

AE-Handlungsempfehlung

Bei den nachfolgenden AE-Handlungsempfehlungen handelt es sich um allgemeine und unverbindliche Empfehlungen, die nach bestem Wissen und Gewissen basierend auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft erteilt werden. Eine patientenindividuelle Behandlung/Beratung wird dadurch nicht ersetzt. AE-Handlungsempfehlungen sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung. Vielmehr ist der ärztliche Sorgfaltsmaßstab im Einzelfall individuell zu bestimmen.

Die perioperative Gabe von Tranexamsäure

Empfehlung der AE-Deutschen Gesellschaft für Endoprothetik

Update Mai 2017

von Roth P, Kaufner L, Treskatsch S, Perka C

Vorwort

Die erste Handlungsempfehlung der AE-Deutschen Gesellschaft für Endoprothetik ist bei den Mitgliedern auf großes Interesse gestoßen zu. Seit Erscheinen der Empfehlung im Juni 2016 sind 95 neue Artikel zum Thema Tranexamsäure (TXA) erschienen, wobei der überwiegende Teil im Bereich der Endoprothetik und der Wirbelsäulenchirurgie publiziert wurde. Die kürzlich publizierten Artikel bestätigen die Ergebnisse bereits veröffentlichter Beiträge¹⁻³. Eine Erweiterung der Anwendung von Tranexamsäure stellt die präoperative *orale* Gabe dar⁴⁻⁷. Schließlich gibt die aktuelle europäische Richtlinie bezüglich dem Management schwerer perioperativen Blutungen folgende Empfehlung heraus: „TXA kann den perioperativen Blutverlust und den Transfusionsbedarf reduzieren; im Bereich von verschiedenen großen chirurgischen und traumatologischen Eingriffen kann dies ausgesprochen kosteneffektiv sein (Evidenzgrad B)“⁸.

Hintergrund und klinisch relevante Fragen

Bei großen Operationen wie dem Knie- und Hüftgelenkersatz, Umstellungsoperationen des Beckens aber auch im Rahmen der Versorgung Schwerstverletzter kann es zu einem relevanten Blutverlust kommen⁹. Die Gabe von autologen und allogenen Erythrozytenkonzentraten ist mit einer erhöhten Rate an postoperativen Infektionen, Nierenversagen und einer gesteigerten Mortalität verbunden¹⁰. Tranexamsäure (TXA) wird seit vielen Jahren bei anderen Indikationen wie der Leber-, Herz- und Zahnchirurgie

erfolgreich zur Reduktion des Blutverlustes eingesetzt¹¹⁻¹³. Für orthopädische Eingriffe liegen ebenfalls mehrere Doppel-blind-Studien und Metaanalysen vor. Die publizierten Daten untersuchen meist den perioperativen Blutverlust, die Reduktion der Transfusionsrate und das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen. Die verfügbaren Publikationen zeigen keine einheitlichen Ergebnisse¹⁴⁻²⁰. **Die in den hochrangigen Journalen publizierten Metaanalysen schlussfolgern jedoch, dass die Therapie von Patienten mit Tranexamsäure während großer orthopädischer Eingriffe den Blutverlust effektiv und sicher reduzieren kann, die Rate von Bluttransfusionen senkt und zu keinem erhöhten Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose führt**^{1,2,9,21-23}. Folgende Aspekte sind bei der Anwendung von TXA in der Orthopädie hervorzuheben:

1. Zu welchem Zeitpunkt sollte TXA bei orthopädischen Eingriffen angewendet werden?

Aktuelle Publikationen untersuchten die orale Gabe von TXA⁴⁻⁷. Neben der einmaligen präoperativen Gabe wurde die verlängerte postoperative Applikation untersucht^{4,5}. Die Evidenz zur oralen Applikation ist jedoch gegenwärtig noch gering. Die intravenöse Gabe von TXA wurde im überwiegenden Teil der Studien als Single-shot zum Zeitpunkt des Hautschnitts oder kurz zuvor gegeben^{19,24-27}. Ekbäck et al. untersuchten die einmalige intravenöse Gabe am Ende der Operation²⁸. Huang et al. zeigen in ihrer Metaanalyse, dass sowohl die einmalige Gabe als auch multiple Anwendungen zu einer Reduktion des Blutverlustes führen⁹. *Am meisten geprüft ist also die einmalige intravenöse Gabe von TXA zum Zeitpunkt des Hautschnitts.*

2. In welcher Dosierung sollte TXA bei orthopädischen Eingriffen verabreicht werden?

Die orale Gabe erfolgte gewichtsadaptiert mit 20 mg/kg⁶ und ohne Gewichtsadaptierung mit 1g⁴. Die verfügbaren Publikationen zur intravenösen Gabe verwendeten meist einen 1g Single-shot^{24,29} oder eine gewichtsadaptierte Dosis von 10 – 15/ mg/kg^{19,25-28}. Wang et al. untersuchten in einer drei-armigen doppelblind Studie den Unterschied zwischen Placebo, 10mg/kg und 15mg/kg³⁰. Die Autoren berichten über eine Reduktion des Blutverlustes und der Transfusionsrate nur bei 15mg/kg. Die geringere Dosis von 10mg/kg konnte zwar den Blutverlust, aber nicht die Transfusionsrate senken. *Sowohl die Gabe eines Single-shots von 1 g als auch die Gabe von 10 - 15 mg/kg sind daher nach der aktuellen Literaturlage möglich.*

Zu berücksichtigen ist dabei, dass in der Herzchirurgie über die Gabe von bis zu 10 mg/kg berichtet wird.

3. Welche Applikationswege existieren?

Laut den veröffentlichten Daten scheint die *orale* Gabe zwei Stunden vor der Operation gegenüber der direkt prä- und intraoperativen *intravenösen und intraartikulären* Gabe gleichwertig zu sein⁴⁻⁶. Yuan et al. berichten über eine gleichwertige Wirksamkeit der intravenösen, intraartikulären und oralen Gabe von TXA beim unikondylären Oberflächenersatz von 560 Patienten⁶. Die orale Gabe von TXA reduziert laut Fillingham et al. die Kosten von 50-100 US-Dollar (intravenös) auf etwa 15 US-Dollar (oral) pro Fall⁷. Neben der oralen Gabe von TXA wurde die intravenöse und intraartikuläre Applikation am Ende der Operation untersucht^{1-3,31,32}. Nielsen et al. berichten nach einer doppelblind, placebo-kontrollierten Studie die Überlegenheit der präoperativen intravenösen Gabe von 1g TXA in Kombination mit einer intraartikulären Gabe von 3g TXA (verdünnt in 100 ml NaCl) gegenüber der alleinigen präoperativen intravenösen Gabe³². Alshryda et al. bestätigen in ihrer Metaanalyse die Effektivität der intraartikulären Gabe von Tranexamsäure, weisen jedoch darauf hin, dass die ideale Dosierung anhand der verfügbaren Daten nicht eindeutig festgelegt werden kann³¹.

4. Welche Komplikationen können auftreten?

Huang et al. berichten in Ihrer Metaanalyse über 30 von 1376 Patienten mit einer tiefen Beinvenenthrombose nach TXA Gabe gegenüber 26 von 1313 Patienten mit einer Thrombose ohne TXA Gabe⁹. Die Autoren konnten keinen Einfluss der Gabe von TXA auf das Thromboserisiko finden. Die retrospektive Datenanalyse der Mayo Clinic, Rochester, USA zeigt, dass durch TXA das Risiko im postoperativen Verlauf eine tiefe Beinvenenthrombose zu erleiden nicht erhöht ist, auch wenn vor der Operation bereits eine tiefe Beinvenenthrombose aufgetreten war²³. Sabbag et al. untersuchten hierfür die Daten von 1262 Patienten von denen 258 Patienten vor dem Gelenkersatz bereits eine tiefe Beinvenenthrombose erlitten hatten²³. Alle Patienten hatten während der Operation TXA erhalten. Die Kohorte mit vorangegangener tiefer Beinvenenthrombose hatte nach TXA keine erhöhte Thromboserate. Ebenfalls gibt bis heute keinen Hinweis, dass die perioperative Anwendung von TXA das Risiko thrombotischer Komplikationen bei herzchirurgischen Patienten, welche sich einer Bypass-Operation unterziehen müssen, erhöht³³. Einige Autoren berichten über eine erhöhte Rate an generalisierten Krampfanfällen nach TXA Gabe im Rahmen von kardiochirurgischen Operationen³⁴⁻³⁶, insbesondere bei hohem Initialbolus (50mg/kg)^{33,34}. Solch hohe Dosierungen sind jedoch im Rahmen orthopädischer Eingriffe bisher nicht angewandt worden.

5. Was steht in der Fachinformation Tranexamsäure?

Obwohl viele Publikationen die Wirksamkeit und Sicherheit von Tranexamsäure bei orthopädischen Operationen zeigen konnten, sind diese Eingriffe bisher nicht Teil des Indikationsspektrum entsprechend der Fachinformation zur Tranexamsäure. Die Indikation zur Gabe von Tranexamsäure ist nach Herstellerangaben die "Prophylaxe und Behandlung von Blutungen die aufgrund einer generalisierten oder lokalen Hyperfibrinolyse bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr" auftreten (Hexal, Holzkirchen, Deutschland; Tranexamsäure 500mg/5ml Injektionslösung). In der Fachinformation werden Operationen aus dem Bereich der Urologie, (Prostataoperationen, Operationen am Harntrakt), der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde (Adenotomie, Tonsillektomie, Zahnextraktionen), der Gynäkologie/Geburtshilfe, Operationen am Thorax bzw. Bauchraum sowie größere chirurgische Eingriffe aus dem kardiovaskulären Bereich erwähnt, nicht jedoch orthopädische Operationen. Laut einer Anfrage bei der Herstellerfirma ist eine Zulassung des Medikamentes für den routinemäßigen Einsatz bei orthopädischen Eingriffen zum aktuellen Zeitpunkt aufgrund des fehlenden Kosten-Nutzen-Verhältnisses nicht geplant. Die Festlegung der Bestimmung und somit des bestimmungsgemäßen Gebrauches von TXA erfolgt durch den pharmazeutischen Unternehmer. Da orthopädische Operationen in der Fachinformation nicht aufgeführt sind, ist der routinemäßige Einsatz von TXA als bestimmungswidriger Arzneimittelgebrauch (off-label-use) zu bewerten und sollten die möglichen Komplikationen **trotz überwältigendem Konsens in der Literatur** im Rahmen der präoperativen Aufklärung mit dem Patienten kommuniziert und schriftlich dokumentiert werden. Insbesondere sollte aber die Indikation für die Gabe von TXA in den Unterlagen vermerkt sein.

Schlussfolgerung

Obwohl randomisierte Studien und Metaanalysen einhellig die Sicherheit und den Nutzen von TXA bei Anwendungen in der orthopädischen Chirurgie zeigen, kann dies rechtlich eine Zulassungsindikation nicht ersetzen. Da TXA auf absehbare Zeit keine Zulassung zur routinemäßigen Anwendung bei endoprothetischen Eingriffen erhalten wird, ist auf die präoperative Aufklärung des Patienten über die möglichen Komplikationen und die Begründung der Indikation mit entsprechender Dokumentation zu achten. Falls sich die behandelnden Ärzte (Operateur/Anästhesist), aufgrund einer zu erwartenden klinisch relevanten Blutung bzw. nachgewiesenen Hyperfibrinolyse zur Anwendung von Tranexamsäure entschließen, ist laut aktuell verfügbarer Literatur die präoperative

intravenöse Gabe von 15 mg/kg TXA *und/oder* die intraartikuläre Gabe von 1-3 g TXA möglich. Die orale Gabe ist aufgrund der noch geringen Evidenzlage aus Sicht der Autoren zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht zu empfehlen. Da noch keine ausreichend zuverlässigen Daten zur Gabe von Tranexamsäure bei Risikopatienten publiziert wurden, sollte bei diesem Patientenkollektiv die Gabe von Tranexamsäure vermieden werden.

In der Klinik der Unterzeichnenden erfolgt bei entsprechendem Risikoprofil der Operation bzw. bei relevanter Blutungsneigung die Gabe von 15 mg/kg zum Hautschnitt und am Ende der Operation von 1-2 g TXA lokal.

Literatur

1. Mi B, Liu G, Lv H, Liu Y, Zha K, Wu Q, Liu J. Is combined use of intravenous and intraarticular tranexamic acid superior to intravenous or intraarticular tranexamic acid alone in total knee arthroplasty? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2017 Apr 18;12(1):61.
2. Yi Z, Bin S, Jing Y, Zongke Z, Pengde K, Fuxing P. Tranexamic Acid Administration in Primary Total Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial of Intravenous Combined with Topical Versus Single-Dose Intravenous Administration. *J Bone Joint Surg Am.* 2016 Jun 15;98(12):983-91.
3. Lin C, Qi Y, Jie L, Li HB, Zhao XC, Qin L, Jiang XQ, Zhang ZH, Ma L. Is combined topical with intravenous tranexamic acid superior than topical, intravenous tranexamic acid alone and control groups for blood loss controlling after total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine.* 2016 Dec;95(51):e5344.
4. Lee QJ, Ching WY, Wong YC. Blood Sparing Efficacy of Oral Tranexamic Acid in Primary Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *Knee Surg Relat Res.* 2017 Mar 01;29(1):57-62.
5. Cankaya D, Dasar U, Satilmis AB, Basaran SH, Akkaya M, Bozkurt M. The combined use of oral and topical tranexamic acid is a safe, efficient and low-cost method in reducing blood loss and transfusion rates in total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2017 Jan;25(1):2309499016684725.
6. Yuan X, Li B, Wang Q, Zhang X. Comparison of 3 Routes of Administration of Tranexamic Acid on Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *J Arthroplasty.* 2017 Apr 05.
7. Fillingham YA, Kayupov E, Plummer DR, Moric M, Gerlinger TL, Della Valle CJ. The James A. Rand Young Investigator's Award: A Randomized Controlled Trial of Oral and Intravenous Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: The Same Efficacy at Lower Cost? *J Arthroplasty.* 2016 Sep;31(9 Suppl):26-30.

8. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, De Robertis E, Faraoni D, Filipescu DC, Fries D, Haas T, Jacob M, Lance MD, Pitarch JVL, Mallett S, Meier J, Molnar ZL, Rahe-Meyer N, Samama CM, Stensballe J, Van der Linden PJF, Wikkelsso AJ, Wouters P, Wyffels P, Zacharowski K. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017 Jun;34(6):332-95.
9. Huang F, Wu D, Ma G, Yin Z, Wang Q. The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis. *J Surg Res.* 2014 Jan;186(1):318-27.
10. Cardone D, Klein AA. Perioperative blood conservation. *Eur J Anaesthesiol.* 2009 Sep;26(9):722-9.
11. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia.* 2007 Jul;13(4):443-4.
12. Dhir A. Antifibrinolytics in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2013 Apr-Jun;16(2):117-25.
13. Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Roy A. Aprotinin versus tranexamic acid during liver transplantation: impact on blood product requirements and survival. *Transplantation.* 2011 Jun 15;91(11):1273-8.
14. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, Syed KA, Muhammad Ovais Hasan S, De Silva Y, Chung F. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Nov 3;92(15):2503-13.
15. Charoencholvanich K, Siriwattanasakul P. Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after TKA: a prospective randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2011 Oct;469(10):2874-80.

16. Camarasa MA, Olle G, Serra-Prat M, Martin A, Sanchez M, Ricos P, Perez A, Opisso L. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth.* 2006 May;96(5):576-82.
17. MacGillivray RG, Tarabichi SB, Hawari MF, Raouf NT. Tranexamic acid to reduce blood loss after bilateral total knee arthroplasty: a prospective, randomized double blind study. *J Arthroplasty.* 2011 Jan;26(1):24-8.
18. Benoni G, Fredin H, Knebel R, Nilsson P. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations. *Acta Orthop Scand.* 2001 Oct;72(5):442-8.
19. Johansson T, Pettersson LG, Lisander B. Tranexamic acid in total hip arthroplasty saves blood and money: a randomized, double-blind study in 100 patients. *Acta Orthop.* 2005 Jun;76(3):314-9.
20. Husted H, Blond L, Sonne-Holm S, Holm G, Jacobsen TW, Gebuhr P. Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusions in primary total hip arthroplasty: a prospective randomized double-blind study in 40 patients. *Acta Orthop Scand.* 2003 Dec;74(6):665-9.
21. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Jan;93(1):39-46.
22. Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Jul 3;94(13):1153-9.
23. Sabbag OD, Abdel MP, Amundson AW, Larson DR, Pagnano MW. Tranexamic Acid Was Safe in Arthroplasty Patients With a History of Venous Thromboembolism: A Matched Outcome Study. *J Arthroplasty.* 2017 Feb 14.
24. Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M, Field RE. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 Jun;91(6):776-83.

25. Singh J, Ballal MS, Mitchell P, Denn PG. Effects of tranexamic acid on blood loss during total hip arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2010 Dec;18(3):282-6.
26. Garneti N, Field J. Bone bleeding during total hip arthroplasty after administration of tranexamic acid. *J Arthroplasty*. 2004 Jun;19(4):488-92.
27. Claeys MA, Vermeersch N, Haentjens P. Reduction of blood loss with tranexamic acid in primary total hip replacement surgery. *Acta Chir Belg*. 2007 Jul-Aug;107(4):397-401.
28. Ekback G, Axelsson K, Rytberg L, Edlund B, Kjellberg J, Weckstrom J, Carlsson O, Schott U. Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery. *Anesth Analg*. 2000 Nov;91(5):1124-30.
29. Yamasaki S, Masuhara K, Fuji T. Tranexamic acid reduces blood loss after cementless total hip arthroplasty-prospective randomized study in 40 cases. *Int Orthop*. 2004 Apr;28(2):69-73.
30. Wang C, Kang P, Ma J, Yue C, Xie J, Pei F. Single-dose tranexamic acid for reducing bleeding and transfusions in total hip arthroplasty: A double-blind, randomized controlled trial of different doses. *Thromb Res*. 2016 May;141:119-23.
31. Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *The bone & joint journal*. 2014 Aug;96-B(8):1005-15.
32. Nielsen CS, Jans O, Orsnes T, Foss NB, Troelsen A, Husted H. Combined Intra-Articular and Intravenous Tranexamic Acid Reduces Blood Loss in Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2016 May 18;98(10):835-41.
33. Myles PS, Smith JA, Painter T. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med*. 2017 May 11;376(19):1893.

34. Sharma V, Katznelson R, Jerath A, Garrido-Olivares L, Carroll J, Rao V, Wasowicz M, Djaiani G. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients. *Anaesthesia*. 2014 Feb;69(2):124-30.

35. Lecker I, Wang DS, Romaschin AD, Peterson M, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors. *J Clin Invest*. 2012 Dec;122(12):4654-66.

36. Schwinn DA, Mackensen GB, Brown EN. Understanding the TXA seizure connection. *J Clin Invest*. 2012 Dec;122(12):4339-41.