

Anaesthesist 2021 · 70:614–615  
<https://doi.org/10.1007/s00101-021-00989-6>  
 Angenommen: 10. Mai 2021  
 Online publiziert: 11. Juni 2021  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2021



Heiko Lier<sup>1</sup> · Tobias Kammerer<sup>1</sup> · Jürgen Knapp<sup>2</sup> · Stefan Hofer<sup>3</sup> · Marc Maegele<sup>4</sup> · Dietmar Fries<sup>5</sup> · Christian von Heymann<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselspital, Universität Bern, Bern, Schweiz

<sup>3</sup> Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Westpfalz-Klinikum, Kaiserslautern, Deutschland

<sup>4</sup> Abteilung für Unfallchirurgie, Orthopädie und Sporttraumatologie, Klinikum Köln-Merheim, Universität Witten/Herdecke, Köln-Merheim, Deutschland

<sup>5</sup> Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

<sup>6</sup> Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Deutschland

## Tranexamsäure und Endoprothetik: zwischen „off label use“ und „evidence-based medicine“

### Leserbrief zu

Pekrul I, Schachtner T, Zwißler B et al (2021) Tranexamsäure zur Blutungsprophylaxe bei Trauma und orthopädischen Eingriffen – Standard oder individualisierte Anwendung? *Anaesthesist* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00928-5>

### Erwiderung

Pekrul I, Schachtner T, Zwißler B et al (2021) Tranexamsäure: der Stellenwert des korrekten Einsatzes und einer individualisierten Risiko-Nutzen-Abwägung. *Anaesthesist* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00990-z>

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit großem Interesse haben wir den Artikel „Tranexamsäure zur Blutungsprophylaxe bei Trauma und orthopädischen Eingriffen – Standard oder individualisierte Anwendung?“ von Pekrul et al. [7] gelesen. Es ist sehr erfreulich, dass das für viele Anästhesist\*innen klinisch sehr relevante Thema „Tranexamsäure (TXA) und Endoprothetik“ in der Zeitschrift *Der Anaesthesist* behandelt wird. Den Autoren gratulieren wir zu ihrem sehr de-

taillierten Artikel und auch der insgesamt kritischen Darstellung. Im Kontext der, im Gegensatz dazu, klinisch häufig sehr liberalen Anwendung erlauben wir uns für den täglich Gebrauch von TXA einige Anmerkungen.

Gemäß Zulassung der Fa. Pfizer [8] soll TXA in einer Dosierung von 1 g bzw. 15 mg/kgKG appliziert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist TXA kontraindiziert. Die, von den Autoren genannte, Dosisanpassung ist bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion gefordert. Eine solche Dosierung in Abhängigkeit vom Serumkreatininspiegel (120–249 µmol/l [1,35–2,82 mg/dl] 10 mg/kgKG alle 12 h bis 500 µmol/l [bis 5,65 mg/dl] 10 mg/kgKG alle 24 h und >500 µmol/l [>5,65 mg/dl] 5 mg/kgKG alle 24 h [8]) ist jedoch, nach unserer Erfahrung, nicht der Regelfall im klinischen Alltag. Hinzu kommt die Problematik des von den Autoren ausführlich diskutierten „fibrinolytic shutdown“, also einer prolongierten Fibrinolysehemmung nach TXA-Gabe, mit einem daraus resultierenden potenziell erhöhten Thromboembolierisiko. Dieses Phänomen tritt nicht nur bei

polytraumatisierten Patienten auf, sondern findet sich selbst bei moderater Nierenfunktionseinschränkung nach einer einmaligen TXA-Gabe, wie eine kürzlich publizierte Arbeit an elektiven herzchirurgischen Patienten gezeigt hat [5].

Die AWMF-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ von 2015 gibt für Hüft- und Kniegelenkersatz eine perioperative Prävalenz der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) ohne Prophylaxe von 40–60% an (Tab. VI, S. 23 [1]). Selbst wenn diese Zahlen, wie im Artikel beschrieben, aktuell und mit Prophylaxe niedriger sind, besteht, gemäß dieser Leitlinie, für die Endoprothetik (wie übrigens auch für große Eingriffe an Wirbelsäule oder Becken) generell ein hohes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) (Tab. IX, S. 29). Pekrul et al. sind sich mit vielen Autoren [6, 7, 9] einig, bei Vorliegen von Risikofaktoren die Gabe von TXA zu vermeiden; das fordert auch die Zulassung [8]. Die zitierte amerikanische Leitlinie von Fillingham et al. empfiehlt tatsächlich die Gabe von TXA [4]. Diese generelle Empfehlung ist erstaunlich, da im Text der US-Kollegen angemerkt

wird, dass 92 % der für die Leitlinie eingeschlossenen Studien als Ausschlusskriterium eine thrombembolische Anamnese hatten und ein ausgeprägter Mangel an Untersuchungen zu unerwünschten Nebenwirkungen oder spezifischen Risikofaktoren vorliegt. Die zweite erwähnte Empfehlung, die der Deutschen Gesellschaft für Endoprothetik e. V., begrenzt die Anwendung von TXA „aufgrund einer zu erwartenden klinisch relevanten Blutung bzw. nachgewiesenen (!) Hyperfibrinolyse“ [9].

Wie von den Autoren beschrieben, ist TXA zur Prophylaxe und zur Behandlung von Blutungen aufgrund einer lokalen oder generalisierten Hyperfibrinolyse indiziert [8]. Die Autoren belegen ihre Aussage, dass „eine auch lokalisierte Hyperfibrinolyse bei oben genannten Operationen durchaus auftreten kann“ mit den Ergebnissen zweier Studien: Bei Literaturquelle 5 [2] wurden in einer Klinik 14 Patienten mit Hüft-TEP und 10 Patienten mit Knie-TEP mit Tourniquet untersucht; jeweils die Hälfte erhielt Placebo bzw. 15 mg/kgKG TXA-Bolus, gefolgt von 15 mg/kgKG und h bis zum Operationsende, dann alle 4 h bis 16 ± 2 h nach der Operation. Weder in der „euglobulin lysis time (ELT)“, dem Goldstandard der Hyperfibrinolyse diagnostik, noch in anderen untersuchten Gerinnungsparametern zeigte sich ein Unterschied. Lediglich die D-Dimere waren ohne TXA postoperativ signifikant erhöht. D-Dimere sind unspezifische Zeichen einer Gerinnungsaktivierung, auch bei Beinvenenthrombose, Lungenembolie, DIC oder COVID-19 erhöht und somit nicht spezifisch für eine Hyperfibrinolyse. In der zweiten Untersuchung aus dem Jahre 1991 (Literaturquelle 13) [3] wurden bei 10 Patienten zur Hüft-TEP die Femoralvenen bds. punktiert und die Aktivität verschiedener Laborparameter bestimmt. Intraoperativ stiegen die PAI-1-Aktivität und das t-PA-Antigen signifikant nur auf der operierten Seite an; postoperativ stieg PAI-1 beidseits an (was als Akute-Phase-Reaktion gewertet wurde). Die Autoren sahen das als „a contributing thrombogenic factor of DVT“ an und schlussfolgerten „The clinical relevance of the observed alterations in regional fibrinolysis, as related to thrombo-

nic mechanisms after hip surgery, remains to be elucidated.“ Demnach lässt sich weder aus diesen beiden Arbeiten noch einer anderen uns bekannten Publikation das regelhafte Auftreten einer Hyperfibrinolyse während und nach Endoprothetik herleiten. Verletzung von bestimmten Organen, wie die „4P“ (Pulmo, Plazenta, Pankreas, Prostata), aber auch Gehirn und Leber sowie Pathologien wie Neoplasien oder Hypoxie können gehäuft mit Hyperfibrinolyse einhergehen. Bei Knochen, Bändern und Gelenken ist dies nicht beschrieben. Wenn aber eine Hyperfibrinolyse nicht sicher nachweisbar oder zumindest wahrscheinlich ist, entfällt die rechtfertigende Indikation zur Gabe von TXA und somit die *Conditione sine qua non*, die auch der Justiziar der DGAI, Herr Dr. jur. E. Biermann, in dem Artikel benennt („... es zwar um Blutungen aufgrund lokaler oder generalisierter Hyperfibrinolyse geht, ...“). Die Schlussfolgerung der Autoren, die Anwendung von TXA bei orthopädischen Eingriffen sei innerhalb der Zulassung, muss daher, unseres Erachtens nach, infrage gestellt werden. Selbst die Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik spricht wiederholt von einem „off label use“ und betont, es sei „zwingend erforderlich, im Rahmen der präoperativen Vorbereitung über eine etwaige Tranexamsäuregabe aufzuklären und diese schriftlich festzuhalten“ [6, 9].

Zusammenfassend ist in unseren Augen die liberale und in vielen Kliniken angewandte, standardmäßige, prophylaktische Gabe von TXA in der Endoprothetik weder der Zulassung entsprechend noch „evidence-based“ oder sinnvoll. Vielmehr möchten wir die Einschätzung der Autoren unterstreichen, dass TXA (nicht nur in der Endoprothetik) „nur nach sorgfältiger, individueller Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt“ werden sollte.

Heiko Lier, Köln  
Tobias Kammerer, Köln  
Jürgen Knapp, Bern  
Stefan Hofer, Kaiserslautern  
Marc Maegele, Köln-Merheim  
Dietmar Fries, Innsbruck  
Christian von Heymann, Berlin

## Korrespondenzadresse

### Dr. Heiko Lier

Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln,  
Klinik für Anästhesiologie und Operative  
Intensivmedizin, Universität zu Köln  
Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Deutschland  
Heiko.Lier@uk-koeln.de

**Interessenkonflikt.** H. Lier, T. Kammerer, J. Knapp, S. Hofer, M. Maegele, D. Fries und C. von Heymann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2015) S3-Leitlinie 003-001: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/003-001.html>. Zugegriffen: 20. Aug. 2020
2. Blanie A, Bellamy L, Rhayem Y et al (2013) Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. *Thromb Res* 131:e6–e11. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.11.006>
3. Eriksson BI, Hultman E, Martinell S et al (1991) Regional fibrinolysis following total hip replacement. *Thromb Res* 62:441–447. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(91\)90017-q](https://doi.org/10.1016/0049-3848(91)90017-q)
4. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS et al (2018) Tranexamic acid use in total joint arthroplasty: the clinical practice guidelines endorsed by the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society. *J Arthroplasty* 33:3065–3069. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.08.002>
5. Kammerer T, Groene P, Sappel S et al (2020) Functional testing for tranexamic acid duration of action using modified viscoelastometry. *Transfus Med Hemother* 48:109–117. <https://doi.org/10.1159/000511230>
6. Lazić I, Haug AT, Von Eisenhart-Rothe R (2020) Perioperativer Einsatz der Tranexamsäure in der Endoprothetik. *Knie* J 2:3–8. <https://doi.org/10.1007/s43205-020-00042-3>
7. Pekrul I, Schachtner T, Zwissler B et al (2021) Tranexamsäure zur Blutungsprophylaxe bei Trauma und orthopädischen Eingriffen – Standard oder individualisierte Anwendung? *Anaesthesist*. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00928-5>
8. Rote Liste Fachinformation (2020) Cyklokapron-Injektionslösung (Stand Mai 2018). <https://www.rote-liste.de/api/fachinfo/pdf/008797>. Zugegriffen: 10. Febr. 2020
9. Roth P, Kaufner L, Treskatsch S et al (2017) Empfehlung der AE-Deutschen Gesellschaft für Endoprothetik. Update Mai 2017. [https://www.ae-germany.com/images/ae/oeffentlich/pdf-handlungsanweisungen/Handlungsempfehlung\\_Tranexamsaure\\_Update\\_1705.pdf](https://www.ae-germany.com/images/ae/oeffentlich/pdf-handlungsanweisungen/Handlungsempfehlung_Tranexamsaure_Update_1705.pdf). Zugegriffen: 18. Apr. 2019