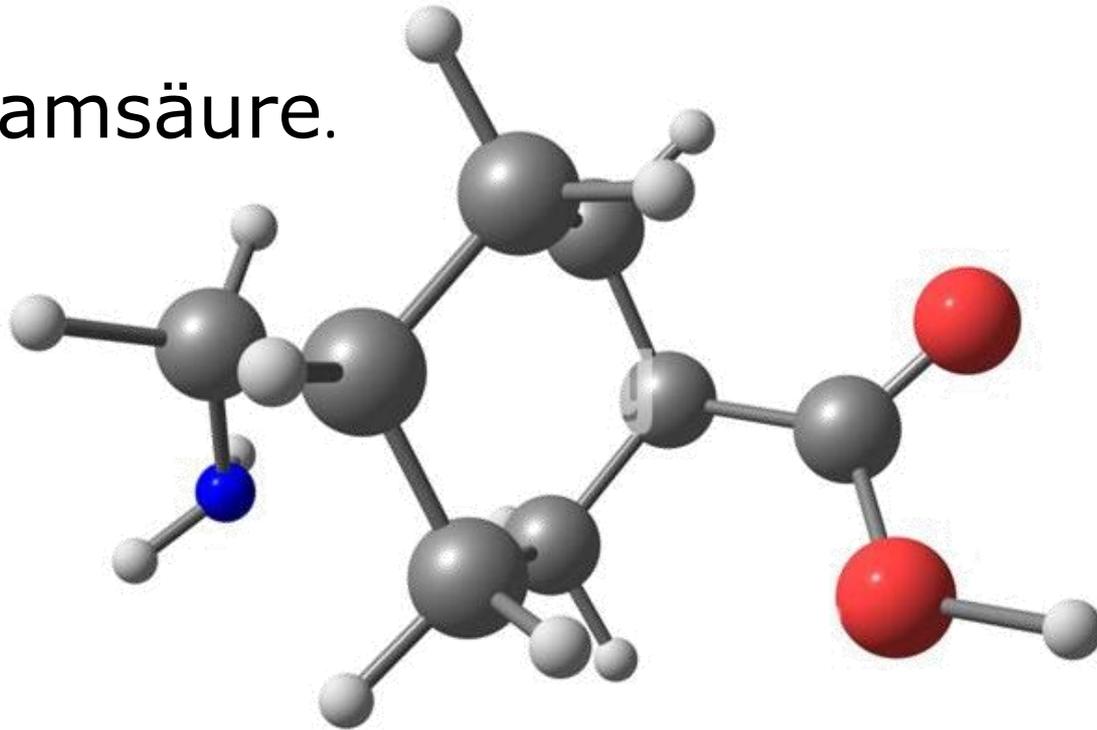
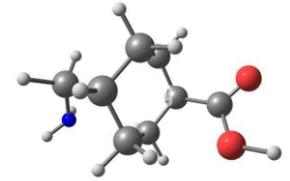
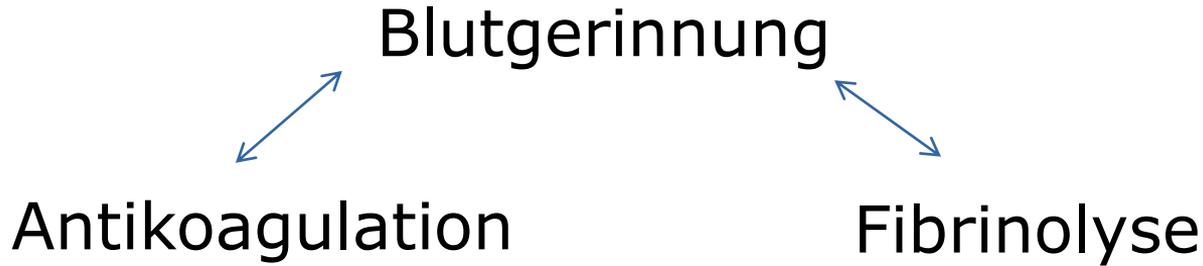


Tranexamsäure.

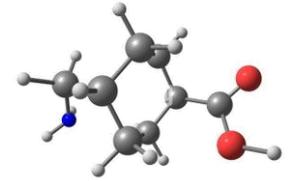


Indikationen und Risiken.



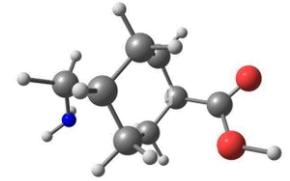
Dynamisches Gleichgewicht (mit Wechselwirkungen, Rückkopplungen) ist:

1. Voraussetzung für adäquate Organdurchblutung
2. Voraussetzung für adäquate Reaktion auf Störungen, z.B. Verletzungen

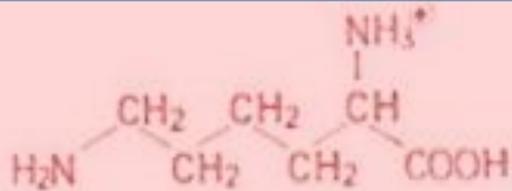


- Unter physiologischen Bedingungen findet ständig eine Gerinnungsaktivierung auf niedrigem Niveau statt.
- Gleichgewicht wird beeinflusst durch

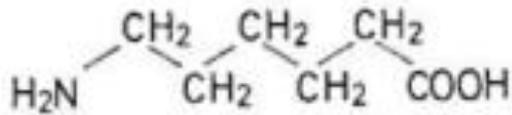
Gefäßverletzungen, Blutflussverlangsamung, Inflammation, Malignome, Fremdoberflächenkontakt, hereditäre Disposition.



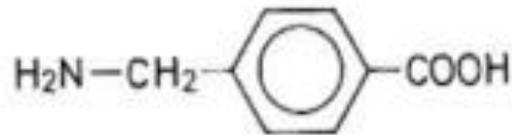
- Modulation der Gerinnung durch Inhibitoren (u.a. Antithrombin-Heparin-System)
- Thrombusauflösung durch Fibrinolyse (Plasmin);
- Konzentration der entstehenden D-Dimere gibt Auskunft über fibrinolytische Aktivität.



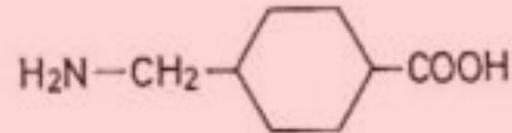
Lysin



Epsilon-Aminocapronsäure¹



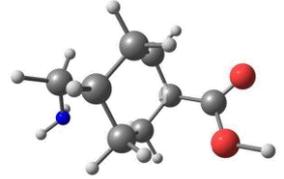
p-Aminomethylbenzoesäure
(PAMBA)



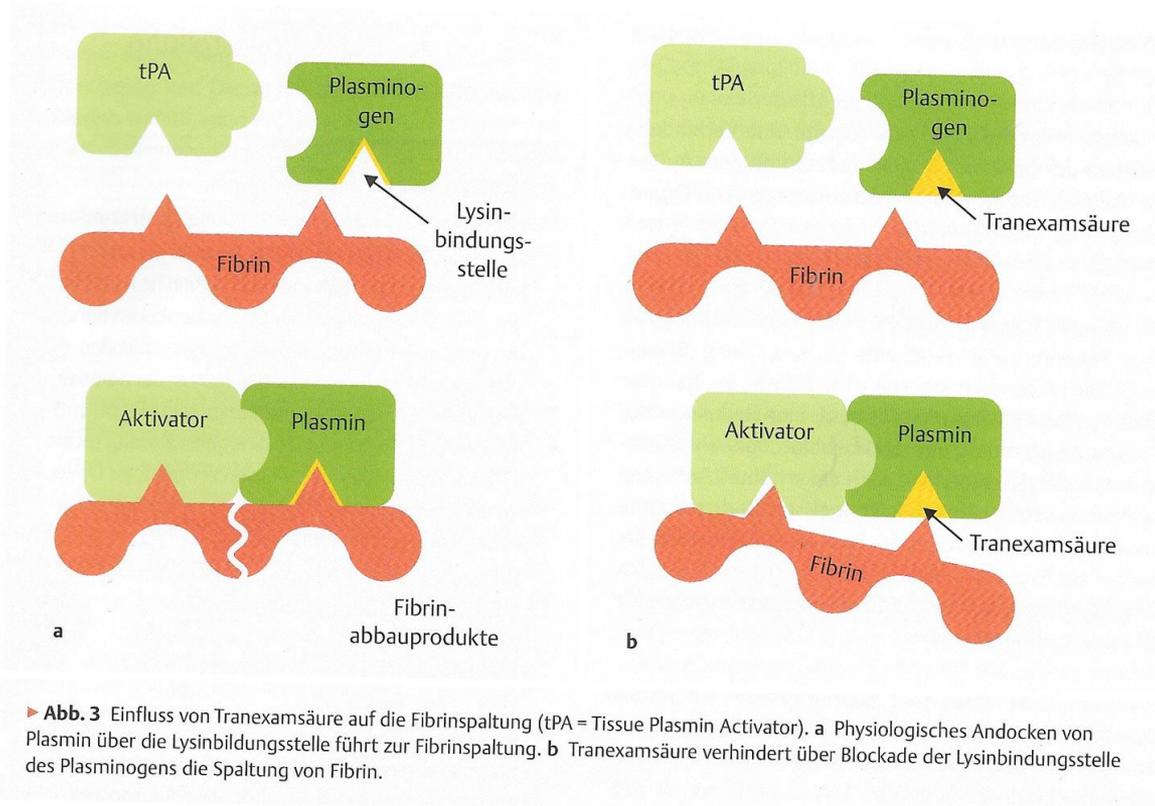
Tranexamsäure (AMCHA)
(trans-AMCHA)
(Racemat)

¹ Potentiell teratogen.

Tranexamsäure. Wirkung.

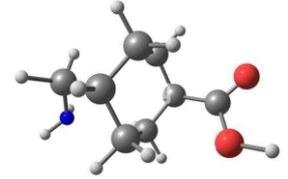


- Tranexamsäure hemmt Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin
- (reversible Blockierung der Lysinbindungsstelle des Plasminogens)
- Tranexamsäure hemmt in geringem Maße auch aktives Plasmin
- (Antifibrinolytikum)



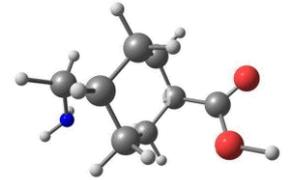
► **Abb. 3** Einfluss von Tranexamsäure auf die Fibrinspaltung (tPA = Tissue Plasmin Activator). **a** Physiologisches Andocken von Plasmin über die Lysinbildungsstelle führt zur Fibrinspaltung. **b** Tranexamsäure verhindert über Blockade der Lysinbindungsstelle die Spaltung von Fibrin.

Tranexamsäure. Pharmakokinetik.



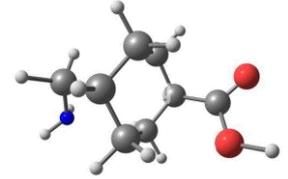
- nach i.v.-Gabe Wirkung nach $\sim 5-15$ min.
- nach oraler Gabe Serummaximum nach 2-3h, Bioverfügbarkeit von $\sim 30-50\%$
- 10% der Plasmakonzentration im Liquor
- 1% der Plasmakonzentration in der Muttermilch

Tranexamsäure. Pharmakodynamik.



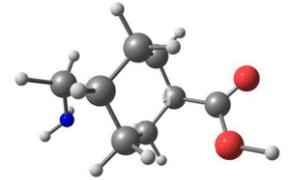
- Elimination unverändert über Urin;
- HWZ ~2h; nach 24h sind >90% ausgeschieden;
- (Dosisanpassung nach Serum-Kreatininspiegel bei Niereninsuffizienz und wiederholter Gabe)
- bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert
- bei Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung notwendig

Tranexamsäure. Indikationen.



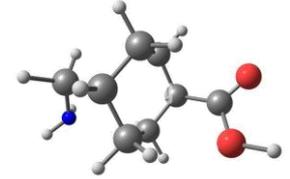
- Zugelassen für Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr
- Zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen aufgrund einer lokalen oder generalisierten Hyperfibrinolyse.

Tranexamsäure. Indikationen.



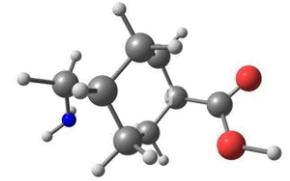
- Menorrhagie und Metrorrhagie
- Gastrointestinale Blutungen (?) lt. Fachinfo: Ja
- Blutungen bei Harnwegserkrankungen, nach Prostataoperationen oder Operationen am Harntrakt (bei Hämaturie Gefahr der Urethraobstruktion)

Tranexamsäure. Indikationen.



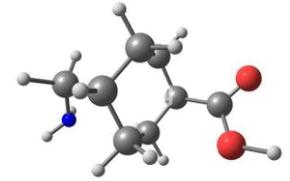
- Hals-, Nasen-, Ohrenoperationen (Adenotomie, Tonsillektomie, Zahnextraktionen): topische Gabe auf getränkter Gaze.
- Gynäkologische Operationen oder geburtshilfliche Blutungen
- Operationen am Thorax und Bauchraum sowie andere größere chirurgische Eingriffe wie z.B. kardiovaskuläre Operationen
- Blutungen unter fibrinolytischer Therapie

Dosierung bei *lokaler* Fibrinolyse



- 0,5 bis 1g TXA als langsame i.v. Injektion
- oder Infusion (1ml/Minute) 2–3 mal /d
- TXA darf nicht i.m. verabreicht werden!

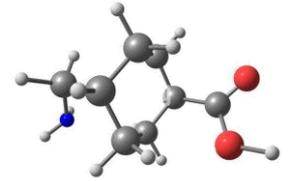
Dosierung bei *generalisierter* Fibrinolyse



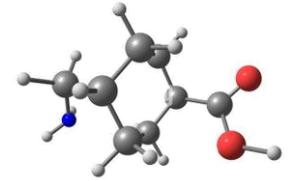
- 1g TXA als langsame Injektion oder Infusion alle 6-8 Stunden, entsprechend 15mg/kgKG

Dosierung bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen

- 20mg/kg pro Tag
- Bisher existieren kaum Daten bzgl. Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit bei Kindern.

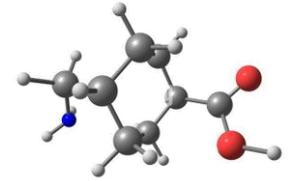


Gegenanzeigen



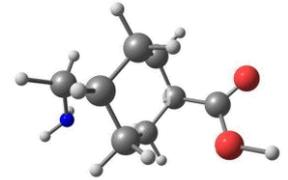
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- Akute venöse oder arterielle Thrombosen
- Bei Patienten mit Risikofaktoren für thrombo-embolische Erkrankungen, Einnahme von Kontrazeptiva:
- TXA nur:
 - a) bei strenger Indikationsstellung und
 - b) nach Rücksprache mit hämostaseologisch erfahrenem Arzt
 - c) unter engmaschiger medizinischer Kontrolle.

Gegenanzeigen



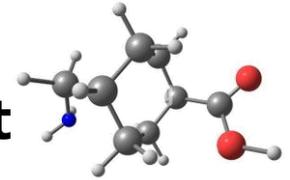
- Hyperfibrinolytische Zustände infolge einer Verbrauchskoagulopathie,
- *außer* bei Fällen, bei denen eine vorherrschende Aktivierung des fibrinolytischen Systems mit akuten schweren Blutungen vorliegt.

Gegenanzeigen



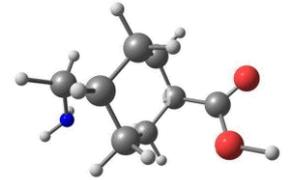
- Krampfanfälle in der Anamnese
(Einzelfallberichte, nur bei sehr hohen Dosen)
- Intrathekale und intraventrikuläre Injektion, intrazerebrale Applikation (Gefahr von zerebralen Ödemen und Krampfanfällen)
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kumulationsgefahr)

Tranexamsäure in Schwangerschaft und Stillzeit



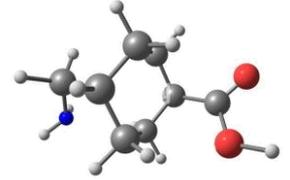
- Im 1. Trimenon nicht empfohlen
- Im 2.+3. Trimenon unter **gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung**
- TXA geht in die Muttermilch über, daher zeitgleiches Stillen nicht empfohlen.

Nebenwirkungen TXA



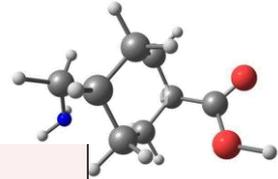
- Bisher keine Fälle von Überdosierung bekannt.
- Schwindel, Kopfschmerzen, Hypotonie, Krampfanfälle (bei hoher Dosierung)
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- Störungen des Farbensehens
- Allergische Hautreaktion

TXA in der Gynäkologie



- Hat seit Jahrzehnten festen Stellenwert bei Menorrhagien
- WOMAN-Trial (randomisierte, placebo-kontrollierte Studie über Effektivität von TXA auf mütterliche Mortalität und Morbidität bei post-partaler Blutung, 2020)
- Postpartal wird die tPA-Synthese gesteigert, der Alpha2-Antiplasmin-Spiegel nimmt ab, daraus resultiert eine **gesteigerte Plasminbildung** und -aktivität; Zunahme der Fibrinolyse.
- **Überschießende Aktivierung des Fibrinolysesystems** bei Uterusatonie, Fruchtwasserembolie, Geburtsverletzungen, HELLP-Syndrom (Hyperfibrinolyse)
- Risiko einer renalen kortikalen Nekrose (ggf. bis Dialysepflicht)

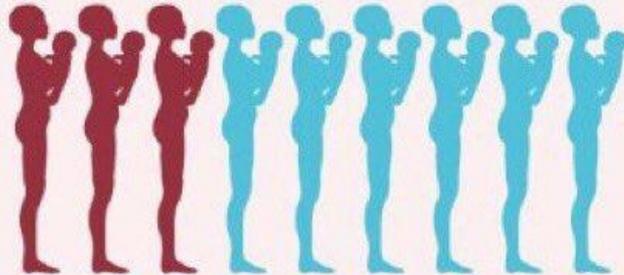
TXA WOMAN Trial



TRANEXAMIC ACID

A drug that stops bleeding

Results from the WOMAN trial



The drug could save

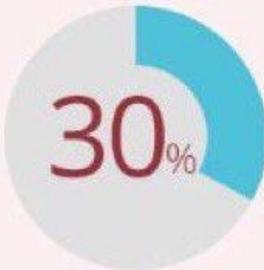
1/3

women who would otherwise bleed to death after childbirth

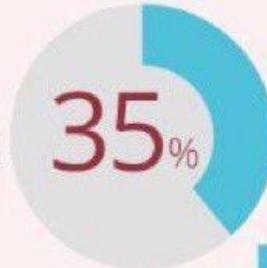
An estimated **100,000** women die from severe bleeding after giving birth every year



20,000 WOMEN
21 COUNTRIES
193 HOSPITALS



The drug reduced the number of women bleeding to death after childbirth by more than 30%



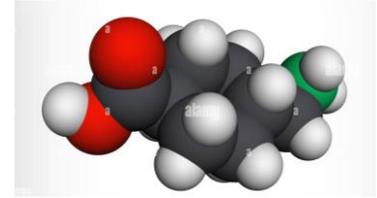
The drug reduced the need for urgent surgery to control bleeding by more than 35%

£2 (\$2.5)

The cost of tranexamic acid in most countries

Source: The WOMAN trial (2017)
Credit: Rebecca Robinson/LSHTM

▶ Find out more at womantrial.lshtm.ac.uk

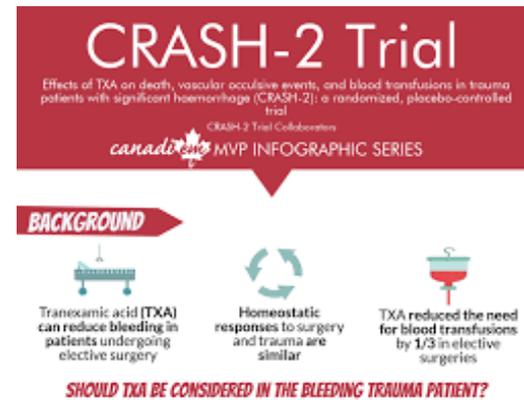


Leitliniengerechter Einsatz von TXA AWMF 2017

- TXA bei geburtshilflichen Blutungen, um den Blutverlust, die Blutungsdauer und die Anzahl der Transfusionen zu senken (Expertenkonsens, Konsensusstärke+++).
- **initial 1-2g (15-30mg/kg KG), bei Bedarf Wiederholung**
- Vor der Gabe von Fibrinogen (Faktorenkonzentrat oder GFP) sollte in jedem Fall eine möglicherweise parallel bestehende erhöhte fibrinolytische Aktivität durch die Gabe von TXA behandelt werden (Expertenkonsens, Konsensusstärke++).

CRASH-2-Studie .

Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2



- Patienten mit (extrakraniellen) traumatischen Blutungen haben nach frühzeitiger Gabe von TXA eine geringe, aber signifikante Reduktion der Mortalität (von 7,7% auf 5,3%).
- Frühzeitige (innerhalb 1h nach Trauma) Gabe von 1g TXA über 10min. ggf. gefolgt von 1g TXA über 8h.
- Nach 3h steigt das Risiko für thrombo-embolische Ereignisse.

Beeinträchtigung der Gerinnung durch

- Großflächiges Gewebetrauma
- Schock, Hypoperfusion
- Hämodilution
- Hypothermie
- Azidose
- Inflammation

- Ca. 1/3 der polytraumatisierten Pat. weist bei Eintritt in den Schockraum eine Koagulopathie auf (TIK: traumainduzierte Koagulopathie).
- Nur 30% haben eine Hyperfibrinolyse.
- Bei > 60% liegt Fibrinolyse-Shutdown (durch Gewebetrauma) vor;
- Standard-Laborparameter erfassen Hyperfibrinolyse nicht;
- ROTEM vor TXA-Gabe nicht empfohlen
- Klinisch ist Fibrinolyse-Shutdown nicht von Hyperfibrinolyse zu unterscheiden.
- Fibrinolyse-Shutdown erhöht die Mortalität
- (Pat. versterben zeitlich verzögert am Multiorganversagen.)

S3-Leitlinie Polytrauma 2019

AWMF-Register Nr.012/019

- Indikation für TXA bei Traumapatienten mit signifikantem Blutverlust oder
- Risiko für signifikanten Blutverlust.
- Bei massiv-blutenden Pat. kann die prähospitale Gabe von TXA sinnvoll sein.
- Bei massiv-blutenden Pat. möglichst frühzeitig Gabe von 1g TXA i.v. über 10min. gefolgt von 1g über 8h.
- Mehr als 3h nach Trauma kein Therapiebeginn mehr außer bei nachgewiesener Hyperfibrinolyse.

TXA in der Neurologie/ Neurochirurgie

- Bei akuter spontaner IVB: keine Empfehlung
- Bei SAB: keine Empfehlung
- Bei akutem SHT, traumatischer Blutung: TXA empfohlen

TXA in der Neurologie/ Neurochirurgie

- Crash-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;394:1713-23
- 12737 Pat. Tod innerhalb der ersten 28 Tage. Bei Pat., die innerhalb von 3 Std. rekrutiert wurden; GCS von 12 und weniger; 1g TXA innerhalb von 10min. und 1g über 8h; Ausschluss von Pat. mit GCS von 3 u. weniger sowie bei bds. lichtstarren Pupillen.

CRASH-3-Studie

- Wirksamkeitsnachweis von TXA nur bei Pat. **mit leichtem bis mittelschweren SHT (GCS 9-12)**, Effekt war umso größer, je früher TXA verabreicht wurde; (18,5% in TXA-Gruppe gegenüber 19,8% in Placebo-Gruppe);
- Keine Unterschiede bzgl. des neurologischen Outcomes.
- **Keine Veränderung der Gesamtsterblichkeit** (nicht nur SHT-bedingt) durch TXA-Gabe.
- Bei Patienten mit GCS 13 – 15 kein signifikanter Unterschied.
- bei schwerem SHT kein Nutzen (Unterschied statistisch nicht signifikant);
- thromboembolische NW in beiden Gruppen gleich häufig (nur lt. CRASH-3-Studie, div. andere Studien zeigen Zunahme von thrombo-embolischen Ereignissen)

TXA und Thromboembolierisiko

- Myers SP et al.
- Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic venous thromboembolism. (J Trauma 2019)
- Meizoso JP et al.
- Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic thromboembolism. (J Trauma 2018)
- Johnston LR et al.
- Evaluation of Military Use of Tranexamic Acid and Associated Thromboembolic Events. (JAMA Surg 2018)

- Karl V et al.
- Association of Tranexamic Acid Administration With Mortality and Thromboembolic Events in Patients With Traumatic Injury (JAMA Network Open 2022)
- Bisherige Daten nicht vergleichbar;
- Unterschiedlicher Stellenwert der Maßnahmen zur Thromboembolie-Prophylaxe.
- Der Einsatz von TXA erfordert eine Nutzen-Risiko-Abwägung bzgl. der thromboembolischen Risiken!!

TXA bei gastro-intestinalen Blutungen

- Keine Empfehlung !

TXA in der Kardiochirurgie

- TXA empfohlen.
- Gesteigerte Fibrinolyse durch Kontaktaktivierung an Fremdoberflächen;
- Inflammatorische Reaktion auf extrakorporale Zirkulation.

TXA zur Blutungsprophylaxe (Patient-Blood-Management), z.B. bei orthopädischen OPs, Wirbelsäulen-OPs?

- „off label use“?; wenn „ja“, Aufklärung des Patienten notwendig?
- lt. Justiziar der DGAI Dr. Biermann: kein „off label use“, keine Aufklärung zwingend notwendig;
- Indikation sollte lt. Biermann dokumentiert werden;
- Kontraindikationen beachten bzw. sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung.

TXA zur Blutungsprophylaxe bei Knie- u. Hüftprothetik?

Diskussion ist kontrovers, Studien sind nicht vergleichbar:

- Fremdblut-sparender Effekt
- Verkürzte Erholungszeit
- Reduzierte Inflammation
- Aber: Potentiell erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen

TXA zur Blutungsprophylaxe bei Knie- und Hüftprothetik

- Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik AE:
- präop. 15mg/kg KG i.v. od.
- 2g oral 2h präop. u./od.
- Weitere 1-2g topisch.
- Bei Hochrisikopatienten TXA-Gabe vermeiden.
- Amerikanische Fachgesellschaft der Knie- und Hüftchirurgen AAHKS:
- Gabe einmalig präop. i.v.; keine Dosisempfehlung
- Individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung.

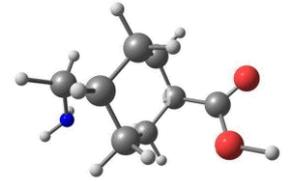
TXA zur Blutungsprophylaxe bei Knie- u. Hüftprothetik

- Metaanalysen zeigen überwiegend keine signifikante Erhöhung des Thrombose-Risikos nach TXA-Gabe, manche Studien schon
- Aber: Risikopatienten von Studien ausgeschlossen; zu niedrige Fallzahlen für Erfassung seltener Ereignisse; Nierenfunktion?!
- Insgesamt ist die Risiko-Nutzen-Bewertung bzgl. TXA-Gabe günstig, sofern die Patienten kein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen aufweisen.
- Dokumentation der Anamnese!!!

TXA bei großen Wirbelsäuleneingriffen

- Präop. 10-30mg/kg KG i.v.
- + Erhaltungsdosis 1-2mg/kg KG u. Std.

Tranexamsäure. Fazit.



- „magic bullet“ ? präklinisch bei schwer blutenden Patienten.
- Eingang in Leitlinien
- Zunehmend kritische Einschätzung
- bzgl. der Zeitintervalle der Gabe und
- bzgl. des thrombo-embolischen Risikos.
- TXA ist ein Antifibrinolytikum, kein Hämostatikum!

Literaturverzeichnis

- .Taeuber I et al.; JAMA Surg. 4/ 2021
- .Hoppe K et al.; AnästH Intensivmed 2021;62
- .Cyklokapron Fachinformation
- .Reale D et al.; BioMed Resaerch International 2021
- .Hofer S et al.; Der Notarzt 2020;36
- .Forth W, Henschler D, Rummel W: Pharmakologie u. Toxikologie 1987
- .Karl V et al.; JAMA Netw Open 2022 Mar
- .Pekrul I et al.;Anästhesist 6, 2021
- .Lier H et al.; Anästhesist 7, 2021
- .Volberg C; Notarzt 2021
- .Franke K; Notarzt 2021
- .Knapp J; Notarzt 2021
- .Leitlinien Neurologie 2021
- .Leitlinien Gynäkologie 2017
- .Hofer S et al.; Refresher Course 46,2020
- .Klinger A; Notarzt 2020
- .Diener HC; arzneimitteltherapie.de 2020/03
- .Wunder M et al.; Der Notarzt 2019;35
- .Hossfeld B; News Papers Okt.17, 2019
- .Siegmond-Schulze N; Dtsch Aerztebl 2019;116
- .Schachtner T et al.; Dtsch Aerztebl Int 2018
- .Bretschneider I et al.; Refresher Course 44 2018
- .S3-Leitlinie Polytrauma