

Die perioperative Gabe von Tranexamsäure

Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik in Zusammenarbeit mit einer Expertengruppe der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V.*

C. von Heymann¹ · C. Perka² · H. Lier³ · L. Kaufner⁴ · S. Treskatsch⁵

DGAInfo

- 1 Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin
- 2 Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin
- 3 Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universität zu Köln
- 4 Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Charité Mitte/Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin
- 5 Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Berlin

* Update Februar 2023 – Version 3

Vorwort

In den letzten Jahren haben Konzepte zur Reduktion von Fremdbluttransfusionen („Patient Blood Management“) vielfach Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Neben der präoperativen Optimierung einer bestehenden Anämie sind auch Strategien zur Reduktion perioperativer Blutungen insbesondere im Bereich der Endoprothetik von entscheidender Bedeutung. In diesem Kontext wird der Tranexamsäure (TXA) seit längerer Zeit viel Aufmerksamkeit zuteil. So äußerte sich die Leitlinie der European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) zum Management schwerer perioperativer Blutungen im Jahr 2017 derart, dass **„TXA den perioperativen Blutverlust und den Transfusionsbedarf reduzieren (kann); im Bereich von verschiedenen großen chirurgischen und traumatischen Eingriffen kann dies ausgesprochen kosteneffektiv sein (Evidenzgrad B)“** [1].

Um den klinisch tätigen Kolleg:innen die Anwendung der TXA anhand der vorhandenen Evidenz zu erleichtern, wurde 2016 die 1. Version der Empfehlung der AE – Deutschen Gesellschaft für Endoprothetik publiziert, welche bereits im Mai 2017 aufgrund neuer Literatur aktualisiert werden musste. In den letzten 5 Jahren sind nunmehr erneut mehr als 200 Artikel im orthopädisch-anästhesiologischen Bereich erschienen (Pubmed: „tranexamic acid and orthopedics“), die eine weitere Überarbeitung der Empfehlung notwendig machen.

An dieser Stelle möchte das Autorenteam explizit darauf hinweisen, dass kein Zweifel an der Effektivität der TXA zur mehr oder minder ausgeprägten Reduktion des Blutverlustes mit/ohne konsekutiver Reduktion an transfundierten Blutprodukten in der Endoprothetik besteht. Klinisch hat sich die TXA somit in einigen perioperativen Situationen bewährt. Hinsichtlich einer routinemäßigen TXA-Gabe in der Endoprothetik sollte jedoch eine Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen, wenn Kontraindikationen oder Risikofaktoren vorliegen oder eine positive Anamnese von Thromboembolien gegen deren Einsatz spricht.

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 kommen [1]. Die Gabe von autologen und allogenen Erythrozytenkonzentraten ist mit einer erhöhten Rate an postoperativen Infektionen, Nierenversagen und einer gesteigerten Mortalität verbunden [2]. Die prophylaktische und therapeutische Gabe von TXA wird seit vielen Jahren bei Indikationen wie der Leber-, Herz- und Zahnchirurgie erfolgreich zur Reduktion des Blutverlustes ohne Hinweise auf vermehrte thrombotische Komplikationen eingesetzt [3–6]. Für die Anwendung der TXA im orthopädischen Bereich liegen ebenfalls mehrere

Doppelblindstudien und Metaanalysen vor [7–17]. Die publizierten Daten untersuchten meist den perioperativen Blutverlust, die Reduktion der Transfusionsrate und das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen. Die verfügbaren Publikationen deuten auf einen positiven Effekt durch die Gabe von TXA hin, jedoch sind die Ergebnisse nicht gänzlich einheitlich. Auch konnte der Effekt der TXA auf die Senkung des Blutverlusts im Vergleich zu verschiedenen Komparatoren (z. B. präoperativer Anämiebehandlung, Operationstechnik) bislang nicht sicher bestimmt werden. Zudem waren vielfach Patient:innen mit Risikofaktoren für oder einer positiven Anamnese von Thromboembolien ausgeschlossen [18] bzw. in der Untersuchung von Poeran et al. mit insgesamt 14,2 % (Tranexamsäure-Gruppe) versus 16,8 % (Nicht-Tranexamsäure-Gruppe) unterrepräsentiert [17].

Aufgrund des Wirkungsprofils der TXA besteht vor allem das Risiko thrombotischer Komplikationen. Myers et al. beschrieben eine TXA-Gabe als unabhängigen Risikofaktor für venöse Thromboembolien (VTE) bei posttraumatischen Patient:innen [19], welche auch bei anderen Patient:innen-Kollektiven bestätigt werden konnte [20]. In diesem Kontext bleibt festzuhalten, dass insbesondere endoprothetische Eingriffe per se ein erhöhtes Thromboembolierisiko mit sich bringen [21], welches bei stattgehabter VTE mit einer 15-fach erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist [22].

In der aktuellsten Metaanalyse von 125.550 Patient:innen aus 216 RCTs verschiedener Fachdisziplinen (u. a. Herzchirurgie, Orthopädie, Traumatologie), die intravenös applizierte TXA mit Placebo verglichen, konnte im Hinblick auf thromboembolische Ereignisse (TE: venöse Thrombose, Lungenarterienembolie, Herzinfarkt, Schlaganfall) mit 2,1 % in der TXA- im Vergleich zu 2,0 % in der Kontroll-Gruppe kein Unterschied identifiziert werden, eine Assoziation für ein erhöhtes TE-Risiko nach TXA-Gabe bestand nicht (risk difference = 0,001; 95 % CI, -0,001 to 0,002; $p = 0,49$) [23]. In Hinsicht auf die Mortalität konnte

jedoch eine signifikante Assoziation zwischen einer geringeren Gesamtmortalität (risk difference = -0,011; 95 % CI, -0,015 to -0,007; $p < 0,01$) und blutungsassoziierten Mortalität (risk difference = 0,008; 95 % CI, -0,011 to -0,005; $p < 0,001$) zugunsten der TXA-Gabe gezeigt werden. Diese Metaanalyse bestätigt frühere Ergebnisse, welche auf eine sichere und effektive Reduktion des Blutverlustes und eine reduzierte Rate an Bluttransfusionen nach TXA-Gabe während großer orthopädischer Eingriffe hindeuteten, ohne dass ein erhöhtes Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose nachgewiesen wurde [16,24–28]. Jedoch sollte beachtet werden, dass die Aussagekraft dieser Metaanalyse in Bezug auf thromboembolische Komplikationen begrenzt ist: Ein großer Anteil der Patient:innen (ca. 48.000) aus drei RCTs (CRASH 2 Trial, CRASH 3 Trial, WOMEN Trial) wurde aus überwiegend „low-income countries“ rekrutiert, in denen die Diagnostik und Therapie thromboembolischer Komplikationen in der Regel nicht dem europäischen Standard entsprachen. Somit wurden in den Studien zum Teil VTE-Raten in TXA- und Placebo-Gruppen berichtet, die unter dem bekannten Standardrisiko für die entsprechenden Population in z. B. europäischen Industrienationen lagen [29–31]. Auch bleibt unklar, welche Patient:innen-Gruppe am ehesten von einer TXA-Gabe profitiert [32].

Die neueste randomisiert-kontrollierte Studie zum perioperativen Einsatz der TXA (jeweils 1 g bei OP-Start und Ende) vs. Placebo während nicht-kardiologischer Operationen inklusive orthopädischer Patient:innen (ca. 22 % in beiden Studienarmen) zeigte eine signifikante Senkung des Auftretens eines kombinierten Blutungsendpunktes (= lebensbedrohliche Blutung, große Blutung, kritische Einblutung in ein Organ) (hazard ratio 0,76; 95 % confidence interval [CI] 0,67 to 0,87; absolute difference -2,6 percentage points; 95 % CI, -3,8 to -1,4; two-sided $p < 0,001$ for superiority) [33]. Dies zeigte insbesondere unter dem Aspekt des Einschlusses von Risikopatient:innen für kardiovaskuläre und thromboembolische Komplikatio-

nen (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, aktive Tumorerkrankung) keine erhöhte Inzidenz des kombinierten kardiovaskulären Sicherheitsendpunktes (= myokardialer Schaden, nicht-hämorrhagischer Schlaganfall, periphere arterielle Thrombose, TVT). Dennoch fügten die Autoren dieser Arbeit in ihrer Diskussion kritisch an: „Health care providers and patients will have to weigh a clear beneficial reduction in the incidence of composite bleeding outcome events (absolute difference, -2.6 percentage points; 95 % CI, -3.8 to -1.4) against the low probability of a small increase in the incidence of composite cardiovascular outcome events (absolute difference, 0.3 percentage points; 95 % CI, -1.1 to 1.7).“ Somit bleibt auch nach dieser großen aktuellen Studie die Effektivität der TXA gegen das – wenn auch geringe – Restrisiko der Entwicklung thrombotischer Komplikationen abzuwägen. Dies wird auch durch die derzeit größte Endoprothetik-Studie von Poeran et al. bestätigt, in welcher signifikant weniger Patient:innen in allen 3 prädefinierten Hochrisikogruppen transfundiert wurden, wenn diese mit TXA behandelt wurden [17]. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte jedoch beachtet werden, dass der Hämoglobinwert und z. B. das Vorliegen einer präoperativen Anämie als Risikofaktor für eine Transfusion nicht in die Analyse einbezogen wurden.

Für Patient:innen, die sich einem endoprothetischen Eingriff unterziehen, ist somit ein wahrscheinlich geringerer, aber signifikanter Fremdblut-sparender Effekt der TXA gegenüber einer geringen, aber nicht signifikanten Häufung kardiovaskulärer Komplikationen zu verzeichnen [17,23,33]. Daher sollte die perioperative TXA-Gabe insbesondere bei Patient:innen mit positiver Thromboseanamnese der individuellen Entscheidung zwischen Operateur:innen und Anästhesist:innen überlassen werden.

Klinisch wird TXA zur Behandlung einer pathologisch gesteigerten Fibrinolyse (sog. Hyperfibrinolyse) eingesetzt [1, 34], welche mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [35,36]. Laut Fach-

information besteht eine Zulassung für die Anwendung zur Prävention und Behandlung von Blutungen aufgrund einer generalisierten oder lokalen Fibrinolyse bei Erwachsenen und Kindern > 1 Jahr. Hier sei jedoch explizit auf eine Stellungnahme zur Zulassung der TXA des Bundesamtes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verwiesen, die auf Nachfrage des Arbeitsausschusses „Bluttransfusion“ der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V. (DGA) und des Berufsverbandes der deutschen Anästhesistinnen und Anästhesisten e. V. (BDA) erfolgte. In diesem Zusammenhang ist es in der Stellungnahme des BfArM vom 18.12.2012 („Verfahren zur Nutzen-Risiko-Bewertung der Antifibrinolytika zur parenteralen Anwendung mit den Wirkstoffen Tranexamsäure, Aprotinin und Aminocapronsäure/EU-Risikobewertungsverfahren“) offensichtlich zu einem Übertragungs- bzw. Übersetzungsfehler von „Fibrinolyse“ zu „Hyperfibrinolyse“ gekommen (https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/tranexams%C3%A4ure.html). Der Begriff der Hyperfibrinolyse als Indikation für die Anwendung der Tranexamsäure findet sich in dem zugrundeliegenden EMA Assessment Report nicht. Demnach sind auch die Fachinformationen entsprechender Firmen an dieser Stelle falsch, das BfArM hat eine entsprechende Änderungsvorgabe an die pharmazeutische Industrie weitergeleitet. Neben verschiedenen Indikationsgebieten wird dennoch die Blutungsprävention in der Endoprothetik im Anhang 2 des damaligen BfArM-Bescheides (s. oben) nicht explizit aufgeführt.

Die Entstehung einer generalisierten (pathologischen) Fibrinolyse ist abhängig von einer Imbalance der Aktivatoren und Inhibitoren des Fibrinolyse-Systems, z. B. auf Basis eines Schocks, Hyperperfusion, ausgeprägtem endotheliale Stress oder gestörter hepatischer Regulation von Aktivatoren/Inhibitoren, und ist im Rahmen einer endoprothetischen Operation selbst unter Verwendung neuerer viskoelastischer POCT-Tests kaum nachweisbar [37,38]. Zwar weisen verschiedene Untersuchungen auf einen

reduzierten Blutverlust nach einer topischen („intraartikulären“) Gabe von TXA hin, eine ursächliche lokale (pathologische) Fibrinolyse bleibt bislang aber eher hypothetischer Natur [39–41]. Die lokale oder systemische Aktivierung einer (Hyper-)Fibrinolyse während endoprothetischer Eingriffe lässt sich zudem häufig nur unspezifisch (z. B. erhöhte D-Dimere) bzw. sehr eingeschränkt auf Ebene der Kapillaren nachweisen, sodass sich ein regelhaftes Auftreten auf Basis der limitierten Daten für die Endoprothetik bisher nicht ableiten lässt.

Grundsätzlich kann es jedoch traumabedingt zu einer Hemmung der Fibrinolyse, einem sogenannten „fibrinolytic shutdown“, kommen [42,43], die inzwischen auch bei elektiven Operationen (z. B. Leberchirurgie, Kolorektale Chirurgie) beschrieben ist [44,45]. Die Anwendung von TXA kann ebenfalls zu einer solch ausgeprägten und langandauernden Hemmung der Fibrinolyse führen, die ihrerseits mit einem Multiorganversagen und VTEs einhergehen und die Mortalität erhöhen kann [46–50]. Das Risiko eines potenziellen „fibrinolytischen Shutdowns“ scheint einer Hypothese zufolge dabei von der TXA-Dosis im Verhältnis zur Nierenfunktion abzuhängen [51]. Gemäß der Zulassung, aber auch aufgrund dieser aktuellen Datenlage, sollte die Dosis von TXA an die Nierenfunktion angepasst werden bzw. die Gabe bei schwerer Niereninsuffizienz unterbleiben [41,51].

In der Bewertung des perioperativen Einsatzes der TXA in der Endoprothetik lässt sich somit als Fazit ableiten, dass eine prophylaktische TXA-Gabe ohne Aufklärung gerechtfertigt ist, wenn eine Fibrinolyse-bedingte Blutung zu erwarten ist und keine Kontraindikationen oder Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen vorliegen. Eine Aufklärung ist auch nicht erforderlich, wenn im Rahmen einer Fibrinolyse-bedingten Blutung eine therapeutische TXA-Gabe erfolgt. Die prophylaktische und therapeutische TXA-Gabe sollte jedoch immer im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich perioperativer Blutungsneigung und einem

thromboembolischen Risiko der Patient:innen indiziert werden [52]. In diesem Zusammenhang sind nach Ansicht der Autoren für eine sichere TXA-Anwendung folgende Aspekte zu empfehlen:

1. Zu welchem Zeitpunkt sollte TXA bei orthopädisch-endoprothetischen Eingriffen verabreicht werden?

Aufgrund der zuvor dargestellten neuen Evidenz und dem nicht ausschließbaren Risiko thrombotischer Komplikationen sollte eine TXA-Gabe im Konsens zwischen Orthopädie und Anästhesiologie idealerweise therapeutisch intravenös bei erhöhter Blutungsneigung erfolgen. Dies entspricht auch internationalen Empfehlungen [1,53]. Hierbei sollte das individuelle Risiko im Hinblick auf eine potenziell erwartbar gesteigerte Blutungsneigung, ein erhöhtes VTE-Risiko oder eine eingeschränkte Nierenfunktion präoperativ – spätestens jedoch im Team Time Out – gemeinsam beurteilt werden. Für die strukturierte Erhebung von thrombotischen Risikofaktoren sind beide Fachrichtungen entsprechend der geltenden Standards im Rahmen der Erhebung des Aufnahmezustand, der Indikationsstellung sowie der Prämedikation verantwortlich. Darüber hinaus kann bei Patient:innen ohne thromboembolisches Risiko die TXA-Gabe bereits präoperativ bzw. vor Hautschnitt prophylaktisch erfolgen. Da es sich zumindest bei endoprothetischen Operationen am Hüft- und Kniegelenk um Operationen mit einem relevanten Blutungsrisiko handeln kann, sollte der Einsatz von TXA grundsätzlich individuell entschieden werden.

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

Die verfügbaren Publikationen zur intravenösen Gabe verwendeten meist eine 1 g Single Shot [54,55] oder eine gewichtsadaptierte Dosis von 10–15 mg/kg [12, 56–59]. Wang et al. untersuchten in einer dreiarmligen Doppelblindstudie bei Hüft-TEP den Unterschied zwischen Pla-

cebo, 10 mg/kg und 15 mg/kg [60]. Die Autoren berichten über eine Reduktion des Blutverlusts und der Transfusionsrate nur bei 15 mg/kg. Die geringere Dosis von 10 mg/kg konnte zwar den Blutverlust, aber nicht die Transfusionsrate senken.

Gemäß Zulassung soll TXA in einer Dosierung von 1 g bzw. 15 mg/kg KG intravenös verabreicht werden. Bei Patient:innen mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist TXA kontraindiziert. Eine Dosisanpassung bei Patient:innen mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist gefordert (Serumkreatininspiegel 120–249 µmol/l [1,35–2,82 mg/dl] 10 mg/kg KG alle 12 h; bis 500 µmol/l [bis 5,65 mg/dl] 10 mg/kg KG alle 24 h und >500 µmol/l [>5,65 mg/dl] 5 mg/kg KG alle 24 h).

3. Welche weiteren Applikationswege existieren?

Neben der intravenösen Gabe von TXA wurde die intraartikuläre Applikation am Ende der Operation in Studien untersucht, für die derzeit in Deutschland jedoch keine Zulassung besteht [15,24,25,61,62]. Nielsen et al. berichten nach einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie die Überlegenheit der präoperativen intravenösen Gabe von 1 g TXA in Kombination mit einer intraartikulären Gabe von 3 g TXA (verdünnt in 100 ml NaCl) gegenüber der alleinigen präoperativen intravenösen Gabe [61]. Alshryda et al. bestätigen in einer Metaanalyse die Effektivität der intraartikulären Gabe von TXA, weisen jedoch darauf hin, dass die ideale Dosierung anhand der verfügbaren Daten nicht eindeutig festgelegt werden kann [15]. Jedoch sollte beachtet werden, dass die Re-Epithelialisierung der Wunde durch eine dosisabhängige Zytotoxizität nach topischer TXA-Gabe beeinträchtigt werden kann, sodass eine Verdünnung der TXA auf 5–10 mg/ml empfohlen wird [63].

Darüber hinaus kann TXA oral (gemäß Fachinformation 15 mg/kg KG alle 12 Stunden) verabreicht werden. Die Effektivität einer oralen Gabe ist mit einer intravenösen TXA-Gabe vergleichbar

[64,65]. Trotz eines schnellen Wirkeintrittes nach einmaliger intravenöser TXA-Gabe [66] konnte eine Nicht-Unterlegenheit für eine einmalige, unmittelbar präoperative orale TXA-Gabe bei endoprothetischen Operationen am Hüft- und Kniegelenk kürzlich gezeigt werden [67]. Bei Patient:innen mit Nierenfunktionsstörung sind entsprechende Dosisanpassungen/Kontraindikationen vergleichbar der intravenösen Applikation zu berücksichtigen.

4. Sicherstellung eines adäquaten Managements zur Prophylaxe von postoperativen thrombotischen Komplikationen

Das Risiko postoperativer thrombotischer Komplikationen wird maßgeblich von einer optimierten perioperativen medikamentösen und physiotherapeutischen Thromboseprophylaxe inklusive Frühmobilisierung bestimmt [68–70], die in den letzten Jahren zu einer Reduktion des OP-assoziierten Risikos einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) geführt hat [22]. Es sei hierbei auf die strikte Einhaltung der jeweils gültigen Empfehlungen zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie einer TVT als Grundlage der Durchführung endoprothetischer Operationen der einzelnen Fachgesellschaften hingewiesen.

Literatur

1. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al: Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *European journal of anaesthesiology* 2017;34(6):332–395
2. Cardone D, Klein AA: Perioperative blood conservation. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26(9):722–729
3. Coetzee MJ: The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443–444
4. Dhir A: Antifibrinolytics in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 2013;16(2): 117–125
5. Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Roy A: Aprotinin versus tranexamic acid during liver

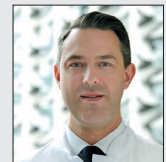
transplantation: impact on blood product requirements and survival. *Transplantation* 2011;91(11):1273–1278

6. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al: Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med* 2017;376(2):136–148
7. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, et al: Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(15):2503–2513
8. Charoencholvanich K, Siriwattanasakul P: Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after TKA: a prospective randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(10):2874–2880
9. Camarasa MA, Olle G, Serra-Prat M, et al: Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth* 2006;96(5):576–582
10. 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;26(1):24–28
11. 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;72(5):442–448
12. 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;76(3):314–319
13. 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;74(6):665–669
14. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, et al: Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ* 2014;349:g4829
15. 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. *Bone Joint J* 2014; 96-B(8):1005–1015

16. 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;186(1):318–327
17. Poeran J, Chan JJ, Zubizarreta N, Mazumdar M, Galatz LM, Moucha CS: Safety of Tranexamic Acid in Hip and Knee Arthroplasty in High-risk Patients. *Anesthesiology* 2021;135(1):57–68
18. Lazić I, Haug AT, von Eisenhart-Rothe R: Perioperativer Einsatz der Tranexamsäure in der Endoprothetik. *Knie Journal* 2020;2(1):3–8
19. 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
20. Roberts I, Shakur-Still H, Afolabi A, et al: 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. *The Lancet* 2020;395(10241):1927–1936
21. AWMF S3 Leitlinie VTE-Prophylaxe
22. Keller K, Hobohm L, Barco S, et al: Venous thromboembolism in patients hospitalized for hip joint replacement surgery. *Thromb Res* 2020;190:1–7
23. Tæuber I, Weibel S, Herrmann E, et al: Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality. *JAMA Surgery* 2021;156:e210884
24. Mi B, Liu G, Lv H, et al: 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;12(1):61
25. 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. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2016;98(12):983–9891
26. 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;93(1):39–46
27. Yang ZG, Chen WP, Wu LD: Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2012;94(13):1153–1159
28. 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;32(9S):S246–S250
29. 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. *The Lancet* 2010;376(9734):23–32
30. 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. *The Lancet* 2019;394(10210):1713–1723
31. Shakur H, Roberts I, Fawole B, et al: 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. *The Lancet* 2017;389(10084):2105–2116
32. Holcomb JB, Sauaia A, Cardenas JC: Tranexamic Acid and Safety in the Right Patient. *JAMA Surg* 2021:e210929
33. Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, et al: Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* 2022;386:1986–1997
34. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical care* 2019;23(1):98
35. Cotton BA, Harvin JA, Kostousov V, et al: Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73(2):365–370; discussion 70
36. Ives C, Inaba K, Branco BC, et al: Hyperfibrinolysis elicited via thromboelastography predicts mortality in trauma. *Journal of the American College of Surgeons* 2012;215(4):496–502
37. Marinho DS: Perioperative hyperfibrinolysis – physiology and pathophysiology. *Braz J Anesthesiol* 2021;71(1):65–75
38. Groene P, Sappel SR, Saller T, et al: Functional testing of tranexamic acid effects in patients undergoing elective orthopaedic surgery. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2021;51(4):989–996
39. Blanie A, Bellamy L, Rhayem Y, et al: Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. *Thromb Res* 2013;131(1):e6–e11
40. Eriksson BI, Hultman E, Martinell S, Eriksson E, Tengborn L, Risberg B: Regional fibrinolysis following total hip replacement. *Thromb Res* 1991;62(5):441–447
41. Lier H, Kammerer T, Knapp J, et al: Tranexamic acid and arthroplasty: between off-label use and evidence-based medicine. *Anaesthetist* 2021;70(7):614–5
42. Nelson JT, Coleman JR, Carmichael H, et al: High Rate of Fibrinolytic Shutdown and Venous Thromboembolism in Patients With Severe Pelvic Fracture. *J Surg Res* 2020;246:182–189
43. David JS, Lambert A, Bouzat P, et al: Fibrinolytic shutdown diagnosed with rotational thromboelastometry represents a moderate form of coagulopathy associated with transfusion requirement and mortality: A retrospective analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2020;37(3):170–179
44. Raveh Y, Souki F, Livingstone J, et al: Fibrinolytic Shutdown Is Associated With Intraoperative Thrombosis and Hemorrhage During Visceral Transplant. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 2019;23(3):300–308
45. Matsumoto H, Ishimaru K, Kikuchi S, et al: Perioperative coagulofibrinolytic responses in colorectal surgery patients without chemical thromboprophylaxis: a retrospective observational study. *Surgery today* 2022;52(6):904–913
46. Moore HB, Moore EE, Liras IN, et al: Acute Fibrinolysis Shutdown after Injury Occurs Frequently and Increases Mortality: A Multicenter Evaluation of 2,540 Severely Injured Patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2016;222(4):347–355
47. Meizoso JP, Dudaryk R, Mulder MB, et al: Increased risk of fibrinolysis shutdown among severely injured trauma patients receiving tranexamic acid. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;84(3):426–432
48. Nicolau-Raducu R, Beduschi T, Vianna R, et al: Fibrinolysis Shutdown Is Associated With Thrombotic and Hemorrhagic Complications and Poorer Outcomes After Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2019;25(3):380–387
49. Moore HB, Moore EE, Huebner BR, et al: Fibrinolysis shutdown is associated with a fivefold increase in mortality in trauma patients lacking hypersensitivity to tissue

- plasminogen activator. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;83(6):1014–1022
50. Sidelmann JJ, Gram JB, Godtfredsen ACM, Thorn JJ, Ingerslev J, Pinholt EM: Orthognathic Surgery-Induced Fibrinolytic Shutdown Is Amplified by Tranexamic Acid. *J Oral Maxillofac Surg* 2020;78(7):1183–1189
51. 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
52. Pekrul I, Schachtner T, Zwissler B, Mohnle P: [Tranexamic acid for bleeding prophylaxis in orthopedic surgery and trauma-standard or customized therapy?]. *Anaesthesist* 2021;70(6):515–521
53. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al: 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. (1532-8406 (Electronic))
54. 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;28(2):69–73
55. Rajesparan K, Biant Lc Fau - Ahmad M, Ahmad M Fau - Field RE, Field RE: The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. (2044-5377 (Electronic))
56. Ekback G, Axelsson K, Rytberg L, et al: Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery. *Anesth Analg* 2000;91(5):1124–1130
57. 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;18(3):282–286
58. Garneti N, Field J: Bone bleeding during total hip arthroplasty after administration of tranexamic acid. *J Arthroplasty* 2004;19(4):488–492
59. Claeys MA, Vermeersch N, Haentjens P: Reduction of blood loss with tranexamic acid in primary total hip replacement surgery. *Acta Chir Belg* 2007;107(4):397–401
60. 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;141:119–123
61. 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;98(10):835–841
62. Lin C, Qi Y, Jie L, et al: 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;95(51):e5344
63. Eikebrokk TA, Vassmyr BS, Aussen K, Gravastrand C, Spigset O, Pukstad B: Cytotoxicity and effect on wound re-epithelialization after topical administration of tranexamic acid. *BJs Open* 2019;3(6):840–851
64. Wang N, Xiong X, Xu L, et al: Transfusions and cost-benefit of oral versus intravenous tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2019;98(17):e15279
65. Sun C, Zhang X, Chen L, et al: Comparison of oral versus intravenous tranexamic acid in total knee and hip arthroplasty: A GRADE analysis and meta-analysis. *Medicine* 2020;99(44):e22999
66. Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant A, Schannong M: Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. *European journal of clinical pharmacology* 1974;7(5):375–380
67. DeFrancesco CJ, Reichel JF, Gbaje E, et al: A randomised non-inferiority trial comparing the effectiveness of oral versus intravenous tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty. *British journal of anaesthesia* 2022
68. Samama CM, Afshari A, Force EVGT: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *European journal of anaesthesiology* 2018;35(2):73–76
69. Petersen PB, Kehlet H, Jorgensen CC, Lundbeck Foundation Centre for Fast-track H, Knee Replacement Collaborative G: Safety of In-Hospital Only Thromboprophylaxis after Fast-Track Total Hip and Knee Arthroplasty: A Prospective Follow-Up Study in 17,582 Procedures. *Thrombosis and haemostasis* 2018;118(12):2152–2161
70. Kastelik J, Fuchs M, Kramer M, et al: Local infiltration anaesthesia versus sciatic nerve and adductor canal block for fast-track knee arthroplasty: A randomised controlled clinical trial. *European journal of anaesthesiology* 2019;36(4):255–263.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Sascha Treskatsch**

Klinik für Anästhesiologie mit
Schwerpunkt operative Intensiv-
medizin, Charité – Universitäts-
medizin Berlin, corporate member
of Freie Universität Berlin, Humboldt-
Universität zu Berlin, and Berlin
Institute of Health
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin, Deutschland
Tel.: 030 450 551 522
E-Mail: sascha.treskatsch@charite.de