



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

Korrespondierender Autor:

Dr. Kostja Steiner
LKH Rohrbach, Institut für Anästhesiologie und Intensivmedizin
kostja.steiner@gespag.at

Koautor:

Dr. Johannes Gratz

Erstellt:

11.03.2019

Gültig bis:

01.03.2021

Versionierung:

V 1.0

Einleitung

Tranexamsäure ist ein Antifibrinolytikum, das oral oder intravenös verabreicht werden kann. Als synthetisches Lysin-Analogon bindet es Plasminogen und hemmt hierdurch die Aktivierung zu Plasmin. In weiterer Folge wird dadurch die fibrinolytische Wirkung von Plasmin deutlich herabgesetzt. 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, aber auch chirurgische Interventionen in Organgebieten die reich an Gewebsplasminogenaktivator sind (Leber, Niere, Pankreas, Uterus, Prostata) führen zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Hyperfibrinolyse.

Der Einsatz von Tranexamsäure hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Dies ist vor allem auf Studien zurückzuführen, die ein verbessertes Überleben bei frühzeitiger Anwendung von Tranexamsäure nach schweren Traumata zeigen konnten. Europäische Fachgesellschaften empfehlen die Gabe von Tranexamsäure sowohl im traumatischen Setting als auch bei anderen perioperativen Blutungen. Weiters wird auch ein prophylaktischer Einsatz von Tranexamsäure vor Eingriffen mit erheblicher Blutungswahrscheinlichkeit beschrieben. Diese Entwicklung scheint nicht zuletzt vor dem Hintergrund eines relativ günstigen Nebenwirkungsprofils von Tranexamsäure verständlich. Nichtsdestotrotz soll - auch bei günstigem Nebenwirkungsprofil - ein Einsatz von Tranexamsäure selbstverständlich nur bei entsprechender Indikation erfolgen.

Vor diesem Hintergrund stellt das vorliegende Dokument eine praxisnahe Empfehlung für klinisch tätige AnästhesistInnen dar, wobei sich die Empfehlungen ausschließlich auf die unmittelbar perioperative intravenöse Verabreichung von Tranexamsäure bei PatientInnen mit Blutungen oder zur Blutungsprophylaxe beschränken. Darüber hinausgehende Anwendungsgebiete von Tranexamsäure werden im Rahmen dieser Empfehlung nicht abgehandelt. Die vorliegende Empfehlung stellt einen Expertenkonsensus der Mitglieder der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur dar.

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 März 2016).
- Tranexamsäure wird überwiegend renal eliminiert, weswegen bei Niereninsuffizienz die Gefahr einer Kumulation besteht. In der Praxis ist dies in der Akutsituation einer Blutung jedoch als nachrangig anzusehen.
- Nebenwirkungen sind - abgesehen von gastrointestinalen Beschwerden (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit) - lediglich selten berichtet und umfassen Sehstörungen, anaphylaktische Reaktionen, Blutdruckabfälle sowie Krampfanfälle. Insbesondere letztere wurde vor allem in der Kardiochirurgie sowie für hohe Dosen berichtet.
- Unabhängig vom Patientenkollektiv scheint der Zeitpunkt der Verabreichung eine relevante Rolle zu spielen, wobei eine frühestmögliche Verabreichung sowohl im Sinne einer Maximierung der Wirkung als auch Minimierung potentieller Nebenwirkungen von Vorteil zu sein scheint.

Traumatologie und Orthopädie

Polytraumatisierte Patienten

Es soll eine möglichst frühzeitige (prä- und/oder innerklinische) Gabe unabhängig von Messwerten erfolgen. (CAVE: Ein Beginn der Gabe von Tranexamsäure >3h nach Trauma scheint mit einer erhöhten Mortalität assoziiert zu sein.)

Dosierungsbeispiel: 1g Tranexamsäure über 10 Minuten i.v., gefolgt von 1g Tranexamsäure über 8 Stunden i.v.

Orthopädie

Daten zeigen eine Verringerung des Transfusionsbedarfs durch prophylaktischen Einsatz von Tranexamsäure bei totalen Hüftendoprothesen, Kniegelenkseratz und großen Wirbelsäulenoperationen, ohne dass es hierdurch zu einer erhöhten Rate an thromboembolischen Ereignissen oder sonstigen Komplikationen kommt.

Dosierungsbeispiel: Anhand der derzeit vorliegenden Literatur können (noch) keine klaren Empfehlungen abgegeben werden, jedoch sind u.a. 15mg/kgKG i.v. jeweils prä- sowie postoperativ beschrieben.

CAVE: Bei positiver Thromboembolie-Anamnese, malignen Erkrankungen, weiblichem Geschlecht, Alter >60a oder Vorliegen einer Hüftfraktur soll eine individuelle Risiko-Nutzen-Analyse anstatt eines Routineeinsatzes erfolgen.

Allgemeinchirurgie

Entsprechend den perioperativen Blutungsguidelines der Europäischen Gesellschaft für Anästhesie kann bei großen Eingriffen und (vermutetem) Vorliegen einer Hyperfibrinolyse Tranexamsäure verabreicht werden.

Dosierungsbeispiel: Insgesamt 20-25mg/kg i.v. (NB: Dies entspricht bei normalgewichtigen PatientInnen in etwa den obig ausgeführten 1+1g aus der Traumatologie.)

Leberchirurgie

Tranexamsäure kann bei orthotopen Lebertransplantationen sowie Leberresektionen in Betracht gezogen werden. Eine klare Empfehlung für deren Einsatz kann jedoch derzeit nur bei (klinisch vermutetem oder thromboelastometrisch nachgewiesenem) Vorliegen einer Hyperfibrinolyse gegeben werden.

Dosierungsbeispiel: In der Literatur finden sich Gaben von 1-2g Tranexamsäure i.v.

Kardiochirurgie

Tranexamsäure wird heute standardmäßig in der kardiovaskulären Chirurgie bei Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) verabreicht und ist mit einer Reduktion von Blutungen sowie Transfusionsbedarf assoziiert. Es besteht hierbei ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle, welches sich durch Dosisreduktion vermutlich verringern lässt.

Dosierungsbeispiel: Bolus von 30mg/kgKG vor HLM, anschließend 15mg/kgKG/h kontinuierlich bis zum Verschluss der Sternotomie. (NB: Laut Expertenmeinung scheint bei Halbierung der hier angeführten Dosis eine ausreichende Effektivität bei gleichzeitiger Reduktion des Krampfanfallrisikos gegeben zu sein.)

Urologie

Bei Prostatachirurgie konnte eine Verringerung des intraoperativen Blutverlustes durch den Einsatz von Tranexamsäure gezeigt werden. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist derzeit jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Dosierungsbeispiel: Eine Dosierungsempfehlung kann anhand der vorliegenden Literatur derzeit (noch) nicht gegeben werden.

Neurochirurgie

Eine routinemäßige prophylaktische Gabe von Tranexamsäure im Rahmen von neurochirurgischen Eingriffen sowie bei Diagnose einer Subarachnoidalblutung kann derzeit nicht empfohlen werden. Wenngleich es Hinweise gibt, dass der Einsatz von Tranexamsäure das Outcome solcher Patienten verbessern könnte, raten die aktuellen Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Anästhesie klar von der Verabreichung von Tranexamsäure bei PatientInnen mit Subarachnoidalblutungen ab. Ein Einsatz kann daher nur nach individueller Risiko-Nutzen-Analyse erwogen werden.

Dosierungsbeispiel: Eine Dosierungsempfehlung kann anhand der vorliegenden Literatur derzeit (noch) nicht gegeben werden.

Gynäkologie und Geburtshilfe

Geburtshilfe

Managementalgorithmen der peripartalen Hämorrhagie (PPH) sehen die frühzeitige (CAVE: vor Fibrinogensubstitution!) Gabe von Tranexamsäure vor. Bei Sectiones scheint der Einsatz von Tranexamsäure die Blutungsmenge zu reduzieren, jedoch kann eine routinemäßige prophylaktische Gabe anhand der derzeitigen Datenlage nicht empfohlen werden.

Dosierungsbeispiel: Im Rahmen der PPH 1g Tranexamsäure i.v. gefolgt von 1g i.v. bei weiter anhaltender Blutung.

Gynäkologie

Ein Einsatz von Tranexamsäure scheint - insbesondere im Rahmen von gynäkologisch-onkologischen Eingriffen - die Blutungswahrscheinlichkeit zu senken. Ein routinemäßiger prophylaktischer Einsatz kann jedoch nicht empfohlen werden.

Dosierungsbeispiel: Eine Dosierungsempfehlung kann anhand der vorliegenden Literatur derzeit (noch) nicht gegeben werden.

Kinderchirurgie

Die Datenlage zum Einsatz von Tranexamsäure bei pädiatrischer Chirurgie ist limitiert und beschränkt sich im Wesentlichen auf große Eingriffe wie Kinderherzchirurgie, Kraniosynostosen- sowie Skoliosekorrekturen. Hierbei konnten jeweils eine Reduktion des Blutverlustes sowie des Transfusionsbedarfs durch Gabe von Tranexamsäure gezeigt werden. (CAVE: wenngleich in der Literatur beschrieben, handelt es sich bis zum vollendeten 1. Lebensjahr um einen off-label use.)

Dosierungsbeispiel: In der Literatur finden sich große Dosierungsbreiten (Bolus 10-100mg/kgKG, kontinuierliche Infusion 1-10mg/kgKG/h), wobei die Kombination eines Bolus mit einer kontinuierlichen Infusion effektiver zu sein scheint, als eine alleinige Bolusgabe.

Weiterführende Literatur

Pabinger I, Fries D, Schöchl H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(9-10):303-316.

Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(6):332-395.

Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care.* 2016;20:100.

Collaborators C-2 T. 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;6736(10):1-10.

Gerstein NS, Deriy L, Patel PA. Tranexamic Acid Use in Cardiac Surgery: Hemostasis, Seizures, or a Little of Both. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32:1635–7.

Olldashi F, Kerçi M, Zhurda T, Ruçi K, Banushi A, Traverso MS, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:1096–1101.e2.

Morrison JJ, Chb MB, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ, Houston FS. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg.* 2012;147(2):113-119.

Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: Mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(6):680-685.

Goldstein M, Feldmann C, Wulf H, Wiesmann T: Tranexamic acid prophylaxis in hip and knee joint replacement. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 824–30.

Hourlier H, Fennema P. Tranexamic acid use and risk of thrombosis in regular users of antithrombotics undergoing primary total knee arthroplasty: A prospective cohort study. *Blood Transfus.* 2018;16:44-52

Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al. A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2319-2331.

Mina SH, Garcia-Perdomo HA. Effectiveness of tranexamic acid for decreasing bleeding in prostate surgery: a systematic review and meta-analysis. *Cent Eur J Urol.* 2018;71:72-77.

Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, Salman RA-S, Bereczki D, Beridze M, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet.* 2018;391:2107–15.

Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, et al. Safety and efficacy of tranexamic acid for prevention of obstetric haemorrhage: An updated systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus.* 2018;16(4):329-337.

Schlembach D, Helmer H, Henrich W, von Heymann C, Kainer F, Korte W, et al. Peripartum Haemorrhage, Diagnosis and Therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78:382–99.

Faraoni D, Rahe C, Cybulski KA. Use of antifibrinolytics in pediatric cardiac surgery: Where are we now? *Pediatr Anesth.* 2018;00:1–6.

Johnson DJ, Johnson CC, Goobie SM, Nami N, Wetzler JA, Sponseller PD, et al. High-dose Versus Low-dose Tranexamic Acid to Reduce Transfusion Requirements in Pediatric Scoliosis Surgery. *J Pediatr Orthop.* 2017;37:e552–7.

Kim EJ, Kim YO, Shim KW, Ko BW, Lee JW, Koo B-N. Effects of Tranexamic Acid Based on its Population Pharmacokinetics in Pediatric Patients Undergoing Distraction Osteogenesis for Craniosynostosis: Rotational Thromboelastometry Analysis. *Int J Med Sci.* 2018;15:788–95.

Goobie SM, Haas T. Perioperative bleeding management in pediatric patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29:352–8.