

Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema: Perioperativer Einsatz von Tranexamsäure

Korrespondierender Autor:

Benjamin Amann
agpg@oegari.at

Co-Autoren:

Johannes Gratz, Thomas Feurstein

Erstellt:

10.04.2025

Gültig bis:

31.12.2028

Versionierung:

2.5

Einleitung

Tranexamsäure (TXA) ist ein Antifibrinolytikum, das oral oder intravenös verabreicht werden kann. Als synthetisches Lysin-Analogon bindet es an Plasminogen und hemmt die Aktivierung zu Plasmin, wodurch die fibrinolytische Wirkung von Plasmin deutlich herabgesetzt wird. Die durch Hypoperfusion getriggerte Hyperfibrinolyse gilt als einer der grundlegenden Mechanismen der Koagulopathie im Rahmen von massiven Blutungen. Insbesondere der Blutungsschock im Rahmen traumatisch bedingter Verletzungen, die Hypoxie, neoplastische Prozesse, aber auch chirurgische Interventionen in Organgebieten, die reich an Gewebsplasminogenaktivator sind (Gehirn, Lunge, Leber, Blase, Pankreas, Uterus, Prostata), führen zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Hyperfibrinolyse.

Der Einsatz von TXA hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, was vor allem auf Studien zurückzuführen ist, die bei schweren Traumata ein verbessertes Überleben bei frühzeitiger Anwendung zeigten. Weiters wurde auch das perioperative Setting intensiv beforscht, wo in vielen Anwendungsbereichen eine statistisch signifikante, aber klinisch fraglich relevante Reduktion des Blutverlustes erreicht werden konnte. Aufgrund dieser Daten empfehlen Europäische Fachgesellschaften die Gabe von TXA sowohl im traumatischen als auch im elektiven perioperativen Setting.

Diese Entwicklung ist nicht zuletzt in Anbetracht des relativ günstigen Nebenwirkungsprofils von TXA verständlich. Nichtsdestotrotz soll ein Einsatz der TXA selbstverständlich nur bei entsprechender Indikation erfolgen. Dies gilt nicht zuletzt vor dem Hintergrund, dass – insbesondere bei kritisch kranken Patient:innen – auch das Auftreten einer herabgesetzten Fibrinolyseaktivität mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet ist.

Das vorliegende Dokument stellt eine praxisnahe Empfehlung für klinisch tätige Ärzt:innen dar, wobei sich die Empfehlungen ausschließlich auf die unmittelbar perioperative bzw. periinterventionelle intravenöse Verabreichung von TXA bei Patient:innen mit Blutungen oder zur Blutungsprophylaxe beschränken. Darüberhinausgehende Anwendungsgebiete von TXA werden im Rahmen dieser Empfehlung nicht abgehandelt.

Aufgrund der in Studien oft untersuchten Dosis von 1g TXA für erwachsene Personen, wird dies auch in dieser Empfehlung als Standarddosis empfohlen. Bei einem 70kg schweren Menschen würde dies in etwa der allgemein bekannten Dosierung von 15mg/kg entsprechen. Bei extremen Gewichtsabweichungen erscheint jedoch eine Dosisanpassung als sinnvoll, da bei Dosierungen unter 15mg/kg der Transfusionsbedarf nicht reduziert werden konnte (1).

Es muss betont werden, dass es sich bei TXA um keine universelle „Magic Bullet“ für gerinnungsderangierte Patient:innen handelt. Eine relevante Wirkung von TXA kann lediglich bei Vorliegen einer gesteigerten Fibrinolyse erwartet werden.

Generelles

- Cyklokapron® 100 mg/ml Injektionslösung; Pfizer Corporation Austria ist in Österreich derzeit zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen aufgrund einer lokalen oder generalisierten Hyperfibrinolyse bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr zugelassen (letzter Stand Fachinformation Februar 2025).
- TXA wird überwiegend renal eliminiert, weswegen bei Niereninsuffizienz die Gefahr einer Akkumulation besteht.

In der Praxis ist dies in der Akutsituation einer Blutung als nachrangig anzusehen. Bei prophylaktischer Gabe sollte eine Nierenfunktionseinschränkung jedoch im Sinne einer Dosisanpassung bedacht werden.

- Nebenwirkungen sind – abgesehen von gastrointestinalen Beschwerden (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit) – lediglich selten berichtet und umfassen Sehstörungen, anaphylaktische Reaktionen, Blutdruckabfälle, Thrombosen, sowie Krampfanfälle. Insbesondere letztere wurde vor allem in der Kardiochirurgie, sowie bei Verabreichung hoher Dosen berichtet.
- Unabhängig vom Patient:innenkollektiv scheint der Zeitpunkt der Verabreichung eine relevante Rolle zu spielen, wobei eine frühestmögliche Gabe sowohl im Sinne einer Maximierung der Wirkung als auch Minimierung potentieller Nebenwirkungen von Vorteil zu sein scheint.
- Vorsicht: Aufgrund beobachteter schwerwiegender Komplikationen (Ödembildung, Krampfanfälle, Tod) ist eine intrathekale, epidurale, intraventrikuläre und intrazerebrale Anwendung der Cyklokapron-Injektionslösung unbedingt zu vermeiden (CAVE: mögliche Fehlapplikation z.B. bei Ampullenverwechslung in der Geburtshilfe, bei liegendem PDA-Katheter oder bei ZNS-nahen Operationen möglich).
- Die Injektionslösung ist lediglich für eine intravenöse Gabe zugelassen. Andere Applikationsarten (z.B. lokale Verabreichung, topische intravesikale Spülung oder die Inhalation) stellen einen Off-Label-Use dar, sind jedoch im Sinne einer „Good Clinical Practice“ durchaus zu rechtfertigen.

Traumatologie und Orthopädie

Polytrauma

Bei lebensgefährlicher Blutung und/oder Schock soll eine möglichst frühzeitige Gabe unabhängig von Messwerten erfolgen. Später als 3h nach Trauma sollte TXA nur noch bei Nachweis einer Hyperfibrinolyse verabreicht werden.

Dosierungsbeispiel: 1g TXA i.v. über 10 Minuten, eine Repetitionsgabe scheint nur im Massentransfusionsfall oder bei Nachweis einer Hyperfibrinolyse sinnvoll zu sein.

Eine frühzeitige Gabe ist essentiell, da der TXA-bedingte Überlebensvorteil alle 10 Minuten um ca. 15% sinkt (2). Da nur ungefähr 7% der Verletzten eine Hyperfibrinolyse aufweisen (3), kann eine Verabreichung der TXA für andere Patient:innen auch nachteilig sein (Hemmung der physiologischen Lyse, Vorliegen eines „Lyses shutdowns“ oder einer Hypofibrinolyse) (4).

In namhaften großen Studien wurde ein risikoarmes Nebenwirkungsprofil beschrieben (5,6,7), wobei potentielle Nebenwirkungen nicht in allen Arbeiten systematisch untersucht wurden. Aufgrund von Daten aus unterschiedlichen Gesundheitssystemen, können die Ergebnisse möglicherweise nicht gänzlich auf unsere Notfallversorgung umgelegt werden.

Autor:innen anderer Studien sehen durchaus ein erhöhtes, teils dosisabhängiges Risiko für thromboembolische Ereignisse, Infektionen und Multiorganversagen, weshalb eine unkritische Gabe bei fehlender Indikation als nicht sinnvoll erachtet wird (3,8,9).

Zu bedenken ist auch eine große Wirkdauervariabilität der TXA, was vor allem bei Nierenfunktionseinschränkung relevant zu sein scheint. Mittels des TPA-Tests (ClotPro®) konnte in Studien eine verlängerte Wirkdauer mit verlässlicher Plasmaspiegelkorrelation nachgewiesen werden (10,11).

Schädelhirntrauma

Auch bei Vorliegen eines Schädelhirntraumas darf TXA (innerhalb von 3h) verabreicht werden, insbesondere wenn beim Mehrfachverletzten eine lebensbedrohliche Blutung oder eine Hyperfibrinolyse vorliegt.

Dosierungsbeispiel: 1g TXA i.v. über 10 Minuten

Die Schädelhirntrauma-assoziierte Mortalität konnte in der Subgruppe der leicht- bis mittelgradigen Schädelhirntraumata durch eine TXA-Gabe reduziert werden (7).

In mehreren rezenten Studien zeigte sich jedoch keine Verbesserung des neurologischen Outcomes, weshalb das Ausmaß eines potentiellen Nutzens weiterhin unklar bleibt (12,13).

Orthopädie

Durch den prophylaktischen Einsatz von Tranexamsäure in der Endoprothetik und bei großen Wirbelsäulenoperationen kann der Blutverlust reduziert werden.

Dosierungsbeispiel: 1g TXA i.v. über 10 Minuten

In der Fachinformation wird eine Einzeldosis von 1g bzw. 15mg/kg aufgrund einer zu erwartenden klinisch relevanten Blutung bzw. bei Nachweis einer Hyperfibrinolyse empfohlen. Ob eine prophylaktische Gabe in der Orthopädie einen Off-Label-Use darstellt, wird kontroversiell diskutiert (14,15,16).

Auch wie hoch der klinisch relevante, TXA-bedingte Nutzen in Hinblick auf die Reduktion des Transfusionsbedarfs ist, bleibt trotz zahlreicher Studien bis dato unklar. Daher sollte aufgrund des (wenn auch geringen) Risikos von thromboembolischen Komplikationen und Infektionen eine Gabe wohlüberlegt und nach kritischer Risiko-Nutzenabwägung erfolgen. Bei Nierenfunktionseinschränkung ist eine Dosisanpassung entsprechend der Fachinformation durchzuführen.

Bezüglich der optimalen Dosis gibt es in der Literatur keinen Konsens. Groene P et al. konnten jedoch mit einer intravenösen Gabe von 1g TXA bei allen Proband:innen die erforderliche Plasmakonzentration von 10µg/ml erreichen (11). Somit scheint eine höhere Dosis (als 15mg/kg i.v.) in der Orthopädie nicht erforderlich zu sein.

In der Wirbelsäulenchirurgie wurde in einer rezenten Metaanalyse keine signifikante Reduktion des Blutverlustes oder der Transfusionswahrscheinlichkeit bei Dosen über 1g TXA gefunden. Eine rein topische Anwendung (CAVE: nicht intrathekal verabreichen!) der TXA scheint in dieser Indikation ähnlich effektiv zu sein, wie eine intravenöse Gabe. Dies scheint vor allem bei ungünstigem Risikoprofil ein interessanter Lösungsansatz zu sein, da bei topischer Anwendung weniger thromboembolische Komplikationen beobachtet werden konnten (17). Wichtig ist jedoch anzumerken, dass TXA topisch nur verdünnt mit einer Lösung von 5-10mg/ml verabreicht sollte, um Endothelialisierungsstörungen zu vermeiden (1).

Neurochirurgie

TXA darf im Falle einer lebensgefährlichen Blutung, Massivtransfusion oder Hyperfibrinolyse auch bei neurochirurgischen Eingriffen eingesetzt werden.

Dosierungsbeispiel: 1g TXA i.v. über 10 Minuten

Da das Gehirn reich an Tissue Plasminogen Aktivator (tPA) ist, kann bei neurochirurgischen Operationen eine Hyperfibrinolyse auftreten.

Bei spontanen (nichttraumatischen) intrakraniellen Blutungen scheint eine TXA-Gabe keinen Benefit hinsichtlich Blutungszunahme, neurologischem Outcome und Mortalität zu haben (18).

Im Falle einer Subarachnoidalblutung (SAB) wird eine TXA-Gabe aufgrund des Risikos von Infarkten und cerebralen Ischämien kritisch beurteilt, wobei eine endgültige Sicherheitsbewertung aufgrund fehlender Daten noch nicht möglich ist (19).

In der neurochirurgischen Tumorchirurgie treten selten hohe Blutverluste auf. TXA kann in diesem Kollektiv aufgrund individueller Einzelfallentscheidung, bei Massivtransfusion oder bei Auftreten einer Hyperfibrinolyse verabreicht werden.

Allgemeinchirurgie

Bei Massivtransfusion oder Auftreten einer Hyperfibrinolyse kann TXA ebenso bei allgemein chirurgischen Eingriffen verabreicht werden.

Dosierungsbeispiel: 1g TXA i.v. über 10 Minuten

Da sich intraabdominell / -thorakal viele Organe befinden, welche reich an Tissue Plasminogen Aktivator (tPA) sind (Lunge, Leber, Blase, Pankreas, Uterus, Prostata), kann bei Operationen in diesen Bereichen eine Hyperfibrinolyse auftreten.

Bei kritisch kranken Patient:innen kann des Öfteren eine Hemmung der Fibrinolyse bis hin zum „fibrinolytic shutdown“ beobachtet werden, weshalb hier (v.a. bei AkutOPs) ein restriktiver, wohlüberlegter Einsatz der TXA empfohlen wird (4,16).

Leberchirurgie (inklusive Lebertransplantation)

Eine prophylaktische TXA-Gabe wird in der Leberchirurgie nicht empfohlen (16).

Bei Massivtransfusion oder Nachweis einer Hyperfibrinolyse kann TXA jedoch auch in diesem Fall verabreicht werden.

Dosierungsbeispiel: 1g TXA i.v. über 10 Minuten

Bei fehlendem Hinweis auf eine Hyperfibrinolyse sollte die Tranexamsäure aufgrund erhöhter Thrombosegefahr in o.g. Patient:innenkollektiv nicht angewandt werden.

Marginale Organe (DCD-Spende) führen bei der Lebertransplantation zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer verstärkten Fibrinolyse (16).

Im Rahmen der Lebertransplantation tritt nach Reperfusion regelhaft eine kurzfristige selbstlimitierende Hyperfibrinolyse auf, die – insbesondere bei fehlender klinischer Blutungsneigung – üblicherweise keiner antifibrinolytischen Therapie bedarf. (20)

Gastrointestinale Blutungen

Grundsätzlich kann eine routinemäßige TXA-Gabe anhand der vorliegenden Literatur bei gastrointestinalen Blutungen nicht empfohlen werden.

Bei Vorliegen einer Massivtransfusion oder einer Hyperfibrinolyse kann jedoch eine Gabe von 1g TXA i.v. über 10 Minuten erwogen werden.

Eine TXA-Gabe wird in diesem Patient:innenkollektiv kritisch gesehen, da bei Verabreichung hoher Dosen eine erhöhte Rate an thromboembolischen Ereignissen beobachtet werden konnte (16,21). Ursächlich für die gesteigerte Thrombose rate könnte (bei in diesen Fällen meist unbekanntem Blutungsbeginn) die verspätete (zu späte?) Gabe der TXA sein.

Eine valide Klärung des Stellenwertes einer TXA-Gabe im Rahmen von Massivtransfusionen bei akuten GI-Blutungen (z.B. Ösophagusvarizenblutungen) kann anhand der vorliegenden Literatur nicht erfolgen.

Bei benignen peptischen Ulcera kann eine lokale, topische Gabe erwogen werden (16).

Kardiochirurgie

Tranexamsäure wird standardmäßig in der Kardiochirurgie verabreicht und ist mit einer Reduktion von Blutverlusten und Transfusionen assoziiert.

Dosierungsbeispiel: Vor HLM-Bolus von <50mg/kg oder Bolus <10mg/kg mit anschließender Gabe von <1mg/kg/h kontinuierlich bis zum Verschluss der Sternotomie (ev.+ Zugabe von 1mg/kg in die CPB-Lösung).

Aufgrund des erhöhten Risikos für Krampfanfälle bei Hochdosisgaben wurden auch deutlich niedrigere Dosen auf Wirksamkeit in der Kardiochirurgie sowohl mit, als auch ohne Herz-Lungenmaschine untersucht.

Eine suffiziente Reduktion des Transfusionsbedarfes konnte sowohl in der Hochdosistherapie (>50mg/kg als Bolus bzw. Bolus >10mg/kg mit anschließender Perfusorgabe) als auch bei o.g. Dosen erreicht werden, weshalb eine Dosisreduktion befürwortet wird.

Interessanterweise konnte in beiden Dosisregimes kein erhöhter Trend für thrombotische Events, Myokardinfarkte, Pulmonalembolien oder Schlaganfälle beobachtet werden. Wie in anderen Bereichen kann auch in der Kardiochirurgie eine topische Gabe (vor allem bei Krampfanfällen in der Anamnese) erwogen werden (16,22).

Urologie

Bei Auftreten einer Hyperfibrinolyse oder einer Massivtransfusion darf TXA auch in der Prostatachirurgie und bei Niereneingriffen verabreicht werden.

Eine evidenzbasierte Dosisempfehlung kann derzeit noch nicht abgegeben werden.

Dosierungsbeispiel: Wenn indiziert, erscheint eine Gabe von 1g i.v. TXA über 10 Minuten sinnvoll.

Da die Prostata reich an Urokinase Typ Plasminogen Aktivator (uPA) ist, kann bei Interventionen eine Hyperfibrinolyse auftreten (23).

Bei Blutungen in den ableitenden Harnwegen sollte eine i.v. Gabe gut bedacht erfolgen, da eine Obstruktion durch Clotbildung auftreten kann. Treten Blutung im Bereich der Harnblase auf, führen manchen Kliniken eine topische Instillation von TXA durch (Good Clinical Practice).

Gynäkologie und Geburtshilfe

Geburtshilfe

Bei der peripartalen Hämorrhagie (PPH) soll die Gabe der Tranexamsäure frühzeitig erfolgen (CAVE: vor Fibrinogensubstitution!).

Dosierungsbeispiel: 1g TXA i.v. über 10 Minuten, ggf. Repetitionsgabe 1g.

Bei Sectiones scheint der Einsatz von TXA die Blutungsmenge (in klinisch unklarem Ausmaß) zu reduzieren (16,24), jedoch ist eine routinemäßige prophylaktische Gabe anhand der derzeitigen Datenlage dezidiert nicht empfohlen (16).

Weitere Informationen zu diesem Thema und der Dosierungsgrundlage bitten wir der PPH-ÖGARI-Empfehlung zu entnehmen.

Gynäkologie

Bei großen gynäkologischen Eingriffen mit Auftreten einer Massivtransfusion oder einer Hyperfibrinolyse darf TXA verabreicht werden.

Dosierungsbeispiel: 1g TXA i.v. über 10 Minuten

Die europäische Leitlinie „Management of severe peri-operative bleeding“ empfiehlt eine prophylaktische Gabe (16).

Da ein relevanter Blutverlust bei diesen Operationen selten auftritt, sollte eine TXA-Gabe nach unserer Erfahrung nur bei Massivtransfusion oder Auftreten einer Hyperfibrinolyse erfolgen, da onkologische Patientinnen per se schon ein erhöhtes Thromboembolierisiko aufweisen.

Bei Hysteroskopien und der Extrauterin gravidität sollte Tranexamsäure nicht routinemäßig angewandt werden (16).

Kinderchirurgie

Bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko bzw. beim blutenden Trauma darf eine TXA-Gabe erfolgen.

Dosierungsbeispiel: initialer Bolus von 15mg/kg i.v über 15 Minuten (Kurzinfusion oder Perfusor), gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe mit 5mg/kg/h bis zum OP-Ende

Vor dem 1.Lebensjahr handelt es sich bei der Verabreichung um einen Off-Label-Use.

Derzeit etablierte Anwendungsgebiete sind das schwere Trauma, die Kinderherzchirurgie, Skoliosekorrekturen, sowie Kraniosynostosenoperationen (25,26).

Weiterführende Literatur

1. von Heymann, C. ; Perka, C. ; Lier, H. et al. / Die perioperative Gabe von Tranexamsäure : Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik in Zusammenarbeit mit einer Expertengruppe der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V. In: Anästhesiologie und Intensivmedizin. 2023 ; Vol. 64, No. 5. pp. V99-V104.
2. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron FX, Roberts I; Antifibrinolytic Trials Collaboration. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet*. 2018 Jan 13;391(10116):125-132. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32455-8. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29126600; PMCID: PMC5773762.
3. Chen HY, Wu LG, Fan CC, Yuan W, Xu WT. Effectiveness and safety of prehospital tranexamic acid in patients with trauma: an updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Emerg Med*. 2024 Oct 25;24(1):202. doi: 10.1186/s12873-024-01119-2. PMID: 39455930; PMCID: PMC11515107.
4. Moore HB, Moore EE, Neal MD, Sheppard FR, Kornblith LZ, Draxler DF, Walsh M, Medcalf RL, Cohen MJ, Cotton BA, Thomas SG, Leeper CM, Gaines BA, Sauaia A. Fibrinolysis Shutdown in Trauma: Historical Review and Clinical Implications. *Anesth Analg*. 2019 Sep;129(3):762-773. doi: 10.1213/ANE.0000000000004234. PMID: 31425218; PMCID: PMC7340109.
5. PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group; Gruen RL, Mitra B, Bernard SA, McArthur CJ, Burns B, Gantner DC, Maegele M, Cameron PA, Dicker B, Forbes AB, Hurford S, Martin CA, Mazur SM, Medcalf RL, Murray LJ, Myles PS, Ng SJ, Pitt V, Rashford S, Reade MC, Swain AH, Trapani T, Young PJ. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. *N Engl J Med*. 2023 Jul 13;389(2):127-136. doi: 10.1056/NEJMoa2215457. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37314244.
6. Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, Cook L, Kawahara T, Perel P, Prieto-Merino D, Ramos M, Cairns J, Guerriero C. 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 Mar;17(10):1-79. doi: 10.3310/hta17100. PMID: 23477634; PMCID: PMC4780956.

7. 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 Nov 9;394(10210):1713-1723. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0. Epub 2019 Oct 14. Erratum in: *Lancet*. 2019 Nov 9;394(10210):1712. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32641-8. PMID: 31623894; PMCID: PMC6853170.
8. Spinella PC, Bochicchio K, Thomas KA, Staudt A, Shea SM, Pusateri AE, Schuerer D, Levy JH, Cap AP, Bochicchio G. The risk of thromboembolic events with early intravenous 2- and 4-g bolus dosing of tranexamic acid compared to placebo in patients with severe traumatic bleeding: A secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center trial. *Transfusion*. 2022 Aug;62 Suppl 1:S139-S150. doi: 10.1111/trf.16962. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35765921.
9. Gunn F, Stevenson R, Almuwallad A, Rossetto A, Vulliamy P, Brohi K, Davenport R. A comparative analysis of tranexamic acid dosing strategies in traumatic major hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2024 Feb 1;96(2):216-224. doi: 10.1097/TA.0000000000004177. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37872678.
10. Kammerer T, Groene P, Sappel SR, et al. Functional Testing for Tranexamic Acid Duration of Action Using Modified Viscoelastometry. *Transfus Med Hemother*. 2021;48(2):109-117. doi:10.1159/000511230
11. Groene P, Sappel SR, Saller T, et al. Functional testing of tranexamic acid effects in patients undergoing elective orthopaedic surgery. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):989-996. doi:10.1007/s11239-020-02272-8
12. Zhang M, Liu T. Efficacy and safety of tranexamic acid in acute traumatic brain injury: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Emerg Med*. 2024 Jun;80:35-43. doi: 10.1016/j.ajem.2024.03.005. Epub 2024 Mar 13. PMID: 38502985.
13. 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 [published correction appears in *JAMA*. 2020 Oct 27;324(16):1683. doi: 10.1001/jama.2020.20143]. *JAMA*. 2020;324(10):961-974. doi:10.1001/jama.2020.8958
14. Pekrul I, Schachtner T, Zwißler B, Möhnle P. Tranexamsäure zur Blutungsprophylaxe bei Trauma und orthopädischen Eingriffen – Standard oder individualisierte Anwendung? [Tranexamic acid for bleeding prophylaxis in orthopedic surgery and trauma-standard or customized therapy?]. *Anaesthesist*. 2021 Jun;70(6):515-521. German. doi: 10.1007/s00101-021-00928-5. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33620508; PMCID: PMC8190014.

15. Lier H, Kammerer T, Knapp J, Hofer S, Maegele M, Fries D, von Heymann C. Tranexamsäure und Endoprothetik: zwischen „off label use“ und „evidence-based medicine“ [Tranexamic acid and arthroplasty: between off-label use and evidence-based medicine]. *Anaesthesist*. 2021 Jul;70(7):614-615. German. doi: 10.1007/s00101-021-00989-6. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34115141; PMCID: PMC8193179.

16. Kietai S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, De Robertis E, Faraoni D, Filipescu DC, Fries D, Godier A, Haas T, Jacob M, Lancé MD, Llau JV, Meier J, Molnar Z, Mora L, Rahe-Meyer N, Samama CM, Scarlatescu E, Schlimp C, Wikkelsø AJ, Zacharowski K. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol*. 2023 Apr 1;40(4):226-304. doi: 10.1097/EJA.0000000000001803. PMID: 36855941.

17. Mitha R, Colan JA, Hernandez-Rovira MA, Jawad-Makki MH, Patel RP, Elsayed GA, Shaw JD, Okonkwo DO, Buell TJ, Hamilton DK, Agarwal N. Topical tranexamic acid (TXA) is non-inferior to intravenous TXA in adult spine surgery: a meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2024 Jan 15;47(1):48. doi: 10.1007/s10143-023-02254-3. PMID: 38224410.

18. Yassi N, Zhao H, Churilov L, Wu TY, Ma H, Nguyen HT, Cheung A, Meretoja A, Mai DT, Kleinig T, Jeng JS, Choi PMC, Duc PD, Brown H, Ranta A, Spratt N, Cloud GC, Wang HK, Grimley R, Mahawish K, Cho DY, Shah D, Nguyen TMP, Sharma G, Yogendrakumar V, Yan B, Harrison EL, Devlin M, Cordato D, Martinez-Majander N, Strbian D, Thijs V, Sanders LM, Anderson D, Parsons MW, Campbell BCV, Donnan GA, Davis SM; STOP-MSU Trial Investigators. Tranexamic acid versus placebo in individuals with intracerebral haemorrhage treated within 2 h of symptom onset (STOP-MSU): an international, double-blind, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2024 Jun;23(6):577-587. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00128-5. Epub 2024 Apr 20. PMID: 38648814.

19. Patel PA, Wyrobek JA, Butwick AJ, Pivalizza EG, Hare GMT, Mazer CD, Goobie SM. Update on Applications and Limitations of Perioperative Tranexamic Acid. *Anesth Analg*. 2022 Sep 1;135(3):460-473. doi: 10.1213/ANE.0000000000006039. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35977357.

20. Kim EH, Ko JS, Gwak MS, Lee SK, Kim GS. Incidence and clinical significance of hyperfibrinolysis during living donor liver transplantation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(3):322-326. doi:10.1097/MBC.0000000000000733

21. HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10241):1927-1936. doi:10.1016/S0140-6736(20)30848-5

22. Guo J, Gao X, Ma Y, et al. Different dose regimes and administration methods of tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):129. Published 2019 Jul 15. doi:10.1186/s12871-019-0772-0
23. Mina SH, Garcia-Perdomo HA. Effectiveness of tranexamic acid for decreasing bleeding in prostate surgery: a systematic review and meta-analysis. *Cent European J Urol.* 2018;71(1):72-77. doi:10.5173/cej.2017.1581
24. 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 [published correction appears in *Lancet.* 2017 May 27;389(10084):2104. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31220-5]. *Lancet.* 2017;389(10084):2105-2116. doi:10.1016/S0140-6736(17)30638-4
25. Goobie SM, Haas T. Perioperative bleeding management in pediatric patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(3):352-358. doi:10.1097/ACO.0000000000000308
26. Kim EJ, Kim YO, Shim KW, Ko BW, Lee JW, Koo BN. Effects of Tranexamic Acid Based on its Population Pharmacokinetics in Pediatric Patients Undergoing Distraction Osteogenesis for Craniosynostosis: Rotational Thromboelastometry (ROTEM™) Analysis. *Int J Med Sci.* 2018;15(8):788-795. Published 2018 May 22. doi:10.7150/ijms.25008
- Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1986-1997. doi:10.1056/NEJMoa2201171
- Dibiasi C, Ulbing S, Bancher-Todesca D, et al. Concentration-effect relationship for tranexamic acid inhibition of tissue plasminogen activator-induced fibrinolysis in vitro using the viscoelastic ClotPro® TPA-test. *Br J Anaesth.* 2024;132(2):343-351. doi:10.1016/j.bja.2023.09.027
- Hmidan Simsam M, Delorme L, Grimm D, et al. Efficacy of high dose tranexamic acid (TXA) for hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Injury.* 2023;54(3):857-870. doi:10.1016/j.injury.2022.12.029