczególny zysk z zastosowania leku widać u pacjentów, którzy przyjeżdżają na izbę przyjęć we wstrząsie krwotocznym, u tych pacjentów po podaniu kwasu traneksamowego nie tylko zmniejsza się ilość krwi potrzebnej do transfuzji ale i dochodzi do zmniejszenia częstotliwości występowania niewydolności wielonarządowej [70]. Standardowa dawka leku wynosi bolus 1 g z podaniem dodatkowego 1g w przypadku, gdy pacjent nadal krwawi [70].

Szczególnym aspektem medycyny ratunkowej jest medycyna pola walki, w której to główną przyczyną zgonu żołnierzy z powodu urazu jest wykrwawienie [71]. Stąd też wysiłki lekarzy są skoncentrowane na zapobieganiu lub zmniejszeniu skutków wstrząsu krwotocznego, gdzie kluczową rolę odgrywają dwa składniki, z jednej strony odpowiednie podawanie krwi i osocza przy masywnych transfuzjach, a z drugiej zmniejszenie krwawienia i zahamowanie kaskady krzepnięcia [72]. Największym badaniem do tej pory związanym z zastosowaniem kwasu traneksamowego w warunkach pola walki jest badanie MATTER (Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation) czyli zastosowanie kwasu traneksamowego przy resuscytacji pourazowej w warunkach pola walki. Populacja pacjentów w tych warunkach jest o tyle specyficzna, że pacjenci to młodzi zdrowi wysportowani mężczyźni, a większość urazów stanowią urazy penetrujące powodujące rozległe uszkodzenia ciała. Celem pierwszorzędym badania było ocenienie śmiertelności w ciągu pierwszych 24 i 48 godzin oraz śmiertelności wewnątrzszpitalnej ocenianej jako zgon w ciągu 30 dni od przyjęcia do szpitala. Cele drugorzędne obejmowały ilość krwi i składników krwiopochodnych koniecznych do przetoczenia jak i ocenę parametrów koagulacyjnych ze szczególną oceną parametrów mogących świadczyć o rozwoju koagulopatii. Analiza wyników wykazała, że podanie kwasu traneksamowego zmniejsza śmiertelność oraz poprawia parametry krzepnięcia krwi. Zmniejszenie całkowitej śmiertelności najbardziej widoczne było u pacjentów najciężej rannych, co potwierdzają dalsze badania [73]. Co ciekawe wyniki badania sugerują, że za wczesną redukcję śmiertelności w ciągu pierwszych 48 godzin po urazie może odpowiadać nie tylko sam efekt zahamowania krwawienia, ale i modulacja odpowiedzi zapalnej, co zostało potwierdzone w innych badaniach gdzie podanie leku zmniejszało stężenia markerów stanu zapalnego jak i zmniejszało ilość pacjentów którzy wpadali we wstrząs jak i wymagali wsparcia oddechowego [74].

Wytyczne armii amerykańskiej w zakresie podawania masywnych transfuzji krwi uznają za konieczne podawanie kwasu traneksamowego celem zapobiegnięcia rozwoju ciężkiej koagulopatii [75].

### 1.3.2. Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania leku są choroby prowadzące do nadmiernej krzepliwości krwi, w tym zakrzepica żylna i zatorowość płucna w wywiadzie, zakrzepica tętnicza pod postacią dławicy piersiowej, zawał mięśnia sercowego, a także koagulopatia ze zużycia i związany z nią proces uogólnionego wykrzepiania krwi. Dodatkowe przeciwwskazanie stanowi ciężka niewydolność nerek oraz drgawki. Ponadto jak w przypadku każdego leku przeciwwskazaniem jest nietolerancja i uczulenie na którykolwiek z jego składników. Należy unikać stosowania TXA u kobiet ciężarnych i dzieci poniżej 1 roku życia [76]. Co ciekawe prospektywne badanie przeprowadzone przez Gilad et al. Wykazało bezpieczeństwo stosowania kwasu traneksamowego przez kobiety karmiące, gdzie pomimo obecności leku w mleku matki, stężenie to jest na tyle niskie, że nie dochodzi do zaburzeń krzepnięcia u dziecka [77].

### 1.3.3. Działania niepożądane

Kwas traneksamowy jest relatywnie bezpiecznym lekiem, jednak jak każdy lek wykazuje on pewne działania niepożądane. Najczęstszym z nich jest reakcja alergiczna, której nasilenie może się wahać od pokrzywki aż do wstrząsu anafilaktycznego [78]. Kolejnym działaniem niepożądanym jest zwiększenie ryzyka wystąpienia drgawek [79], działanie to jest powodowane poprzez oddziaływanie kwasu traneksamowego jako kompetencyjnego antagonisty receptorów GABA-a w tkance mózgowej, a ryzyko wystąpienia jest zależne od dawki [80]. Kwestią sporną pozostaje natomiast zwiększone ryzyko występowania zakrzepów i zatorów [81], gdzie część autorów pokazywała w pojedynczych badaniach zwiększenie częstotliwości tego powikłania, natomiast meta-analizy nie wykazały związku między ilością epizodów zatorowych a podawaniem kwasu traneksamowego [82].

### 1.3.4. Dawkowanie

Dawkowanie kwasu traneksamowego poza wskazaniami rejestracyjnymi nie jest jednolicie ustalone. Zaleca się podanie kwasu w dawce 1g w roztworze 100ml 0,9% NaCl w ciągu 10 minut w czasie do 3 godzin od urazu powikłanego krwotokiem i ponowne podanie leku

w dawce 1g przez kolejne 8h we wlewie dożylnym. Należy zwrócić uwagę na czynniki upośledzające krzepnięcie krwi, np. spadek temperatury ciała czy nieprawidłowa wolemia. Brak jednoznacznego konsensusu dotyczącego dawkowania TXA u pacjentów z urazami czaszkowo-mózgowymi oraz poddanym zabiegom protezoplastyki stawów ramiennolopatkowego, kolanowego czy biodrowego [83,84]. Zalety stosowania TXA w postępowaniu przedszpitalnym zostały udowodnione w przebiegu randomizowanych badań klinicznych CRASH-2 oraz CRASH-3, które były realizowane przez London School of Hygiene And Tropical Medicine. Schematy dawkowania i stosowania leku są określone w rekomendacjach różnych grup, takich jak Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma, International Trauma Life Support, Tactical Combat Casualty Care czy też The Committee for Tactical Emergency Casualty Care (C-TECC). Co ciekawe, w Polsce stosowanie TXA w zakresie postępowania przedszpitalnego nie zostało do dnia dzisiejszego zalegalizowane.





## 2. CEL PRACY

Wspólnym celem serii prac wchodzących w skład monotematycznego cyklu publikacji stanowiących podstawę niniejszej dysertacji doktorskiej jest ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego u pacjentów z krwotokiem urazowym w warunkach medycyny ratunkowej.

### 3. KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC

# TRANEXAMIC ACID USE IN EMERGENCY MEDICINE

Mahdi Al-Jeabory<sup>1, 2</sup> , Wladyslaw Gawel<sup>2</sup> , Aleksandra Gasecka<sup>3</sup> , Lukasz Szarpak<sup>1, 4, 5</sup> ,  
 Wojciech Wieczorek<sup>1, 6</sup>

<sup>1</sup>Research Unit, Polish Society of Disaster Medicine, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Research Unit, Polonia University, Czestochowa, Poland

<sup>3</sup>1<sup>st</sup> Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>4</sup>Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

<sup>5</sup>Institute of Outcomes Research, Maria Sklodowska-Curie Medical Academy, Warsaw, Poland

<sup>6</sup>Department of Emergency Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

## ABSTRACT

The most common cause of potentially preventable trauma deaths is hemorrhage. Therefore, it is crucial to understand the mechanisms regulating bleeding and clotting. The physiological mechanisms that control the coagulation process are called the coagulation cascade. In this study, we analyzed the medical literature for published articles on the use of TXA for bleeding. The MEDLINE electronic database was searched for. The keywords we have used were: “tranexamic acid”, “bleeding”, “hemorrhage”, “treatment”, “prevention”, “patient blood management”, “anti-fibrinolytic”, “surgery”, “surgery”, “trauma”, “injury” and “traumatic brain injury”. When managing the traumatic patient, time is of the essence and the same holds true for the TXA application. The largest study regarding the use of TXA in the emergency medicine CRASH-2 found that the administration of TXA within 3 hours following injury significantly reduces the mortality and that every 15-min delay in administering TXA results in increased bleeding and decreased survival by 10%, offering no benefit if administered after 3 hours. In summary, TXA is a safe and reliable agent which greatly increases the survival rate in traumatic patients suffering blood loss, reducing mortality while being safe.

**KEY WORDS:** tranexamic acid; TXA; bleeding; emergency medicine; trauma

*Disaster Emerg Med J 2022; 7(1): 47–51*

## INTRODUCTION AND MECHANISM OF ACTION

The most common cause of potentially preventable trauma deaths is hemorrhage [1]. Therefore, it is crucial to understand the mechanisms regulating bleeding and clotting [2, 3]. The physiological mechanisms that control the coagulation process are called the coagulation cascade. This process relies on the sequences of proteolytic events that take place on the surface of platelets [4]. For academic purpose, the cascade is divided into the intrinsic and extrinsic pathways [5] which both result in the formation of the blood clot. However simultaneous-

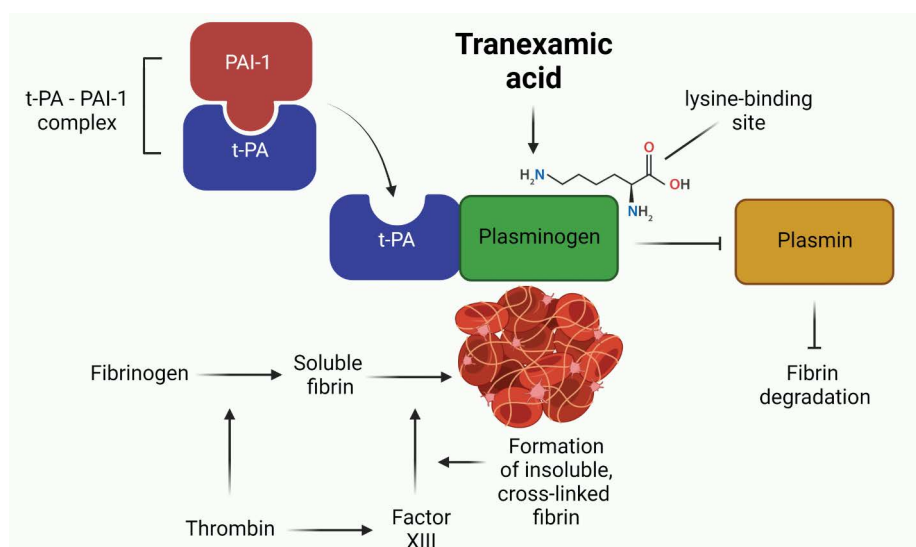
ly with the blood clot formation in order to avoid excessive thrombosis, the process called fibrinolysis takes place [6]. The key enzyme that is involved in the process of dissolving the blood clot [7] called fibrinolysis is the plasmin [8], which is an activated form produced from the plasminogen by the tissue plasminogen activator and urokinase [9]. The inhibition of plasmin results in stabilization of the clot [10] and thus reduces blood loss. One of the agents used to stop excessive bleeding and prevent exsanguination is tranexamic acid (TXA) which is the anti-fibrinolytic amino acid derived from lysine [11]. It acts via the competitive inhibition of lysine binding sites

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Mahdi Al-Jeabory, Polonia University, 4/6 Pulaskiego St, 42–200 Czestochowa, Poland  
 e-mail: mmahdi@interia.pl

Received: 3.01.2022 Accepted: 4.01.2022 Early publication date: 18.03.2022

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.



**FIGURE 1.** Functional diagram of Tranexamic Acid. Created with BioRender.com, licensed version

of plasminogen [12] resulting in the prevention of attachment of said enzyme to the fibrin, stabilizing the clot, and reducing bleeding [13] while increasing survival of patients [14, 15] (Fig. 1). The inhibition of fibrinolysis is particularly important in patients suffering from massive blood loss as this leads to the loss of coagulation factors, acquired coagulopathy, and exsanguination [16, 17]. The bleeding and concurrent loss of coagulation factors lead to disseminated intravascular coagulation (DIC) which might be alleviated by TXA administration both in chronic DIC [18] and acute traumatic DIC [19, 20]. The TXA comes in many forms and found used in many clinical situations ranging from tooth extraction [21] to cardiac surgeries [22] and major trauma [23]. However, in this review, we have focused on the TXA role in the management of bleeding in the emergency medicine setting.

### INDICATIONS FOR TXA USE

We analyzed the medical literature for published articles on the use of TXA for bleeding. The MEDLINE electronic database was searched for. The keywords we have used were: "tranexamic acid", "bleeding", "hemorrhage", "treatment", "prevention", "patient blood management", "anti-fibrinolytic", "surgery", "surgery", "trauma", "injury" and "traumatic brain injury".

The TXA is approved by the Federal Drug Administration only for heavy menstrual bleeding [24] and short-term prevention in patients with hemophilia

[25]. The European Medicines Agency allows for wider usage including prevention and treatment of hemorrhages due to general or local fibrinolysis in adults and children as young as one-year-old [26]. However, due to the high efficacy in stopping the bleeding, the TXA found widespread off-label use [27] including gynecological complications [28], trauma [25], and surgeries [29]. The most common gynecological emergency where the TXA found its use is postpartum hemorrhage which ranks among the five most common causes of maternal mortality worldwide [30]. The largest study on this particular subject showed that not only TXA is effective in terms of stopping the bleeding and reducing mortality but also is safe and does not increase the thrombosis rate [31]. These findings were challenged by the TRAAP study group which presented data showing no statistically significant benefit of TXA administration in the management of postpartum hemorrhage complications [32]. Additionally, TXA is a safe drug that can be administered to breastfeeding woman [33], which greatly increases their survival chances in bleeding injuries.

When managing the traumatic patient, time is of the essence and the same holds true for the TXA application. The largest study regarding the use of TXA in the emergency medicine CRASH-2 found that the administration of TXA within 3 hours following injury significantly reduces the mortality and that every 15-min delay in administering TXA results in increased bleeding and decreased survival by 10%, offering no benefit if administered after 3 hours

[34]. The study group led by Roberts reached similar conclusions regarding the application of TXA [35].

Special attention was given to TXA administration in head trauma, as it is the leading cause of mortality worldwide regarding trauma patients [36]. The CRASH-3 study focused entirely on head trauma patients presented evidence that while effective in reducing bleeding, the group of patients who benefit from administration of TXA is limited to those who are not initially in the critical condition, underlining the need for triage and proper indication to TXA therapy [37]. Additionally, time-dependent manner of survival and advantage of TXA therapy was present similarly to CRASH-2 study results, while it did not apply to patients suffering severe head trauma. When managing and accessing the brain injury one must particularly take note of intracranial hematoma as its pressure causes further damage to the brain tissue [38]. The TXA was shown to be a viable agent in reducing the size of intracranial hemorrhage by some studies [39], however, this is challenged by others that did not support this finding [40, 41].

In patients undergoing operations for severe bone trauma e.g. hip fractures, TXA was found to be a reliable and safe drug for reducing blood loss [42], resulting in lower transfusion rates [43].

Emergency medicine and its application find its role in combat medicine as both disciplines cooperate and learn from each other [44]. Similarly, to the civilian setting, hemorrhage is the leading cause of preventable death [45]. The advancement in care provision along with the improved protocols leads to a reduction of trauma-related deaths, despite the increase of trauma severity [46]. The largest study in the military setting MATTER (Military Application of Tranexamic acid in Trauma Emergency Resuscitation) found that the application of TXA resulted in increased survival, especially in patients requiring massive transfusion [47]. Additionally, a study by Walker found that the TXA application in head trauma improves neurological outcomes in short term, but not in the long term, indicating that TXA might be useful as a bridging therapy between battlefield first aid and neurosurgical intervention via reduction of intracranial hemorrhage [48]. Some findings however suggest that the TXA is a double-edged sword. An analysis of military trauma patients from Afghanistan and Iraq found that the administration of TXA was an independent risk factor for venous thromboembolism [49]. Regardless of these find-

ings TXA remains a viable and safe tool, which is included in the Tactical Combat Casualty Care guidelines [50].

## CONTRAINDICATIONS FOR TXA ADMINISTRATIONS

While the use of TXA was found beneficial in patients undergoing hemodialysis who suffered from cerebral hemorrhages [51] or acute gastrointestinal bleeding [52], the overall consensus is that chronic kidney disease or acute renal failure shall be considered a relative contraindication due to the reports of acute cortical necrosis [53] and ureteric clots [54]. Although the use of TXA in elective surgery patients with preexisting venous thromboembolic events (VTE) was found safe [55], the wide accepted consensus is that the history of VTE is the contraindication for TXA administration [56].

## CONCLUSIONS

TXA is a safe and reliable agent which greatly increases the survival rate in traumatic patients suffering blood loss, reducing mortality while being safe.

## Conflict of interest

All authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Kalkwarf KJ, Drake SA, Yang Y, et al. Bleeding to death in a big city: An analysis of all trauma deaths from hemorrhage in a metropolitan area during 1 year. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020; 89(4): 716–722, doi: [10.1097/TA.0000000000002833](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002833), indexed in Pubmed: [32590562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32590562/).
2. Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021; 10(5), doi: [10.3390/jcm10051030](https://doi.org/10.3390/jcm10051030), indexed in Pubmed: [33802254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33802254/).
3. Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, et al. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Disast Emerg Med J.* 2021; 6(4): 155–163, doi: [10.5603/demj.a2021.0029](https://doi.org/10.5603/demj.a2021.0029).
4. Green D. Coagulation cascade. *Hemodial Int.* 2006; 10 Suppl 2: S2–S4, doi: [10.1111/j.1542-4758.2006.00119.x](https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2006.00119.x), indexed in Pubmed: [17022746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17022746/).
5. Heemskerk JW, Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost.* 2002; 88(2): 186–193.
6. Jin J, Daniel JL, Kunapuli SP, et al. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1990; 4(1): 1–26, indexed in Pubmed: [2155902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2155902/).

7. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014; 58(5): 515–523, doi: [10.4103/0019-5049.144643](https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643), indexed in Pubmed: [25535411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535411/).
8. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2005; 129(3): 307–321, doi: [10.1111/j.1365-2141.2005.05444.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05444.x), indexed in Pubmed: [15842654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15842654/).
9. Bannish BE, Chernysh IN, Keener JP, et al. Molecular and Physical Mechanisms of Fibrinolysis and Thrombolysis from Mathematical Modeling and Experiments. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 6914, doi: [10.1038/s41598-017-06383-w](https://doi.org/10.1038/s41598-017-06383-w), indexed in Pubmed: [28785035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785035/).
10. Swedberg JE, Harris JM. Natural and engineered plasmin inhibitors: applications and design strategies. *Chembiochem.* 2012; 13(3): 336–348, doi: [10.1002/cbic.201100673](https://doi.org/10.1002/cbic.201100673), indexed in Pubmed: [22238174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22238174/).
11. Wardrop D, Estcourt LJ, Brunskill SJ, et al. Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in patients with haematological disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(7): CD009733, doi: [10.1002/14651858.CD009733.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009733.pub2), indexed in Pubmed: [23897323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23897323/).
12. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med.* 1998; 339(4): 245–253, doi: [10.1056/NEJM199807233390407](https://doi.org/10.1056/NEJM199807233390407), indexed in Pubmed: [9673304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9673304/).
13. Roberts I, Edwards P, Prieto D, et al. Tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploration of benefits and harms. *Trials.* 2017; 18(1): 48, doi: [10.1186/s13063-016-1750-1](https://doi.org/10.1186/s13063-016-1750-1), indexed in Pubmed: [28143564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143564/).
14. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA). 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32(1): 88–120, doi: [10.1053/j.jvca.2017.06.026](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.06.026), indexed in Pubmed: [29029990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029990/).
15. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma.* 2006; 60(6 Suppl): S3–11, doi: [10.1097/01.ta.0000199961.02677.19](https://doi.org/10.1097/01.ta.0000199961.02677.19), indexed in Pubmed: [16763478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16763478/).
16. Brohi K, Singh J, Heron M, et al. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma.* 2003; 54(6): 1127–1130, doi: [10.1097/01.TA.0000069184.82147.06](https://doi.org/10.1097/01.TA.0000069184.82147.06), indexed in Pubmed: [12813333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12813333/).
17. Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth.* 2005; 95(2): 130–139, doi: [10.1093/bja/aei169](https://doi.org/10.1093/bja/aei169), indexed in Pubmed: [15964891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15964891/).
18. Gatate Y, Masaki N, Sato A, et al. Tranexamic Acid Controlled Chronic Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Dissection and Patent False Lumen for Three Years. *Intern Med.* 2017; 56(8): 925–929, doi: [10.2169/internalmedicine.56.7499](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7499), indexed in Pubmed: [28420841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28420841/).
19. Gando S, Wada H, Thachil J, et al. Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *J Thromb Haemost.* 2013; 11(5): 826–835, doi: [10.1111/jth.12190](https://doi.org/10.1111/jth.12190), indexed in Pubmed: [23522358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23522358/).
20. Ramos C, Moore E, Silliman C, et al. Tranexamic acid accelerates the enzymatic phase of coagulation in trauma patients. *Journal of the American College of Surgeons.* 2013; 217(3): S136–S137, doi: [10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.318](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.318).
21. Zirk M, Zinser M, Buller J, et al. Supportive topical tranexamic acid application for hemostasis in oral bleeding events - Retrospective cohort study of 542 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018; 46(6): 932–936, doi: [10.1016/j.jcms.2018.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.03.009), indexed in Pubmed: [29627368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627368/).
22. Alaifan T, Alenazy A, Xiang Wang D, et al. Tranexamic acid in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis (protocol). *BMJ Open.* 2019; 9(9): e028585, doi: [10.1136/bmjopen-2018-028585](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028585), indexed in Pubmed: [31530593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31530593/).
23. Cap AP, Baer DG, Orman JA, et al. Tranexamic acid for trauma patients: a critical review of the literature. *J Trauma.* 2011; 71(1 Suppl): S9–14, doi: [10.1097/TA.0b013e31822114af](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31822114af), indexed in Pubmed: [21795884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21795884/).
24. Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid. A double-blind trial. *Br Med J.* 1970; 4(5729): 214–216, doi: [10.1136/bmj.4.5729.214](https://doi.org/10.1136/bmj.4.5729.214), indexed in Pubmed: [4919554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4919554/).
25. Chauncey JM, Wieters JS. Tranexamic Acid. [Updated 2021 Jul 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532909/>.
26. Al-Jeabory M, Gasecka A, Wiczorek W, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients: Evidence from meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021; 49: 404–405, doi: [10.1016/j.ajem.2021.02.009](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.02.009), indexed in Pubmed: [33722435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33722435/).
27. Chornenki NL, Um KJ, Mendoza PA, et al. Risk of venous and arterial thrombosis in non-surgical patients receiving systemic tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019; 179: 81–86, doi: [10.1016/j.thromres.2019.05.003](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.05.003), indexed in Pubmed: [31100632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100632/).
28. WOMAN Trial Collaborators. 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(10084): 2105–2116, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30638-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30638-4), indexed in Pubmed: [28456509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456509/).
29. Roberts I, Shakur H, Coats T, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess.* 2013; 17(10): 1–79, doi: [10.3310/hta17100](https://doi.org/10.3310/hta17100), indexed in Pubmed: [23477634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23477634/).
30. Zufferey PJ, Miquet M, Quenet S, et al. tranexamic acid in hip-fracture surgery (THIF) study. Tranexamic acid in hip fracture surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2010; 104(1): 23–30, doi: [10.1093/bja/aep314](https://doi.org/10.1093/bja/aep314), indexed in Pubmed: [19926634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19926634/).
31. Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017; 95(7): 442–449, indexed in Pubmed: [28409600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28409600/).
32. Sentilhes L, Winer N, Azria E, et al. Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood

- Loss after Vaginal Delivery. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 731–742, doi: [10.1056/NEJMoa1800942](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800942), indexed in Pubmed: 30134136.
33. Gilad O, Merlob P, Stahl B, et al. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2014; 9(8): 407–410, doi: [10.1089/bfm.2014.0027](https://doi.org/10.1089/bfm.2014.0027), indexed in Pubmed: 25025926.
  34. Roberts I, Shakur H, Afolabi A, et al. CRASH-2 collaborators. 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(9771): 1096–101, 1101.e1, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60278-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60278-X), indexed in Pubmed: 21439633.
  35. Roberts I, Shakur H, Ker K, et al. CRASH-2 Trial collaborators, CRASH-2 Trial collaborators. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 12(1): CD004896, doi: [10.1002/14651858.CD004896.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004896.pub3), indexed in Pubmed: 21249666.
  36. Johnson WD, Griswold DP. Traumatic brain injury: a global challenge. *Lancet Neurol.* 2017; 16(12): 949–950, doi: [10.1016/S1474-4422\(17\)30362-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30362-9), indexed in Pubmed: 29122521.
  37. CRASH-3 Intracranial Bleeding Mechanistic Study Collaborators. Tranexamic acid in traumatic brain injury: an explanatory study nested within the CRASH-3 trial. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2021; 47(1): 261–268, doi: [10.1007/s00068-020-01316-1](https://doi.org/10.1007/s00068-020-01316-1), indexed in Pubmed: 32076783.
  38. AbdelFatah M. Prognosis of acute subdural hematoma greater than 10 mm in thickness in head injury patients with an extension or no motor response to pain after resuscitation. *Egyptian Journal of Neurosurgery.* 2019; 34(1), doi: [10.1186/s41984-019-0035-x](https://doi.org/10.1186/s41984-019-0035-x).
  39. Jokar A, Ahmadi K, Salehi T, et al. The effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: A randomized controlled trial. *Chin J Traumatol.* 2017; 20(1): 49–51, doi: [10.1016/j.cjtee.2016.02.005](https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2016.02.005), indexed in Pubmed: 28209450.
  40. Fakharian E, Abedzadeh-Kalahroudi M, Atoof F. Effect of Tranexamic Acid on Prevention of Hemorrhagic Mass Growth in Patients with Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg.* 2018; 109: e748–e753, doi: [10.1016/j.wneu.2017.10.075](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.075), indexed in Pubmed: 29074420.
  41. Mousavinejad M, Mozafari J, Ilkhchi RB, et al. Intravenous Tranexamic Acid for Brain Contusion with Intraparenchymal Hemorrhage: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Rev Recent Clin Trials.* 2020; 15(1): 70–75, doi: [10.2174/15748871146661911181181826](https://doi.org/10.2174/15748871146661911181181826), indexed in Pubmed: 31744452.
  42. Kadar A, Chechik O, Steinberg E, et al. Predicting the need for blood transfusion in patients with hip fractures. *Int Orthop.* 2013; 37(4): 693–700, doi: [10.1007/s00264-013-1795-7](https://doi.org/10.1007/s00264-013-1795-7), indexed in Pubmed: 23381612.
  43. Lee C, Freeman R, Edmondson M, et al. The efficacy of tranexamic acid in hip hemiarthroplasty surgery: an observational cohort study. *Injury.* 2015; 46(10): 1978–1982, doi: [10.1016/j.injury.2015.06.039](https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.06.039), indexed in Pubmed: 26190627.
  44. Goodwin T, Moore K, Pasley J, et al. From the battlefield to main street: Tourniquet acceptance, use, and translation from the military to civilian settings. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2019; 87(1S): S35–S39, doi: [10.1097/ta.0000000000002198](https://doi.org/10.1097/ta.0000000000002198).
  45. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, et al. Death on the battlefield (2001–2011): implications for the future of combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73(6 Suppl 5): S431–S437, doi: [10.1097/TA.0b013e3182755dcc](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182755dcc), indexed in Pubmed: 23192066.
  46. Butler FK, Blackburne LH. Battlefield trauma care then and now: a decade of Tactical Combat Casualty Care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73(6 Suppl 5): S395–S402, doi: [10.1097/TA.0b013e3182754850](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182754850), indexed in Pubmed: 23192061.
  47. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, et al. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg.* 2012; 147(2): 113–119, doi: [10.1001/archsurg.2011.287](https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.287), indexed in Pubmed: 22006852.
  48. Walker PF, Bozzay JD, Johnston LR, et al. Outcomes of tranexamic acid administration in military trauma patients with intracranial hemorrhage: a cohort study. *BMC Emerg Med.* 2020; 20(1): 39, doi: [10.1186/s12873-020-00335-w](https://doi.org/10.1186/s12873-020-00335-w), indexed in Pubmed: 32410581.
  49. Johnston LR, Rodriguez CJ, Elster EA, et al. Evaluation of Military Use of Tranexamic Acid and Associated Thromboembolic Events. *JAMA Surg.* 2018; 153(2): 169–175, doi: [10.1001/jamasurg.2017.3821](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.3821), indexed in Pubmed: 29071337.
  50. Drew B, Auten JD, Cap AP, et al. The Use of Tranexamic Acid in Tactical Combat Casualty Care: TCCC Proposed Change 20-02. *J Spec Oper Med.* 2020; 20(3): 36–43, indexed in Pubmed: 32969002.
  51. Vujkovic B, Sabovic M. Treatment of subdural and intracerebral haematomas in a haemodialysis patient with tranexamic acid. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(1): 107–109, doi: [10.1093/ndt/15.1.107](https://doi.org/10.1093/ndt/15.1.107), indexed in Pubmed: 10607778.
  52. Sabovic M, Lavre J, Vujkovic B. Tranexamic acid is beneficial as adjunctive therapy in treating major upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(7): 1388–1391, doi: [10.1093/ndt/gfg117](https://doi.org/10.1093/ndt/gfg117), indexed in Pubmed: 12808178.
  53. Koo JR, Lee YK, Kim YS, et al. Acute renal cortical necrosis caused by an antifibrinolytic drug (tranexamic acid). *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14(3): 750–752, doi: [10.1093/ndt/14.3.750](https://doi.org/10.1093/ndt/14.3.750), indexed in Pubmed: 10193833.
  54. Foster GR, Carmichael DJ, Kermode A, et al. Extensive crescent formation with antifibrinolytic therapy in a case of diffuse endocapillary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1990; 5(2): 152–154, doi: [10.1093/ndt/5.2.152](https://doi.org/10.1093/ndt/5.2.152), indexed in Pubmed: 2113214.
  55. Sabbag OD, Abdel MP, Amundson AW, et al. Tranexamic Acid Was Safe in Arthroplasty Patients With a History of Venous Thromboembolism: A Matched Outcome Study. *J Arthroplasty.* 2017; 32(9S): S246–S250, doi: [10.1016/j.arth.2017.02.008](https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.02.008), indexed in Pubmed: 28262452.
  56. Peng H, Wang L, Weng X, et al. Effect of tranexamic acid on symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing primary total knee arthroplasty. *Arch Med Sci.* 2020; 16(3): 603–612, doi: [10.5114/aoms.2020.92444](https://doi.org/10.5114/aoms.2020.92444), indexed in Pubmed: 32399109.





Article

# Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis

Mahdi Al-Jeabory <sup>1</sup>, Lukasz Szarpak <sup>2,\*</sup>, Kecskes Attila <sup>3</sup>, Michael Simpson <sup>4</sup>, Adam Smereka <sup>5</sup>, Aleksandra Gasecka <sup>6,7</sup>, Wojciech Wieczorek <sup>8</sup>, Michal Pruc <sup>1</sup>, Maciej Koselak <sup>9</sup>, Wladyslaw Gawel <sup>10</sup>, Igor Chęcinski <sup>11</sup>, Milosz J. Jaguszewski <sup>12</sup> and Krzysztof J. Filipiak <sup>6</sup>

- <sup>1</sup> Outcomes Research Unit, Polish Society of Disaster Medicine, P.O. Box 78, 05-090 Raszyn, Poland; mmahdi@interia.pl (M.A.-J.); m.pruc@ptmk.org (M.P.)
  - <sup>2</sup> Maria Skłodowska-Curie Białystok Oncology Center, 15-027 Białystok, Poland
  - <sup>3</sup> NATO Centre of Excellence for Military Medicine, 1555 Budapest, Hungary; train.nco@coemed.org
  - <sup>4</sup> Central Texas Regional SWAT, Leander, TX 78646, USA; mike@ps-med.com
  - <sup>5</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, Wrocław Medical University, 50-367 Wrocław, Poland; adam.smereka@umed.wroc.pl
  - <sup>6</sup> 1st Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; aleksandra.gasecka@wum.edu.pl (A.G.); krzysztof.filipiak@wum.edu.pl (K.J.F.)
  - <sup>7</sup> Department of Cardiology, University Medical Center Utrecht, 3584 CX Utrecht, The Netherlands
  - <sup>8</sup> Department of Emergency Medicine, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; w.wieczorek@easyrescue.pl
  - <sup>9</sup> Maria Skłodowska-Curie Medical Academy in Warsaw, 03-411 Warsaw, Poland; src.emergency@gmail.com
  - <sup>10</sup> Department of Surgery, The Silesian Hospital in Opava, 746 01 Opava, Czech Republic; w.b.gawel@gmail.com
  - <sup>11</sup> Department of Emergency Medical Service, Wrocław Medical University, 50-367 Wrocław, Poland; igor.chęcinski@umed.wroc.pl
  - <sup>12</sup> First Department of Cardiology, Medical University of Gdańsk, 80-210 Gdańsk, Poland; jamilosz@gmail.com
- \* Correspondence: l.szarpak@fmcgroup.org; Tel.: +48-500186225



**Citation:** Al-Jeabory, M.; Szarpak, L.; Attila, K.; Simpson, M.; Smereka, A.; Gasecka, A.; Wieczorek, W.; Pruc, M.; Koselak, M.; Gawel, W.; et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 1030. <https://doi.org/10.3390/jcm10051030>

Academic Editor: Toshiaki Iba

Received: 13 February 2021

Accepted: 26 February 2021

Published: 3 March 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** In trauma patients, bleeding can lead to coagulopathy, hemorrhagic shock, and multiorgan failure, and therefore is of fundamental significance in regard to early morbidity. We conducted a meta-analysis to evaluate the efficacy and safety of tranexamic acid (TXA) in civil and military settings and its impact on in-hospital mortality (survival to hospital discharge or 30-day survival), intensive care unit and hospital length of stay, incidence of adverse events (myocardial infarct and neurological complications), and volume of blood product transfusion. The systematic review and meta-analysis were conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. A systematic review of the literature using PubMed, Scopus, EMBASE, Web of Science, and the Cochrane Central Register and Controlled Trials (CENTRAL) database was conducted from inception to 10 January 2021. In-hospital mortality was reported in 14 studies and was 15.5% for the TXA group as compared with 16.4% for the non-TXA group (OR = 0.81, 95% CI 0.62–1.06,  $I^2 = 83%$ ,  $p = 0.12$ ). In a civilian TXA application, in-hospital mortality in the TXA and non-TXA groups amounted to 15.0% and 17.1%, respectively (OR = 0.69, 95% CI 0.51–0.93,  $p = 0.02$ ,  $I^2 = 78%$ ). A subgroup analysis of the randomized control trial (RCT) studies showed a statistically significant reduction in in-hospital mortality in the TXA group (14.3%) as compared with the non-TXA group (15.7%, OR = 0.89, 95% CI 0.83–0.96,  $p = 0.003$ ,  $I^2 = 0%$ ). To summarize, TXA used in civilian application reduces in-hospital mortality. Application of TXA is beneficial for severely injured patients who undergoing shock and require massive blood transfusions. Patients who undergo treatment with TXA should be monitored for clinical signs of thromboembolism, since TXA is a standalone risk factor of a thromboembolic event and the D-dimers in traumatic patients are almost always elevated.

**Keywords:** tranexamic acid; trauma; bleeding; mortality; emergency medicine; systematic review; meta-analysis

## 1. Introduction

Trauma is the leading cause of death in the population from 1 to 44 years old [1]. The main cause of early mortality in trauma patients is hemorrhage [2]. Bleeding initiates the cascade of reactions leading to coagulopathy and hemorrhagic shock [3,4], resulting in a higher occurrence of multiorgan failure as compared with patients without coagulopathy [5]. Although several mechanisms correlate with the risk of coagulopathy occurrence, for example, dilution and use of anticoagulative agents, due to the plethora of mechanism involved there are still no tangible factors that can be precisely responsible for the induction of coagulopathy [6]. While bleeding in a local wound presents little to no problem because it can usually be stopped by using compression [7], polytrauma patients with severe injury, for example, a broken pelvis, require far more attention and more sophisticated methods due to the lack of compression spots [8]. Therefore, we have focused on the use of tranexamic acid (TXA), a drug introduced as early as 1968 for menorrhagia treatment [9], which works by slowing down the conversion of plasminogen to plasmin, subsequently, reducing fibrinolysis and stabilizing the blood clot. The use of TXA, since 1968, has spread across the fields of medicine, including surgery [10], hematology [11] and most interestingly, trauma [12], due to its effectiveness in reducing both bleeding and mortality. The promising results and the lack of synthesis in the emergency setting of TXA administration have inspired us to conduct this meta-analysis on the safety and efficacy of TXA use in this environment. Therefore, we conducted a meta-analysis on the use of TXA in civil and military settings and its impact on in-hospital mortality (survival to hospital discharge or 30-day survival), ICU, hospital length of stay, and incidence of adverse events (myocardial infarct or central nervous system failure), as well as the effect of TXA on the volume of blood product transfusion.

## 2. Materials and Methods

This systematic review and meta-analysis were conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [13]. For this meta-analysis, neither ethics committee approval nor patient consent were required.

### 2.1. Literature Search

A systematic review of the literature using PubMed, Scopus, EMBASE, Web of Science, and the Cochrane Central Register and Controlled Trials (CENTRAL) database was conducted from inception to 10 January 2021 with the following search strategy: “tranexamic acid” OR “tranexamic” OR “TXA” OR “hemorrhage control” AND “injuries\*” OR “trauma” OR “wounds” AND “prehospital” OR “military” OR “combat” OR “civil\*” OR “emergency medicine” OR “ER” OR “ED”. We also searched gray literature repositories such as Google Scholar. Finally, we manually retrieved and further reviewed references to TXA in eligible articles and systematic reviews.

### 2.2. Eligibility Criteria

Studies included in this meta-analysis fulfilled the following criteria (PICOS): (1) participants, patients with injury 18 years old or older; (2) intervention, tranexamic acid treatment; (3) comparison, non-TXA treatment; (4) outcomes, detailed information for survival; (5) study design, randomized controlled trials, quasi-randomized or observational studies comparing TXA and non-TXA care for their effects in patients with cardiac arrest. Studies were excluded if they were reviews, animal studies, case reports, letters, conference or poster abstracts, or articles not containing original data or focusing on brain injury.

### 2.3. Data Extraction

Raw data were extracted by using a standardized, premade form. We were careful to avoid inclusion of data from duplicate publications. In any case of suspected data discrepancies, we contacted the relevant author directly. Data extracted from eligible studies included the following characteristics: study and year, country, type of participants,

number of participants, types of therapy, mortality rate, and adverse event occurrence. Two authors (M.A.-J. and W.W.) independently performed the literature search, study selection, and extraction of the baseline characteristics and outcome measures. Disagreements between the authors regarding values or analysis assignments were resolved through discussion with a third researcher (L.S.), and the decision was taken by the majority of the researchers.

#### 2.4. Assessment of Risk of Bias

Two investigators (A.G. and L.S.) independently extracted individual study data and evaluated studies for risk of bias. Any disagreements were discussed and resolved in a consensus meeting with the third reviewer (M.J.J.). The ROBINS-I tool (tool to assess risk of bias in non-randomized studies of interventions) was used to assess the quality of non-randomized trials [14] and the RoB 2 tool (revised tool for risk of bias in randomized trials) was used to assess the quality of randomized studies [15]. The Robvis application was used to visualize risk of bias assessments [16]. The scale has seven main domains (confounding, participant selection, classification of interventions, deviation from interventions, missing data, outcome measurement, and selection of reported results) and assigns one point for each of the following four judgements: critical, serious, moderate, and low. The review authors' judgments about each risk of bias item are provided in Figures S1–S4.

#### 2.5. Outcomes and Subgroups

The primary outcome of the current meta-analysis was survival to hospital discharge or 30-day survival. The secondary outcomes were adverse events and other survival period rates. In addition, a subgroup analysis was performed with groups based on the civilian and combat applications of TXA.

#### 2.6. Statistical Analysis

All statistical analyses were performed with Review Manager Software 5.4 (The Cochrane Collaboration, Oxford, Copenhagen, Denmark) [17]. The outcomes were summarized using the Mantel–Haenszel odds ratios (ODs) or mean differences (MDs). All results are presented with their 95% confidence interval (CI). When the continuous outcome was reported in a study as median, range, and interquartile range, we estimated means and standard deviations using the formula described by Hozo et al. [18]. Homogeneity of the effect size across trials was tested using the Cochrane Q statistic and the I<sup>2</sup> statistic, which indicates the percentage of variability due to heterogeneity rather than sampling error [19]. A *p*-value <0.10 and I<sup>2</sup> > 50% indicated heterogeneity, thus, helping to avoid false-negative results and the inclusion of such results in the meta-analysis. We performed sensitivity analysis using the Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman method, when the number of studies was small (<10) [20]. Moreover, the random effects model was used for I<sup>2</sup> > 50%; otherwise, the fixed effects model was employed. A *p*-value <0.05 was taken to indicate statistical significance [21]. Statistical testing was 2-tailed.

We looked for potential publication bias using a funnel plot if more than 10 trials were included for an outcome. For continuous outcomes, the Egger test was used to detect funnel plot asymmetry [22]. For dichotomous outcomes, we used the arcsine test. We considered publication bias to be present when the *p*-value was <0.1 in the asymmetry test. All analyses were performed using RevMan or Statistica 13.4EN (Tibco Inc., Tulsa, OK, USA).

### 3. Results

#### 3.1. Characteristics of Studies Included in the Meta-Analysis

The process of study selection is displayed in the flow chart of our study (Figure 1). In our initial electronic search, we identified 273 potential articles. Two studies were detected through manual scrutiny of reference lists of studies. After the removal of duplicates, we screened 118 articles by title and abstract for eligibility. From those studies,

we only included thirty-seven trials for full-text evaluation. Finally, 17 studies were found to be eligible for quantitative analysis [23–39]. The details of the selected trials are summarized in Table 1 and Table S1. Among the seventeen studies, four studies were carried out in combat conditions [23,27,29,30], and 13 studies were carried out on civilian injuries [24–26,28,31–39]. Three studies were designed as randomized controlled trials [26,28,36]. The publication dates of these studies ranged from 2010 to 2020. The sample sizes of the included studies ranged from 40 to 20,207, with a total of 30,571 individuals, which altogether included patients with trauma treated with TXA ( $n = 14,413$ ) or non-TXA ( $n = 16,158$ ). Among the 17 articles, eight were conducted in USA [23,26,27,31–33,35,37,38], and one in each of the following countries: UK [24], Qatar [25], Iran [28], Israel [29], Afghanistan [30], Canada [34], and Germany [39]. One study was also conducted as a multi-country trial [36].

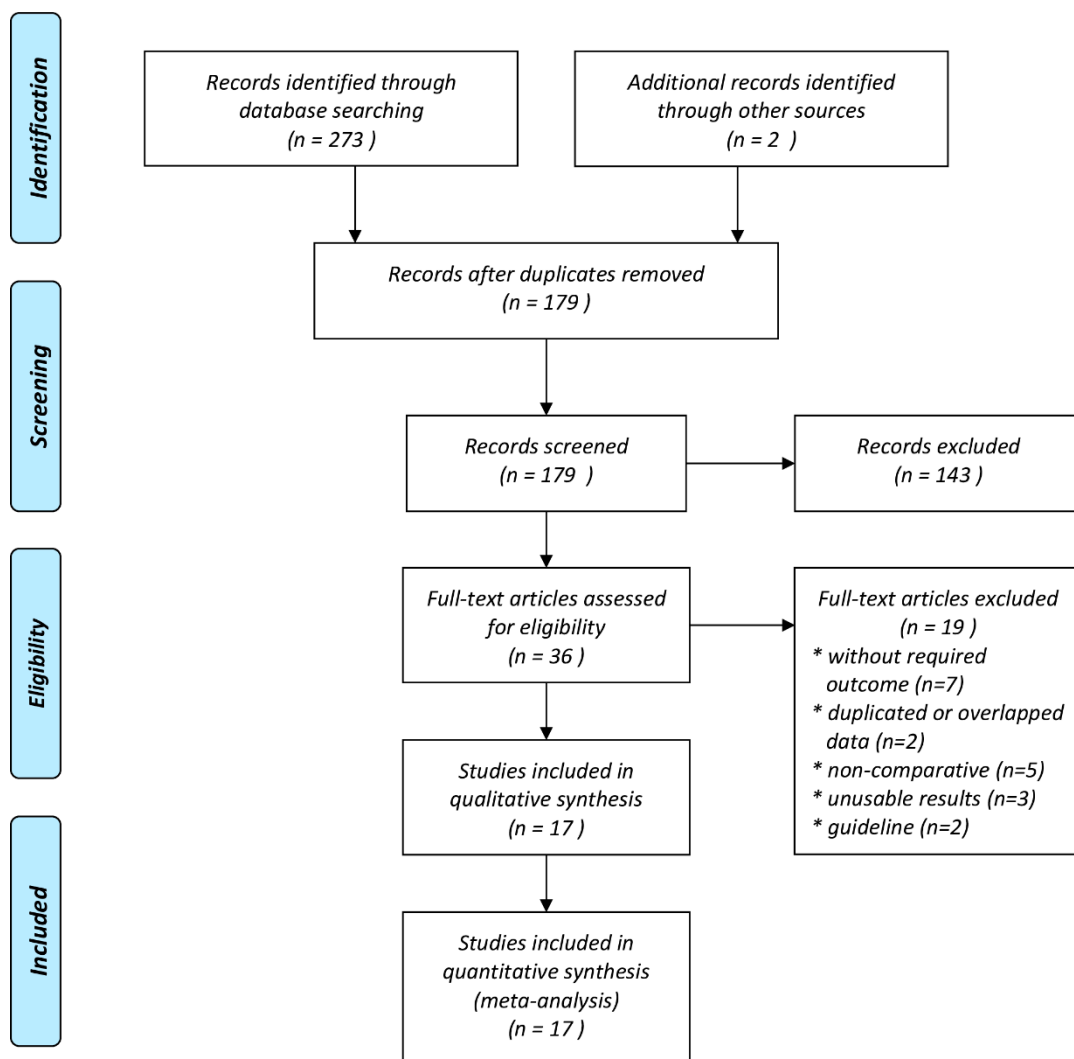


Figure 1. Meta-analysis flow chart of included and excluded studies.

Table 1. Patient characteristics of the sixteen included studies.

Study	Country	Study Design	TXA Place of Infusion	TXA Group			Non-TXA Group				
				No.	Age	Sex, Male	ISS	No.	Age	Sex, Male	ISS
Adair et al., 2020 [23]	USA	Retrospective, observational analysis	Combat	318	24.5 ± 4.6	318 (100%)	NS	38	25.6 ± 5.2	38 (100%)	NS
Cole et al., 2020 [24]	UK	Prospective cohort study	Civil	160	42 ± 17.2	125 (78.1%)	33 ± 13	225	40 ± 18.6	185 (82.2%)	29 ± 10
Shakur et al., 2010 "CRASH-2" [36]	Multi-country	A randomized, placebo-controlled trial	Civil	10,093	34.6 ± 14.1	8439 (83.6%)	NS	10,114	34.5 ± 14.4	8496 (84.0%)	NS
El-Menyar et al., 2020 [25]	Qatar	Retrospective study	Civil	102	31.5 ± 0.8	98 (96.1%)	24.0 ± 0.8	102	31.5 ± 0.8	91 (89.2%)	24.99 ± 0.9
Guyette et al., 2020 "STAMP" [26]	USA	Pragmatic, phase 3, multicenter double-blind placebo-controlled, superiority randomized clinical trial	Civil	447	41 ± 17	327 (73.2%)	13 (5–22)	456	42 ± 18	341 (74.8%)	11 (4–22)
Howard et al., 2017 [27]	USA	Retrospective study	Combat	849	24.8 ± 8.3	835 (98.4%)	21.5 ± 12.5	2924	25.1 ± 10.7	2794 (95.6%)	18.2 ± 11.2
Kakaei et al., 2017 [28]	Iran	Randomized-controlled trial	Civil	30	37.8 ± 10.1	23 (76.7%)	NS	30	35.8 ± 10.5	22 (73.3%)	NS
Lipsky et al., 2014 [29]	Israel	Retrospective study	Combat	28	28.25 ± 3.8	25 (89.3%)	17.8 ± 3.7	12	28.75 ± 5.5	10 (83.3%)	7 ± 2.3
Morrison et al., 2012 [30]	Afghanistan	Retrospective observational study	Combat	293	24.9 ± 9.6	285 (97.3%)	25.2 ± 16.6	603	23.1 ± 10.1	568 (94.2%)	22.5 ± 18.5
Myers et al., 2019 [31]	USA	Retrospective study	Civil	189	37.25 ± 4.8	142 (75.1%)	NS	189	35.25 ± 5.5	132 (69.8%)	NS
Neeki et al., 2017 [32]	USA	Multi-centered, prospective, observational cohort study with a retrospective chart-review comparison	Civil	128	38.23 ± 15.48	103 (80.5%)	12.96 ± 9.03	125	39.06 ± 16.66	104 (83.2%)	17 ± 10.74
Neeki et al., 2018 [33]	USA	Multi-centered, prospective, observational cohort study with a retrospective comparison	Civil	362	37.96 ± 16.11	293 (80.9%)	16.08 ± 10.69	362	37.64 ± 16.33	293 (80.9%)	17.15 ± 11.71

Table 1. Cont.

Study	Country	Study Design	TXA Place of Infusion	TXA Group			Non-TXA Group				
				No.	Age	Sex, Male	ISS	No.	Age	Sex, Male	ISS
Ng et al., 2019 [34]	Canada	Retrospective study	Civil	67	42.3 ± 17.9	54 (80.6%)	27 ± 16	50	43.6 ± 20.4	42 (84.0%)	25 ± 16
Rivas et al., 2021 [35]	USA	A multicenter retrospective study	Civil	887	41 ± 18.1	480 (54.1%)	25 ± 3	446	40.3 ± 18.2	361 (80.9%)	27.3 ± 3.5
Swendsen et al., 2012 [37]	USA	Retrospective study	Civil	52	44.6 ± 20.3	37 (71.2%)	27.1 ± 15.0	74	47.6 ± 18.9	49 (66.2%)	20.5 ± 16.8
Valle et al., 2014 [38]	USA	Prospective study	Civil	150	43 ± 20	128 (85.3%)	28 ± 16	150	43 ± 20	129 (86.0%)	28 ± 17
Wafaisade et al., 2016 [39]	Germany	Retrospective study	Civil	258	43 ± 19	187 (72.5%)	24 ± 14	258	41 ± 18	187 (72.5%)	24 ± 16

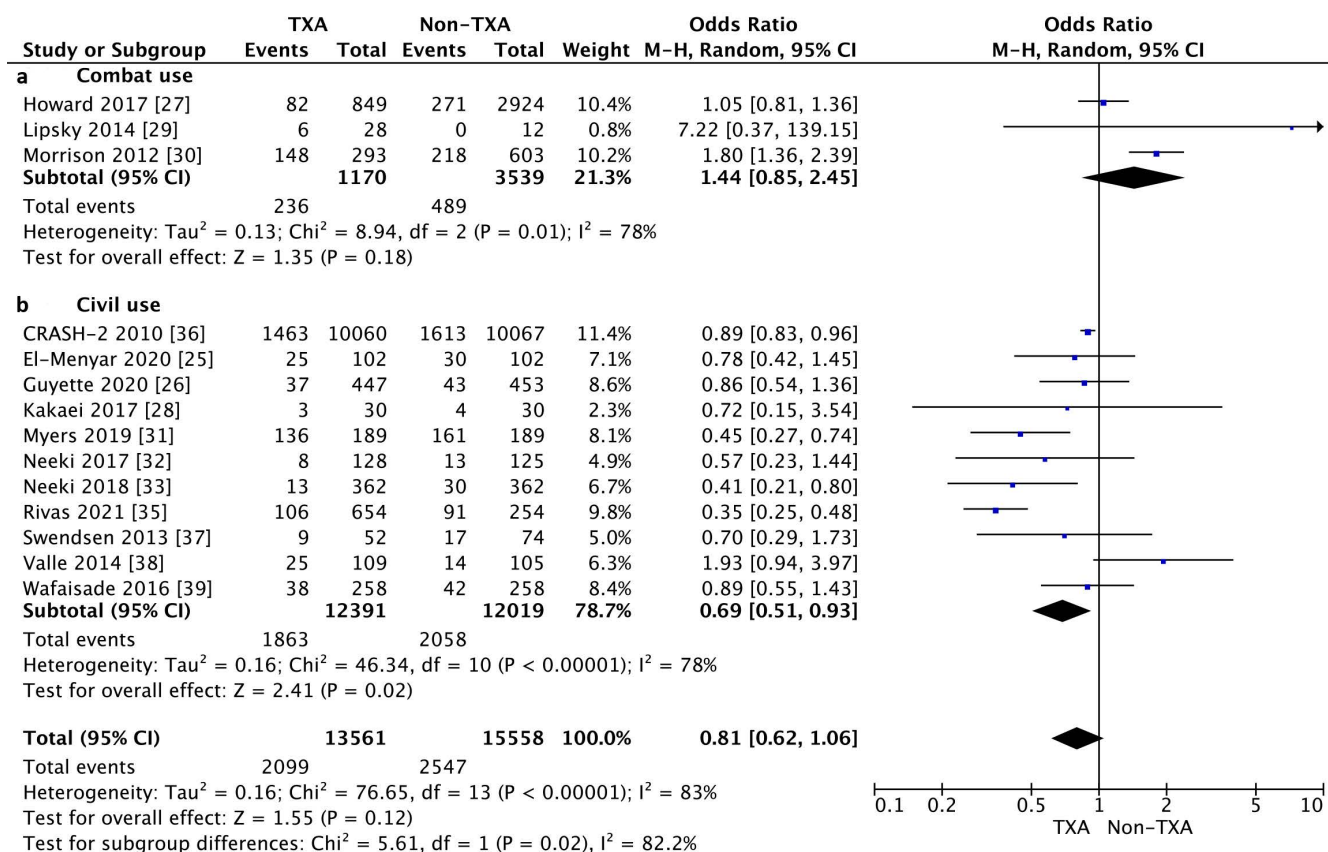
NS, not specified; TXA, tranexamic acid; ISS, Injury severity score.



### 3.2. Primary Outcome

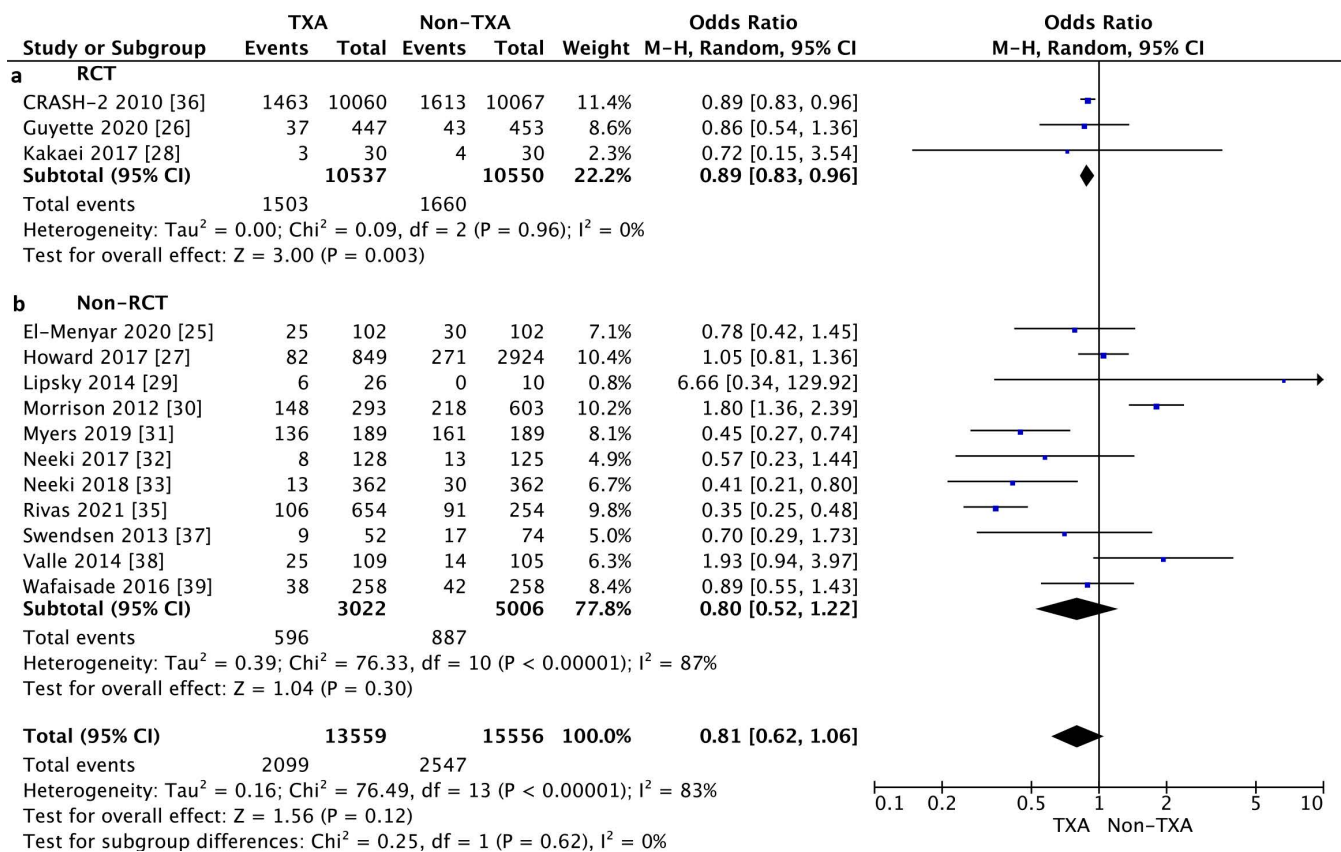
In-hospital mortality was reported in 14 studies and was 15.5% for the TXA group as compared with 16.4% for the non-TXA group (OR = 0.81, 95% CI 0.62–1.06, I2 = 83%,  $p = 0.12$ ). The detailed characteristics of the causes of deaths are presented in Table S2.

The subgroup analysis showed that in-hospital mortality when TXA was used in combat conditions was 20.2% for the TXA group and 13.8% for the non-TXA group (OR 1.44, 95% CI 0.85–2.43,  $p = 0.18$ , I2 = 78%). In the case of civilian TXA application, in-hospital mortality in the TXA and non-TXA groups was statistically significantly differentiated and amounted to 15.0% and 17.1%, respectively (OR = 0.69, 95% CI 0.51–0.93,  $p = 0.02$ , I2 = 78%, Figure 2).



**Figure 2.** Forest plot of in-hospital mortality in the TXA group vs. non-TXA group. (a) Combat injuries; (b) Civilian injuries. The center of each square represents the weighted odds ratio (OR) for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for the 95% confidence interval (CI). The diamonds represent pooled results.

The subgroup analysis of the randomized control trial (RCT) studies showed a statistically significant reduction in in-hospital mortality in the TXA group (14.3%) as compared with the non-TXA group (15.7%) (OR = 0.89, 95% CI 0.83–0.96,  $p = 0.003$ , I2 = 0%, Figure 3). In the case of the non-RCT studies, no such relationship was found between the TXA and non-TXA groups (19.7% vs. 17.7%) (OR = 0.80, 95% CI 0.52–1.22,  $p = 0.30$ , I2 = 87%).



**Figure 3.** Forest plot of in-hospital mortality in the TXA group vs. the non-TXA group. (a) Randomized control trials (RCTs); (b) Non-randomized control trials. The center of each square represents the weighted odds ratio (OR) for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for the 95% confidence interval (CI). The diamonds represent pooled results.

### 3.3. Secondary Outcomes

The risk of any vascular occlusive event in the TXA group was 1.8% as compared with 2.1% for the non-TXA group. The use of TXA as compared with non-TXA treatment was associated with a statistically significantly lower risk of an adverse event in the form of myocardial infarction (0.4% vs. 0.6%, respectively) or central nervous system failure (26.9% vs. 38.7% respectively), Table S3.

Additionally, the use of TXA was associated with a smaller volume of blood product transfusion as compared with the untreated patients (MD = -1.27, 95% CI -3.64-1.09, p = 0.29, I<sup>2</sup> = 100%).

The length of hospital stay (LOS) in ICU was reported in seven studies (2693 patients). The mean LOS in ICU in the TXA group was 8.7 ± 11.2 days, and 7.0 ± 14.6 days for the non-TXA group (MD = 1.35, 95% CI -0.58-3.27, p = 0.17, I<sup>2</sup> = 98%). Differences in ICU length of stay in the group of patients treated with TXA vs. non-TXA did not show statistical significance in both the case of combat injuries (MD = 0.12, 95% CI -5.0-5.31, p = 0.96, I<sup>2</sup> = 11%) and in the case of civilian injuries (MD = 1.60, 95% CI -0.95-4.14, p = 0.22, I<sup>2</sup> = 99%, Table S4).

Hospital LOS was reported by seven studies (2693 patients). The mean hospital LOS in the TXA group was 20.6 ± 24.5 days as compared with 17.2 ± 23.8 days for the non-TXA group (MD = 1.18, 95% CI -3.23-5.58, p = 0.60, I<sup>2</sup> = 98%). Differences between hospital LOS in patients treated with TXA vs. non-TXA were not statistically significant in combat as well as in the case of civilian subgroups (MD = -18.80, 95% CI -46.04-8.44, p = 0.18) and in the case of civilian injuries (MD = 1.64, 95% CI -2.81-6.10, p = 0.47, I<sup>2</sup> = 98%, Table S4).



### 3.4. Risk of Bias

A detailed description of the risk of bias assessment of the RCTs included in the meta-analysis is shown in Figures S4 and S5. The risk of bias assessment for the non-RCT studies is presented in Figures S6 and S7.

## 4. Discussion

Our meta-analysis revealed no statistically significant difference between the TXA and non-TXA administered groups when all patients were pooled. Patients treated within the civilian environment benefited from TXA administration and this group had a statistically significant lower mortality as compared with the patients treated without TXA. When we performed the subgroup analysis, we found that the mortality was lower only in the RCT environment, indicating that TXA should be given to the patients who exhibit the signs of severe shock and TXA administration should not be given based on physician discretion, while the TXA should be administered as soon as possible. Interestingly, in the military environment, the mortality, although not statistically significant, was higher in the TXA administered group as compared with the non-TXA administered group. The explanation of this phenomenon is complex. In the combat environment, the ISS scores on admission for TXA administration were higher, indicating more severe trauma which correlated with the lower survival along with the higher risk of thrombus promotion, as presented by Ng et al. [40]. The study by Adair [23] further strengthened these findings as he showed that the soldiers who were given TXA had 3% increased odds of VTE and increased odds of PE, whereas the odds of DVT were found to be decreased.

Howard [27] also indicated that TXA administration in a combat environment can improve survival rate, however, it must be noted that the deployed medics were required to follow military Clinical Practice Guidelines [41] that indicate TXA must be given as part of a massive transfusion protocol, therefore, the sample of military patients who were administered with TXA was biased towards more severe injuries. A possible improvement in survival was proposed by Morrison [42] who analyzed the addition of cryoprecipitate to the TXA treatment and found that regardless of higher ISS, the group receiving the combined treatment had the lowest in-hospital mortality.

A major study by Cole [24] was the first to indicate the need to limit TXA treatment to patients who are in shock, since they are the only group that benefits from the TXA treatment.

The administration of TXA was found in our meta-analysis to be a protective factor against myocardial infarction in trauma patients. While the use of TXA in non-trauma patients was described in seven cases to correlate with myocardial infarction [43], the vast majority of “elective” TXA use describe it as a protective factor [44,45]. Additionally, the use of TXA was associated with a lower rate of central nervous failure [24], possibly via reducing the cytotoxicity in the TLR4/TNF axis [46].

Although not statistically significant, the use of TXA was associated with a lower need for blood product transfusion in trauma patients, especially the need for a massive transfusion. This finding applies for traumatic patients and also in the cases where a blood transfusion was part of the post-operative treatment, for example, hip surgeries or spine surgery [47].

The length of hospital stays, although not statistically significant, was longer in the TXA administered patients. This phenomenon can be explained by the higher ISS on admission, therefore, these patients required more medical interventions to save their lives. In contrast to the trauma patients, the administration of TXA in elective care reduces the length of stay [48,49].

In conclusion, it must be noted that TXA administration reduces mortality and morbidity in selected patients, while requiring intensive monitoring for the signs of thromboembolism.

### Limitations

A limitation of our study is that it excluded patients with head trauma, however, this allows for a better understanding of the pathogenesis and management of patients who

have not suffered an injury to the head. Another limitation is the inclusion of retrospective analysis, which is lower in terms of data validity than a RCT; however, this allows for the broadening of the data pool, thus, resulting in higher data validity. The power of the study is also limited by the fact that the vast majority of the patients included in the analysis come from the CRASH-2 study.

## 5. Conclusions

The application of TXA is beneficial in severely injured patients, undergoing shock who require massive blood transfusions. Patients who undergo treatment with TXA should be monitored for clinical signs of thromboembolism, since TXA is a standalone risk factor of a thromboembolic event and the D-dimers in traumatic patients are almost always elevated.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/5/1030/s1>, Table S1: Characteristics of included studies, Table S2: In-hospital death by cause, Table S3: Adverse events, Table S4: Mechanism of injury, Table S5: Length of stay parameters, Figure S1. Forest plot of patients age in TXA vs. Control group; Figure S2. Forest plot of patient patients' sex (male) in TXA vs. Control group; Figure S3. Forest plot of injury severity score at admission in TXA vs. Control group; Figure S4. A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each randomized study; Figure S5. A plot of the distribution of review authors' judgements across randomized studies for each risk of bias item; Figure S6. A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each non-randomized study; Figure S7. A plot of the distribution of review authors' judgements across non-randomized studies for each risk of bias item.

**Author Contributions:** Conceptualization, M.A.-J. and L.S.; methodology, M.A.-J. and L.S.; software, L.S., I.C.; validation, L.S., A.S. and M.J.J.; formal analysis, L.S. and M.A.-J.; investigation, M.A.-J., M.P., A.G. and A.S.; resources, W.W. and L.S.; data curation, L.S.; writing—original draft preparation, M.A.-J., M.S., K.J.F. and K.A.; visualization, L.S., M.K., W.G.; supervision, L.S. and M.J.J.; project administration, L.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** Not applicable.

**Acknowledgments:** The study was supported by the ERC Research Net and by the Polish Society of Disaster Medicine.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Kool, B.; Lilley, R.; Davie, G.; Reid, P.; Civil, I.; Branas, C.; de Graaf, B.; Dicker, B.; Ameratunga, S.N. Evaluating the impact of prehospital care on mortality following major trauma in New Zealand: A retrospective cohort study. *Inj. Prev.* **2021**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Perel, P.; Prieto-Merino, D.; Shakur, H.; Clayton, T.; Lecky, F.; Bouamra, O.; Russell, R.; Faulkner, M.; Steyerberg, E.W.; Roberts, I. Predicting early death in patients with traumatic bleeding: Development and validation of prognostic model. *BMJ* **2012**, *345*, e5166. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Paudyal, P.; Smith, J.; Robinson, M.; South, A.; Higginson, I.; Reuben, A.; Shaffee, J.; Black, S.; Logan, S. Tranexamic acid in major trauma. *Eur. J. Emerg. Med.* **2017**, *24*, 44–48. [[CrossRef](#)]
4. Al-Jeabory, M.; Gasecka, A.; Wiczorek, W.; Mayer-Szary, J.; Jaguszewski, M.J.; Szarpak, L. Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients: Evidence from meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* **2021**, *1–3*. [[CrossRef](#)]
5. Frith, D.; Goslings, J.C.; Gaarder, C.; Maegele, M.; Cohen, M.J.; Allard, S.; Johansson, P.I.; Stanworth, S.; Thiemermann, C.; Brohi, K. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: Clinical and experimental investigations. *J. Thromb. Haemost.* **2010**, *8*, 1919–1925. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Chang, R.; Cardenas, J.C.; Wade, C.E.; Holcomb, J.B. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood* **2016**, *128*, 1043–1049. [[CrossRef](#)]
7. Singh, R.A.; Asprou, F.; Patel, A.; Trickett, R.W. Haemorrhage control in extremity stab injury. *J. Surg. Case Rep.* **2013**, *2013*, rjt093. [[CrossRef](#)]

8. Skitch, S.; Engels, P.T. Acute Management of the Traumatically Injured Pelvis. *Emerg. Med. Clin. N. Am.* **2018**, *36*, 161–179. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Vermylen, J.; Verhaegen-Declercq, M.L.; Fierens, F.; Verstraete, M. A double blind study of the effect of tranexamic acid in essential menorrhagia. *Bull. Soc. R. Belg. Gynecol. d'obstetrique* **1968**, *38*, 385–390. [[CrossRef](#)]
10. Myles, P.S.; Smith, J.A.; Forbes, A.; Silbert, B.; Jayarajah, M.; Painter, T.; Cooper, D.J.; Marasco, S.; McNeil, J.; Bussi eres, J.S.; et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376*, 136–148. [[CrossRef](#)]
11. Tiede, A.; Rand, J.H.; Budde, U.; Ganser, A.; Federici, A.B. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* **2011**, *117*, 6777–6785. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Nadler, R.; Gendler, S.; Benov, A.; Strugo, R.; Abramovich, A.; Glassberg, E. Tranexamic acid at the point of injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* **2014**, *77*, S146–S150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Moher, D.; Shamseer, L.; Clarke, M.; Ghersi, D.; Liberati, A.; Petticrew, M.; Shekelle, P.; Stewart, L.A.; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev.* **2015**, *4*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Sterne, J.A.; Hern an, M.A.; Reeves, B.C.; Savovi c, J.; Berkman, N.D.; Viswanathan, M.; Henry, D.; Altman, D.G.; Ansari, M.T.; Boutron, I.; et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* **2016**, *355*, i4919. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Sterne, J.A.C.; Savovi c, J.; Page, M.J.; Elbers, R.G.; Blencowe, N.S.; Boutron, I.; Cates, C.J.; Cheng, H.-Y.; Corbett, M.S.; Eldridge, S.M.; et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **2019**, *366*, l4898. [[CrossRef](#)]
16. McGuinness, L.A.; Higgins, J.P.T. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res. Synth. Methods* **2021**, *12*, 55–61. [[CrossRef](#)]
17. The Cochrane Collaboration. Available online: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman> (accessed on 10 January 2021).
18. Hozo, S.P.; Djulbegovic, B.; Hozo, I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res. Methodol.* **2005**, *5*, 13. [[CrossRef](#)]
19. Higgins, J.P.T.; Thompson, S.G.; Deeks, J.J.; Altman, D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **2003**, *327*, 557–560. [[CrossRef](#)]
20. IntHout, J.; Ioannidis, J.P.A.; Borm, G.F. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res. Methodol.* **2014**, *14*, 25. [[CrossRef](#)]
21. Safiejko, K.; Smereka, J.; Filipiak, K.J.; Szarpak, A.; Dabrowski, M.; Ladny, J.R.; Jaguszewski, M.J.; Szarpak, L. Effectiveness and safety of hypotension fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol. J.* **2020**. [[CrossRef](#)]
22. Higgins, J.P.T.; Altman, D.G.; G otzsche, P.C.; J uni, P.; Moher, D.; Oxman, A.D.; Savovi c, J.; Schulz, K.F.; Weeks, L.; Sterne, J.A.C.; et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **2011**, *343*, d5928. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Adair, K.E.; Patrick, J.D.; Kliber, E.J.; Peterson, M.N.; Holland, S.R. TXA (Tranexamic Acid) Risk Evaluation in Combat Casualties (TRECC). *Trauma Surg. Acute Care Open* **2020**, *5*, e000353. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Cole, E.; Davenport, R.; Willett, K.; Brohi, K. Tranexamic Acid Use in Severely Injured Civilian Patients and the Effects on Outcomes. *Ann. Surg.* **2015**, *261*, 390–394. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. El-Menyar, A.; Sathian, B.; Wahlen, B.M.; Abdelrahman, H.; Peralta, R.; Al-Thani, H.; Rizoli, S. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: A 1:1 matched comparative study from a level 1 trauma center. *Am. J. Emerg. Med.* **2020**, *38*, 266–271. [[CrossRef](#)]
26. Guyette, F.X.; Brown, J.B.; Zenati, M.S.; Early-Young, B.J.; Adams, P.W.; Eastridge, B.J.; Nirula, R.; Vercruyssen, G.A.; O’Keeffe, T.; Joseph, B.; et al. Tranexamic Acid During Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage After Injury. *JAMA Surg.* **2020**, *156*, 11–20. [[CrossRef](#)]
27. Howard, J.T.; Stockinger, Z.T.; Cap, A.P.; Bailey, J.A.; Gross, K.R. Military use of tranexamic acid in combat trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.* **2017**, *83*, 579–588. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Kakaei, F.; Virani, P.; Hashemzadeh, S.; Zarrintan, S.; Beheshtirouy, S.; Asvadi, T. Effects of Tranexamic Acid on Mortality and Blood Transfusion in Trauma Patients with Significant Hemorrhage: A Clinical Trial. *Adv. Biosci. Clin. Med.* **2017**, *5*, 24. [[CrossRef](#)]
29. Lipsky, A.M.; Abramovich, A.; Nadler, R.; Feinstein, U.; Shaked, G.; Kreiss, Y.; Glassberg, E. Tranexamic acid in the prehospital setting: Israel Defense Forces’ initial experience. *Injury* **2014**, *45*, 66–70. [[CrossRef](#)]
30. Morrison, J.J.; DuBose, J.J.; Rasmussen, T.E.; Midwinter, M.J. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch. Surg.* **2012**, *147*, 113–119. [[CrossRef](#)]
31. Myers, S.P.; Kutcher, M.E.; Rosengart, M.R.; Sperry, J.L.; Peitzman, A.B.; Brown, J.B.; Neal, M.D. Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic venous thromboembolism. *J. Trauma Acute Care Surg.* **2019**, *86*, 20–27. [[CrossRef](#)]
32. Neeki, M.M.; Dong, F.; Toy, J.; Vaezazizi, R.; Jabourian, N.; Jabourian, A.; Wong, D.; Vara, R.; Seiler, K.; Pennington, T.W.; et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Prehospital Traumatic Hemorrhagic Shock: Outcomes of the Cal-PAT Study. *West. J. Emerg. Med.* **2017**, *18*, 673–683. [[CrossRef](#)]

33. Neeki, M.M.; Dong, F.; Toy, J.; Vaezazizi, R.; Powell, J.; Wong, D.; Mousselli, M.; Rabiei, M.; Jabourian, A.; Niknafs, N.; et al. Tranexamic Acid in Civilian Trauma Care in the California Prehospital Antifibrinolytic Therapy Study. *West. J. Emerg. Med.* **2018**, *19*, 977–986. [CrossRef] [PubMed]
34. Ng, M.; Perrott, J.; Burgess, S. Evaluation of tranexamic acid in trauma patients: A retrospective quantitative analysis. *Am. J. Emerg. Med.* **2019**, *37*, 444–449. [CrossRef] [PubMed]
35. Rivas, L.; Estroff, J.; Sparks, A.; Nahmias, J.; Allen, R.; Smith, S.R.; Kutcher, M.; Carter, K.; Grigorian, A.; Albertson, S.; et al. The incidence of venous thromboembolic events in trauma patients after tranexamic acid administration: An EAST multicenter study. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **2021**, *32*, 37–43. [CrossRef] [PubMed]
36. Shakur, H.; Roberts, I.; Bautista, R.; Caballero, J.; Coats, T.; Dewan, Y.; El-Sayed, H.; Gogichaishvili, T.; Gupta, S.; Herrera, J.; 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. [CrossRef] [PubMed]
37. Galante, H.S.J.M.; Swendsen, J.M.G.H. Tranexamic Acid use in Trauma: Effective but not Without Consequences. *J. Trauma Treat.* **2013**, *2*. [CrossRef]
38. Valle, E.J.; Allen, C.J.; Van Haren, R.M.; Jouria, J.M.; Li, H.; Livingstone, A.S.; Namias, N.; Schulman, C.I.; Proctor, K.G. Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? *J. Trauma Acute Care Surg.* **2014**, *76*, 1373–1378. [CrossRef]
39. Wafaisade, A.; Dgu, T.; Lefering, R.; Bouillon, B.; Böhmer, A.B.; Gäßler, M.; Ruppert, M. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Crit. Care* **2016**, *20*, 1–9. [CrossRef]
40. Ng, W.C.K.; Jerath, A.; Wasowicz, M. Tranexamic acid: A clinical review. *Anestezjol. Intensywna Ther.* **2015**, *47*, 339–350. [CrossRef] [PubMed]
41. US Army Institute of Surgical Research Damage Control Resuscitation (CPG ID: 18). Available online: [https://jts.amedd.army.mil/assets/docs/cpgs/JTS\\_Clinical\\_Practice\\_Guidelines\(CPGs\)/Damage\\_Control\\_Resuscitation\\_12\\_Jul\\_2019\\_ID18.pdf](https://jts.amedd.army.mil/assets/docs/cpgs/JTS_Clinical_Practice_Guidelines(CPGs)/Damage_Control_Resuscitation_12_Jul_2019_ID18.pdf) (accessed on 17 January 2021).
42. Morrison, J.J.; Ross, J.D.; DuBose, J.J.; Jansen, J.O.; Midwinter, M.J.; Rasmussen, T.E. Association of Cryoprecipitate and Tranexamic Acid With Improved Survival Following Wartime Injury. *JAMA Surg.* **2013**, *148*, 218–225. [CrossRef]
43. Yao, Y.T.; Yuan, X.; Shao, K. Acute Myocardial Infarction After Tranexamic Acid: Review of Published Case Reports. *Chin. Med Sci. J.* **2020**, *35*, 65–70. [CrossRef] [PubMed]
44. Zhang, Y.; Bai, Y.; Chen, M.; Zhou, Y.; Yu, X.; Zhou, H.; Chen, G. The safety and efficiency of intravenous administration of tranexamic acid in coronary artery bypass grafting (CABG): A meta-analysis of 28 randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol.* **2019**, *19*, 104. [CrossRef]
45. Nejad, M.H.G.; Baharestani, B.; Esfandiari, R.; Hashemi, J.; Panahipoor, A. Evaluation and Comparison of Using Low-Dose Aprotinin and Tranexamic Acid in CABG: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *J. Tehran Univ. Hear. Cent.* **2012**, *7*, 15–18.
46. Yoshizaki, S.; Kijima, K.; Hara, M.; Saito, T.; Tamaru, T.; Tanaka, M.; Konno, D.-J.; Nakashima, Y.; Okada, S. Tranexamic acid reduces heme cytotoxicity via the TLR4/TNF axis and ameliorates functional recovery after spinal cord injury. *J. Neuroinflammation* **2019**, *16*, 1–15. [CrossRef]
47. Xue, P.; Yang, J.; Xu, X.; Liu, T.; Huang, Y.; Qiao, F.; Huang, X. The efficacy and safety of tranexamic acid in reducing perioperative blood loss in patients with multilevel thoracic spinal stenosis. *Medicine* **2018**, *97*, e13643. [CrossRef] [PubMed]
48. D’Souza, R.; Duncan, C.; Whiting, D.; Brown, M.; Warner, M.; Smith, H.; Kremers, H.; Stewart, T. Tranexamic acid is associated with decreased transfusion, hospital length of stay, and hospital cost in simultaneous bilateral total knee arthroplasty. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* **2020**. [CrossRef] [PubMed]
49. Ismail, K.; Moll, N.; Koch, L.; Swanson, K.; Walsh, G. Intra-operative tranexamic acid reduces blood loss and length of hospital stay after unilateral knee replacement surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* **2012**, *29*, 95–96. [CrossRef]

EFFICACY AND SAFETY OF TRANEXAMIC ACID IN TRAUMA PATIENTS IN EMERGENCY TRAUMA:  
A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Supplementary File

CONTENT:

**TABLE S1.** CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES. .... 2

**TABLE S2.** IN-HOSPITAL DEATH BY CAUSE. .... 11

**TABLE S3.** ADVERSE EVENTS ..... 11

**TABLE S4.** MECHANISM OF INJURY ..... 12

**TABLE S5.** LENGTH OF STAY PARAMETERS..... 13

**FIGURE S1.** FOREST PLOT OF PATIENTS AGE IN TXA VS. CONTROL GROUP. .... 14

**FIGURE S2.** FOREST PLOT OF PATIENT PATIENTS’ SEX (MALE) IN TXA VS. CONTROL GROUP ..... 14

**FIGURE S3.** FOREST PLOT OF INJURY SEVERITY SCORE AT ADMISSION IN TXA VS. CONTROL GROUP. .... 15

**FIGURE S4.** A SUMMARY TABLE OF REVIEW AUTHORS’ JUDGEMENTS FOR EACH RISK OF BIAS ITEM FOR EACH  
RANDOMIZED STUDY..... 15

**FIGURE S5.** A PLOT OF THE DISTRIBUTION OF REVIEW AUTHORS’ JUDGEMENTS ACROSS RANDOMIZED STUDIES  
FOR EACH RISK OF BIAS ITEM. .... 16

**FIGURE S6.** A SUMMARY TABLE OF REVIEW AUTHORS’ JUDGEMENTS FOR EACH RISK OF BIAS ITEM FOR EACH  
NON-RANDOMIZED STUDY. .... 16

**FIGURE S7.** A PLOT OF THE DISTRIBUTION OF REVIEW AUTHORS’ JUDGEMENTS ACROSS NON-RANDOMIZED  
STUDIES FOR EACH RISK OF BIAS ITEM. .... 17

**Table S1.** Characteristics of included studies.

Study	Inclusion criteria	Exclusion criteria	TXA treatment	Primary outcome(s)	Findings
Adair et al. 2020	Trauma patients had both an injury severity score (ISS) $\geq 10$ and a massive transfusion (MT).	Patients who did not meet the criteria for a MT.	NS	The occurrence of a VTE during the patient's course of treatment.	TXA use with an ISS $>10$ and MT resuscitation had 3% increased odds of venous thromboembolism (VTE) and an increased odd of pulmonary embolism, whereas the odds of deep vein thrombosis were found to be decreased after multiple imputation analysis. Further research on the long-term risks and benefits of TXA usage in the military population is recommended.
Boutonnet et al. 2020	Adult ( $>16$ years of age) trauma patients admitted directly to one of the trauma centers. Patients were included if they had (1) presented a major hemorrhage (defined by the need of four or more packed red blood cells [pRBC] in the first 6 hours following the trauma), or (2) received at least one pRBC in the emergency room (ER), or (3) received vasopressors either in the prehospital setting or in the ER.	Not meet inclusion criteria.	NS	Hospital mortality.	The use of TXA in the management of severely injured trauma patients, in a mature trauma care system, was not associated with reduction in the hospital mortality. An independent association with a better survival was found in a selected population of patients requiring pRBC transfusion in the ER.
Cole et al. 2020	All adult trauma patients ( $>15$ years) admitted to the critical care unit following trauma team activation.	Retrospectively exclusion patients found to have an injury severity score (ISS) less than 15.	1 g in the first 3 hours after injury followed by a 1 g infusion over 8 hours.	48 hours or less (early) and more than 48 hours (late) mortality, organ failure, presence of infection, episodes	TXA as part of a major hemorrhage protocol within a mature civilian trauma system provides outcome benefits specifically for severely injured shocked patients.

Shakur et al. 2010 "CRASH-2"	All trauma patients with ongoing significant hemorrhage (systolic blood pressure less than 90 mmHg and/or heart rate more than 110 beats per minute), or who are considered to be at risk of significant hemorrhage, and are within 8 hours of the injury, are eligible for trial entry if they appear to be at least 16 years old. Although entry is allowed up to 8 hours from injury, the earlier that patients can be treated the better.	The fundamental eligibility criterion is the responsible doctor's 'uncertainty' as to whether or not to use an antifibrinolytic agent in a particular adult with traumatic hemorrhage. Patients for whom the responsible doctor considers there is a clear indication for antifibrinolytic therapy should not be randomized. Likewise, patients for whom there is considered to be a clear contraindication to antifibrinolytic therapy (such as, perhaps, those who have clinical evidence of a thrombotic disseminated intravascular coagulation) should not be randomized. Where the responsible doctor is substantially uncertain as to whether or not to use an antifibrinolytic, all these patients are eligible for randomization and should be	1 g of tranexamic acid infused over 10 min, followed by an intravenous infusion of 1 g over 8 h, or matching placebo (0.9% saline).	of venous thromboembolism (VTE), episodes of stroke and myocardial infarction, ventilator-free days (VFDs), critical care length of stay (LOS), and total hospital LOS	Tranexamic acid safely reduced the risk of death in bleeding trauma patients in this study. On the basis of these results, tranexamic acid should be considered for use in bleeding trauma patients.
---------------------------------	---	--	---	--	--



El-Menyar et al. 2020	All patients of both genders aged 16 to 80 years old treated with TXA during the prehospital phase.	considered for the trial. There are no other pre-specified exclusion criteria	1-g in the first 3 hours after injury followed by a 1 g infusion over 8 hours.	Patient characteristics.	Prehospital TXA administration is associated with less in-hospital blood transfusion and massive transfusion protocol (MTP). There is no significant increase in the thromboembolic events and mortality.
Ghawwani et al. 2018	Patients 16 years of age or older who met one or more of the following criteria: (1) tachycardia (defined as a heart rate [HR] $\geq 110$ beats per minute on arrival to the emergency department [ED]); (2) hypo-tension (defined as a systolic blood pressure [SBP] $\leq 90$ on ED arrival); and/or (3) requiring at least 1 unit of PRBCs in the ED.	All patients receiving the first dose of TXA at the ED. Patients $<16$ and $>80$ years of age, vulnerable population (prisoners and pregnant patients), traumatic brain injury with exposed brain, isolated drowning or hanging victims. Patients who received TXA at a peripheral hospital.	1g over 10 min followed by an infusion of 1 g over 8 hours.	The compliance rate of TXA administration.	Compliance with TXA administration to trauma patients with suspected major bleeding was low. Quality improvement strategies aimed at increasing appropriate use of TXA are warranted.
Guyette et al. 2020 "STAAMP"	Injured patients at risk for hemorrhage transported from the scene or transferred from an outside emergency department to a participating site within an estimated 2 hours of the time of injury were eligible for enrollment if they experienced at least 1 episode of hypotension (systolic blood pressure $\leq 90$ mm Hg) or tachycardia (heart rate $\geq 110$ beats per minute) before arrival at a participating center.	Age older than 90 years or younger than 18 years; lack of intravenous or intraosseous access, isolated fall from standing, documented cervical cord injury, known prisoner or pregnancy, traumatic arrest of more than 5 minutes, penetrating brain injury, isolated drowning or hanging, objection to study voiced at scene, or wearing a STAAMP study opt-out bracelet.	1-g of tranexamic acid infused during 8 hours, or a bolus of 1-g of tranexamic acid followed by 1-g of tranexamic acid infused during 8 hours	30-day mortality.	In injured patients at risk for hemorrhage, tranexamic acid administered before hospitalization did not result in significantly lower 30-day mortality. The prehospital administration of tranexamic acid after injury did not result in a higher incidence of thrombotic complications or adverse events. Tranexamic acid given to injured patients at risk for hemorrhage in the prehospital setting is safe and



Howard et al. 2017	Patients had to have been injured in combat in Afghanistan, been admitted to a role 3 MTF, and received a blood transfusion of at least one unit.	NS	NS	All-cause mortality and the occurrence of PE or DVT.	associated with survival benefit in specific subgroups of patients. In the largest study on TXA use in a combat trauma population, TXA was not significantly associated with mortality, due to lack of statistical power. However, our HR estimates for mortality among patients who received TXA are consistent with previous findings from the CRASH-2 trial. At the same time, continued scrutiny and surveillance of TXA use in military trauma, specifically for prevention of thromboembolic events, is warranted.
Kakaei et al. 2017	Patients between 15-50 years of age, systolic blood pressure (SBP) less than 90 mmHg or heart rate more than 110 per min or both, trauma to admission interval less than eight hours, and not being in need of emergent surgical intervention.	Patients younger than 15 years of age, patients older than 50 years of age, having contraindication to receive Tranexamic acid (pregnancy, known thromboembolic events, defective color vision, history of vascular occlusive disease, hyper-coagulopathy, history of allergic reaction and history of angioedema), and being in need of emergent surgical intervention.	1-g dose (two 500 mg vials) infused by 100 ml of saline. Then, another 1 g dose was administered during eight hours.	The outcomes of patients were assessed during hospital admission, discharge, and one-month after their admission. Duration of admission, intensive care unit (ICU) stay and mortalities were recorded and assessed in study patients.	Tranexamic acid is safe and effective in reducing platelet transfusion rate in patients with trauma-related significant hemorrhage. However, transfusion need and mortality would not reduce by its use in trauma patients.
Lipsky et al. 2014	Any penetrating injury to the torso, including the neck, axillae, groin, and buttocks. Blunt or penetrating injury accompanied by signs of shock. Shock was	NS	Adult casualties are given 1-g IV, either by slow push (5-10 min) or mixed with crystalloid for	Patient characteristics.	TXA should be considered a viable option for use by advanced life support providers at the point of injury, provided that evacuation is not delayed, as part of ongoing

	<p>defined as the presence of any of the following: systolic blood pressure (SBP) &lt;90 mmHg, heart rate (HR) &gt;100 beats per minute on repeated measurement, delayed capillary refill (&gt;2 s), or altered level of consciousness in a casualty without blunt head trauma. This definition of shock was chosen to be consistent with the IDF fluid resuscitation protocol for trauma [8]. If shock is diagnosed, TXA is given even if haemorrhage has ceased.</p>		<p>infusion. If the casualty is in the field for an extended period (i.e., greater than 3 h) due to delayed evacuation, a second 1-g dose of TXA is given 3 h after the initial dose. In exceptional circumstances (i.e., where obtaining IV access would delay transport or in a mass casualty setting), TXA may be given orally at a dose of 1.5-g. TXA is given at the end of the secondary survey with other treatment adjuncts such as analgesics and antibiotics.</p>		<p>efforts to improve survival among hemorrhaging patients.</p>
<p>Morrison et al. 2012</p>	<p>Patients who received at least 1 unit of PRBCs within 24 hours of admission following combat-related injury</p>	<p>NS</p>	<p>Intravenous bolus of 1 g, repeated as felt indicated by the managing clinician.</p>	<p>24 and 48 hours and in-hospital mortality.</p>	<p>The use of TXA with blood component based resuscitation following combat injury results in improved measures of coagulopathy and survival, a benefit that is most prominent in patients requiring massive transfusion. Treatment with TXA should be implemented into clinical practice as part of a resuscitation strategy following severe wartime injury and hemorrhage.</p>

Myers et al. 2019	Trauma patients undergoing air medical transport to one of the participating centers within 2 hours of injury, with systolic blood pressure (SBP) < 90 mmHg and heart rate (HR) >110 bpm (SBP and HR criteria need not be simultaneous)	Patients taking prehospital anticoagulation, those with a known history of DVT or PE, or hereditary coagulopathy, and those who had received prehospital TXA as part of a separate trial protocol.	1-g of TXA.	The occurrence of a VTE during the patient's course of treatment.	Tranexamic acid may be an independent risk factor for VTE. Future investigation is needed to identify which patients benefit most from TXA, especially given the risks of this intervention to allow a more individualized treatment approach that maximizes benefits and mitigates potential harms.
Neeki et al. 2017	The prehospital and hospital use of TXA should be considered for all trauma patients that meet any of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blunt or penetrating trauma with signs and symptoms of hemorrhagic shock</li> <li>• Systolic blood pressure of less than 90 mmHg at scene of injury, during air and/or ground medical transport, or upon arrival to designated trauma centers</li> <li>• Any sustained blunt or penetrating injury within three hours</li> <li>• Patients who are considered to be high risk for significant hemorrhage</li> <li>• Estimated blood loss of 500 milliliters in the field accompanied with a heart rate &gt;120 <ul style="list-style-type: none"> <li>o Bleeding not controlled by direct pressure or tourniquet</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Any patient &lt;18 years of age</li> <li>• Any patient with an active thromboembolic event (within the last 24 hours) – i.e. active stroke, myocardial infarction or pulmonary embolism</li> <li>• Any patient with a hypersensitivity or anaphylactic reaction to TXA</li> <li>• Any patient more than three hours post-injury</li> <li>• Traumatic arrest with more than five minutes of cardiopulmonary resuscitation without return of vital signs</li> <li>• Penetrating cranial injury</li> <li>• Traumatic brain injury with brain matter exposed</li> <li>• Isolated drowning or hanging victims</li> <li>• Documented cervical cord injury with motor deficits</li> </ul>	One gram of TXA in 100 ml of 0.9% normal saline infused over 10 minutes via intravenous or intraosseous access.	Mortality, measured at 24 hours, 48 hours, and 28 days.	Preliminary evidence from the Cal-PAT study suggests that TXA administration may be safe in the prehospital setting with no significant change in adverse events observed and an associated decreased use of blood products in cases of trauma-induced hemorrhagic shock. Given the current sample size, a statistically significant decrease in mortality was not observed. Additionally, this study demonstrates that it may be feasible for paramedics to identify and safely administer TXA in the prehospital setting.

Neeki et al. 2018	<p>Major amputation of any extremity above the wrists and above the ankles</p> <p>The prehospital and hospital use of TXA should be considered for all trauma patients that meet any of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blunt or penetrating trauma with signs and symptoms of hemorrhagic shock within three hours of injury.</li> <li>-Systolic blood pressure of less than 90 mmHg at scene of injury, during air and/or ground medical transport, or upon arrival to designated trauma centers.</li> <li>-Heart rate &gt; 120.</li> <li>-Estimated blood loss of 500 milliliters in the field.</li> <li>-Bleeding not controlled by direct pressure or tourniquet.</li> <li>• Major amputation of any extremity above the wrists and above the ankles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Any patient &lt;18 years of age.</li> <li>• Any patient more than three hours post-injury.</li> <li>• Any patient with an active thromboembolic event (within the last 24 hours) – i.e., active stroke, myocardial infarction or pulmonary embolism.</li> <li>• Any patient with a hypersensitivity or anaphylactic reaction to TXA.</li> <li>• Traumatic arrest with more than five minutes of cardiopulmonary resuscitation without return of vital signs.</li> <li>• Penetrating cranial injury.</li> <li>• Traumatic brain injury with brain matter exposed.</li> <li>• Isolated drowning or hanging victims.</li> <li>• Documented cervical cord injury with motor deficits.</li> </ul>	1-g of TXA in 100 ml of 0.9% normal saline infused over 10 minutes via intravenous (IV) or intraosseous access.	Mortality measured at 24 hours, 48 hours, and 28 days.	Findings from the Cal-PAT study suggest that TXA use in the civilian prehospital setting may safely improve survival outcomes in patients who have sustained traumatic injury with signs of hemorrhagic shock.
Ng et al. 2019	Trauma patient >16 years of age, significant hemorrhage defined as systolic blood pressure <90 mm Hg and/or heart rate >110 bpm, and presentation within 8 h of injury.	Patients with a history of cardiovascular disease, thromboembolic events, bleeding diathesis, renal failure with Cr > 250micromol/L, or those that were pregnant or on anticoagulants.	1-g IV/10 min bolus and 1-g IV/8 h infusion.	Proportion of trauma patients that met indication criteria for TXA; proportion that received both doses as per CRASH-2 protocol (1 g IV/10 min bolus and 1 g IV/8	<10% of adult trauma patients that met the indication for TXA received it according to the CRASH-2 protocol. Of those patients that received TXA, 76% did so within 3 h.

					h infusion); proportion that received a pre-hospital dose; and for those that received TXA, proportion that received the medication within 1 h, 1 to 3 h, or N3 h from time of injury	
Rivas et al. 2021	All injured patients ages 18–80 years old, presenting directly to the trauma center from the scene, and receiving at least 5 units of packed red blood cells (PRBC) within the first 24 h of hospital arrival.	Patients transferred from a referring hospital, died within 24 h of hospital admission, were pregnant, received TXA more than 3 h following injury or lacked documentation regarding timing of TXA administration.	NS		The incidence of VTE, defined as a composite measure of duplex confirmed DVT and computerized tomography angiogram confirmed pulmonary embolism, as well as the individual incidence of DVT or pulmonary embolism during the entire hospital stay.	
Swendsen et al. 2012	Trauma patients 18 years or older who met triage criteria for serious injury and at least one of the following: 1) hypotension (systolic blood pressure <90 mm Hg) upon presentation, 2) massive transfusion guideline	Patients who were transferred from another hospital or injured more than 3 hours previously.	1-gr bolus infusion over 10 minutes followed by a 1-g infusion over 8 hours.		Death within 24 hours; death during hospitalization; venous thromboembolic events (VTE) (deep	In civilian trauma, early TXA administration confers early survival advantage without affecting blood product usage but may increase the risk of DVT/PE and AKI.

	activation in the Emergency Department (ED), or 3) transport directly to the operating room (OR) or interventional radiology (IR) suite from the ED.			vein thrombosis or pulmonary embolism); myocardial infarction (MI); stroke; acute kidney injury (AKI); and blood product usage.	
Valle et al. 2014	All adult patients who underwent emergency OR directly from the resuscitation area were prospectively entered into a registry.	OR for isolated orthopedic and/or neurosurgical indications and minor trauma operations such as those for complex wound closures.	1-g bolus intravenously administered, followed by a 1-g infusion over 8 hours, starting within 3 hours of admission.	Patient characteristics.	For the highest injury acuity patients, TXA was associated with increased, rather than reduced, mortality, no matter what time it was administered. This lack of benefit can probably be attributed to the rapid availability of fluids and emergency OR at this trauma center. Prospective studies are needed to further identify conditions that may override the benefits from TXA.
Wafaisade et al. 2016	ADAC Air Rescue Service database: a) Primarily admitted trauma patient; b) Critical injury, defined as preclinically assessed NACA IV (potentially life-threatening), NACA V (acute danger) or NACA VI (respiratory and/or cardiac arrest); c) Admission to a trauma center participating in the TR-DGU 2. TR-DGU database: a) Primary admission; b) Treatment in a German trauma center (i.e.,	NS	1 g of tranexamic acid infused over 10 min, followed by an intravenous infusion of 1 g over 8 h, or matching placebo (0.9% saline).	Laboratory findings including data on transfusions, and outcomes.	This is the first civilian study, to our knowledge, in which the effect of prehospital TXA use in trauma patients has been examined. TXA was associated with prolonged time to death and significantly improved early survival.

	exclusion of trauma centers from other countries)			
--	---	--	--	--

Legend: MT = Massive transfusion defined as having received ≥10 units of packed red blood cells (PRBC) and/or whole blood (WB) in the first 24 hours after injury; TXA = tranexamic acid; VTE = venous thromboembolism; NS = Not specified.

**Table S2.** In-hospital death by cause.

Cause of death	No. of studies	Events in TXA group	Events in Control group	OR (95%CI)	P value	I <sup>2</sup> statistic
Bleeding	2	491/10,112 (4.9%)	582/10,141 (5.7%)	0.75 (0.40, 1.39)	0.36	25%
Vascular occlusion (includes MI, stroke, and pulmonary embolism)	2	33/10,112 (0.3%)	50/10,141 (0.5%)	0.67 (0.43, 1.05)	0.08	0%
Multiorgan failure	1	209/10,060 (2.1%)	233/10,067 (2.3%)	0.90 (0.74, 1.08)	0.25	NA
Head injury	2	609/10,112 (6.0%)	624/10,141 (6.2%)	0.98 (0.87, 1.10)	0.70	60%
Other causes	1	129/10,060 (1.3%)	137/10,067 (1.4%)	0.94 (0.74, 1.20)	0.63	NA

Legend: CI = Confidence interval; MI = Myocardial infarction; OR = Odds ratio; TXA = Tranexamic acid;

**Table S3.** Adverse events

Cause of death	No. of studies	Events in TXA group	Events in Control group	OR (95%CI)	P value	I <sup>2</sup> statistic
Myocardial infarction	5	45/11,288 (0.4%)	64/10,982 (0.6%)	0.66 (0.45, 0.97)	0.03	0%
Stroke	5	73/11,288 (0.6%)	76/10,982 (0.7%)	0.90 (0.65, 1.24)	0.50	40%

Thromboembolic events	6	67/1,308 (5.1%)	62/963 (6.4%)	0.89 (0.37, 2.11)	0.79	60%
Pulmonary embolism	5	137/12,112 (1.1%)	117/13,800 (0.8%)	1.57 (0.79, 3.13)	0.20	80%
Deep vein thrombosis	6	105/12,240 (0.9%)	105/13,925 (0.8%)	1.13 (0.51, 2.51)	0.77	83%
Coagulation failure	1	5/160 (3.1%)	5/225 (2.2%)	1.42 (0.40, 4.99)	0.58	NA
Multiple organ failure	3	106/681 (15.6%)	156/799 (19.5%)	0.87 (0.66, 1.16)	0.35	39%
Acute kidney failure	2	22/212 (10.4%)	17/799 (2.1%)	1.97 (1.01, 3.86)	0.05	0%
Hepatic failure	1	5/160 (3.1%)	2/225 (0.9%)	1.21 (0.81, 1.82)	0.35	NA
Sepsis	1	4/67 (6.0%)	8/119 (6.7%)	0.88 (0.26, 3.04)	0.84	NA
Infection	1	89/160 (55.6%)	113/225 (50.2%)	1.24 (0.83, 1.87)	0.30	NA

Legend: CI = Confidence interval; OR = Odds ratio; TXA = Tranexamic acid;

Table S4. Mechanism of injury

Mechanism of injury	No. of studies	Events in TXA group	Events in Control group	OR (95%CI)	P value	I <sup>2</sup> statistic
Penetrating	5	637/1,782 (35.7%)	306/1,054 (29.0%)	1.23 (0.61, 2.47)	0.57	87%
Blunt	2	670/1205 (55.6%)	257/484 (53.1%)	1.35 (0.42, 4.33)	0.61	71%
Burn	1	5/318 (1.6%)	2/38 (5.3%)	0.29 (0.05, 1.54)	0.14	NA

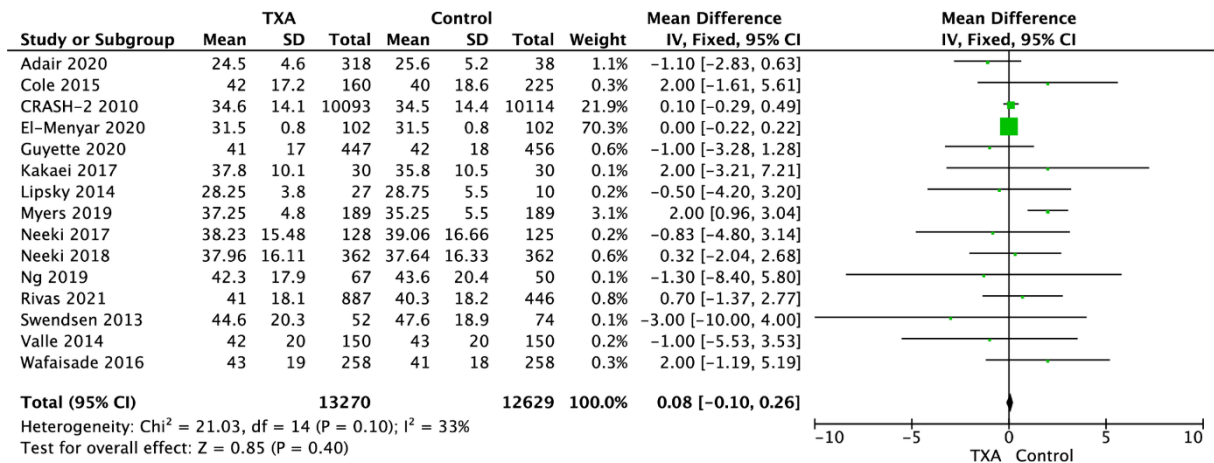
Legend: CI = Confidence interval; OR = Odds ratio; TXA = Tranexamic acid;



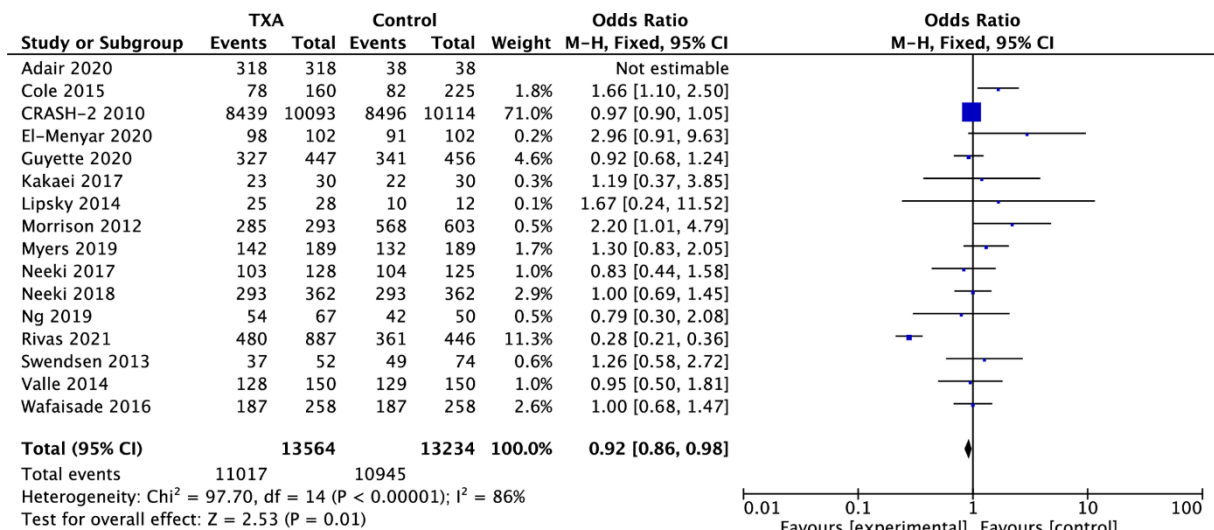
Table S5. Length of stay parameters

Cause of death	No. of studies	Mean time in TXA group	Mean time in Control group	MD (95%CI)	P value	I <sup>2</sup> statistic
<b>ICU length of stay</b>						
Combat use	2	12.2 ± 13.3	19.7 ± 61.4	0.12 (-4.07, 5.31)	0.96	11%
Civil use	6	10.9 ± 10.0	7.0 ± 7.2	2.62 (-0.58, 5.86)	0.11	100%
<b>Hospital length of stay</b>						
Combat use	1	34.7 ± 35.1	53.5 ± 84.8	-18.80 (-46.04, 8.44)	0.18	NA
Civil use	7	15.9 ± 16.9	16.2 ± 16.2	0.65 (-2.25, 3.54)	0.66	98%

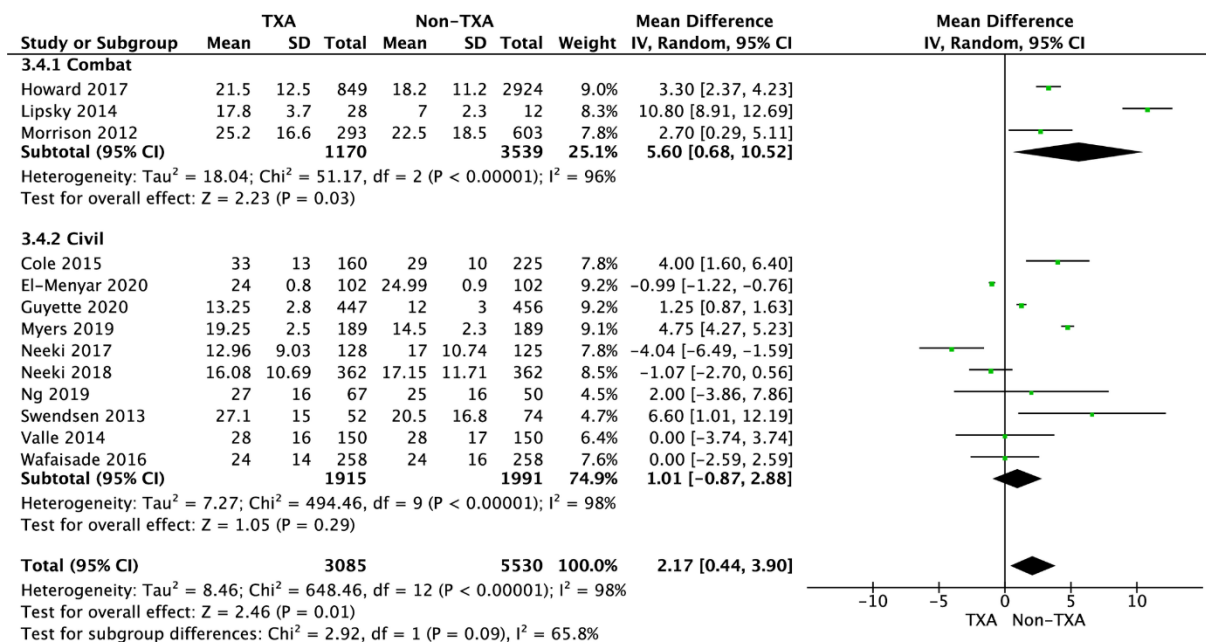
Legend: CI = Confidence interval; MD = Mean difference; TXA = Tranexamic acid;



**Figure S1.** Forest plot of patients age in TXA vs. Control group. The center of each square represents the weighted mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.



**Figure S2.** Forest plot of patient patients' sex (male) in TXA vs. Control group. The center of each square represents the weighted odds ratios for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.



**Figure S3.** Forest plot of injury severity score at admission in TXA vs. Control group. The center of each square represents the weighted mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Shakur et al. 2010 "CRASH-2"	+	-	-	+	+	+
Guyette et al. 2020 "STAAMP"	+	+	+	-	-	+
Kakaei et al. 2017	-	?	?	-	-	-

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
- Some concerns  
+ Low  
? No information

**Figure S4.** A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each randomized study.

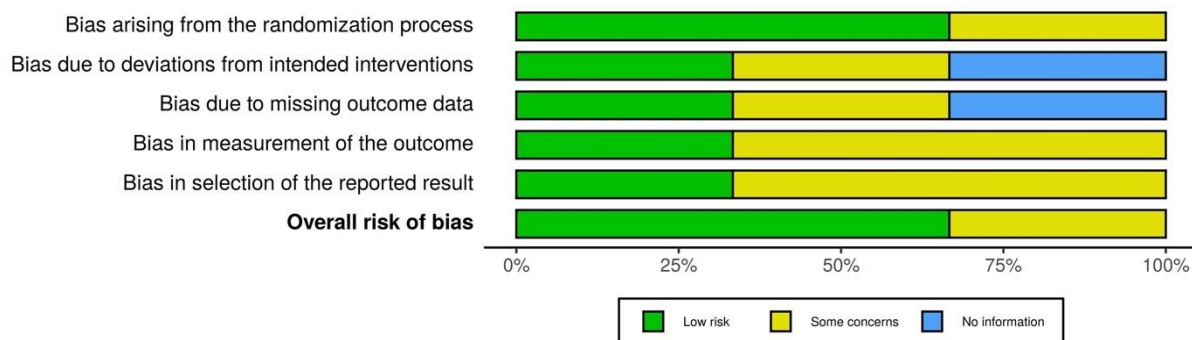


Figure S5. A plot of the distribution of review authors' judgements across randomized studies for each risk of bias item.

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Adair et al. 2020	-	X	+	-	X	X	X	X
Cole et al. 2020	-	X	+	-	-	X	-	-
El-Menyar et al. 2020	-	-	+	-	-	-	+	-
Howard et al. 2017	-	-	+	-	?	-	X	-
Lipsky et al. 2014	-	X	+	-	?	-	-	-
Morrison et al. 2012	-	X	+	?	?	-	-	-
Myers et al. 2019	-	-	+	?	-	+	-	-
Neeki et al. 2017	-	-	-	-	?	+	-	-
Neeki et al. 2018	-	-	-	-	?	+	-	-
Ng et al. 2019	-	-	+	-	+	-	-	-
Rivas et al. 2021	-	X	-	-	?	-	-	-
Sweedsem et al. 2012	-	X	-	-	-	-	-	-
Valle e al. 2014	-	-	+	+	?	-	-	-
Wafaisade et al. 2016	-	-	+	?	-	-	-	-

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
X Serious  
- Moderate  
+ Low  
? No information

Figure S6. A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each non-randomized study.

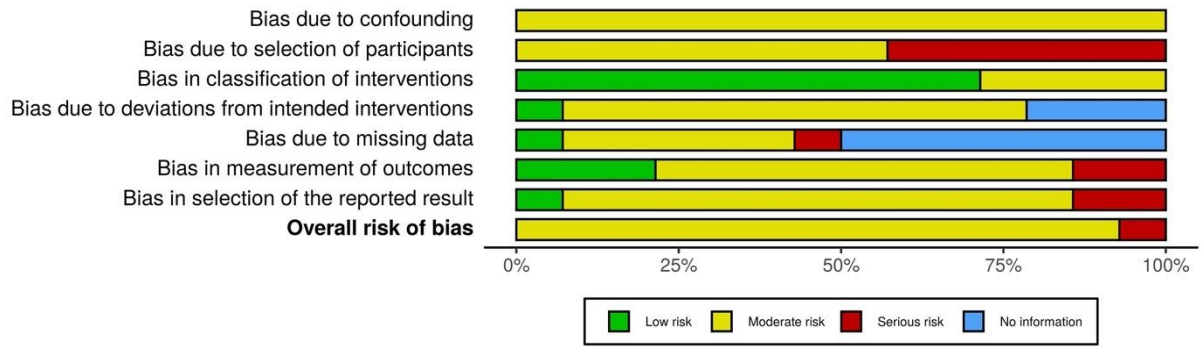
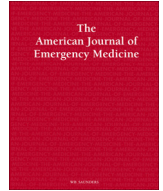
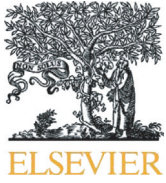


Figure S7. A plot of the distribution of review authors' judgements across non-randomized studies for each risk of bias item.



**Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients: Evidence from meta-analysis**



To the Editor

Trauma requiring massive transfusions hinders the successful resuscitation and deteriorates outcomes [1]. Antifibrinolytic therapy has become an emerging standard in the resuscitation of patients in early hemorrhagic shock and should be administered as soon as potentially lethal hemorrhage is suspected [2]. Tranexamic acid (TXA) inhibits plasminogen activation.

leading to decreased fibrinolysis [3]. In contrast to previous studies of fresh frozen plasma which needs to be thawed thus delaying the treatment, TXA is easily administered upon admission [3]. TXA has been demonstrated to decrease mortality in adult trauma, particularly in patients requiring massive transfusions [2]. It has also shown significantly reduced blood loss and transfusion requirements in major elective pediatric surgery [4], but limited data are available for the efficacy and safety of TXA in pediatric trauma. We performed a systematic review and meta-analysis to verify the efficacy and safety of TXA in pediatric trauma.

The present meta-analysis was performed and reported using the recommendations by Cochrane Collaboration and Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) guidelines. For inclusion in our analysis, studies had to be trials which compared the TXA vs. non-TXA treatment for pediatric trauma patients. We excluded articles relating to head injuries due to the different pathophysiology of injury as well as different treatment. A comprehensive literature search was performed independently by two reviewers (J.A, M.P.) using

PubMed, EMBASE, Scopus and Cochrane Central. There were no restrictions regarding to the language. We include only full research articles. All statistical analyses were performed with Review Manager Software 5.4 (The Cochrane Collaboration, Oxford, Copenhagen, Denmark). All results are presented as mean difference (MD) or odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). When the continuous outcome was reported in a study as median, range, and interquartile range, we estimated means and standard deviations using the formula described by Hozo et al. [5]. The random-effects model was used for  $I^2 > 50\%$ . Statistical testing was two-tailed.  $P < 0.05$  was considered statistically significant. Finally, four studies meet the inclusion criteria and were included in meta-analysis (Supplementary File) [6–9]. All studies were published between 2014 and 2020. There was a total of 8751 pediatric patients.

In-hospital mortality was reported in all four studies. In-hospital mortality in the TXA group was 1.8% compared with 3.6% for non-TXA group (OR = 1.77; 95%CI: 0.32, 9.73;  $P = 0.51$ ;  $I^2 = 92\%$ ; Fig. 1). Moreover, studies showed that seizures occurred in 0.4% in TXA group compared to 0% for non-TXA group (OR = 15.06; 95%CI: 0.86, 263.78;  $P = 0.06$ ). The use of TXA versus the non-TXA group was associated with a comparative risk of thromboembolism (0.3% vs. 0.2%; OR = 0.072; 95%CI: 0.19, 2.70;  $P = 0.62$ ) and renal dysfunction (0.2% vs. 0%; OR = 7.01; 95%CI: 0.36, 135.82;  $P = 0.20$ ).

In conclusion, we demonstrated that the administration of TXA for pediatric trauma patients does not significantly affect in-hospital outcomes and is associated with a higher risk of seizures and a trend towards lower risk of thromboembolism. Our meta-analysis did not confirm the favorable effects of TXA on mortality, observed in adult trauma patients. However, you should be aware that in the case of head injuries, both the survival rate and potential complications of using TXA may be different [10]. There is an urgent need for further pediatric research on the appropriate patient selection who might potentially benefit from TXA administration.

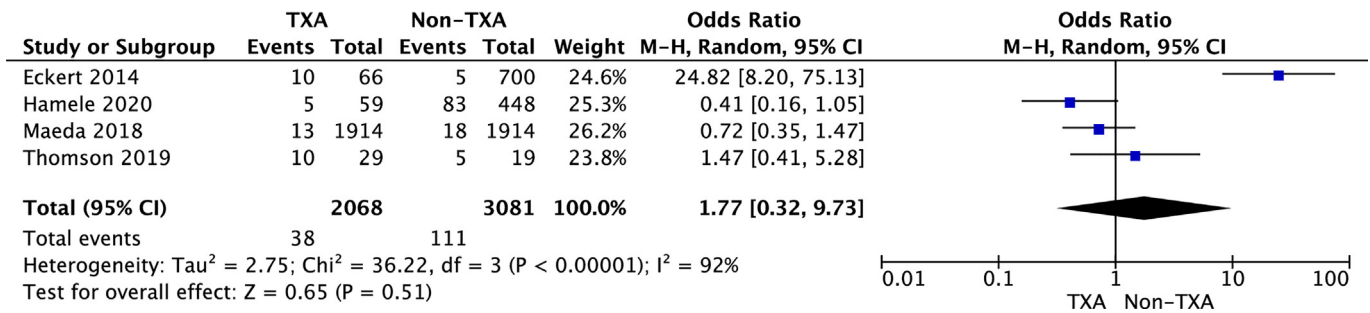


Fig. 1. Forest plot of patients in-hospital mortality in TXA and not-TXA group. The center of each square represents the weighted mean difference for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.



**Declaration of competing interest**

None.

**Appendix A. Supplementary data**

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.02.009>.

**References**

- [1] Safiejko K, Smereka J, Filipiak KJ, et al. Effectiveness and safety of hypotension fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol J*. 2020 Jul 10. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0096>.
- [2] Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military application of tranexamic acid in trauma emergency resuscitation (MATTERs) study. *Arch Surg*. 2012;147(2):113–9. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.287>.
- [3] Porta CR, Nelson D, McVay D, et al. The effects of tranexamic acid and prothrombin complex concentrate on the coagulopathy of trauma: an in vitro analysis of the impact of severe acidosis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(6):954–60. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31829e20bf>.
- [4] Goobie SM, Faraoni D. Tranexamic acid and perioperative bleeding in children: what do we still need to know? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019;32(3):343–52. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000728>.
- [5] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13>.
- [6] Eckert MJ, Wertin TM, Tyner SD, Nelson DN, Izenberg S, Martin MJ. Tranexamic acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting: the pediatric trauma and tranexamic acid study (PED-TRAX). *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77(6):852–8 discussion 858 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000443>.
- [7] Hamele M, Aden JK, Borgman MA. Tranexamic acid in pediatric combat trauma requiring massive transfusions and mortality. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 Aug;89(2S Suppl 2):S242–5. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002701>.
- [8] Maeda T, Michihata N, Sasabuchi Y, et al. Safety of tranexamic acid during pediatric trauma: a Nationwide database study. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(12):e637–42. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001724>.
- [9] Thomson JM, Huynh HH, Drone HM, et al. Experience in an urban level 1 trauma center with tranexamic acid in pediatric trauma: a retrospective chart review. *J Intensive Care Med*. 2020. <https://doi.org/10.1177/0885066619890834>.
- [10] 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(10):961–74. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8958>.

Mahdi Al-Jeabory

<sup>a</sup>Polish Society of Disaster Medicine, Warsaw, Poland

Aleksandra Gasecka

<sup>b</sup>1st Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw,

Warsaw, Poland

<sup>c</sup>Department of Cardiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the

Netherlands

Wojciech Wiczorek

<sup>a</sup>Polish Society of Disaster Medicine, Warsaw, Poland

<sup>d</sup>Department of Emergency Medicine, Medical University of Warsaw,

Warsaw, Poland

Jaroslaw Mayer-Szary

<sup>e</sup>1st Department of Cardiology, Medical University of Gdansk, Poland

Milosz J. Jaguszewski

<sup>f</sup>Department of Paediatric Cardiology and Congenital Heart Diseases,

Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

Lukasz Szarpak

<sup>a</sup>Polish Society of Disaster Medicine, Warsaw, Poland

<sup>g</sup>Maria Sklodowska-Curie Medical Academy in Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>h</sup>Maria Sklodowska-Curie Bialystok Oncology Centre, Bialystok, Poland

\*Corresponding author at: Maria Sklodowska-Curie Medical Academy,

Solidarnosci 12 Av., 03-411 Warsaw, Poland.

E-mail address: [lukasz.szarpak@gmail.com](mailto:lukasz.szarpak@gmail.com)

18 January 2021

**EFFICACY AND SAFETY OF TRANEXAMIC ACID IN PEDIATRIC TRAUMA PATIENTS:  
EVIDENCE FROM META-ANALYSIS**

**Supplementary File**

**Content:**

<b>TABLE S1.</b> PATIENT CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES. ....	2
<b>TABLE S2.</b> METHODOLOGY CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES. ....	2
<b>TABLE S3.</b> CHARACTERISTICS OF ADVERSE EVENTS IN TXA VS. NON-TXA GROUPS. ....	3
<b>FIGURE S1.</b> FOREST PLOT OF PATIENTS AGE IN TXA AND NON-TXA GROUP .....	4
<b>FIGURE S2.</b> FOREST PLOT OF PATIENTS GENDER (MALE) IN TXA AND NON-TXA GROUP.....	4
<b>FIGURE S3.</b> FOREST PLOT OF INJURY SEVERITY SCORE AT ADMISSION IN TXA AND NON-TXA GROUP .....	4
<b>FIGURE S4.</b> FOREST PLOT OF LENGTH OF STAY IN HOSPITAL IN TXA AND NON-TXA GROUP .....	4



**Table S1.** Patient characteristics of included studies.

Study	Country	Study design	TXA group				Non-TXA group			
			No.	Age	Sex, male	ISS	No.	Age	Sex, male	ISS
Eckert et al. 2014	USA	A retrospective cohort study	66	11 ± 4	57 (86.4%)	18 ± 13	700	11 ± 5	617 (88.1%)	10 ± 9
Hamele et al. 2020	USA	A retrospective cohort study	59	9.5 ± 2.3	48 (81.4%)	18 ± 3.5	448	8.8 ± 1.2	327 (73.0%)	17.8 ± 2.5
Maeda et al. 2018	Japan	A nationwide, retrospective cohort study	1,914	6.8 ± 0.8	1,252 (65.4%)	NS	1,914	6.8 ± 0.8	1,250 (65.3%)	NS
Thomson et al. 2019	USA	A single-center, retrospective comparative analysis	29	14 ± 1.2	23 (79.3%)	32 ± 6.4	19	10 ± 2.9	11 (57.9%)	33.8 ± 6.6

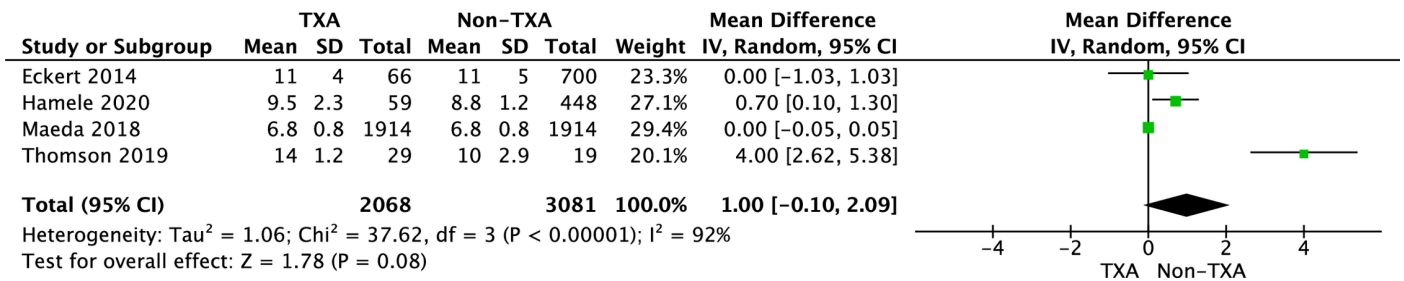
**Table S2.** Methodology characteristics of included studies.

Study	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Primary outcome(s)	Findings
Eckert et al. 2014	All pediatric trauma patients 18 years or younger, admitted to the NATO Role 3 combat hospital at Camp Bastion, Afghanistan.	NS	Patient survival in relation to TXA use.	TXA was used in approximately 10% of pediatric combat trauma patients, typically in the setting of severe abdominal or extremity trauma and metabolic acidosis. TXA administration was independently associated with decreased mortality. There were no adverse safety- or medication-related complications identified.
Hamele et al. 2020	Trauma patients younger than 18 years who received MT as defined by 40 mL/kg of blood products within 12 hours to 24 hours of presentation.	Burns and fatal head traumas.	In-hospital mortality.	Use of TXA in pediatric patients with combat trauma requiring massive transfusions trended toward a significant improvement in in-hospital mortality. This mortality benefit is similar to that seen in adult studies and a less well characterized cohort in another pediatric study suggesting TXA administration confers mortality benefit in massively transfused pediatric combat trauma victims.
Maeda et al. 2018	Patients less than or equal to 12 years old with a confirmed diagnosis of six categories of trauma recorded as main diagnoses who received blood transfusion (packed RBCs, fresh frozen plasma, platelet concentrate, and autologous blood transfusion. The definition of six sites of trauma was	Patients who were given TXA on the second hospital day or later.	Adverse effects of TXA.	Tranexamic acid use is associated with a significantly increased risk of seizures. However, no difference exists among any other outcomes between the tranexamic acid and nontranexamic acid groups.

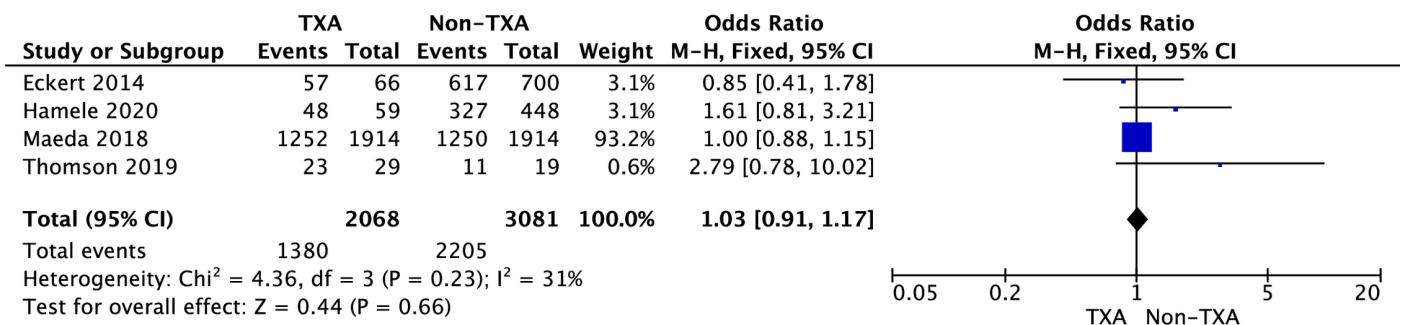
	as follows: 1) head and neck injury (ICD-10 codes S00–S19); 2) thoracic injury (S20–S29); 3) torso injury (abdomen, lower back, lumbar spine, pelvis, and external genitals) (S30–S39); 4) injury to extremities (shoulder, arm, wrist, hip, thigh, foot, knee, and ankle) (S40–S99); 5) multiple injury (T00–T07); and 6) injury to unspecified part of trunk, limb, or body region (T08–T14).								
Thomson et al. 2019	Patients 16 years old or less were identified for inclusion if they had a massive transfusion protocol (MTP) ordered upon admission to the emergency department or intensive care unit.	No complete documentation.	Survival to hospital discharge.	TXA was utilized in 60% of pediatric trauma admissions at a single level 1 trauma center, more commonly in older patients. Although limited by observational design, we found patients receiving TXA had no difference in mortality or thrombosis.					

**Table S3.** Characteristics of adverse events in TXA vs. non-TXA groups.

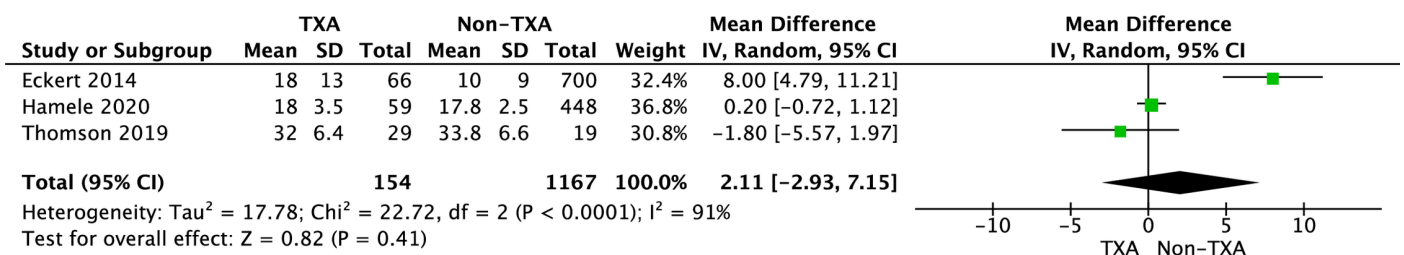
Adverse event type	No. of studies	Events in TXA group	Events in non-TXA group	OR (95%CI)	P value	I <sup>2</sup> statistic
Seizure	1	7/1,914 (0.4%)	0/1,914 (0.0%)	15.06 (0.86, 263.78)	0.06	NA
Thromboembolism	2	5/1,943 (0.3%)	5/1,933 (0.2%)	0.72 (0.19, 2.70)	0.62	0%
Renal dysfunction	1	3/1,914 (0.2%)	0/1,914 (0.0%)	7.01 (0.36, 135.82)	0.20	NA



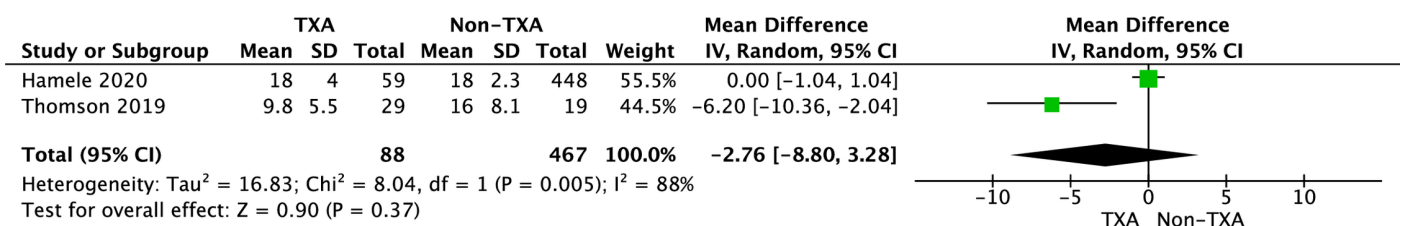
**Figure S1.** Forest plot of patients age in TXA and non-TXA group. The center of each square represents the weighted mean difference for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.



**Figure S2.** Forest plot of patients gender (male) in TXA and non-TXA group. The center of each square represents the weighted odds ratios for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.



**Figure S3.** Forest plot of injury severity score at admission in TXA and non-TXA group. The center of each square represents the weighted mean difference for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.



**Figure S4.** Forest plot of length of stay in hospital in TXA and non-TXA group. The center of each square represents the weighted mean difference for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.

# PLACE OF TRANEXAMIC ACID IN TRAUMATIC BRAIN INJURY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Mahdi Al-Jeabory<sup>1,2</sup>, Lukasz Szarpak<sup>2,3,4</sup>, Zubaid Rafique<sup>5</sup>, Nilesh R. Vasan<sup>6</sup>,  
Kecskes Attila<sup>7</sup>, Aleksandra Gasecka<sup>8,9</sup>, Wladyslaw Gawel<sup>10</sup>, Michal Pruc<sup>1</sup>,  
Marek Malysz<sup>1</sup>, Milosz J. Jaguszewski<sup>11</sup>, Ivan Savvytskyi<sup>12</sup>, Natasza Blek<sup>3</sup>,  
Krzysztof J. Filipiak<sup>3</sup>, Frank W. Peacock<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Outcomes Research Unit, Polish Society of Disaster Medicine, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Research Unit, Polonia Academy, Czestochowa, Poland

<sup>3</sup>Institute of Outcomes Research, Maria Skłodowska-Curie Medical Academy in Warsaw, Poland

<sup>4</sup>Research Unit, Maria Skłodowska-Curie Bialystok Oncology Center, Bialystok, Poland

<sup>5</sup>Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

<sup>6</sup>College of Medicine, The University of Oklahoma, USA

<sup>7</sup>NATO Centre of Excellence for Military Medicine, Budapest, Hungary

<sup>8</sup>1st Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Poland

<sup>9</sup>Department of Cardiology, University Medical Center Utrecht, CX Utrecht, The Netherlands

<sup>10</sup>Department of Surgery, The Silesian Hospital in Opava, Czech Republic

<sup>11</sup>First Department of Cardiology, Medical University of Gdansk, Poland

<sup>12</sup>International European University, Kyiv, Ukraine

<sup>13</sup>Department of Emergency Medical Service, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Traumatic brain injury (TBI) is a leading cause of death and disability. In many cases of TBI-related intracranial hemorrhage (ICH) is associated with a high risk of coagulopathy and may lead to an increased risk of hemorrhage growth. Therefore, tranexamic acid (TXA), which is known as an antifibrinolytic agent that reduces bleeding by inhibiting the breakdown of blood clots, might limit ICH expansion.

**MATERIAL AND METHODS:** We aimed to quantify the effects of TXA in brain injury and thus performed a literature search using PubMed, Web of Science, Scopus, EMBASE, and Cochrane Center Register of Controlled Trials (CENTRAL) for studies that were published between the respective database inception, and April 10, 2021.

**RESULTS:** A total of nine studies were identified; these included 5845 patients treated with, and 5380 treated without TXA. The 28-day or in-hospital mortality was 17.8% for the TXA group, compared with 19.3% for the no-TXA group (OR = 0.92; 95% CI: 0.83, 1.01; p = 0.08). At 6-months follow-up, mortality was 18.3% vs 19.9% (OR = 0.91; 95% CI: 0.63–1.31; p = 0.60), with and without TXA, respectively. A Glasgow Outcome Scale less than 4 points at 28-days follow-up was reported in 3 studies and was 29.8% vs 34.8% (OR = 0.91; 95% CI: 0.45, 1.82; p = 0.78), with and without TXA, respectively. No differences were found in adverse events between TXA and non-TXA groups.

**CONCLUSIONS:** Our analysis found showed no statistical significance between TXA and non-TXA treatment of TBI patients, however, in the TXA group a trend to decrease 28-day mortality compared to non-TXA

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Natasza Blek, Institute of Outcomes Research, Maria Skłodowska-Curie Medical Academy in Warsaw, Poland

e-mail: [natasza.blek@uczelniamedyczna.com.pl](mailto:natasza.blek@uczelniamedyczna.com.pl)

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

treatment was observed. More high-quality studies are needed to show the significant benefit of using TXA, especially in moderate and severe TBI patient groups.

**KEY WORDS:** blood conservation, antifibrinolytic, tranexamic acid, hemostasis, head trauma, meta-analysis

*Disaster Emerg Med J 2021; 6(4): 155–163*

## INTRODUCTION

Traumatic brain injury (TBI), which is a form of acquired brain pathology, occurs when a sudden force inflicts damage to the brain [1]. According to the Centers for Disease Control and Prevention, around 2.5 million people in the U.S. report to the emergency departments seeking help regarding TBI [2]. The consequence of TBI results in almost 6 million Americans living with lifelong complications following TBI [3]. While the classification of the TBI can be complicated, most systems consider physical abnormality and dysfunctional severity to assess the injury [4]. One of the most popular and widespread systems is the Glasgow Coma Scale (GCS). It stratifies injury on a 3–15 point scale; where 13–15 is considered mild, 9–12 moderate, and below 9 to be severe brain injury [5]. When discussing severity, one may also classify TBI depending on the length of unconsciousness, where mild, moderate, or severe injury results in the loss of consciousness in terms of seconds, minutes, or hours, respectively [6]. While the vast majority of TBI represents a mild concussion [7], in which the symptoms resolve within 1–2 weeks, around 15% of patients suffer long-term complications [8].

Although accounting for a minority of overall cases, severe TBI is a leading cause of morbidity and mortality worldwide [9]. Severe trauma causes may result in coagulopathy [10], with the consequence of bleeding and cerebral edema. Several procedures have been implemented in order to reduce damage caused by this cascade of events such as hyperventilation, diuretics, and CFS drainage [11]. In order to protect the brain, several drugs are used, e.g., barbiturates, [12] which reduce the brain metabolism; however, U.S. Food and Drug Administration (FDA) has not approved any drug therapy for the treatment of TBI. Tranexamic acid has been proposed as a candidate drug in the management of severe TBI due to its ability to decrease the conversion of plasminogen to plasmin, which reduces fibrinolysis and stabilizes the blood clot [13]. At present, whether it is effective in improving outcomes is unclear.

We thus conducted a systematic review of randomized-controlled trials (RCTs) to evaluate the safety

and efficacy of tranexamic acid in acute brain injury, hypothesizing that we would find a clinically meaningful result.

## MATERIAL AND METHODS

This systematic review and meta-analysis were performed under the preferred reporting items for systematic review and meta-analysis (PRISMA) guidelines [14]. This study represents a continuation of prior research on the use of TXA previously undertaken by the authors [15, 16].

### Search strategy

Two independent reviewers (M.A-J, L.S.) performed a computerized search of EMBASE, PubMed, Scopus, Web of Science and Cochrane Center Register of Controlled Trials (CENTRAL) from database inception until April 10, 2021. We included only English-language publications. Following the strategy, which combined keywords was used: ‘tranexamic’ or ‘TXA’ or ‘tranexamic acid’ or ‘hemorrhage control’ and ‘injuries\*’ or ‘trauma’ or ‘wounds’ or ‘head injury’ or ‘brain injury’ or ‘traumatic brain injury’ or ‘TBI’ and ‘prehospital’ or ‘military’ or ‘combat’ or ‘civil\*’ or ‘emergency medicine’ or ‘ED’ or ‘ER’. Additionally, we manually searched references listed in reports and review articles to identify potentially missed trials.

### Selection criteria

Studies that were included in this meta-analysis had to fulfill the following PICOS criteria: 1. Participants, patients with head injury 18 years old or older; 2. Intervention, tranexamic acid treatment; 3. Comparison, non-TXA treatment; 4. Outcomes, detailed information for survival or mortality; 5. Study design, randomized controlled trials comparing TXA and non-TXA care for their effects in patients with brain injury. Studies were excluded if they were reviews, observational studies, animal studies, case reports, letters, conference or poster abstracts, or articles not containing original data.

## Data extraction

Two reviewers (M.A-J, and L.S.) independently extracted all important information from the full-text original publications and entered it into an electronic data sheet specifically designed for this trial. Any disagreements were discussed and resolved in a consensus meeting with the third reviewer (A.G.). Extracted information included: year of study, country, study design, patient demographics, and study outcomes. Data were extracted for the following outcomes: 28-day or in-hospital mortality, Glasgow Outcome Scale (GOS) less than 4 points in 28-days follow-up [17], length of stay in Intensive Care Unit (ICU), and in-hospital and adverse events including thrombotic events. We also extracted data for longer follow-up if available. Duplicate reports from the same study were excluded.

## Risk of bias and quality assessment

Two investigators (M.A-J, and L.S.) independently evaluated studies for risk of bias and quality assessment. Any disagreements were discussed and resolved in a consensus meeting with the third reviewer (A.G.). The RoB 2 tool (revised tool for risk of bias in randomized trials) was used to assess the quality of randomized studies [18] and the ROBINS-I tool (tool to assess the risk of bias in non-randomized studies of interventions) was used to assess the quality of non-randomized trials [19]. The risk of bias assessments was visualized using the Robvis application [20]. The scale has seven main domains (confounding, participant selection, classification of interventions, deviation from interventions, missing data, outcome measurement, and selection of reported results) and assigns one point for each of the following four judgments: critical, serious, moderate, and low. The review authors' judgments about each risk of bias item are provided in Figures 4–5 in [Supplementary File 1](#).

To assess the quality of evidence we applied the Grading of recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach [21] with GRADEpro software (version 3.6 for MacOS). Moreover, the quality of evidence was rated (presence or absence) on the following variables: inconsistency, indirectness, imprecision of the results, and publication bias. The quality of evidence for the main outcomes was graded as high, low, and very low.

## Outcomes

The primary outcome of the current meta-analysis was 28-day or in-hospital mortality. The secondary

outcomes were Glasgow Outcome Scale (GOS) less than 4 points in 28-days follow-up, length of stay in Intensive Care Unit (ICU) and in hospital, and adverse events including thrombotic events.

## Statistical analysis

We performed statistical analysis using Review Manager (version 5.4., Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark). To calculate the pooled odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) of binary outcomes trial data were combined using the Mantel-Haenszel estimator. For continuous outcomes, the pooled mean difference with 95% CI were calculated using inverse-variance estimator. When the continuous outcomes were reported in a study as median, range, and interquartile range, we estimated means and standard deviations using the formula described by Hozo et al. [22].

Statistical heterogeneity was assessed by the Cochrane Q statistic and I<sup>2</sup> statistic which indicates the percentage of variability due to heterogeneity rather than sampling error [23]. A p-value < 0.10, and I<sup>2</sup> > 50%, indicated heterogeneity. This helps avoid false-negative results and the inclusion of such results in the meta-analysis. We performed a sensitivity analysis using the Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman method when the number of studies was less than 10 [24]. Moreover, the random-effects model was used for analyses [25]. A p-value < 0.05 was taken to indicate statistical significance [26]. Statistical testing was 2-tailed.

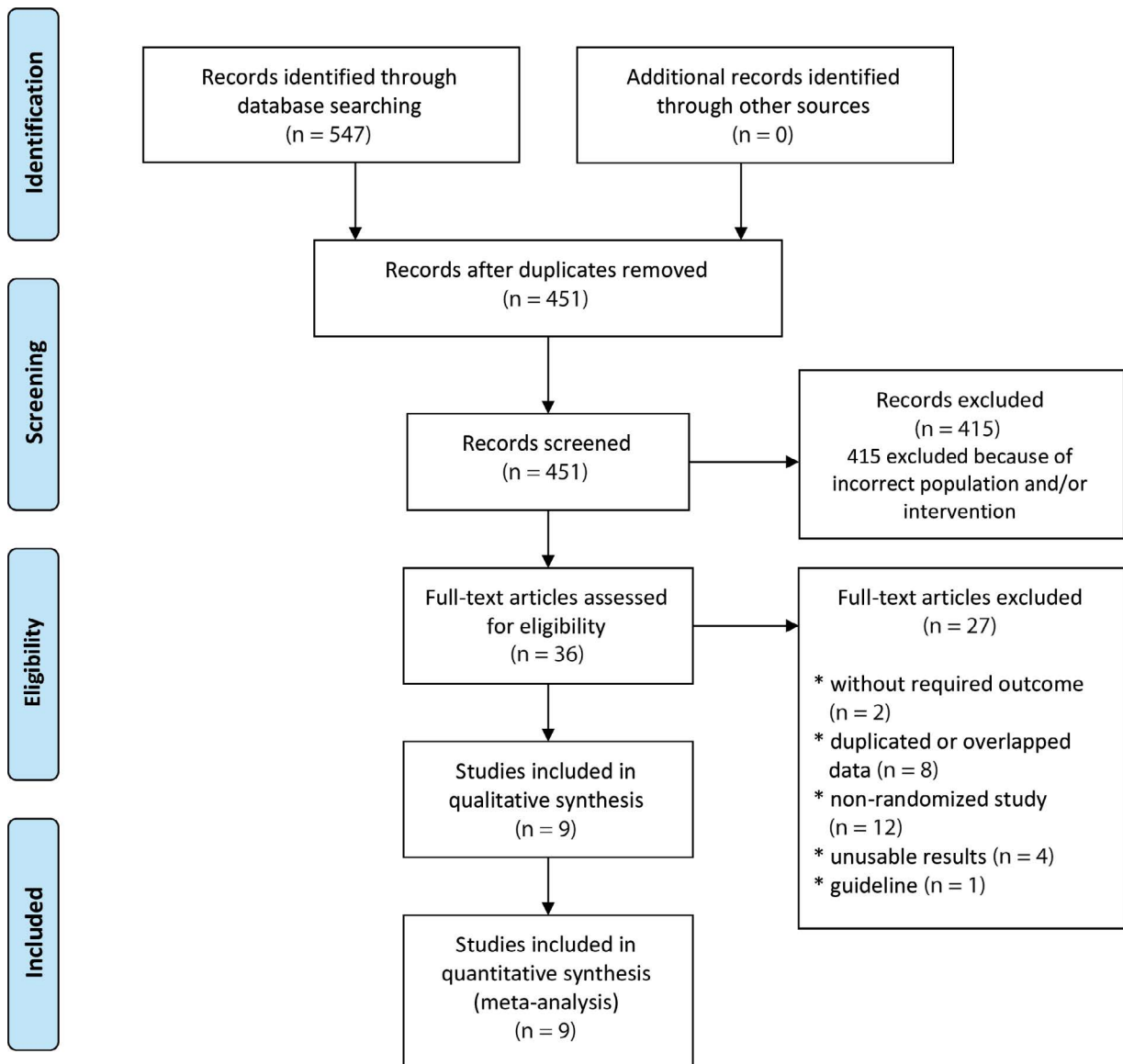
We planned a priori to investigate potential publication bias using a funnel plot if it included over 10 trials for an outcome. For continuous outcomes, the Egger test was used to detect funnel plot asymmetry [27]. For dichotomous outcomes, we used the arcsine test. We considered publication bias to be present when the p-value was < 0.1 in the asymmetry test.

## RESULTS

### Study selection and characteristics

We identified 547 articles using the predefined search strategy. Of these, 96 were excluded because of duplication. After an assessment of the titles and abstracts, 415 publications were excluded as not relevant to the analyses. After examination of the full text of the selected articles, we finally include 9 randomized controlled trials for this meta-anal-





**FIGURE 1.** Meta-analysis flow chart of included and excluded studies

ysis. We display the process of study selection in the flowchart (Fig. 1). We summarize the details of selected trials in Table 1.

Of the nine trials meeting the inclusion criteria, a total of 5845 patients were treated with, and 5380 without, TXA [17, 28–35]. Four studies were conducted in Iran [31–34], and one in each of the following countries: Tunisia [28] and Thailand [35]. One study was performed in cooperation between the USA and Canada [17], and there were 2 multi-country studies involving more than 2 countries [29, 34].

### Outcomes

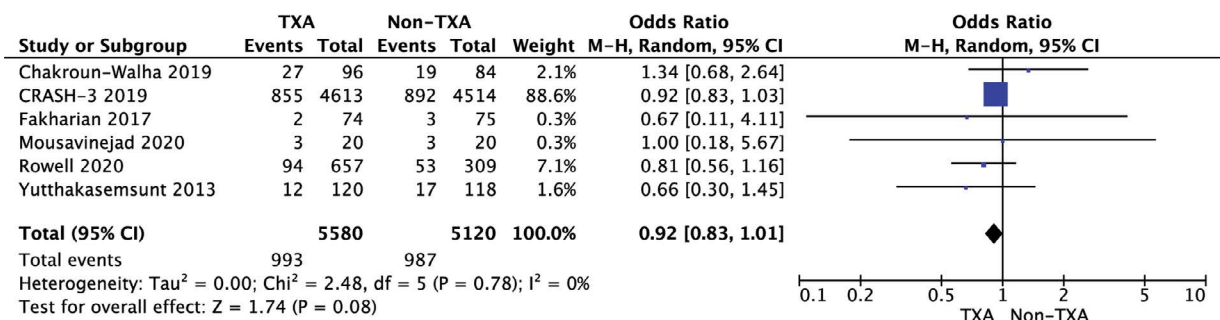
Twenty-eight-day or in-hospital mortality were reported in six studies [17, 28–35]. It was 17.8%

with and 19.3% without TXA (OR = 0.92; 95% CI: 0.83–1.01;  $p = 0.08$ ;  $I^2 = 0\%$ ; Fig 2). Mortality rate between TXA vs non-TXA group was not statistically different at 7-days (14.3% vs 6.8% respectively; OR = 2.28; 95% CI: 0.57–9.15;  $p = 0.25$ ) and 6-months (18.3% vs 19.9%; OR = 0.91; 95% CI: 0.63–1.31;  $p = 0.60$ ; SDF).

Glasgow Outcome Scale (GOS) less than 4 points at 28-days follow-up was reported in three studies [28, 34, 35] and was 29.8% with TXA compared to 34.8% in the non-TXA group (OR = 0.91; 95% CI: 0.45, 1.82;  $p = 0.78$ ;  $I^2 = 73\%$ ; Fig. 3A). GOS less than 4 points at 6-months follow-up was reported in two studies and was 35.8% vs 34.3% (OR = 0.76; 95% CI:

**Table 1. Patient characteristics of the included studies**

Trial	Country	Study design	TXA group				Non-TXA group			
			No	Age	Sex/male	ISS	No	Age	Sex/male	ISS
Chakroun-Walha et al. 2019	Tunisia	Prospective randomized study	96	44 ± 20	NS	21.8 ± 23.2	84	39 ± 18	NS	23.5 ± 25.6
CRASH-3 2019	Multi-country	Randomized, placebo-controlled trial	4649	41.7 ± 19.0	3,742 (80.5%)	NS	4,553	41.9 ± 19.0	3,660 (80.4%)	NS
Fakharian et al. 2017	Iran	Double-blind, randomized clinical trial	74	42.3 ± 18.3	67 (90.5%)	NS	75	39.3 ± 18.1	66 (88.0%)	NS
Jokar et al. 2017	Iran	Single-blinded, controlled, randomized trial	40	35.4 ± 14.6	32 (40.0%)	NS	40	36.2 ± 14.9	28 (70.0%)	NS
Mojallal et al. 2020	Iran	Double-blind controlled clinical trial	56	41.15 ± 20.3	40 (70.1%)	NS	44	37.40 ± 19.6	40 (90.9%)	NS
Mousavinejad et al. 2020	Iran	A double-blind, randomized, and placebo-controlled trial	20	54.89 ± 19.1	14 (70.0%)	NS	20	55.16 ± 18.15	12 (60.0%)	NS
Perel et al. 2012	Multi-country	A prospective randomised controlled trial	133	36.2 ± 14	111 (83.5%)	NS	137	37 ± 13.7	117 (85.4%)	NS
Rowell et al. 2020	USA/Canada	A randomized, double-blind, 3-group, multicenter phase II trial	657	40.4 ± 5.1	482 (73.4%)	17.3 ± 3.2	309	38 ± 5	233 (75.4%)	17.5 ± 3
Yutthakasemsunt et al. 2013	Thailand	A double blinded, placebo controlled randomized trial	120	34.8 ± 16.0	103 (85.8%)	24.7 (5.7)	118	34.1 ± 15.3	107 (90.7%)	25.4 ± 5.7



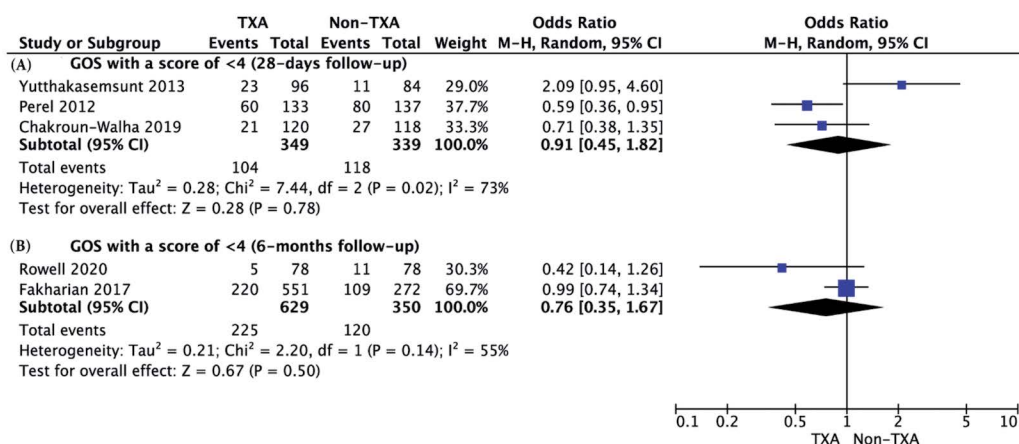
**FIGURE 2.** Forest plot of 28-day or in-hospital mortality in TXA vs non-TXA group. The center of each square represents the weighted odds ratio for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results

0.35–1.67; p = 0.50; I<sup>2</sup> = 55%; Fig. 3B) with and without TXA, respectively.

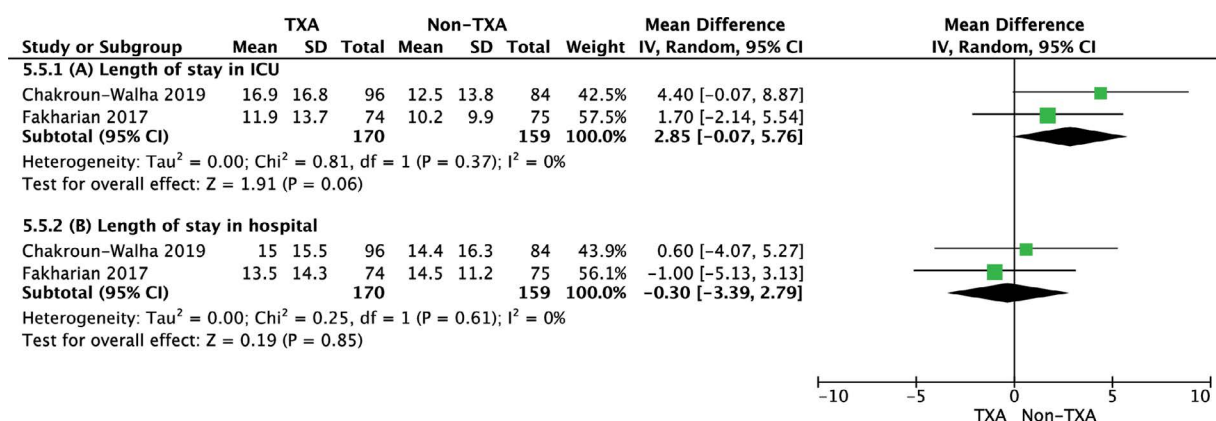
Length of stay in ICU was reported in two studies [28, 30] and was 14.7 ± 15.7 for TXA, and 11.4 ± 12.1 days for the non-TXA group (MD = 2.85; 95%CI: -0.07, 5.76; p = 0.06; I<sup>2</sup> = 0%;

Figure 4A). Two studies reported length of hospital stay for TXA and non-TXA cohorts [28, 30]. The average length of hospital stay was 14.3 ± 14.9 days, vs 14.4 ± 14.0 days (MD = -0.30; 95% CI: -3.39, 2.79; p = 0.85; I<sup>2</sup> = 0%; Fig. 4B), with and without TXA, respectively.





**FIGURE 3.** Forest plot of Glasgow Outcome Scale less than 4 points at 28-days (A) and 6 months follow-up (B) in TXA vs non-TXA group. The center of each square represents the weighted odds ratio for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results



**FIGURE 4.** Forest plot of length of stay in an intensive care unit (ICU) (A) and length of hospital stay (B) in TXA vs non-TXA group. The center of each square represents the weighted mean difference for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results

In the case of the TXA group, the most frequently observed adverse event (in 28-day or in-hospital follow-up) was a seizure, which occurred in 3.2% of patients in TXA group compared to 2.9% in non-TXA group (OR = 1.12; 95% CI: 0.92, 1.36; p = 0.27; I<sup>2</sup> = 0%). In the case of other complications, no differences were observed between TXA and non-TXA groups (Tab. 2).

### DISCUSSION

This meta-analysis was designed to evaluate the safety and efficacy of TXA in the management of TBI. We found no statistically significant differences in both short- and long-term mortality between patients who received TXA and those who did not. However, while those findings are not statistically

significant we observed that TXA decreases mortality in a 28-days period compared to non-TXA treatment (17.5% vs 19.0%, respectively; p = 0.06). Interestingly the authors of the CRASH-3 trial, the largest trial to date on the use of TXA, reported that the early administration (within 3 hours following injury) reduces head injury-related mortality in patients with mild-to-moderate, but not in those with severe head injury [29]. Similarly, Sprigg et al. [36] reported improvement in short-term mortality with TXA, but that long-term status was the same as in the non-TXA administered group.

Others report no mortality effect, although a study by Jokar [31] demonstrated a potential TXA benefit by a reduced size of intracranial hemorrhage. While these findings are supported by Yutthakasemsunt [35] and Mousavinejad, [33] Fakharian [30]

Table 2. Adverse events in 28-days follow-up

Adverse event	No of studies	Events/participants		Events		Heterogeneity between trials		p-value for differences across groups
		TXA group	Non-TXA group	OR	95% CI	p-value	I <sup>2</sup> statistic	
All vascular occlusive event	2	146/7 016 (2.1%)	132/6 589 (2.0%)	0.90	0.70–1.14	0.21	37%	0.38
Stroke	3	62/7 136 (0.9%)	55/6 707 (0.8%)	0.95	0.66–1.37	0.31	15%	0.78
Pulmonary embolus	4	44/7 232 (0.6%)	39/6 791 (0.6%)	1.22	0.45–3.27	0.06	65%	0.70
Deep vein thrombosis	4	35/7 232 (0.5%)	28/6 791 (0.4%)	0.95	0.58–1.57	0.60	0%	0.84
Gastrointestinal bleeding	2	24/6 479 (0.4%)	36/6 398 (0.6%)	0.66	0.40–1.11	0.66	0%	0.11
Myocardial infarction	2	23/7 016 (0.3%)	21/6 589 (0.3%)	0.98	0.54–1.79	0.39	0%	0.95
Renal failure	1	100/6 359 (1.6%)	84/6 280 (1.3%)	1.18	0.88–1.58	NA	NA	0.27
Seizure	2	228/7 016 (3.2%)	193/6 589 (2.9%)	1.12	0.92–1.36	0.49	0%	0.27

found that administration of TXA did not change the size of intracranial hemorrhage nor provide beneficial effects on clinical outcomes.

The lack of clinical outcome benefit was also reflected in our secondary outcome analysis. We found Glasgow Outcome Scale scored below 4 was not significantly different in those receiving TXA or not. In fact, the number of patients who scored below 4 was higher in the TXA group. The study by Roberts [37] revealed that the timing of the TXA administration is crucial. The early administration (up to 3 hours) reduces mortality regardless of confounding factors, while the administration after the 3-hour mark increases the risk of death due to bleeding.

The length of stay in the ICU and the overall length of stay, although not statistically significant was surprisingly shorter for the non-TXA group. This might indicate that the use of TXA does not improve outcomes measured by the time spent in the ICU nor shortens the overall hospitalization time in TBI patients. This stands in contrast to overall trauma patients who benefit from the administration of TXA [37].

The most frequently observed adverse event following TBI was seizures. Although not significantly different, the TXA group experienced 1.12 increase in seizure occurrence. This finding stands in line with those studies that report increased risk of seizure with TXA administration in a dose-dependent manner [38]. Other complications which were not signif-

icant but occurred at a numerically higher rate were thrombotic in nature. TXA administration increased the risk of thrombotic events [39] and should be taken into account when treating with this agent. Although some authors [40] indicate that the neurological outcomes after TXA administration in trauma are better than in the control group, possibly due to reduced cytotoxicity in the TLR4/TNF axis [41], it is worth noting that several studies blatantly forbid the use of TXA due to increased risk of thrombosis without additional clinical benefit [42, 43].

The results of our study should be interpreted in the context of its limitations. Most studies were of small size and thus at risk of overestimating treatment effects and underreporting relevant adverse effects. Furthermore, the findings of the CRASH-3 trial due to the high number of patients may distort the results, which is a major limitation in the interpretation of the data.

Substantial heterogeneity was observed and contributed to lowering the evidence grade from high to moderate, however, this value is still high enough to justify the conclusions.

## CONCLUSIONS

In summary, our analysis found showed no statistical significance between TXA and non-TXA treatment of TBI.

## Conflict of interest

All authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

- Evaluation of the Disability Determination Process for Traumatic Brain Injury in Veterans. 2019, doi: [10.17226/25317](https://doi.org/10.17226/25317).
- Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. InTBIR Participants and Investigators. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2017; 16(12): 987–1048, doi: [10.1016/S1474-4422\(17\)30371-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30371-X), indexed in Pubmed: [29122524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122524/).
- de la Tremblay PB, O'Neil DA, LaPorte MJ, et al. Elucidating opportunities and pitfalls in the treatment of experimental traumatic brain injury to optimize and facilitate clinical translation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018; 85: 160–175, doi: [10.1016/j.neubiorev.2017.05.022](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.022), indexed in Pubmed: [28576511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28576511/).
- Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R, et al. Workshop Scientific Team and Advisory Panel Members. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma*. 2008; 25(7): 719–738, doi: [10.1089/neu.2008.0586](https://doi.org/10.1089/neu.2008.0586), indexed in Pubmed: [18627252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18627252/).
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974; 2(7872): 81–84, doi: [10.1016/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0), indexed in Pubmed: [4136544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4136544/).
- Thal SC, Neuhaus W. The blood-brain barrier as a target in traumatic brain injury treatment. *Arch Med Res*. 2014; 45(8): 698–710, doi: [10.1016/j.arcmed.2014.11.006](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.11.006), indexed in Pubmed: [25446615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25446615/).
- Report to Congress on Mild Traumatic Brain Injury in the United States: Steps to Prevent a Serious Public Health Problem. *PsycEXTRA Dataset*. 2003, doi: [10.1037/e371602004-001](https://doi.org/10.1037/e371602004-001).
- Alexander MP. Mild traumatic brain injury: pathophysiology, natural history, and clinical management. *Neurology*. 1995; 45(7): 1253–1260, doi: [10.1212/wnl.45.7.1253](https://doi.org/10.1212/wnl.45.7.1253), indexed in Pubmed: [7617178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7617178/).
- Johnson WD, Griswold DP. Traumatic brain injury: a global challenge. *Lancet Neurol*. 2017; 16(12): 949–950, doi: [10.1016/S1474-4422\(17\)30362-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30362-9), indexed in Pubmed: [29122521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122521/).
- Chang R, Cardenas JC, Wade CE, et al. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood*. 2016; 128(8): 1043–1049, doi: [10.1182/blood-2016-01-636423](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-636423), indexed in Pubmed: [27381903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27381903/).
- Narayan RK, Maas AIR, Servadei F, et al. Traumatic Intracerebral Hemorrhage Study Group. Progression of traumatic intracerebral hemorrhage: a prospective observational study. *J Neurotrauma*. 2008; 25(6): 629–639, doi: [10.1089/neu.2007.0385](https://doi.org/10.1089/neu.2007.0385), indexed in Pubmed: [18491950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18491950/).
- Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: CD000033, doi: [10.1002/14651858.CD000033.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000033.pub2), indexed in Pubmed: [23235573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235573/).
- Pabinger I, Fries D, Schöchl H, et al. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2017; 129(9-10): 303–316, doi: [10.1007/s00508-017-1194-y](https://doi.org/10.1007/s00508-017-1194-y), indexed in Pubmed: [28432428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28432428/).
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015; 4: 1, doi: [10.1186/2046-4053-4-1](https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1), indexed in Pubmed: [25554246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25554246/).
- Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021; 10(5), doi: [10.3390/jcm10051030](https://doi.org/10.3390/jcm10051030), indexed in Pubmed: [33802254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33802254/).
- Al-Jeabory M, Gasecka A, Wiecezorek W, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients: Evidence from meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.ajem.2021.02.009](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.02.009), indexed in Pubmed: [33722435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33722435/).
- 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(10): 961–974, doi: [10.1001/jama.2020.8958](https://doi.org/10.1001/jama.2020.8958), indexed in Pubmed: [32897344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897344/).
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366: l4898, doi: [10.1136/bmj.l4898](https://doi.org/10.1136/bmj.l4898), indexed in Pubmed: [31462531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/).
- Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016; 355: i4919, doi: [10.1136/bmj.i4919](https://doi.org/10.1136/bmj.i4919), indexed in Pubmed: [27733354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733354/).
- McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021; 12(1): 55–61, doi: [10.1002/jrsm.1411](https://doi.org/10.1002/jrsm.1411), indexed in Pubmed: [32336025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336025/).
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336(7650): 924–926, doi: [10.1136/bmj.39489.470347.AD](https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD), indexed in Pubmed: [18436948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/).
- Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005; 5: 13, doi: [10.1186/1471-2288-5-13](https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13), indexed in Pubmed: [15840177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15840177/).
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327(7414): 557–560, doi: [10.1136/bmj.327.7414.557](https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557), indexed in Pubmed: [12958120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12958120/).
- Int'Hout J, Ioannidis JPA, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res Methodol*. 2014; 14: 25, doi: [10.1186/1471-2288-14-25](https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-25), indexed in Pubmed: [24548571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24548571/).
- Schober P, Vetter TR. Meta-Analysis in Clinical Research. *Anesth Analg*. 2020; 131(4): 1090–1091, doi: [10.1213/ANE.0000000000005001](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005001), indexed in Pubmed: [32925329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32925329/).
- Safiejko K, Smereka J, Filipiak KJ, et al. Effectiveness and safety of hypotension fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol J*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.5603/CJ.a2020.0096](https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0096), indexed in Pubmed: [32648249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648249/).

27. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011; 343: d5928, doi: [10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928), indexed in Pubmed: [22008217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008217/).
28. Chakroun-Walha O, Samet A, Jerbi M, et al. Benefits of the tranexamic acid in head trauma with no extracranial bleeding: a prospective follow-up of 180 patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019; 45(4): 719–726, doi: [10.1007/s00068-018-0974-z](https://doi.org/10.1007/s00068-018-0974-z), indexed in Pubmed: [29922895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922895/).
29. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10210): 1713–1723, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32233-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32233-0), indexed in Pubmed: [31623894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31623894/).
30. Fakharian E, Abedzadeh-Kalahroudi M, Atoof F. Effect of Tranexamic Acid on Prevention of Hemorrhagic Mass Growth in Patients with Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg*. 2018; 109: e748–e753, doi: [10.1016/j.wneu.2017.10.075](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.075), indexed in Pubmed: [29074420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074420/).
31. Jokar A, Ahmadi K, Salehi T, et al. The effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: A randomized controlled trial. *Chin J Traumatol*. 2017; 20(1): 49–51, doi: [10.1016/j.cjtee.2016.02.005](https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2016.02.005), indexed in Pubmed: [28209450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209450/).
32. Mojallal F, Nikoieh M, Hajimaghsoodi M, et al. The effect of intravenous tranexamic acid on preventing the progress of cerebral hemorrhage in patients with brain traumatic injuries compared to placebo: A randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran*. 2020; 34: 107, doi: [10.34171/mjiri.34.107](https://doi.org/10.34171/mjiri.34.107), indexed in Pubmed: [33315982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33315982/).
33. Mousavinejad M, Mozafari J, Ilkhchi RB, et al. Intravenous Tranexamic Acid for Brain Contusion with Intraparenchymal Hemorrhage: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Rev Recent Clin Trials*. 2020; 15(1): 70–75, doi: [10.2174/1574887114666191118111826](https://doi.org/10.2174/1574887114666191118111826), indexed in Pubmed: [31744452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31744452/).
34. Perel P, Al-Shahi Salman R, Kawahara T, et al. CRASH-2 (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage) intracranial bleeding study: the effect of tranexamic acid in traumatic brain injury--a nested randomised, placebo-controlled trial. *Health Technol Assess*. 2012; 16(13): iii–xii, 1, doi: [10.3310/hta16130](https://doi.org/10.3310/hta16130), indexed in Pubmed: [22417901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417901/).
35. Yutthakasemsunt S, Kittiwatanagul W, Piyavechvirat P, et al. Tranexamic acid for patients with traumatic brain injury: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *BMC Emerg Med*. 2013; 13: 20, doi: [10.1186/1471-227X-13-20](https://doi.org/10.1186/1471-227X-13-20), indexed in Pubmed: [24267513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24267513/).
36. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. Tranexamic acid to improve functional status in adults with spontaneous intracerebral haemorrhage: the TICH-2 RCT. *Health Technol Assess*. 2019; 23(35): 1–48, doi: [10.3310/hta23350](https://doi.org/10.3310/hta23350), indexed in Pubmed: [31322116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322116/).
37. Roberts I, Edwards P, Prieto D, et al. Tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploration of benefits and harms. *Trials*. 2017; 18(1): 48, doi: [10.1186/s13063-016-1750-1](https://doi.org/10.1186/s13063-016-1750-1), indexed in Pubmed: [28143564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143564/).
38. Murkin JM, Falter F, Granton J, et al. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2010; 110(2): 350–353, doi: [10.1213/ANE.0b013e3181c92b23](https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c92b23), indexed in Pubmed: [19996135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19996135/).
39. Myers SP, Kutcher ME, Rosengart MR, et al. Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic venous thromboembolism. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019; 86(1): 20–27, doi: [10.1097/TA.0000000000002061](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002061), indexed in Pubmed: [30239375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30239375/).
40. Cole E, Davenport R, Willett K, et al. Tranexamic acid use in severely injured civilian patients and the effects on outcomes: a prospective cohort study. *Ann Surg*. 2015; 261(2): 390–394, doi: [10.1097/SLA.0000000000000717](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000717), indexed in Pubmed: [25412319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412319/).
41. Yoshizaki S, Kijima K, Hara M, et al. Tranexamic acid reduces heme cytotoxicity via the TLR4/TNF axis and ameliorates functional recovery after spinal cord injury. *J Neuroinflammation*. 2019; 16(1): 160, doi: [10.1186/s12974-019-1536-y](https://doi.org/10.1186/s12974-019-1536-y), indexed in Pubmed: [31358003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31358003/).
42. Spinella PC, Thomas KA, Turnbull IR, et al. TAMPITI Investigators. The Immunologic Effect of Early Intravenous Two and Four Gram Bolus Dosing of Tranexamic Acid Compared to Placebo in Patients With Severe Traumatic Bleeding (TAMPITI): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Center Trial. *Front Immunol*. 2020; 11: 2085, doi: [10.3389/fimmu.2020.02085](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02085), indexed in Pubmed: [33013880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33013880/).
43. Hu W, Xin Y, Chen X, et al. Tranexamic Acid in Cerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis and Systematic Review. *CNS Drugs*. 2019; 33(4): 327–336, doi: [10.1007/s40263-019-00608-4](https://doi.org/10.1007/s40263-019-00608-4), indexed in Pubmed: [30741383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30741383/).

# PLACE OF TRANEXAMIC ACID IN TRAUMATIC BRAIN INJURY. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

SUPPLEMENTARY DIGITAL FILE

**Table 1. Methodology characteristics of included trials**

Trial	Inclusion criteria	Exclusion criteria	TXA treatment	Primary outcome(s)	Findings
Chakroun-Walha et al. 2019	Patients aged 18 years or over, admitted in the ER for TBI, and who satisfied all of the following criteria: intracranial bleeding in the first or the second brain CT-scan, and with a delay of management in the study center under 24 h after trauma	Patients with significant extracranial bleeding (that is, not in need of immediate blood transfusion) or with evidence that TXA improves outcome	TXA was administered as soon as possible after randomization, with the first dose of 1 g in 100 mL of normal saline in 10 min and then with a maintenance dose of 1 g per 500 mL of normal saline for 8 h	The benefits of TXA in reducing the need for surgery or transfusion and the mortality rate up to 28 days after trauma	TXA is an interesting treatment for hemorrhagic shock. Its efficiency in head trauma is still debated and controversial. Its impact on mortality and the need for transfusion or surgery were not demonstrated in this study
CRASH-3 2019	Adults with TBI who were within 3 h of injury; GCS $\leq$ 12; Any intracranial bleeding on CT scan; Responsible clinician was substantially uncertain as to the appropriateness of tranexamic acid therapy	Major extracranial bleeding	Patients receive a loading dose of 1 g of tranexamic acid infused over 10 min, started immediately after randomization, followed by an intravenous infusion of 1 g over 8 h, or matching placebo. Every patient was assigned a uniquely numbered treatment pack, which contained four ampoules of either tranexamic acid (500 mg)	Head injury-related death in hospital within 28 days of injury in patients randomly assigned within 3 h of injury	Results show that tranexamic acid is safe in patients with TBI and that treatment within 3 h of injury reduces head injury-related death. Patients should be treated as soon as possible after injury
Fakharian et al. 2017	Patients with isolated TBI or multiple trauma patients, with TBI as the main problem, who arrived at the hospital within 8 hours of trauma, aged 15 and older, with nonpenetrating injury and any kind of traumatic intracranial bleedings (subdural hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, contusion, intraventricular hemorrhage, and epidural hematoma) in admission CT scans, no need for brain surgery during the first 8 hours, no coagulation disorder, serum creatinine $<$ 2 mg, and nonpregnancy	Major organ damage requiring surgical intervention within the first 8 hours, receiving any medication that disturbs homeostasis, those who do not have a secondary CT scan, and those who missed follow-up	Intravenous TXA was administered with the first dose of 1 g in 100 mL of normal saline for 10 minutes and then with a maintenance dose of 1 gram per 1000 mL of normal saline for 8 hours	An assessment of any increase in the volume of hemorrhagic lesion in comparison with the initial size	Administration of a short dose of TXA does not lead to significant prevention of growth of posttraumatic hemorrhagic lesion or improvement of clinical outcomes

<p>Jokar et al. 2017</p>	<p>The TBI patients aged 15 years and more, within 2 h of injury onset, and with acute ICH (volume of less than 30 ml) based on CT scan findings</p>	<p>1. Glasgow coma scale (GCS) total score &lt; 8; 2. unknown onset time; 3. ICH volume more than 30 ml as measured by CT scan; 4. need for surgery; 5. presence of focal neurologic deficits; 6. subarachnoid hemorrhage; 7. the cerebral edema with midline shift; 8. use of TA within the previous 14 d; 9. hereditary or acquired hemorrhagic diathesis or coagulation factor deficiency; 10. creatinine &gt; 20 mg/L; 11. pregnancy (women of childbearing potential must be tested); 12. history or current evidence suggestive of venous or arterial thrombotic events, including deep vein thrombosis, pulmonary emboli, cerebral vein thrombosis, cerebrovascular accident; 13. history of hypersensitivity to TA; and 14. history of acquired color blindness or visual vascular problems</p>	<p>Intravenous a bolus of 1 g in 100 ml 0.9% NaCl over 10 min followed by a continuous infusion of 1 g in 500 ml 0.9% NaCl over 8 h</p>	<p>The extent of ICH growth at 48 h after admission</p>	<p>It has been established that TA, as an effective hospital-based treatment for acute TBI, could reduce ICH growth</p>
<p>Mojallal et al. 2020</p>	<p>Age older than 18 years; detection of a cerebral hemorrhage in brain CT scan, including subdural hematoma, epidural hematoma, intracerebral hemorrhage, and intraventricular hemorrhage; absence of subarachnoid hemorrhage along with the hemorrhages mentioned above; passage of less than 8 hours after trauma incidence; negative history of taking anticoagulants; and negative history of blood coagulation system impairments, such as hemophilia or idiopathic thrombocytopenic purpura</p>	<p>The patients who underwent craniotomy less than 24 hours after entry into the study</p>	<p>Tranexamic acid (Tranexipm®, from Caspian Tamin Company, Iran) was purchased as 500 mg 5 cc boluses. Seeing the hypotension induced by rapid injection of tranexamic acid, this drug was infused intravenously during 1 h as 1 gr dose diluted in 500 cc NaCl</p>	<p>Patient characteristic</p>	<p>Tranexamic acid has no effect on reducing cerebral hemorrhage volume in patients. Although this drug was not effective in reducing mortality rate in patients, it decreased their ICU stay</p>

Mousavinejad et al. 2020	Age 18 years referred to hospital within 8 h after the accident, diagnosed with brain contusion with intraparenchymal hemorrhage by brain CT scan, having no significant extradural hemorrhage such abdominal bleeding, no fracture and/or deformity in membranes, no hematuria and coagulation disorders, and the need for surgery depending on clinical condition and neurosurgeons' opinion	pregnant women, the patients taking anticoagulant drugs such as warfarin, heparin as well as aspirin, patients with intracranial hemorrhage (in addition to contusion and intraparenchymal) along with the need for massive transfusion and/or fresh frozen plasma (FFP) injection	1 g TXA with 500 ml of 0.09% normal saline and intravenous infusion within 10 min) and maintenance dose (combination of 1 g TXA with 500 ml of 0.09% NaCl Intravenous Infusion within 8 min.	The severity of TBI	Using TXA may reduce the hemorrhage in patients with TBI, but this effect, as in this study, was not statistically significant
Perel et al. 2012	All trauma patients with ongoing significant hemorrhage (systolic blood pressure less than 90 mm Hg and/or heart rate more than 110 beats per minute), or who are considered to be at risk of significant hemorrhage, and are within 8 hours of the injury, are eligible for trial entry if they appear to be at least 16 years old. Although entry is allowed up to 8 hours from injury, the earlier that patients can be treated the better, and TBI (GCS) score of $\leq 14$ and a brain computerized tomography (CT) scan compatible with TBI	Pregnant women and patients for whom a second brain CT scan was not possible	Loading dose of 1 g of TXA infused over 10 minutes, followed by an intravenous infusion of 1 g over 8 hours or matching placebo (sodium chloride 0.9%)	The increase in the size of intracranial hemorrhage growth between a CT scan at hospital admission and a second scan 24–48 hours later	Found that neither moderate benefits nor moderate harmful effects can be excluded. However, although uncertainty remains, our analyses suggest that TXA administration might improve outcomes in TBI patients



Rowell et al. 2020	Blunt and penetrating traumatic mechanism consistent with TBI with prehospital GCS $\leq 12$ prior to administration of sedative and/or paralytic agents, prehospital SBP $\geq 90$ mm Hg, prehospital intravenous (IV) access, age $\geq 15$ years (or weight $\geq 50$ kg if age is unknown), EMS transport destination based on standard local practices determined to be a participating trauma center	Prehospital GCS = 3 with no reactive pupil, estimated time from injury to start of study drug bolus dose > 2 hours, unknown time of injury, clinical suspicion by EMS of seizure activity, acute MI or stroke or known history, to the extent possible, of seizures, thromboembolic disorders or renal dialysis, CPR by EMS prior to randomization, burns > 20% TBSA, suspected or known prisoners, suspected or known pregnancy, prehospital TXA or other pro-coagulant drug given prior to randomization, subjects who have activated the 'opt-out' process when required by the local regulatory board	1 g IV TXA bolus in the prehospital setting followed by a 1 g IV maintenance infusion initiated upon hospital arrival and infused over 8 hours or 2 g IV TXA bolus in the prehospital setting followed by a placebo maintenance infusion initiated upon hospital arrival and infused over 8 hours	To determine the efficacy of two dosing regimens of TXA initiated in the prehospital setting in patients with moderate to severe TBI (GCS score $\leq 12$ )	Among patients with moderate to severe TBI, out-of-hospital tranexamic acid administration within 2 hours of injury compared with placebo did not significantly improve 6-month neurologic outcome as measured by the Glasgow Outcome Scale-Extended
Yutthakasemsunt et al. 2013	All patients, older than 16 years, with moderate to severe TBI (post-resuscitation Glasgow Coma Scale (GCS) 4 to 12) who had a computerized tomography (CT) brain scan performed within eight hours of injury, and whom there was no immediate indication for surgery	Pregnant, had evidence of coagulopathy, known to be receiving a medication that affects hemostasis, or had a serum creatinine over 2 mg/dL	TXA loading dose of 1 g over 30 minutes followed by a maintenance dose of 1 g infused over eight hours	Progressive intracranial hemorrhage. It would have more association to the therapeutic effect of given tranexamic acid than other outcomes in this study	TXA may reduce PIH in patients with TBI; however, the difference was not statistically significant in this trial

Table 2. Head CT scan findings								
Parameter	No of studies	Events/participants		Events		Heterogeneity between trials		P-value for differences across groups
		TXA	Non-TXA	OR	95% CI	P-value	I <sup>2</sup> statistic	
Subarachnoid hemorrhage	4	176/353 (49.9%)	173/332 (52.1%)	1.03	0.54–1.98	0.009	74%	0.92
Extradural hematoma	5	97/393 (24.7%)	104/372 (28.0%)	0.73	0.33–1.62	< 0.001	81%	0.44
Subdural hematoma	4	109/337 (32.3%)	103/328 (31.4%)	1.03	0.74–1.43	0.43	0%	0.86
Intracerebral hemorrhage	2	60/152 (39.5%)	43/128 (33.6%)	1.47	0.84–2.56	0.68	0%	0.18
Intraparenchymal hemorrhage	1	9/127 (7.1%)	15/129 (11.6%)	0.58	0.24–1.38	NA	NA	0.22
Petechial hemorrhage	1	20/96 (20.8%)	14/84 (16.7%)	1.32	0.62–2.80	NA	NA	0.48
Diffuse axonal injury	1	8/96 (8.3%)	5/84 (6.0%)	1.44	0.45–4.57	NA	NA	0.54
Brain herniation	1	10/96 (10.4%)	12/84 (14.3%)	0.70	0.28–1.71	NA	NA	0.43
Cerebral oedema	2	41/136 (30.1%)	40/124 (32.3%)	0.96	0.52–1.78	0.46	0%	0.90

CI — confidence interval; NA — not applicable; OR — odds ratio

Table 3. Mortality in included trials								
Parameter	No of studies	Events/participants		Events		Heterogeneity between trials		P-value for differences across groups
		TXA	Non-TXA	OR	95% CI	P-value	I <sup>2</sup> statistic	
Mortality at 7 days period	1	8/56 (14.3%)	3/44 (6.8%)	2.28	0.57–9.15	NA	NA	0.25
Mortality at 28-days period	6	993/5580 (17.9%)	987/5120 (19.3%)	0.92	0.83–1.01	0.78	0%	0.08
Mortality at 6-months period	1	101/551 (18.3%)	54/272 (19.9%)	0.91	0.63–1.31	NA	NA	0.60

CI — confidence interval; NA — not applicable; OR — odds ratio

**Table 4. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evolution (GRADE) approach. TXA compared to non-TXA for Traumatic brain injury**

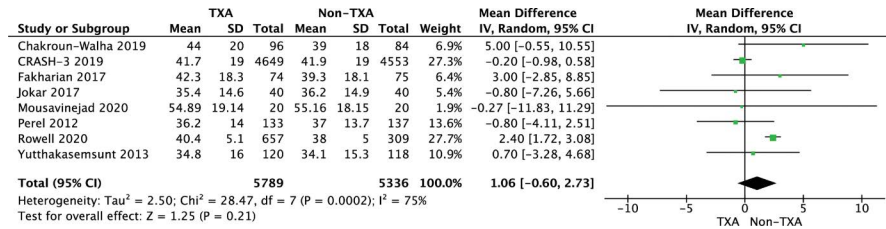
Participants (studies) Follow up	Certainty assessment					Summary of findings					
	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With non-TXA	With TXA		Risk with non-TXA	Risk difference with TXA
Survival rate (follow up: mean 28 days)											
10700 (6 RCTs)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	HIGH	4133/5120 (80.7%)	4587/5580 (82.2%)	OR 1.09 (0.99 to 1.20)	807 per 1000	13 more per 1000 (from 2 fewer to 27 more)

CI — confidence interval; OR — odds ratio

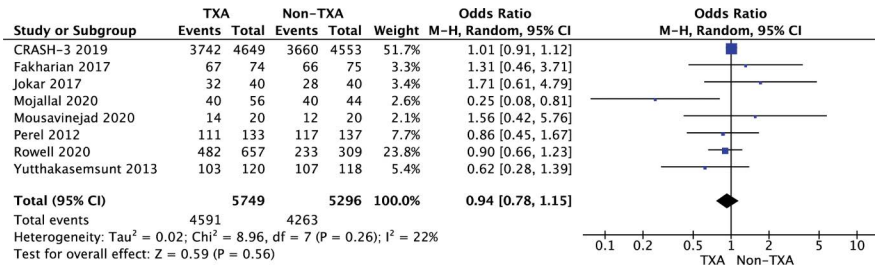
**Table 5. PRISMA checklist**

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review	1
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist	1
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge	2
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses	2
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses	2
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organizations, reference lists, and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted	2,3
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers, and websites, including any filters and limits used	2,3
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process	2,3
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process	2,3
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect	2,3
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information	2,3
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess the risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process	2,3
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results	2,3
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5))	2,3
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions	2,3
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display the results of individual studies and syntheses	2,3
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used	2,3
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression)	2,3
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results	2,3

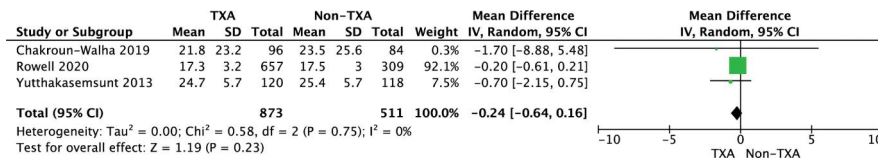
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess the risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases)	2,3
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome	2,3
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram	4-8
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded	4,5
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics	4,5
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study	4
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: a) summary statistics for each group (where appropriate) and b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots	4-8
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies	4-8
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect	4-8
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results	4-8
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results	4-8
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed	4-8
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed	4-8
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence	8, 9
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review	8, 9
	23c	Discuss any limitations of the review processes used	8, 9
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research	8, 9
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered	-
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared	-
	24c	Describe and explain any amendments to the information provided at registration or in the protocol	—
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review	9
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors	9
Availability of data, code, and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review	9



**FIGURE 1.** Forest plot of patients' age in TXA vs. non-TXA group. The center of each square represents the weighted mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results



**FIGURE 2.** Forest plot of patients' sex (male) in TXA vs. non-TXA group. The center of each square represents the weighted odds ratios for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results



**FIGURE 3.** Forest plot of injury severity score in TXA vs. non-TXA group. The center of each square represents the weighted mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Chakroun-Walha 2019	+	-	-	-	+	-
CRASH-3 trial 2019	+	+	+	-	-	+
Fakharian 2018	+	+	-	X	-	-
Jokar 2017	-	?	?	-	-	-
Mojallal 2020	+	-	-	-	-	-
Mousavinejad 2020	+	+	+	-	+	+
Perel 2012	+	+	-	-	+	+
Rowell 2020	+	-	-	-	+	-
Yutthakasemsunt 2013	+	+	+	-	+	+

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
X High  
- Some concerns  
+ Low  
? No information

FIGURE 4. A summary table of review authors' judgments for each risk of bias item for each randomized study

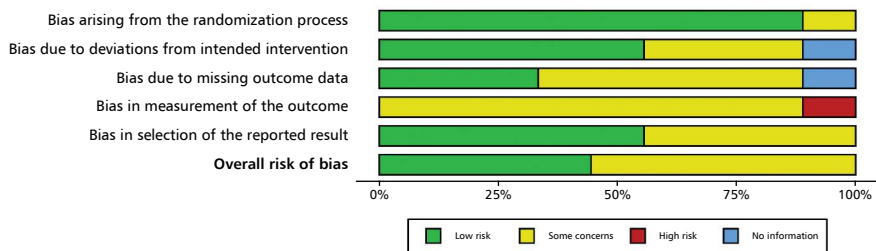


FIGURE 5. A plot of the distribution of review authors' judgments across randomized studies for each risk of bias item

## 4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przedstawiona rozprawa doktorska składa się z cyklu czterech prac, których wspólnym celem jest zastosowanie kwasu traneksamowego w warunkach medycyny ratunkowej. Jeden z artykułów to praca poglądowa [85], dwie kolejne zostały zaprojektowane i przeprowadzone jako przeglądy systematyczne i meta – analizy [86,87], zaś czwarta praca to list do redakcji o charakterze badawczym [88].

Pierwsza praca była pracą poglądową mającą na celu przybliżenie czytelnikowi możliwych zastosowań kwasu traneksamowego w urazach [85]. Niniejsza praca stanowi swoisty wstęp do dalszych badań związanych z zastosowaniem kwasu traneksamowego zarówno w odniesieniu do pacjentów dorosłych jak i dzieci.

Celem drugiej pracy była ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego u dorosłych pacjentów urazowych. W tym celu badanie zostało zaprojektowane jako przegląd systematyczny i meta-analiza [86], zaś sama metodologia była zgodna z wytycznymi PRISMA [89]. W tym celu z pomocą predefiniowanych słów kluczowych dokonano przeszukania elektronicznych baz piśmienniczych, w tym: PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, and Cochrane Central. Ostatnie przeszukanie baz danych miało miejsce 10 stycznia 2021 roku. Przeszukania baz danych ujawniło 273 potencjalnych artykułów, spośród których po usunięciu powtarzających się artykułów oraz ocenie prac pod kątem zbieżności z przyjętymi kryteriami włączenia do meta-analizy ostatecznie włączono 17 artykułów [70,73,90-104].

Trzecia praca opublikowana jako list do redakcji o charakterze badawczym prezentowała wyniki przeprowadzonej meta-analizy dotyczącej efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego u pacjentów z krwotokiem urazowym będących w wieku dziecięcym [88]. Podobnie jak powyżej opisana praca, ta również została przeprowadzona w oparciu o przeszukiwanie baz danych za pomocą predefiniowanych układów słów kluczowych. Wśród baz danych które poddano przeszukaniu były m.in. PubMed, EMBASE, Scopus, oraz baza Cochrane Central. Po weryfikacji uzyskanych w toku przeszukiwania artykułów – ostatecznie do meta-analizy włączono cztery badania [105-108].

Celem czwartej pracy była z kolei ocena zastosowania kwasu traneksamowego u pacjentów z urazowymi obrażeniami ośrodkowego układu nerwowego [87]. Badanie



również zostało zaprojektowane i przeprowadzone jako przegląd systematyczny i meta-analiza i było zgodne z metodologią PRISMA [89]. W tym celu dokonano przeszukania elektronicznych baz piśmiennictwa (PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Central) od czasu ich utworzenia do dnia 10 kwietnia 2021 r. Po dokładnej weryfikacji pierwotne wyszukiwane pozycje piśmienniczych, do ostatecznej meta-analzy uwzględniono dziewięć badań [82,109-116].

Obecnie dzięki rozwojowi techniki oraz poprawie sieci komunikacyjnych obserwujemy na świecie wzrost wypadków wysokoenergetycznych spowodowanych przemieszczaniem się dużej rzeszy ludności z coraz większymi prędkościami. Tym samym zwiększa się również ryzyko krwawienia u pacjentów urazowych. Zespoły wyjazdowe ratownictwa medycznego jak również sam personel szpitalny zmuszony jest niejednokrotnie zaopatrywać pacjentów urazowych, w tym także tamować krwawienia powstałe w wyniku odniesionych obrażeń. Niestety pomimo poprawy opieki nad pacjentami urazowymi, niekontrolowane krwawienie z koagulopatią jako powikłaniem jest istotnym problemem klinicznym [97] a zarazem jedną z najczęstszych możliwych do uniknięcia przyczyn po urazie wielonarządowym [3]. Układowe problemy z krzepnięciem mogą pojawić się już na etapie przedszpitalnym bądź mogą rozwinąć się później i w szybkim tempie powodować dekompensację układu sercowo – naczyniowego pacjenta. Nacisk terapeutyczny powinien być zatem położony na wczesne rozpoznanie krwawień i związanych z nimi ogólnoustrojowych problemów z krzepnięciem, zaś leczenie tych powikłań powinno odbywać się w sposób ukierunkowany [16,118].

Jednym ze sposobów na ograniczenie krwawienia jest stosowanie kwasu traneksamowego który ze względu na swoje właściwości antyfibrynolityczne redukuje 1,5 krotnie ryzyko zgony z powodu wykrwawienia [68,98]. Zasadność stosowania kwasu traneksamowego na etapie opieki przedszpitalnej u pacjentów urazowych z krwotokiem wskazywanej jest przez wytyczne ITLS [119]. Wskazują one, iż w przypadku pacjentów dorosłych z krwotokiem urazowym z uwagi na wystarczające dowody naukowe należy rozważyć podanie kwasu traneksamowego już na etapie transportu do szpitala. Warto, jednakże zauważyć, iż kwas traneksamowy powinien być podany w 3-godzinnym oknie terapeutycznym od urazu [120]. Ponadto jak wsłazuje Roberts z uwagi na znikome występowanie powikłań, TXA może być stosowane w szerokim spektrum pacjentów z krwotokiem urazowym [121].

W przeprowadzonej meta-analizie [86] wykazano, iż zastosowanie kwasu traneksamowego wpływało na redukcję wewnątrzszpitalnej śmiertelności u dorosłych pacjentów z krwotokiem urazowym. Jednakże jak wykazała sub-analiza zależność ta dotyczyła tylko wykorzystania TXA w środowisku cywilnej medycyny ratunkowej, w przypadku zastosowań na polu walki takich zależności nie odnotowano. Może być to podyktowane większymi urazami na polu walki oraz utrudnionym dostępem do potencjalnego pacjenta, jak również wydłużoną fazą ewakuacji takiego pacjenta urazowego. Z kolei badania Guyette i wsp. wskazują, iż wczesne zastosowanie TXA u pacjentów z krwotokiem urazowym (do 1 godziny od urazu) w porównaniu z placebo wpływa na redukcję 30-dniowej śmiertelności z 7,6% do 4,6% ( $p < 0,002$ ). W przypadku pacjentów we zawansowanym wstrząsie, gdzie ciśnienie skurczowe wynosiło  $\leq$  mmHg, wczesne zastosowanie TXA wiązało się z jeszcze większą redukcją 30-dniowej śmiertelności aniżeli w przypadku podawania placebo. Wówczas 30-dniowa śmiertelność wynosiła 18,5% dla grupy leczonej TXA oraz 35,5% dla grupy, gdzie stosowano placebo ( $p < 0,003$ ) [92].

El-Menyar i wsp. badając natomiast zasadność stosowania kolejnych dawek TXA już po przyjeździe pacjenta do szpitala wykazali, iż druga dawka TXA nie wpływała na zmianę śmiertelności, konieczności przetaczania krwi, czy też ryzyka powikłań zakrzepowo – zatorowych [122].

Z kolei w meta-analizie dotyczącej oceny efektywności TXA w odniesieniu do pacjentów pediatrycznych z krwotokiem urazowym TXA również wpływało na trend redukcyjny wewnątrzszpitalnej śmiertelności w porównaniu z grupą pacjentów u której nie stosowano TXA (odpowiednio: 1,8% i 3,6%) [88]. Jednakże różnice te nie były istotne statystycznie. Ecker i wsp. w swoim badaniu zaprezentowali stosowanie kwasu traneksamowego u dzieci, które doznały urazów w warunkach wojennych. TXA zastosowano u około 10% dzieci po urazach bojowych, zazwyczaj w przypadku ciężkiego urazu brzucha lub kończyn oraz kwasicy metabolicznej. Podawanie TXA było niezależnie związane ze zmniejszoną śmiertelnością. Ponadto nie stwierdzono w tej grupie żadnych niepożądanych powikłań związanych z bezpieczeństwem lub stosowaniem TXA [105]. Warto w tym miejscu podkreślić, iż siła dowodów dotyczących stosowania TXA u pacjentów pediatrycznych z krwotokiem urazowym jest znacznie słabsza aniżeli ma to miejsce w odniesieniu do pacjentów dorosłych [82]. Wpływać na to może wiele

czynników. Po pierwsze informacje dotyczące schematów dawkowania TXA w odniesieniu do pacjentów pediatrycznych są ograniczone [107]. Dawkowanie TXA u dzieci w równych doniesieniach naukowych waha się od 15mg/kg podawanego w postaci bolusa, poprzez wlew 2mg/kg/godz. w ciągu 8 godzin [108], aż do dawek stałych 1g [105]. W przypadku planowanych zabiegów operacyjnych można obserwować jeszcze bardziej zróżnicowane dawkowanie, począwszy od dawki wysycającej wynoszącej 10mg/kg, po której następuje wlew od 1mg/kg/godz. do 100 mg/kg/godz. [123,124]. Tak zróżnicowane dawkowanie bez wątplenia może wpływać na wyniki leczenia pacjentów oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Kolejnym stanem, w którym możliwe jest zastosowanie TXA jest urazowe uszkodzenie mózgu (TBI). TBI pomimo rozwoju medycyny nadal pozostaje poważnym wyzwaniem medycznym jak i socjo-ekonomicznym [125]. Uraz pierwotny może być powikłany zaburzeniami hemostatycznymi prowadzącymi do głębokiego zaostrzenia zmian i progresji krwotoku [126,127]. Rowell i wsp. w swoim badaniu wskazują, iż przedszpitalne zastosowanie kwasu traneksamowego u pacjentów z urazami śródczaszkowymi (w przypadku podania go do 2 godzin od urazu) w porównaniu z placebo nie miało istotnego wpływu na poprawę 6-miesięcznego stanu neurologicznego ocenianego w oparciu o rozszerzoną wersję skali Glasgow Outcome Scale [115]. W przypadku 28-dniowej śmiertelności zaobserwowali, jednakże nieznacznie niższą śmiertelność w grupie leczonej TXA aniżeli placebo (odpowiednio 14% i 17%) [128]. Ponadto Rowell i wsp. podkreślają natomiast iż zastosowanie kwasu traneksamowego na etapie przedszpitalnym związane było z mniejszą progresją wewnątrzczaszkowego krwotoku aniżeli miało to miejsce w przypadku pacjentów leczonych z wykorzystaniem placebo [128]. Niestety progresja krwotoku nie była oceniana w jednym z najważniejszych badań tego typu, czyli badania CRASH-3 [129]. Z kolei w badaniu BRAIN-PROTECT, które było badaniem kohortowym, negatywny wpływ stosowania przedszpitalnie TXA zaniknął, gdy analizy poszerzono o pacjentów z potwierdzonym TBI [130]. W badaniu Nelson i wsp. wykazano, iż kwas traneksamowy zmniejsza tempo tworzenia skrzepów w TBI o 26,1% - bez znaczącego zwiększania ryzyka incydentu zakrzepowego [131]. Autorzy powyższego badania wskazują również, iż TXA może poprawić wyniki leczenia pacjentów z umiarkowanym bądź ciężkim urazowym uszkodzeniem mózgu z współistniejącym ostrym krwotokiem podtwardówkowym. Z kolei autorzy badani CRASH-3 podkreślają,

iż o pokazują, że kwas traneksamowy jest bezpieczny u pacjentów z TBI, jak również, że leczenie z wykorzystaniem TXA w ciągu 3 godzin od urazu zmniejsza liczbę zgonów związanych z urazem głowy [82,132]. Zgodnie z powyższym badaniem pacjenci powinni być leczeni jak najszybciej po urazie.

Poza omówionymi powyżej stanami klinicznymi w których leczeniu zastosowanie znajduje kwas traneksamowy – a które wynikają z poruszanej w rozprawie doktorskiej tematyce – TXA znajduje zastosowanie również w wielu innych sytuacjach klinicznych, w tym w zabiegach chirurgicznych, szeroko pojmowanej ortopedii, czy też krwawieniach miesięczkowych [133-136]. Jak wskazuje badanie przeprowadzone przez Peña Borrás i wsp. podawanie zarówno małych jak i normalnych dawek kwasu traneksamowego wykazuje skuteczność w profilaktyce hiperfibrinolizy i zapobieganiu krwawieniom pooperacyjnym podczas zabiegów kardiochirurgicznych [137]. Z kolei Kang i Hwang w badaniu poświęconemu stosowaniu TXA podczas operacji zatok wykazali, iż miejscowe podawanie kwasu traneksamowego może zmniejszyć ilość krwawień podczas zabiegu i poprawić ogólną jakość zabiegu. W swoim badaniu autorzy nie zgłaszali niestabilności hemodynamicznej podczas operacji czy też nieprawidłowego profilu krzepnięcia [138]. Również Skarma i wsp. wskazują na poprawę widoczności pola operacyjnego, zmniejszenie śródoperacyjnej utraty krwi po podaniu TXA w połączeniu z deksametomidyną podczas korekcyjnej operacji szczęki wykonywanej w kontrolowanym znieczuleniu hipotensyjnym [139]. Wspomniana poprawa widoczności pola operacyjnego jest nie bez znaczenia w przypadku zabiegów dotyczących artroplastyki stawów. Jak wskazuje przeprowadzona przez Fillingham'a i wsp. meta-analiza – TXA wpływa na zmniejszenie utraty krwi a zarazem zmniejsza ryzyko transfuzji po pierwotnej artroplastyce stawu kolanowego [83]. Z kolei Xie i wsp. w swojej meta-analizie wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu traneksamowego podawanego miejscowo bądź dożylnie w przypadku pierwotnej całkowitej alloplastyki stawu biodrowego i kolanowego [140]. Kolejnym możliwym wskazaniem kwasu traneksamowego jest obfite krwawienie miesięczkowe, które dotyka blisko 30% kobiet i ma potwierdzony negatywny wpływ na jakość życia [141,142]. Jak wskazują prace Lumsden'a i Wedisinghe'a kwas traneksamowy jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentki, ponadto zmniejsza utratę krwi menstruacyjnej od 34 do 59%, poprawiając przy tym jakość życia pacjentek z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi [143].

Wszystkie cztery publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej są związane ze stosowaniem kwasu traneksamowego u pacjentów urazowych w warunkach medycyny ratunkowej.

Przeprowadzone badania pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

- Kwas traneksamowy jest bezpiecznym lekiem antyfibrynolitycznym, który powinien zostać wprowadzony do polskich schematów postępowania zespołów wyjazdowych państwowego ratownictwa medycznego wobec pacjentów dorosłych z krwotokami urazowymi.
- Konieczne jest przeprowadzenie wystandaryzowanego wieloośrodkowego badania pozwalającego na ocenę efektywności użycia i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego u pacjentów pediatrycznych po urazie.
- Zastosowanie kwasu traneksamowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu nie wpływa istotnie statystycznie na zmniejszenie śmiertelności wewnątrzszpitalnej wśród pacjentów.

## 5. OŚWIADCZENIA AUTORÓW PUBLIKACJI

Dr n. med. Aleksandra Gąsecka

.....  
(imię i nazwisko)

Warszawa, 02/04/2022

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Gawel W, Gasecka A, Szarpak L, Wieczorek W. Tranexamic Acid Use in Emergency Medicine. Disaster and Emergency Medicine Journal 2022; 7(1): 47-51. doi: 10.5603/DEMJ.a2022.0006

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: poszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

Aleksandra Gąsecka

.....  
Dr Aleksandra Gąsecka

(podpis oświadczającego)

Dr hab. n. med. Łukasz Szarpak

.....  
(imię i nazwisko)

Warszawa, 02/04/2022

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Gawel W, Gasecka A, Szarpak L, Wieczorek W. Tranexamic Acid Use in Emergency Medicine. Disaster and Emergency Medicine Journal 2022; 7(1): 47-51. doi: 10.5603/DEMJ.a2022.0006

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: poszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

  
.....  
Dr hab. n. med. Łukasz Szarpak  
(podpis oświadczającego)



Dr Wojciech Wieczorek

.....  
(imię i nazwisko)

Katowice, 02/04/2022

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Gawel W, Gasecka A, Szarpak L, Wieczorek W. Tranexamic Acid Use in Emergency Medicine. Disaster and Emergency Medicine Journal 2022; 7(1): 47-51. doi: 10.5603/DEMJ.a2022.0006

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: poszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

.....  
  
Dr Wojciech Wieczorek  
(podpis oświadczającego)

Lek. Władysław Gawel

.....  
(imię i nazwisko)

Katowice, 02/04/2022

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Gawel W, Gasecka A, Szarpak L, Wieczorek W. Tranexamic Acid Use in Emergency Medicine. Disaster and Emergency Medicine Journal 2022; 7(1): 47-51. doi: 10.5603/DEMJ.a2022.0006

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: poszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu finalnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

  
.....  
Władysław Gawel  
(podpis oświadczającego)

Dr hab. n. med. Łukasz Szarpak

.....  
(imię i nazwisko)

Warszawa, 01/04/2022

.....  
(miejsowość, data)


## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, Wieczorek W, Pruc M, Koselak M, Gawel W, Checinski I, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Mar 3;10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współdziałanie w: opracowaniu koncepcji, zbieraniu danych oraz opracowaniu wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

  
.....  
Dr hab. n. med. Łukasz Szarpak  
(podpis oświadczającego)

Kecskes Attila

.....  
(imię i nazwisko)

Budapest, April 2<sup>nd</sup>, 2022

.....  
(City, Date)

## STATEMENT

As a co-author of the work:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, Wieczorek W, Pruc M, Koselak M, Gawel W, Checinski I, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Mar 3;10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.

I declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of research and presentation of the work in the form of a publication is a participation in: developing the final version of the manuscript. I define my percentage share in the preparation of the publication as 5%.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned thesis as part of Mahdi Al-Jeabory doctoral dissertation.



.....  
Kecskes Attila

(Signature)

Michael Simpson, MD

.....  
(imię i nazwisko)

Leander, April 2<sup>nd</sup>, 2022

.....  
(City, Data)

## STATEMENT

As a co-author of the work:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, Wieczorek W, Pruc M, Koselak M, Gawel W, Checinski I, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Mar 3;10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.

I declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of research and presentation of the work in the form of a publication is a participation in: developing the final version of the manuscript. I define my percentage share in the preparation of the publication as 5%.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned thesis as part of Mahdi Al-Jeabory doctoral dissertation.



.....  
Michael Simpson

(Signature)



Dr n. med. Adam Smereka

.....  
(imię i nazwisko)

Wrocław, 02/04/2022

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, Wieczorek W, Pruc M, Koselak M, Gawel W, Checinski I, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Mar 3;10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współdziałanie w: poszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.



.....  
Dr n. med. Adam Smereka

(podpis oświadczającego)

Dr n. med. Aleksandra Gąsecka

Warszawa, 02/04/2022

.....  
(imię i nazwisko)

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, Wieczorek W, Pruc M, Koselak M, Gawel W, Checinski I, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Mar 3;10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współdziałanie w poszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

Aleksandra Gąsecka

.....  
Dr Aleksandra Gąsecka

(podpis oświadczającego)

Dr Wojciech Wieczorek

.....  
(imię i nazwisko)

Katowice, 02/04/2022

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, Wieczorek W, Pruc M, Koselak M, Gawel W, Checinski I, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Mar 3;10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: poszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.



.....  
Dr Wojciech Wieczorek

(podpis oświadczającego)



Michał Pruc

.....  
(imię i nazwisko)

Warszawa, 01/04/2022

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, Wieczorek W, Pruc M, Koselak M, Gawel W, Checinski I, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Mar 3;10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: zbieraniu danych oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

  
.....  
Michał Pruc  
(podpis oświadczającego)

Dr n. med. Maciej Koselak

.....  
(imię i nazwisko)

Warszawa, 02/04/2022

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, Wieczorek W, Pruc M, Koselak M, Gawel W, Checinski I, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Mar 3;10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współdziałanie w: wizualizacji wyników oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.



.....  
Dr Maciej Koselak

(podpis oświadczającego)

Władysław Gawel

.....  
(imię i nazwisko)

Katowice, 02/04/2022

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, Wieczorek W, Pruc M, Koselak M, Gawel W, Checinski I, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Mar 3;10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współdziałanie w: zbieraniu danych oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.



.....  
Władysław Gawel  
(podpis oświadczającego)

Igor Chęciński

.....  
(imię i nazwisko)

Wrocław, 02/04/2022

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, Wieczorek W, Pruc M, Koselak M, Gawel W, Checinski I, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Mar 3;10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współdziałanie w: zbieraniu danych oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.



.....  
Igor Chęciński

(podpis oświadczającego)



Prof. dr hab. n. med.  
Miłosz J. Jaguszewski

Gdańsk, 01/04/2022

.....  
(imię i nazwisko)

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

**Jako współautor pracy:**

Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, Wieczorek W, Pruc M, Koselak M, Gawel W, Checinski I, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Mar 3;10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: opracowaniu wstępnej oraz ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

  
.....  
Prof. dr hab. n. med. Miłosz J. Jaguszewski  
(podpis oświadczającego)

Prof. dr hab. n. med.  
Krzysztof J. Filipiak

.....  
(imię i nazwisko)

Warszawa, 01/04/2022

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, Wieczorek W, Pruc M, Koselak M, Gawel W, Checinski I, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Mar 3;10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współdziałanie w: opracowaniu wstępnej oraz ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

Prof. dr hab. n. med.  
**KRZYSZTOF J. FILIPIAK**  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista kardiologii  
kardiolog  
**KARDIOLOG**  
97 8 738

.....  
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak  
(podpis oświadczającego)

Dr n. med. Aleksandra Gąsecka

Warszawa, 28/03/2022

.....  
(imię i nazwisko)

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Gasecka A, Wieczorek W, Mayer-Szary J, Jaguszewski MJ, Szarpak L. Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients: Evidence from meta-analysis. Am J Emerg Med. 2021; 49:404-405. doi: 10.1016/j.ajem.2021.02.009.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: przeszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

Aleksandra Gąsecka

.....  
Dr n. med. Aleksandra Gąsecka

(podpis oświadczającego)

Dr Wojciech Wieczorek

.....  
(imię i nazwisko)

Warszawa, 28/03/2022

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Gasecka A, Wieczorek W, Mayer-Szary J, Jaguszewski MJ, Szarpak L. Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients: Evidence from meta-analysis. Am J Emerg Med. 2021; 49:404-405. doi: 10.1016/j.ajem.2021.02.009.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: przeszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

.....  
  
Dr Wojciech Wieczorek  
(podpis oświadczającego)



Dr Jarosław Mayer-Szary

.....  
(imię i nazwisko)

Gdańsk, 28/03/2022

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Gasecka A, Wieczorek W, Mayer-Szary J, Jaguszewski MJ, Szarpak L.  
Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients: Evidence from meta-analysis. Am J Emerg Med. 2021; 49:404-405. doi: 10.1016/j.ajem.2021.02.009.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współdziałanie w: przeszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

  
.....  
Dr n. med. Jarosław Mayer-Szary  
(podpis oświadczającego)

Prof. dr hab. n. med.  
Miłosz J. Jaguszewski

Gdańsk, 28/03/2022

.....  
(imię i nazwisko)

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Gasecka A, Wieczorek W, Mayer-Szary J, Jaguszewski MJ, Szarpak L.  
Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients: Evidence from meta-analysis. Am J Emerg Med. 2021; 49:404-405. doi: 10.1016/j.ajem.2021.02.009.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: przeszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

  
.....  
Prof. dr hab. n. med. Miłosz J. Jaguszewski  
(podpis oświadczającego)

Dr hab. n. med. Łukasz Szarpak

Warszawa, 28/03/2022

.....  
(imię i nazwisko)

.....  
(miejsowość, data)

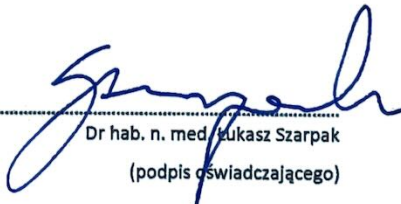
## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Gasecka A, Wieczorek W, Mayer-Szary J, Jaguszewski MJ, Szarpak L.  
Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients: Evidence from meta-analysis. Am J Emerg Med. 2021; 49:404-405. doi: 10.1016/j.ajem.2021.02.009.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współdziałanie w: opracowaniu koncepcji, zbieraniu danych oraz opracowaniu wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

  
.....  
Dr hab. n. med. Łukasz Szarpak  
(podpis oświadczającego)

.....  
(imię i nazwisko)

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, Vasan NR, Attila K, Gasecka A, Gawel W, Pruc M, Malysz M, Jaguszewski MJ, Savytskyi I, Blek N, Filipiak KJ, Peacock FW. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disaster and Emergency Medicine Journal. 2021; 6(4):155-163. Doi: 10.5603/DEMJ.a2021.0029

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: przeszukiwaniu piśmiennictwa, analizie statystycznej oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

  
.....  
Dr hab. n. med. Łukasz Szarpak  
(podpis oświadczającego)

Michał Pruc

Warszawa, 29/03/2022

.....  
(imię i nazwisko)

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, Vasan NR, Attila K, Gasecka A, Gawel W, Pruc M, Malysz M, Jaguszewski MJ, Savytskyi I, Blek N, Filipiak KJ, Peacock FW. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disaster and Emergency Medicine Journal. 2021; 6(4):155-163. Doi: 10.5603/DEMJ.a2021.0029

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: przeszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

  
.....  
Michał Pruc  
(podpis oświadczającego)



Natasza Blek

Warszawa, 29/03/2022

.....  
(imię i nazwisko)

.....  
(miejsowość, data)

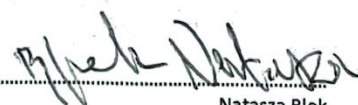
## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, Vasan NR, Attila K, Gasecka A, Gawel W, Pruc M, Malysz M, Jaguszewski MJ, Savytskyi I, Blek N, Filipiak KJ, Peacock FW. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disaster and Emergency Medicine Journal. 2021; 6(4):155-163. Doi: 10.5603/DEMJ.a2021.0029

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współdział w: przeszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.



.....  
Natasza Blek

(podpis oświadczającego)

Władysław Gawel

Katowice, 28/03/2022

.....  
(imię i nazwisko)

.....  
(miejsowość, data)

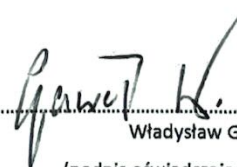
## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, Vasan NR, Attila K, Gasecka A, Gawel W, Pruc M, Malysz M, Jaguszewski MJ, Savytskyi I, Blek N, Filipiak KJ, Peacock FW. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disaster and Emergency Medicine Journal. 2021; 6(4):155-163. Doi: 10.5603/DEMJ.a2021.0029

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: przeszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.



.....  
Władysław Gawel

(podpis oświadczającego)

Kecskes Attila

.....  
(imię i nazwisko)

Budapest, April 2<sup>nd</sup>, 2022

.....  
(City, Date)

## STATEMENT

As a co-author of the work:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, Vasan NR, Attila K, Gasecka A, Gawel W, Pruc M, Malysz M, Jaguszewski MJ, Savytskyi I, Blek N, Filipiak KJ, Peacock FW. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disaster and Emergency Medicine Journal. 2021; 6(4):155-163. Doi: 10.5603/DEMJ.a2021.0029

I declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of research and presentation of the work in the form of a publication is a participation in: developing the final version of the manuscript. I define my percentage share in the preparation of the publication as 5%.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned thesis as part of Mahdi Al-Jeabory doctoral dissertation.



.....  
Kecskes Attila

(Signature)



Prof. Ivan Savytskyi

.....  
(imię i nazwisko)

Odessa, April 2<sup>nd</sup>, 2022

.....  
(City, Data)


## STATEMENT

As a co-author of the work:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, Vasan NR, Attila K, Gasecka A, Gawel W, Pruc M, Malysz M, Jaguszewski MJ, Savytskyi I, Blek N, Filipiak KJ, Peacock FW. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disaster and Emergency Medicine Journal. 2021; 6(4):155-163. Doi: 10.5603/DEMJ.a2021.0029

I declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of research and presentation of the work in the form of a publication is a participation in: developing the final version of the manuscript. I define my percentage share in the preparation of the publication as 5%.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned thesis as part of Mahdi Al-Jeabory doctoral dissertation.

  
.....  
Prof. Ivan Savytskyi  
(Signature)

Prof. Nilesh R. Vasan

.....  
(imię i nazwisko)

Oklahoma, April 2<sup>nd</sup>, 2022

.....  
(City, Date)

## STATEMENT

As a co-author of the work:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, Vasan NR, Attila K, Gasecka A, Gawel W, Pruc M, Malysz M, Jaguszewski MJ, Savytskyi I, Blek N, Filipiak KJ, Peacock FW. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disaster and Emergency Medicine Journal. 2021; 6(4):155-163. Doi: 10.5603/DEMJ.a2021.0029

I declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of research and presentation of the work in the form of a publication is a participation in: developing the final version of the manuscript. I define my percentage share in the preparation of the publication as 5%.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned thesis as part of Mahdi Al-Jeabory doctoral dissertation.



.....  
Prof. Nilesh R. Vasan

(Signature)

Prof. W. Frank Peacock

.....  
(imię i nazwisko)

Houston, April 2<sup>nd</sup>, 2022

.....  
(City, Data)

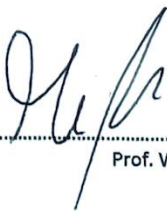
## STATEMENT

As a co-author of the work:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, Vasan NR, Attila K, Gasecka A, Gawel W, Pruc M, Malysz M, Jaguszewski MJ, Savytskyi I, Blek N, Filipiak KJ, Peacock FW. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disaster and Emergency Medicine Journal. 2021; 6(4):155-163. Doi: 10.5603/DEMJ.a2021.0029

I declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of research and presentation of the work in the form of a publication is a participation in: developing the final version of the manuscript. I define my percentage share in the preparation of the publication as 5%.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned thesis as part of Mahdi Al-Jeabory doctoral dissertation.

  
.....  
Prof. W. Frank Peacock  
(Signature)

Prof. dr hab. n. med.  
Miłosz J. Jaguszewski

Gdańsk, 28/03/2022

.....  
(imię i nazwisko)

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, Vasani NR, Attila K, Gasecka A, Gawel W, Pruc M, Malysz M, Jaguszewski MJ, Savytskyi I, Blek N, Filipiak KJ, Peacock FW. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disaster and Emergency Medicine Journal. 2021; 6(4):155-163. Doi: 10.5603/DEMJ.a2021.0029

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: przeszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

  
.....  
Prof. dr hab. n. med. Miłosz J. Jaguszewski  
(podpis oświadczającego)



Dr Marek Małysz

Warszawa, 29/03/2022

.....  
(imię i nazwisko)

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, Vasan NR, Attila K, Gasecka A, Gawel W, Pruc M, Małysz M, Jaguszewski MJ, Savytskyi I, Blek N, Filipiak KJ, Peacock FW. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disaster and Emergency Medicine Journal. 2021; 6(4):155-163. Doi: 10.5603/DEMJ.a2021.0029

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: przeszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

  
.....  
Dr Marek Małysz  
(podpis oświadczającego)

Prof. Zubaid Rafique

.....  
(imię i nazwisko)

Houston, TX, April 2<sup>nd</sup>, 2022

.....  
(City, Date)

## STATEMENT

As a co-author of the work:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, Vasani NR, Attila K, Gasecka A, Gawel W, Pruc M, Malysz M, Jaguszewski MJ, Savytskyi I, Blek N, Filipiak KJ, Peacock FW. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disaster and Emergency Medicine Journal. 2021; 6(4):155-163. Doi: 10.5603/DEMJ.a2021.0029

I declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of research and presentation of the work in the form of a publication is a participation in: developing the final version of the manuscript. I define my percentage share in the preparation of the publication as 5%.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned thesis as part of Mahdi Al-Jeabory doctoral dissertation.



.....  
Prof. Zubaid Rafique

(Signature)

.....  
(imię i nazwisko)

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, Vasan NR, Attila K, Gasecka A, Gawel W, Pruc M, Malysz M, Jaguszewski MJ, Savytskyi I, Blek N, Filipiak KJ, Peacock FW. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disaster and Emergency Medicine Journal. 2021; 6(4):155-163. Doi: 10.5603/DEMJ.a2021.0029

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: przeszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

Aleksandra Gąsecka

.....  
Dr n. med. Aleksandra Gąsecka

(podpis oświadczającego)

Prof. dr hab. n. med.  
Krzysztof J. Filipiak

Warszawa, 28/03/2022

.....  
(imię i nazwisko)

.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, Vasan NR, Attila K, Gasecka A, Gawel W, Pruc M, Malysz M, Jaguszewski MJ, Savytskyi I, Blek N, Filipiak KJ, Peacock FW. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Disaster and Emergency Medicine Journal. 2021; 6(4):155-163. Doi: 10.5603/DEMJ.a2021.0029

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi współudział w: przeszukiwaniu piśmiennictwa oraz opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej Mahdi Al-Jeabory.

Prof. dr hab. n. med.  
**KRZYSZTOF J. FILIPIAK**  
Specjalista chorób wewnętrznych  
Specjalista kardiologii  
Kardiolog  
07 61796

.....  
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

(podpis oświadczającego)



## 6. SPIS RYCIN

Rycina 1. Schemat hemostazy .....	18
Rycina 2. Schemat działania kwasu traneksamowego. ....	23

## 7. PIŚMIENNICTWO

1. Senterre C, Levêque A, Di Pierdomenico L, Dramaix-Wilmet M, Pirson M. Epidemiology of injuries in Belgium: contribution of hospital data for surveillance. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 237486. doi: 10.1155/2014/237486.
2. Farrell MS, Emery B, Caplan R, Getchell J, Cipolle M, Bradley KM. Outcomes with advanced versus basic life support in blunt trauma. *Am J Surg.* 2020; 220(3): 783-786. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.01.012.
3. Schoeneberg C, Schilling M, Hussmann B, I wsp. Preventable and potentially preventable deaths in severely injured patients: A retrospective analysis including patterns of errors. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2017; 43:481–489. doi: 10.1007/s00068-016-0670-9.
4. Oyeniya BT, Fox EE, Scerbo M, I wsp. Trends in 1029 trauma deaths at a level 1 trauma center. *Injury.* 2017; 48:5–12. doi: 10.1016/j.injury.2016.10.037.
5. Habib A, Petrucci G, Rocca B. Pathophysiology of Thrombosis in Peripheral Artery Disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020; 18(3): 204-214. doi: 10.2174/1570161117666190206234046.
6. Shahzad K, Kohli S, Al-Dabet MM, Isermann B. Cell biology of activated protein C. *Curr Opin Hematol.* 2019; 26(1): 41-50. doi: 10.1097/MOH.0000000000000473.
7. Kaplan A, Joseph K, Shibayama Y, Reddigari S, Ghebrehiwet B, Silverberg M. The intrinsic coagulation/kinin-forming cascade: assembly in plasma and cell surfaces in inflammation. *Adv Immunol* 1997; 66: 225–72. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60599-4.
8. Renne T, Gailani D, Meijers J, Muller-Esterl W. Characterization of the H-kininogen-binding site on factor XI: a comparison of factor XI and plasma prekallikrein. *J Biol Chem* 2002; 277: 4892–4899. doi: 10.1074/jbc.M105221200.
9. Chaudhry LA, El-Sadek WYM, Chaudhry GA, Al-Atawi FE. Factor XII (Hageman Factor) Deficiency: a rare harbinger of life threatening complications. *Pan Afr Med J.* 2019; 33:39. doi: 10.11604/pamj.2019.33.39.18117.

10. Lozier JN, Kessler CM. Clinical aspects and therapy of hemophilia. w: Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, McGlave P, eds. Hematology: Basic Principles and Practice, 4th edn. New York: Churchill Livingstone, 2005: 2047.
11. Grover SP, Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39(3):331-338. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312130.
12. Flossel C, Luther T, Muller M, Albrecht S, Kasper M. x tissue. *Histochemistry.* 1994; 101:449 – 453.
13. Mackman N, Sawdey MS, Keeton MR, Loskutoff DJ. Murine tissue factor gene expression in vivo: Tissue and cell specificity and regulation by lipopolysaccharide. *Am J Pathol.* 1993; 143:76 – 84.
14. Erlich JH, Parry GCN, Fearn C, Muller M, Carmeliet P, Luther T, Mackman N. Tissue factor is required for uterine hemostasis and maintenance of the placental labyrinth during gestation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96:8138 – 8143. doi: 10.1073/pnas.96.14.8138.
15. Moosbauer C, Morgenstern E, Cuvelier SL, I wsp. Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure. *Blood.* 2007; 109:995–1002. doi: 10.1182/blood-2006-02-004945.
16. Spahn D, Bouillon B, Cerny V, et al. The European Guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: 5th edition. *Crit Care.* 2019;23. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3.
17. Maegele M, Lefering R, Yucel N, I wsp. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury.* 2007;38(3):298-304. doi: 10.1016/j.injury.2006.10.003.
18. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma.* 1995; 38(2):185-93. doi: 10.1097/00005373-199502000-00006.
19. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE: Impact of hemorrhage on trauma outcome: An overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma.* 2006; 60(6 Suppl):S3-11. doi: 10.1097/01.ta.0000199961.02677.19.

20. Karkouti K, Wijesundera DN, Yau TM, I wsp. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion*. 2004; 44(10):1453-1462. doi: 10.1111/j.1537-2995.2004.04144.x.
21. Hoak JC. The endothelium, platelets, and coronary vasospasm. *Adv Intern Med*. 1989; 34:353-375.
22. Loskutoff DJ, van Mourik JA, Erickson LA, Lawrence D. Detection of an unusually stable fibrinolytic inhibitor produced by bovine endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983; 80:2956–2960. doi: 10.1073/pnas.80.10.2956.
23. Blasi F, Carmeliet P. uPAR: a versatile signalling orchestrator. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002; 3:932–943. doi: 10.1038/nrm977.
24. Weisberg AD, Albornoz F, Griffin JP, I wsp. Pharmacological inhibition and genetic deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 attenuates angiotensin II/salt-induced aortic remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25:365–371. doi: 10.1161/01.ATV.0000152356.85791.52.
25. Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Biomarkers for the detection of apparent and subclinical cancer therapy-related cardiotoxicity. *J Thorac Dis*. 2018; 10(Suppl 35):S4282-S4295. doi: 10.21037/jtd.2018.08.15.
26. Lim W, Le Gal G, Bates SM, I wsp. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018; 2(22):3226-3256. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024489.
27. Kluff C, Verheijen JH, Jie AFH, et al. The postoperative fibrinolytic shutdown: A rapidly reverting acute phase pattern for the fast-acting inhibitor of tissue-type plasminogen activator after trauma. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:605–610
28. Abnormal blood clotting after head injury. *Lancet* 1989;2: 957–958.
29. Gando S, Nanzaki S, Kemmotsu O. Coagulofibrinolytic changes after isolated head injury are not different from those in trauma patients without head injury. *J Trauma* 1999;46: 1070–1077. doi: 10.1097/00005373-199906000-00018.
30. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, I wsp. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM

- Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55. doi: 10.1378/chest.101.6.1644.
31. Gando S, Otomo Y. Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. *Crit Care*. 2015; 19(1):72. doi: 10.1186/s13054-015-0735-x.
  32. Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, et al. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. *Thromb Res*. 2009; 124(5):608-13. doi: 10.1016/j.thromres.2009.06.034.
  33. Hayakawa, M. et al. Disseminated intravascular coagulation at an early phase of trauma is associated with consumption coagulopathy and excessive fibrinolysis both by plasmin and neutrophil elastase. *Surgery*. 2011; 149(2):221-230. doi: 10.1016/j.surg.2010.06.010.
  34. Gando S, Hayakawa M. Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy and management of critical bleeding requiring massive transfusion. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(2):155-65. doi: 10.1055/s-0035-1564831.
  35. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16037. doi: 10.1038/nrdp.2016.37.
  36. Halvachizadeh S, Baradaran L, Cinelli P, Pfeifer R, Sprengel K, Pape HC. How to detect a polytrauma patient at risk of complications: A validation and database analysis of four published scales. *PLoS One*. 2020; 15(1):e0228082. doi: 10.1371/journal.pone.0228082.
  37. Murakami H, Gando S, Hajakawa M, I wsp. Disseminated intravascular coagulation (DIC) at an early phase of trauma continuously proceeds to DIC at a late phase of trauma. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012; 18(4):364-369. doi: 10.1177/1076029611426138.
  38. Stenflo J. A new vitamin K-dependent protein. Purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem* 1976; 251: 355–363.
  39. Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Mollica JS, Ferrell GL, Esmon CT. The endothelial cell protein C receptor augments protein C activation by the

- thrombin-thrombomodulin complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10212–10216.
40. Mosnier LO, Griffin JH. Protein C anticoagulant activity in relation to anti-inflammatory and anti-apoptotic activities. *Front Biosci* 2006; 11: 2381–2399. doi: 10.2741/1977.
  41. Dinarvand P, Moser KA. Protein C Deficiency. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(10):1281-1285. doi: 10.5858/arpa.2017-0403-RS.
  42. Coleman JR, Moore EE, Samuels JM, I wsp. Trauma resuscitation consideration: sex matters. *J Am Coll Surg*. 2019; 228(5):760-768.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.01.009.
  43. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM III, I wsp. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma*. 2003; 55:886 – 891.
  44. Broersma RJ, Bullemer GD, Mammen EF. Acidosis induced disseminated intravascular microthrombosis and its dissolution by streptokinase. *Thromb Diath Haemorrh*. 1970; 24:55– 67.
  45. Endo A, Shiraishi A, Otomo Y, I wsp. Development of novel criteria of the “lethal triad” as an indicator of decision making in current trauma care: A retrospective multicenter observational study in Japan. *Crit Care Med*. 2016; 44:e797–803. doi: 10.1097/CCM.0000000000001731.
  46. Lv X, Mao Y, Qin Z. Evaluation for effects of severe acidosis on hemostasis in trauma patients using thrombelastography analyzer. *Am J Emerg Med*. 2018 Aug;36(8):1332-1340. doi: 10.1016/j.ajem.2017.12.037.
  47. Boffard KD, Choong PI, Kluger Y, I wsp. The treatment of bleeding is to stop the bleeding! Treatment of trauma-related hemorrhage. *Transfusion*. 2009; 49 Suppl 5:240S-7S. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01987.x.
  48. David M, Gogi N, Rao J, Selzer G. The art and rationale of applying a compression dressing. *Br J Nurs*. 2010; 19(4):235-6. doi: 10.12968/bjon.2010.19.4.46785.
  49. Richey SL. Tourniquets for the control of traumatic hemorrhage: a review of the literature. *World J Emerg Surg*. 2007; 2:28. doi: 10.1186/1749-7922-2-28.

50. Jamshidi R. Wound management. In: Auerbach PS, ed. *Wilderness Medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2012:434-442.
51. Cox ED, Schreiber MA, McManus J, Wade CE, Holcomb JB. New hemostatic agents in the combat setting. *Transfusion*. 2009; 49 Suppl 5:248S-55S. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01988.x.
52. Sadiq I, Goldhaber SZ, Liu PY, i wsp. Risk factors for major bleeding in the SEATTLE II trial. *Vasc Med*. 2017; 22(1):44-50. doi: 10.1177/1358863X16676355.
53. Wolff LH, Atkins TF. Tourniquet problems in war injuries. *Bull US Army Med Dept*. 1945;37: 77-84.
54. Kragh JF. Use of tourniquets and their effect on limb function in the modern combat environment. *Foot Ankle Clin*. 2010; 15(1):23-40. doi: 10.1016/j.fcl.2009.11.001.
55. Kheirabadi BS, Terrazas IB, Hanson MA, Kragh JF, Dubick MA. In vivo assessment of the Combat Ready Clamp to control junctional hemorrhage in swine. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74(5):1260-1265. doi: 10.1097/TA.0b013e31828cc983.
56. Vardanyan S, Hruby VJ. *Synthesis of Essential Drugs*, 2006
57. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5526, Tranexamic acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tranexamic-acid>. (Dostęp: 18.03.2022).
58. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. *Drugs* 1999; 57: 1005–1032.
59. Van Riper DF, Horrow J, Strong MD, I wsp. Tranexamic acid is hemostatic when administered only during heparinization. *Anesthesiology* 1993; 79 Suppl: 93.
60. Brown RS, Thwaites BK, Mongan PD. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 1997; 85: 963-970. doi: 10.1097/00000539-199711000-00003.
61. Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid. A double-blind trial. *Br Med J*. 1970; 4(5729):214–216.



62. Shakur H, Beaumont D, Pavord S, I wsp. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD012964. doi: 10.1002/14651858.CD012964.
63. Srinil S, Jaisamrarn U. Treatment of idiopathic menorrhagia with tranexamic acid. *J Med Assoc Thai.* 2005; 88 Suppl 2:S1-6.
64. Watterson C, Beacher N. Preventing perioperative bleeding in patients with inherited bleeding disorders. *Evid Based Dent.* 2017; 18(1):28-29. doi: 10.1038/sj.ebd.6401226.
65. Myles PS, Smith JA, Forbes A, I wsp. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376(2):136-148. doi: 10.1056/NEJMoa1606424.
66. Gungorduk K, Yildirim G, Ascioğlu O, Gungorduk OC, Sudolmus S, Ark C. Efficacy of intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after elective cesarean section: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Perinatol.* 2011 Mar;28(3):233-240. doi: 10.1055/s-0030-1268238.
67. Perel P, Ker K, Morales Uribe CH, I wsp. Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD010245. doi: 10.1002/14651858.CD010245.pub2.
68. Roberts I, Shakur H, Coats T, I wsp. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess.* 2013;17(10):1–79. doi: 10.3310/hta17100.
69. Brenner A, Ker K, Shakur-Still H, Roberts I. Tranexamic acid for post-partum haemorrhage: What, who and when. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 61:66-74. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.04.005.
70. Cole E, Davenport R, Willett K, Brohi K. Tranexamic acid use in severely injured civilian patients and the effects on outcomes: a prospective cohort study. *Ann Surg.* 2015; 261(2):390-394. doi: 10.1097/SLA.0000000000000717.
71. Kelly JF, Ritenour AE, McLaughlin DF, I wsp. Injury severity and causes of death from Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom: 2003-2004

- vs 2006. J Trauma. 2008;64(2)(suppl):S21-S27. doi: 10.1097/TA.0b013e3182755dcc.
72. Meneses E, Boneva D, McKenney M, Elkbuli A. Massive transfusion protocol in adult trauma population. *Am J Emerg Med.* 2020 Dec;38(12):2661-2666. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.041.
  73. Howard JT, Stockinger ZT, Cap AP, Bailey JA, Gross KR. Military use of tranexamic acid in combat trauma: Does it matter? *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83(4):579-588. doi: 10.1097/TA.0000000000001613.
  74. Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, I wsp. 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;11(6):R117. doi: 10.1186/cc6173.
  75. US Army Institute of Surgical Research Damage Control Resuscitation (CPG ID: 18). Available online: <https://jts.amedd.army.mil/> (Dostęp: 17.01.2021).
  76. Karaś J, Paśko P. Przegląd badań dotyczących stosowania kwasu traneksamowego w krwawieniach o różnej etiologii; Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Ratownictwo Medyczne, Praca dyplomowa.
  77. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2014; 9(8):407-410. doi: 10.1089/bfm.2014.0027.
  78. Lucas-Polomeni MM, Delaval Y, Menestret P, Delaval P, Ecoffey C. Un cas de choc anaphylactique à l'acide tranexamique (Exacyl®) *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004; 23:607–609. doi: 10.1016/j.annfar.2004.04.012
  79. Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, I wsp. High-Dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93(1):148-154. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.07.085.
  80. Kratzer S, Irl H, Mattusch C, I wsp. Tranexamic acid impairs  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor type A-mediated synaptic transmission in the murine amygdala: a potential mechanism for drug-induced seizures? *Anesthesiology.* 2014; 120(3):639-649. doi: 10.1097/ALN.000000000000103.

81. Sperzel M, Huetter J. Evaluation of aprotinin and tranexamic acid in different in vitro and in vivo models of fibrinolysis, coagulation and thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2113–2118. doi:10.1111/j.15387836.2007.02717.
82. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1713–23. doi:10.1016/S0140-6736(19)322330.
83. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, I wsp. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2018 Oct;33(10):3090-3098.e1. doi: 10.1016/j.arth.2018.04.043.
84. Zehtabchi S, Abdel Baki SG, Falzon L, Nishijima DK. Tranexamic acid for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2014; 32(12):1503-9150. doi: 10.1016/j.ajem.2014.09.023.
85. Al-Jeabory M, Gawel W, Gasecka A, Szarpak L, Wieczorek W. Tranexamic acid use in emergency medicine. *Disaster Emerg Med J* 2022;7(1):47-51. DOI: 10.5603/DEMJ.a2022.0006.
86. Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, i wsp. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.
87. Al-Jeabory M, Szarpak L, Rafique Z, Vasan NR, Attila K, i wsp. Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Disaster Emerg Med J* 2021; 6(4):155-163. DOI: 10.5603/DEMJ.a2021.0029.
88. Al-Jeabory M, Gasecka A, Wieczorek W, Mayer-Szary J, Jaguszewski MJ, Szarpak L. Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients: Evidence from meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021 Nov;49:404-405. doi: 10.1016/j.ajem.2021.02.009.
89. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535.

90. Adair KE, Patrick JD, Kliber EJ, Peterson MN, Holland SR. TXA (Tranexamic Acid) Risk Evaluation in Combat Casualties (TRECC). *Trauma Surg Acute Care Open*. 2020; 5(1):e000353. doi: 10.1136/tsaco-2019-000353.
91. El-Menyar A, Sathian B, Wahlen BM, I wsp. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: A 1:1 matched comparative study from a level 1 trauma center. *Am J Emerg Med*. 2020; 38(2):266-271. doi: 10.1016/j.ajem.2019.04.051.
92. Guyette FX, Brown JB, Zenati MS, I wsp. Tranexamic Acid During Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage After Injury: A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020; 156(1):11-20. doi: 10.1001/jamasurg.2020.4350.
93. Kakaei F, Virani P, Hashemzadeh S, I wsp. Effects of Tranexamic Acid on Mortality and Blood Transfusion in Trauma Patients with Significant Hemorrhage: A Clinical Trial. *Adv. Biosci. Clin. Med*. 2017, 5, 24.
94. Lipsky AM, Abramovich A, Nadler R, I wsp. Tranexamic acid in the prehospital setting: Israel Defense Forces' initial experience. *Injury*. 2014; 45(1):66-70. doi: 10.1016/j.injury.2013.08.025.
95. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg*. 2012; 147(2):113-119. doi: 10.1001/archsurg.2011.287.
96. Myers SP, Kutcher ME, Rosengart MR, I wsp. Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic venous thromboembolism. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019; 86(1):20-27. doi: 10.1097/TA.0000000000002061.
97. Neeki MM, Dong F, Toy J, I wsp. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Prehospital Traumatic Hemorrhagic Shock: Outcomes of the Cal-PAT Study. *West J Emerg Med*. 2017; 18(4):673-683. doi: 10.5811/westjem.2017.2.32044.
98. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, I wsp. 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(9734):23-32. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
99. Neeki MM, Dong F, Toy J, i wsp. Tranexamic Acid in Civilian Trauma Care in the California Prehospital Antifibrinolytic Therapy Study. *West J Emerg Med*. 2018; 19(6):977-986. doi: 10.5811/westjem.2018.8.39336.
  100. Ng M, Perrott J, Burgess S. Evaluation of tranexamic acid in trauma patients: A retrospective quantitative analysis. *Am J Emerg Med*. 2019; 37(3):444-449. doi: 10.1016/j.ajem.2018.06.010.
  101. Rivas L, Estroff J, Sparks A, I wsp. The incidence of venous thromboembolic events in trauma patients after tranexamic acid administration: an EAST multicenter study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2021 Jan 1;32(1):37-43. doi: 10.1097/MBC.0000000000000983.
  102. Galante HSJM, Swendsen JMGH. Tranexamic Acid use in Trauma: Effective but not Without Consequences. *J. Trauma Treat*. 2013, 2.
  103. Valle EJ, Allen CJ, Van Haren RM, I wsp. Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76(6):1373-8. doi: 10.1097/TA.0000000000000242.
  104. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, I wsp. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Crit Care*. 2016; 20(1):143. doi: 10.1186/s13054-016-1322-5.
  105. Eckert MJ, Wertin TM, Tyner SD, Nelson DN, Izenberg S, Martin MJ. Tranexamic acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting: the pediatric trauma and tranexamic acid study (PED-TRAX). *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 77(6):852–858. doi: 10.1097/TA.0000000000000443.
  106. Hamele M, Aden JK, Borgman MA. Tranexamic acid in pediatric combat trauma re- quiring massive transfusions and mortality. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020; 89(2S Suppl 2):S242–245. Doi:10.1097/TA.00000000000002701.
  107. Maeda T, Michihata N, Sasabuchi Y, et al. Safety of tranexamic acid during pediatric trauma: a Nationwide database study. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(12):e637–642. Doi:10.1097/PCC.0000000000001724.
  108. Thomson JM, Huynh HH, Drone HM, I wsp. Experience in an urban level 1 trauma center with tranexamic acid in pediatric trauma: a retrospective chart

- review. *J Intensive Care Med.* 2020. Doi:10.1177/0885066619890834885066619890834.
109. Chakroun-Walha O, Samet A, Jerbi M, I wsp. Benefits of the tranexamic acid in head trauma with no extracranial bleeding: a prospective follow-up of 180 patients. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019; 45(4): 719–726, doi: 10.1007/s00068-018-0974-z.
110. Fakharian E, Abedzadeh-Kalahroudi M, Atoof F. Effect of Tranexamic Acid on Prevention of Hemorrhagic Mass Growth in Patients with Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg.* 2018; 109: e748–e753, doi: 10.1016/j.wneu.2017.10.075.
111. Jokar A, Ahmadi K, Salehi T, et al. The effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: A randomized controlled trial. *Chin J Traumatol.* 2017; 20(1): 49–51, doi: 10.1016/j.cjtee.2016.02.005.
112. Mojallal F, Nikooieh M, Hajimaghsoudi M, I wsp. The effect of intravenous tranexamic acid on preventing the progress of cerebral hemorrhage in patients with brain traumatic injuries compared to placebo: A randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran.* 2020; 34: 107, doi: 10.34171/mjiri.34.107, indexed in Pubmed: 33315982.
113. Mousavinejad M, Mozafari J, Ilkhchi RB, et al. Intravenous Tranexamic Acid for Brain Contusion with Intraparenchymal Hemorrhage: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Rev Recent Clin Trials.* 2020; 15(1): 70–75, doi: 10.2174/1574887114666191118111826.
114. Perel P, Al-Shahi Salman R, Kawahara T, et al. CRASH-2 (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage) intracranial bleeding study: the effect of tranexamic acid in traumatic brain injury--a nested randomised, placebo-controlled trial. *Health Technol Assess.* 2012; 16(13): iii–xii, 1, doi: 10.3310/hta16130.
115. 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(10): 961–974, doi: 10.1001/jama.2020.8958.

116. Yutthakasemsunt S, Kittiwatanagul W, Piyavechvirat P, I wsp. Tranexamic acid for patients with traumatic brain injury: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *BMC Emerg Med.* 2013; 13: 20, doi: 10.1186/1471-227X-13-20.
117. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med.* 2018; 378:370–379. doi: 10.1056/NEJMra1705649.
118. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, I wsp. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest.* 2006 129:174–181. doi: 10.1378/chest.129.1.174.
119. Kondo Y, Fukuda T, Uchimido R, Hifumi T, Hayashida K. Effects of advanced life support versus basic life support on the mortality rates of patients with trauma in prehospital settings: a study protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7(10):e016912. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016912.
120. Ramirez RJ, Spinella PC, Bochicchio GV. Tranexamic Acid Update in Trauma. *Crit Care Clin.* 2017; 33(1):85-99. doi: 10.1016/j.ccc.2016.08.004.
121. Roberts I. Tranexamic acid in trauma: how should we use it? *J Thromb Haemost.* 2015;13 Suppl 1:S195-9. doi: 10.1111/jth.12878.
122. El-Menyar A, Ahmed K, Hakim S, I wsp. Efficacy and safety of the second in-hospital dose of tranexamic acid after receiving the prehospital dose: double-blind randomized controlled clinical trial in a level 1 trauma center. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2021 Dec 15. doi: 10.1007/s00068-021-01848-0.
123. Karimi S, Lu VM, Nambiar M, Phan K, Ambikaipalan A, Mobbs RJ. Antifibrinolytic agents for paediatric scoliosis surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J.* 2019; 28(5):1023-1034. doi: 10.1007/s00586-019-05911-8.
124. Basta MN, Stricker PA, Taylor JA. A systematic review of the use of antifibrinolytic agents in pediatric surgery and implications for craniofacial use. *Pediatr Surg Int.* 2012; 28(11):1059-1069. doi: 10.1007/s00383-012-3167-6.

125. Dixon KJ. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017; 28(2):215-225. doi: 10.1016/j.pmr.2016.12.001.
126. Maegele M, Schöchl H, Menovsky T, Maréchal H, Marklund N, Buki A, Stanworth S. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: Advances in mechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2017; 16(8): 630-647. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30197-7.
127. Benov A, Shkolnik I, Glassberg E, I wsp. Prehospital trauma experience of the Israel defense forces on the Syrian border 2013-2017. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019; 87(1S Suppl 1):S165-S171. doi: 10.1097/TA.0000000000002217
128. Rowell SE, Meier EN, McKnight B, I wsp. Effect of out of-hospital tranexamic acid vs placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe traumatic brain injury. *JAMA* 2020; 324(10): 961-974. doi:10.1001/jama.2020.8958.
129. Roberts I, Belli A, Brenner A, I wsp. Tranexamic acid for significant traumatic brain injury (The CRASH-3 trial): Statistical analysis plan for an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Wellcome Open Res.* 2018 Sep 26;3:86. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14700.2.
130. Bossers SM, Loer SA, Bloemers FW, I wsp. Association between prehospital tranexamic acid administration and outcomes of severe traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2021; 78(3):338-345. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4596.
131. Nelson Yap KB, Albert Wong SH, Idris Z. Tranexamic acid in traumatic brain injury. *Med J Malaysia.* 2020; 75(6):660-665.
132. Brenner A, Belli A, Chaudhri R, i wsp. Understanding the neuroprotective effect of tranexamic acid: an exploratory analysis of the CRASH-3 randomised trial. *Crit Care.* 2020; 24(1):560. doi: 10.1186/s13054-020-03243-4.
133. Relke N, Chornenki NLJ, Sholzberg M. Tranexamic acid evidence and controversies: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5(5):e12546. doi: 10.1002/rth2.12546.
134. Hrometz SL. Oral modified-release tranexamic acid for heavy menstrual bleeding. *Ann Pharmacother.* 2012; 46(7-8):1047-1053. doi: 10.1345/aph.1R025.



135. Ng W, Jerath A, Wąsowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015; 47(4):339-50. doi: 10.5603/AIT.a2015.0011.
136. Wong J, George RB, Hanley CM, Saliba C, Yee DA, Jerath A. Tranexamic acid: current use in obstetrics, major orthopedic, and trauma surgery. *Can J Anaesth.* 2021; 68(6):894-917. doi: 10.1007/s12630-021-01967-7.
137. Peña Borrás JJ, Pajares Moncho A, Puig J, I wsp. Tranexamic acid in cardiac surgery: Are low doses enough? *Rev Esp Anestesiología Reanim (Engl Ed).* 2021; 68(10):576-583. doi: 10.1016/j.redare.2021.02.005.
138. Kang H, Hwang SH. Does topical application of tranexamic acid reduce intraoperative bleeding in sinus surgery during general anesthesia? *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020; 86(1):111-118. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.08.006.
139. Sharma H, Arora S, Bhatia N, Rattan V, Sethi S. Tranexamic Acid Is Associated With Improved Operative Field in Orthognathic Surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Sep;78(9):1509-1517. doi: 10.1016/j.joms.2020.04.037.
140. Xie J, Hu Q, Huang Q, Ma J, Lei Y, Pei F. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty: An updated meta-analysis. *Thromb Res.* 2017 May;153:28-36. doi: 10.1016/j.thromres.2017.03.009.
141. Lukes AS, Baker J, Eder S, Adomako TL. Daily menstrual blood loss and quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond).* 2012; 8(5):503-11. doi: 10.2217/whe.12.36.
142. Von Mackensen S. Quality of life in women with bleeding disorders. *Haemophilia.* 2011; 17 Suppl 1:33-7. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02563.x.
143. Lumsden MA, Wedisinghe L. Tranexamic acid therapy for heavy menstrual bleeding. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12(13):2089-95. doi: 10.1517/14656566.2011.598857.