

Nutzen und Risiken der Tranexamsäure in der Orthopädie

Diplomarbeit zur diplomierten
Expertin Anästhesiepflege NDS HF



Nadia Ferretti

Utigen 2
6034 Inwil

Mentorin: Andrea Fässler, Hirslanden Klinik St. Anna Luzern
Institution: XUND Bildungszentrum Gesundheit Zentralschweiz
Klasse: 16F A
Abgabetermin: 1. Oktober 2017

Abstract

Ziel

In verschiedenen Spitälern in der Schweiz ist die prä- und postoperative Gabe der Tranexamsäure (Tranexamid acid= TXA) bei elektiven Operationen der Hüft- und Knie-Totalprothetik (Hüft- und Knie-TP) heutiger Standard. Allerdings scheint die Skepsis einiger Ärzte gegenüber diesem Medikament in verschiedenen Ländern gross zu sein. Thromboembolische Ereignisse, wie z. B. tiefe Venenthrombose (TVT), Lungenembolie (LE) und Myocardinfarkt sind befürchtete Komplikationen. Die Diplomarbeit liefert Argumente und Fakten, die den Einsatz der TXA in der Orthopädie befürworten, beziehungsweise limitieren.

Methodik

Die Anwendung der TXA ist ein zentrales Thema in der aktuellen Wissenschaft. Es liegen einige aktuelle Studien aus verschiedenen Ländern vor, die sich mit dem Nutzen-Risikoverhältnis der prophylaktischen intravenösen Gabe der TXA bei orthopädischen Eingriffen auseinandersetzen. Der Hauptteil befasst sich überwiegend mit aktuellen Studienergebnissen aus diversen Ländern. Der Theorieteil setzt sich darüber hinaus mit dem Wirkstoff TXA bzw. dem Wirkungsmechanismus auseinander und erläutert die Grundlagen der primären und sekundären Hämostase.

Ergebnisse

Die meisten Studien stimmten überein, dass die Applikation der TXA bei Hüft- und Knie-TP positive Auswirkungen auf den intra-, aber vor allem auf den postoperativen Blutverlust aufweist, ohne erhöhte thromboembolische Ereignisse aufzuweisen. Allerdings waren die Studienergebnisse der korrekten Dosierung der Tranexamsäure nicht eindeutig.

Schlussfolgerungen

Die prophylaktische Anwendung der TXA bei orthopädischen Eingriffen wie Hüft- und Knie-TP wirkt sich positiv auf den postoperativen Verlauf aus. In den Studien wurden viele Patientengruppen ausgeschlossen. Diese Ergebnisse wären für zukünftige Studien wünschenswert.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1.	Themenwahl und Motivation.....	4
1.2.	Fragestellung	4
1.3.	Ziel	4
1.4.	Eingrenzung	5
1.5.	Methodik	5
2.	Hauptteil.....	6
2.1.	Gerinnungskaskade	6
2.1.1.	Primäre Hämostase im zellbasierten Gerinnungssystem.....	6
2.1.2.	Sekundäre Hämostase im zellbasierten Gerinnungssystem	6
2.1.3.	Umgebungsbedingungen für eine suffiziente Hämostase	8
2.1.4.	Fibrinolyse.....	8
2.2.	Patient Blood Management	8
2.3.	Was ist Tranexamsäure	10
2.3.1.	Indikation.....	10
2.3.2.	Kontraindikation und Nebenwirkungen	10
2.3.3.	Dosierung.....	11
2.4.	Nutzen der Tranexamsäure in der Orthopädie.....	11
2.5.	Risiken der Tranexamsäure	15
3.	Diskussion.....	17
3.1.	Nutzen der Tranexamsäure	17
3.2.	Risiken bei der Anwendung von Tranexamsäure	18
3.3.	Dosierung und Zeitpunkt der Applikation	18
3.4.	Offizielle Haltung zum Einsatz der Tranexamsäure in der Orthopädie	18
4.	Schlussfolgerung.....	20
5.	Reflexion	21
6.	Danksagung	23
7.	Literaturverzeichnis	24
8.	Abbildungsverzeichnis.....	26
9.	Tabellenverzeichnis.....	26
10.	Anhang.....	27

1. Einleitung

1.1. Themenwahl und Motivation

In erster Linie ging es mir darum, ein berufsrelevantes Thema auszusuchen. Die Thematik der prophylaktischen prä- und postoperativen intravenösen Gabe von Tranexamsäure (TXA) bei Patienten, die sich einer elektiven orthopädischen Hüft- oder Knie-TP unterziehen, interessierte mich bereits seit längerer Zeit.

Seit Ende 2015 wird in der Hirslanden Klinik St. Anna TXA bei orthopädischen Patienten in der Prothetik appliziert. Die Dosierung erfolgt präoperativ 1 Gramm (g) und postoperativ sechs Stunden nach der ersten Applikation 1g TXA. Dieser Einsatz wurde von unseren Orthopäden initiiert. Einige von ihnen waren an einem Kongress in Amerika, bei dem die präoperative prophylaktische Gabe von TXA bei Hüft- und Knie- TP thematisiert wurde. Den teilnehmenden Fachpersonen wurde der reduzierte Blutverlust aufgezeigt, der auf die TXA zurückzuführen ist. Nach der Rückkehr war es den Orthopäden ein Bedürfnis, dies auch in unserer Klinik umzusetzen.

Bei der postoperativen weiterführenden Therapie (Dosierung, zeitlicher Abstand bei Wiederholungsgabe, Applikationsort) sind sich Orthopäden und Anästhesisten nicht einig. Es existiert noch kein Standard. Während bei den Orthopäden eine positive Einstellung bezüglich der prophylaktischen Anwendung von TXA herrscht, hört man bei Diskussionen im Anästhesieteam noch eine gewisse Skepsis heraus. Bedenken drehen sich unter anderem um das grössere Thromboserisiko, allergische Reaktionen, sowie Unverträglichkeiten.

Meine Motivation besteht darin, eine alltägliche Handlung zu hinterfragen und mich mit dem Nutzen einer prophylaktischen Therapie zur Senkung des intra- und postoperativen Blutverlustes zu beschäftigen.

1.2. Fragestellung

Wie ist das Verhältnis von Nutzen und Risiko bei der prophylaktischen intravenösen prä- und postoperativen Gabe von Tranexamsäure in Bezug auf den intra- und postoperativen Blutverlust?

1.3. Ziel

Das Ziel meiner Arbeit ist die Effektivität der prophylaktischen präoperativen Gabe von TXA zu hinterfragen und entweder zu bestätigen oder zu widerlegen. Im Weiteren werde ich fundiertes, evidenzbasiertes Fachwissen bezüglich der Anwendung der TXA erwerben und dieses Wissen im Team weitergeben.

1.4. Eingrenzung

In dieser Arbeit wird nur kurz auf die primäre und sekundäre Hämostase eingegangen, sowie der Wirkungsmechanismus der TXA erläutert. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Leser mit den Grundlagen der Gerinnung auskennen.

Die Diplomarbeit beschränkt sich auf die prophylaktische präoperative und postoperative Gabe der TXA bei elektiver Knie- und Hüft- TP bei Erwachsenen ab 18 Jahren. Die Komplikationen und Kontraindikationen der TXA werden nur am Rande erwähnt. In der Arbeit wird kurz das Konzept des Patient Blood Managements der Weltgesundheitsorganisation (WHO) thematisiert.

1.5. Methodik

Die Diplomarbeit ist literaturgestützt und basiert vor allem auf diversen Studien, Fachtexten und Fachbüchern.

2. Hauptteil

2.1. Gerinnungskaskade

Der Gerinnungsprozess verläuft kaskadenähnlich. In diversen Abbildungen werden das Zusammenspiel und der Regelkreislauf der Gerinnungsfaktoren aufgezeigt. Nach aktuellen Angaben ist bekannt, dass das Kaskadenmodell nur *in vitro* funktioniert und dies nur zur didaktischen Verständlichkeit beiträgt (Töpfer, 2016). Zudem wurde das Gerinnungssystem jahrelang aus didaktischen Erwägungen in zwei getrennte Prozesse aufgeteilt, in das intrinsische bzw. endogene und das extrinsische bzw. exogene System. Im Körper laufen diese Prozesse weniger schematisch ab. Für die gängigsten Labortests haben sie allerdings weiterhin ihre Berechtigung (Töpfer, Helfen, Remus, 2014).

In den nachfolgenden Kapiteln werden verschiedene Gerinnungsfaktoren erwähnt. Sie alle werden zum besseren Verständnis der Gerinnung in römischen Zahlen dargestellt; zum Beispiel wird Faktor V zu Faktor Va. Das „a“ als Anhang der Faktorenbeschreibung bedeutet, dass der Faktor aktiviert ist. Die meisten Gerinnungsfaktoren sind normalerweise nicht aktiv. Ihre Aktivierung läuft in Kaskaden mit positiven Rückkopplungsschleifen ab, die Aktivierungs- und Verstärkungswirkungen haben.

2.1.1. Primäre Hämostase im zellbasierten Gerinnungssystem

Die primäre Hämostase startet bei einer Gewebsverletzung, indem die subendothelialen Kollagenfasern freigesetzt werden. An diesen lagern sich die Thrombozyten auch bei hoher Fließgeschwindigkeit mit Hilfe des Adhäsionsseiwisses „von-Willebrand-Faktor (vWF)“ an. Die Thrombozyten(Tc)-Aktivierung wird durch die Adhäsion ausgelöst. Die Aggregation der Thrombozyten wird durch die Ausschüttung von Calcium, Serotonin, Adrenalin und Thromboxan weiter gefördert und führt zu einer Vasokonstriktion des beschädigten Gefäßes. Der Blutfluss wird reduziert und dadurch die Aggregation der Tc vereinfacht. Aktivierte Tc ändern ihre Form von Scheibchen in Kugeln mit Pseudopodien, die sich ineinander verhaken. Tc-Aggregation wird durch Thrombin gefördert und durch das Glykoprotein GPIIb/IIIa stabilisiert. Mittels dieses Proteins werden unter anderem Fibrinogen und der gebildete Thrombus miteinander vernetzt. Nach ausreichender Aktivierung des Thrombins am geschädigten Gefäß wird die sekundäre Hämostase gestartet (Silbernagel, Despopoulos, 2012).

2.1.2. Sekundäre Hämostase im zellbasierten Gerinnungssystem

Die sekundäre Gerinnung, auch die plasmatische Hämostase genannt, wird demzufolge durch Endothelzellen, Thrombozyten und das subendotheliale Kollagen ausgelöst. Neuerdings wird die Gerinnung in vier Phasen eingeteilt: Initiation, Amplifikation, Propagation und Stabilisation.

Initiation

Durch die Gewebsverletzung kommen Tissue factors (TF) bzw. Gewebsthrombokinase, sogenannte Gewebefaktoren mit den endogenen Faktoren VII/VIIa im Bereich der Verletzungsstelle in Kontakt. Dies führt zum TF/VIIa-Komplex, der die Gerinnung lokal aktiviert. Dieser Komplex aktiviert den Faktor IX zu IXa und Faktor X zu Xa. Am Ort der Gefäßverletzung bildet der Faktor Va und Faktor Xa einen weiteren Komplex.

Amplifikation

Durch den Faktoren-Xa/Va-Komplex wird lokal eine geringe Menge des inaktiven Prothrombin (Faktor II) in Thrombin (Faktor IIa) umgewandelt. Diese geringe Thrombinmenge aktiviert weiter die Faktoren V, VIII und Thrombozyten. Auf den nun aktivierten Thrombozyten docken die Faktoren Va, VIIIa und IXa an.

Propagation

Die thrombinaktivierten Thrombozyten führen eine Formveränderung durch und dadurch kann sich der Faktorenkomplex VIIIa/IXa festsetzen. Dank dem Faktor-VIIIa/IXa Komplex wird der Faktor X auf der Thrombozytenoberfläche aktiviert. Der aktive Faktor-Va/Xa Komplex wandelt grosse Mengen an Prothrombin in Thrombin um, wodurch das Fibrinogen (Faktor I) in Fibrin (Faktor Ia) umgewandelt wird und der fibrinstabilisierende Faktor XIII aktiviert wird.

Stabilisation

Der fibrinstabilisierende Faktor XIII wandelt das lockere Fibrinnetz mittels Quervernetzungen in ein stabiles Gerinnsel um (Töpfer et al., 2016). Bei einer frischen Endothelverletzung kann die Fibrinolyse vorübergehend blockiert werden, indem die Thrombozyten Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren-1 (PAI-1) freisetzen (Silbernagel et al., 2012). In der nachfolgenden Abbildung wird die primäre und sekundäre Hämostase noch bildlich dargestellt.

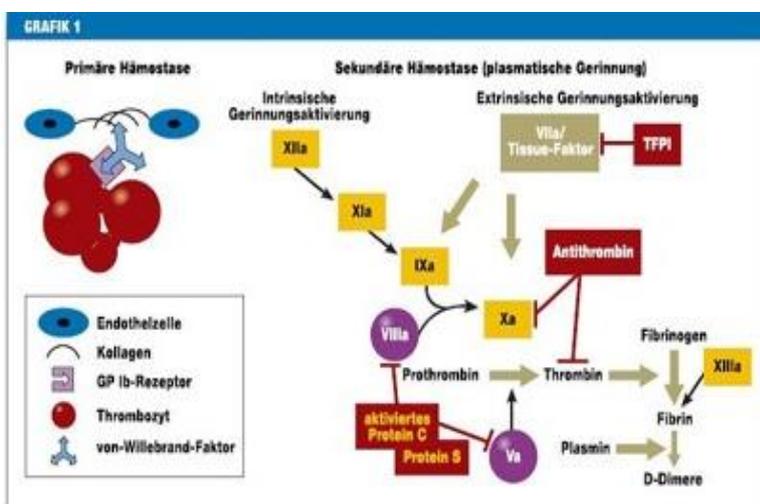


Abbildung 1 primäre und sekundäre Hämostase

2.1.3. Umgebungsbedingungen für eine suffiziente Hämostase

Damit die Hämostase wie oben beschrieben funktionieren kann, sind neben einer ausreichenden Anzahl an Gerinnungsstoffen, auch optimale Umgebungsbedingungen erforderlich und absolut entscheidend. Der pH-Wert und die Körpertemperatur müssen im Normbereich sein, damit eine suffiziente Gerinnung gestartet und aufrechterhalten werden kann. Darüberhinaus muss der Kalziumwert des ionisierten Kalziums (Faktor IV) normal bis hochnormal sein (Töpfer et al., 2016). Der pH-Wert sollte zwischen 7.35 und 7.45 sein, die Körpertemperatur zwischen 36.5°C und 37.4°C und das ionisierte Kalzium sollte zwischen 1-1.2mmol/l sein.

2.1.4. Fibrinolyse

Die Fibrinolyse ist die Gegenregulation der Blutgerinnung und hält so die Homöostase im Gleichgewicht. Mittels Gewebsplasminogen-Aktivatoren (t-PA, t steht für tissue, das bedeutet Gewebe) wird das inaktive Plasminogen in das aktive Plasmin umgewandelt. Nach der Bildung des t-PA-Plasminogenkomplexes bindet sich dieses an Lysinresten der Fibrinmoleküle. Durch diesen Vorgang steigt die Umwandlung zu Plasmin um das Tausendfache. Aufgrund dieses Vorganges bleibt die Plasminbindung direkt am Gerinnsel lokalisiert (Koscielny, Jambor, 2008).

2.2. Patient Blood Management

In diesem Kapitel wird das neu aufkommende Patient Blood Management (PBM) aufgezeigt, das das Ziel verfolgt, Patienten präoperativ zu stärken, so dass vermindert Blut transfundiert werden muss. Das PBM ist ein evidenzbasiertes, multidisziplinäres Behandlungskonzept zur Vermeidung und Reduktion des operativen Blutverlustes und Anämie. Es wird in diesem Konzept ein grösseres Verantwortungsbewusstsein im Umgang mit Fremdblutprodukten behandelt.

Spenderblut gilt zunehmend als ein Risiko für den Empfänger, da dessen Immunsystem aufgrund der Transfusion geschwächt werden kann. Des Weiteren können mit diesem Konzept Kosten gesenkt werden. Das PBM-Konzept ist auf 3 Säulen aufgebaut: Erythropoese optimieren, Blutverlust und Blutungen minimieren und physiologische Anämie-Toleranz verbessern.

Im Vordergrund steht die deutliche Verringerung der intra- und postoperativen Anämie und des Blutungsrisikos (Hanke, Flöricke, Eismann, Johanning, K. 2015). In der nachfolgenden Abbildung werden die 3 Säulen des PBMs in den drei verschiedenen Phasen prä-, intra- und postoperativ aufgezeigt.

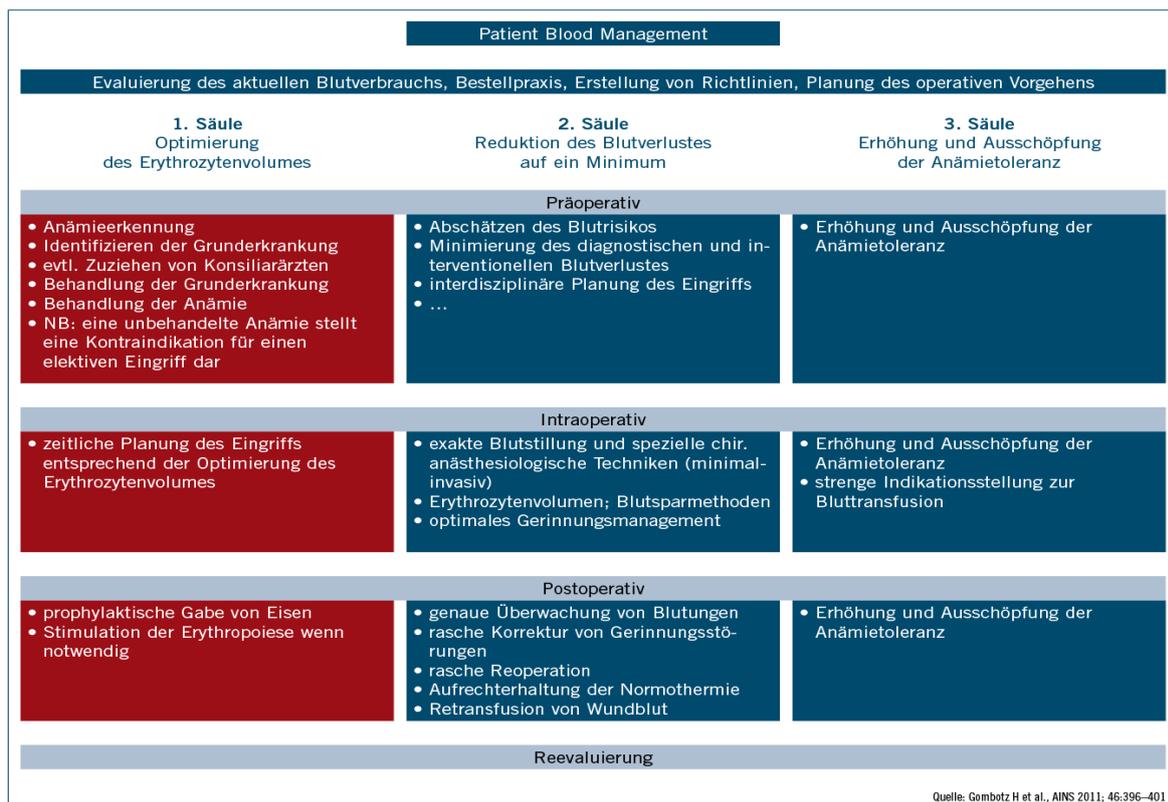


Abbildung 2 Patient Blood Management

Die Zeit bis zur Operation zu nutzen ist ein zentrales Thema im PBM. „Die präoperative Anämie gilt als einer der stärksten Prädiktoren für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) während oder nach einer Operation. Darüber hinaus wird sie als eigenständiger und unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen und einer erhöhten Sterblichkeit angesehen.“ (Hanke et al. 2015, S.570) Aus diesem Grund sollte eine Anämie präoperativ abgeklärt und behandelt werden. Bei Verdacht einer Hyperfibrinolyse sollte dies mittels eines Antihyperfibrinolytikums wie z.B. Tranexamsäure therapiert werden. Im Vordergrund soll stets eine kausale Therapie stehen und nicht eine symptomatische mittels Fremdblut. Nicht zu unterschätzen sind diverse Gerinnungsstörungen, die in der primären Hämostase eine wesentliche Rolle spielen. Zu beachten sind Hämostasestörungen, die medikamentös erworben wurden, die eine Thrombozytendysfunktion hervorrufen. Zu diesen gehören alle nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) und Aspirin. Im Weiteren sollten angeborene Hämostasestörungen wie das von-Willebrand-Syndrom nicht ausser Acht gelassen werden. In aktuellen Studien wird gezeigt, dass Bluttransfusionen um ca. 20% verringert werden können, wenn man das PBM einsetzt und bereits präoperative Abklärungen und Therapien durchführt. Die Transfusionswahrscheinlichkeit bei Eingriffen in der Orthopädie und Unfallchirurgie sanken von ca. 12% im Jahre 2010 auf unter 4% im Jahre 2014. Bei Operationen im Bereich der Hüft-Endoprothetik sanken im selben Zeitraum die Bluttransfusionen von 32% auf 6%. Diese Zahlen machen den Nutzen des PBM-Konzepts deutlich (Hanke et al., 2015).

2.3. Was ist Tranexamsäure

Tranexamsäure (4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure oder TXA) ist ein synthetisches Lysinanalogon, das stark antifibrinolytisch wirkt. Es hemmt das Ansetzen von Plasminogen an das Fibrinmolekül und somit die Plasminbildung. Die Lysin-Bindungsstellen am Plasminogen werden durch die TXA blockiert und verhindern so die Umwandlung zu Plasmin und die weitere Spaltung des Fibrinmoleküls (Koscielny et al., 2008).

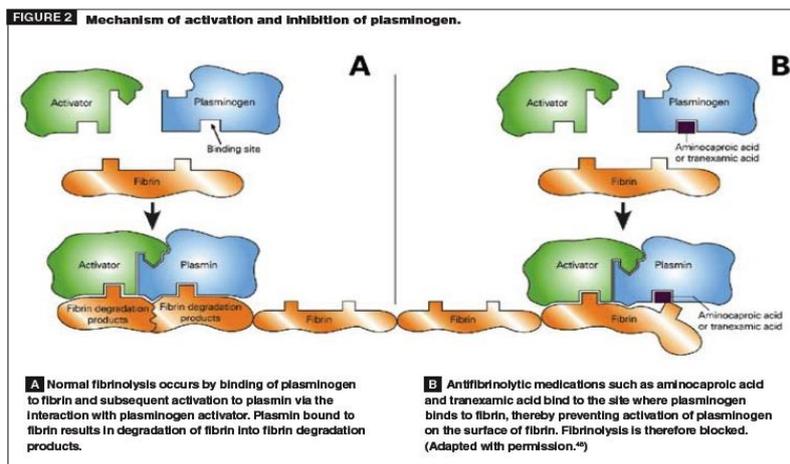


Abbildung 3 Wirkung der Tranexamsäure

Die Halbwertszeit der Tranexamsäure beträgt zwei bis drei Stunden. Sie wird zu 95% renal ausgeschieden (Koscielny et al., 2008).

2.3.1. Indikation

Tranexamsäure wird zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen aufgrund einer Hyperfibrinolyse bei Erwachsenen und Kindern angewendet. Mögliche Behandlungsspektren sind Menorrhagie, Metrorrhagie, gastrointestinale Blutungen, Blutungen nach Prostatektomie und allgemeine Operationen im Hartrakt, an Hals, Nase, Ohren, Operationen im Thorax und Bauchraum, sowie gynäkologische Eingriffe und postpartale Blutungen (Compendium, 2017).

2.3.2. Kontraindikation und Nebenwirkungen

Da die TXA renal eliminiert wird, ist eine Dosisanpassung bei Patienten und Patientinnen mit einer bekannten Niereninsuffizienz nötig. Es kann zu allergischen Reaktionen mit Exanthen kommen. Reversible Sehstörungen, vor allem des Farbsehens, sind selten. Häufiger treten dosisabhängige gastrointestinale Nebenwirkungen auf, wie z. B. Nausea, Emesis und Diarrhoe. Eine schnelle intravenöse Injektion der TXA kann einen Blutdruckabfall begünstigen. Weiterhin wird beschrieben, dass TXA plazentagängig ist, demzufolge sollte die Gabe bei Schwangeren im ersten Trimeon unterlassen werden (Koscielny et al., 2008). Die Gabe von TXA bei akuten venösen und arteriellen Thrombosen sollte vermieden werden (Compendium, n.d).

2.3.3. Dosierung

Zurzeit existieren unterschiedliche Dosierungsempfehlungen für die TXA. Die gängigste therapeutische intravenöse Gabe des Antifibrinolytikas bei Blutungen aufgrund einer Hyperfibrinolyse beträgt 1 bis 2g (Koscielny et al., 2008). Mögliche Standarddosierungen werden im Compendium Schweiz folgendermassen beschrieben: „1. Standarddosierung bei lokaler Fibrinolyse: 0,5g (1 Ampulle à 5 ml) bis 1g (1 Ampulle à 10ml oder 2 Ampullen à 5 ml) Tranexamsäure als langsame intravenöse Injektion (= 1ml/Minute) zwei- bis dreimal täglich. 2. Standardtherapie bei generalisierter Fibrinolyse: 1g (1 Ampulle à 10ml oder 2 Ampullen à 5 ml) Tranexamsäure als langsame intravenöse Injektion (= 1 ml/Minute) alle 6 bis 8 Stunden, entsprechend 15 mg/kg Körpergewicht“ (Compendium, n.d).

2.4. Nutzen der Tranexamsäure in der Orthopädie

Im folgenden Kapitel werden diverse Studien aus unterschiedlichen Ländern beschrieben, in denen die TXA bei elektiver Knie- und Hüft-TP eingesetzt wurde. In der Diplomarbeit wird die Abkürzung mg/kg/KG verwendet, das steht für Milligramm pro Kilogramm/Körpergewicht.

Die randomisierte Doppel-Blind-Studie von Barrachina et al. (2015) stammt aus Spanien und wurde in zwei Spitälern durchgeführt. In der Studie wurden 165 Teilnehmende integriert, die sich jeweils einer Hüft-TP unterzogen. Die Studienteilnehmenden mussten diverse Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden. Z. B. über 18 Jahre alt sein, ein American Society of Anesthesiologists (ASA) 1-3 haben und keine bekannten Allergien auf TXA aufweisen. Patientinnen und Patienten, die eines der folgenden Kriterien aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen:

- Schwangerschaft/Stillzeit
- Bekannte vaskuläre Ischämien
- Anamnestische bekannte Venenthrombosen, Lungenembolien und Koagulopathien
- Renale und/oder hepatische Erkrankungen
- Präoperative Langzeiteinnahme von Aspirin und/oder NSAR
- Anämie, das heisst ein Hämoglobinwert unter 100 Gramm pro Liter (g/l)

Die zugelassenen Probanden wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe erhielt eine Einmaldosis von 15mg/kg/KG TXA in einer 100ml Natriumchlorid (NaCl) 0.9% Lösung. Diese wurde 10 Minuten nach der Spinalanästhesie und vor Operationsbeginn als Kurzinfusion appliziert. Drei Stunden nach der ersten Gabe der TXA erhielten die Probanden der ersten Gruppe eine Kurzinfusion, jedoch nur mit 100 ml NaCl 0.9%.

Die zweite Gruppe erhielt ebenfalls 10 Minuten nach der Spinalanästhesie eine TXA-Infusion, jedoch lediglich 10mg/kg/KG in 100ml NaCl 0.9%. Zudem erhielt die zweite Gruppe eine weitere Kurzinfusion mit ebenfalls 10mg/Kg/KG TXA in 100ml NaCl 0.9% drei Stunden nach der ersten Dosis.

Der dritten Gruppe, die Kontroll- oder Placebogruppe, wurde wie den ersten beiden Gruppen zuvor zwei Kurzinfusionen in den gleichen Abständen appliziert, jedoch mit reinem NaCl 0.9%. In der ersten Gruppe erhielten 22.9% der Probanden eine Bluttransfusion, in der zweiten Gruppe 11.1% und in der Dritten 37.8%. Quabach (2017) schreibt in seinem Bericht, der sich auf die oben beschriebene Studie von Barrachina et al. stützt: „Die Studie konnte bei Gabe von Tranexamsäure sowohl als präoperative Einzelgabe, als auch in der repetitiven Dosis eine statistisch signifikante Reduktion des perioperativen Blutverlustes in den ersten 2 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen, während der unmittelbare perioperative Blutverlust innerhalb der 1. Stunde nach OP noch nicht statistisch signifikant war.“ Der selbe Bericht machte ersichtlich, dass die Reduktion des Blutverlustes nicht mit der geringeren Blutmenge in den Wunddrainagen zu assoziieren war, sondern es wurde vermutet, dass die Reduktion der Fibrinolyse durch reduzierte Hämatom- und Blutvolumina im Bereich der Wunde und der Verbände einhergeht. Die Studie konnte nicht aufzeigen, ob eine präoperative Einzelgabe im Vergleich zur repetitiven Gabe der TXA das klinische Endergebnis verbesserte (Quabach, 2017). Zur Ansicht wird die nachfolgende Tabelle präsentiert.

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie von Barrachina publiziert von Quabach

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Blutverlust [ml] (berechnet)	1 377 ± 689	1 308 ± 641	2 215 ± 1 136
Blutverlust [ml] (gemessen) Sauger, Redons	897 ± 335	822 ± 223	1 003 ± 375
Transfusion [n]	8	4	14
davon MAT	2	1	3
Fremdblut	8	4	11
Ø EK-Anzahl	1,5 ± 0,5	1,8 ± 0,5	2,2 ± 1,1
MAT = Maschinelle Autologe Transfusion; EK = Erythrozytenkonzentrat			

Gruppe 1 n=35; Gruppe 2 n= 37; Gruppe 3 n=37

In der Metaanalyse aus China vom Jahr 2013 wurden 19 randomisierte Studien integriert, in denen insgesamt 1'114 Patienten mit Knie-TP untersucht wurden. Die Studien wurden aus verschiedenen elektronischen Datenportalen herausgefiltert. Es wurden nur Studien implementiert, welche eine experimentelle Gruppe der TXA und eine Kontrollgruppe hatten. Die Zieldaten beschränkten sich auf Patienten mit tiefer Venenthrombose (TVT), postoperativem Blutverlust über Drainagen, totalem Blutverlust, die Anzahl Patienten mit allogenen Bluttransfusionen und anderer unerwarteter Ereignisse. In den Studien wurde TXA zur Reduktion des intraoperativen Blutverlustes eingesetzt. Der postoperative Blutverlust über die Drainagen wurde in 14 Studien mit 898 Patienten erwähnt. Der Einsatz der TXA konnte das Drainagevolumen signifikant senken.

Eine durchschnittliche Reduktion von 290 ml Drainagenflüssigkeit konnte bei Patienten und Patientinnen mit TXA erzielt werden. Der totale Blutverlust wurde nur in 5 Studien mit 374 Patienten untersucht. Diese zeigten jedoch eine signifikante Reduktion des Blutverlustes, von durchschnittlich 570ml. Die Transfusionsbedürftigkeit der Patienten, die mit TXA behandelt wurden, reduzierte sich signifikant, das zeigten 17 Studien mit 1'047 Patienten (Tan et al., 2013).

In einer retrospektiven pakistanischen Studie von Sepah et al. (2011) wurde der Nutzen der TXA veranschaulicht. Es nahmen 99 Patienten teil. 77 Patienten unterzogen sich einer unilateralen- und 29 Patienten einer bilateralen Knie-TP. Auch in dieser Studie wurden Patienten mit chronischen Koagulopathien ausgeschlossen. Die erste Gruppe mit 47 Patienten beinhaltete 62 Knie-TPs, das entspricht 49.5% der Probanden. Diese wurden mit 1g TXA prä- und postoperativ behandelt, während die Kontrollgruppe mit 52 Patienten und 66 Knie-TPs (51.5% der Teilnehmenden) kein TXA erhielten. Die Gruppen wurden weiter aufgesplittet in Patienten mit einer einseitigen und beidseitigen Knie-TP. Bei der einseitigen Knie-TP mit TXA wurde der mittlere postoperative Blutverlust auf 826ml errechnet, bei den Probanden ohne TXA lag der Blutverlust bei 1'828ml. Das ist ein Unterschied von 55%. Bei der beidseitigen Knie-TP zeigte sich der Mittelwert für den postoperativen Blutverlust bei der ersten Gruppe mit TXA bei 1'288ml im Vergleich zur Gruppe ohne TXA mit 2'695ml. Hierbei ergibt sich ein Unterschied von 52%. In der Kontrollgruppe waren 75% transfusionsbedürftig. Im Vergleich dazu bekamen 12.76% der Gruppe mit TXA eine Bluttransfusion.

Tabelle 2 Zusammenfassung der Resultate von Sepah

	<i>Mean Post-Operative Drainage</i>		<i>Mean Drop in Post-Operative HB</i>		<i>Mean number of Packed Cells Transfused</i>		<i>Number of Patients requiring Transfusion</i>
	<i>Unilateral</i>	<i>Bilateral</i>	<i>Unilateral</i>	<i>Bilateral</i>	<i>Unilateral</i>	<i>Bilateral</i>	
Group-I (N = 47)	826 ml	1288 ml	1.49 g/dl	1.94 g/dl	0.12	0.9	6
Group-II (N = 52)	1828 ml	2695 ml	1.79 g/dl	2.21 g/dl	1.24	2.6	35
p value	< 0.001	< 0.001	0.0005	< 0.0005	0.005	0.043	

In der retrospektiven Studie von Irsson et al. (2012) wurde die Reduktion des Blutverlustes und die finanziellen Vorteile der Anwendung von TXA untersucht. In seiner Studie wurden die 451 Patienten und Patientinnen für Hüft- oder Knie-TP in zwei Gruppen aufgeteilt: die erste Gruppe erhielt keine TXA, dagegen wurde die zweite Gruppe mit TXA behandelt. Irsson et al. applizierten der zweiten Gruppe insgesamt 6g TXA. Das erste Gramm präoperativ, ein zusätzliches am Ende der Operation und die weiteren 4g über 24 Stunden postoperativ in jeweils 1-Gramm-Rationen alle sechs Stunden. Wie bereits in den erläuterten Studien erwähnt, wurden Patienten mit renaler Einschränkung, Bluterkrankung, anamnestisch thromboembolische Ereignisse, wie z.B. TVT, LE, Myokardinfarkt und Cerebral vaskulärer Insult (CVI), sowie präoperativer Anämie ausgeschlossen.

In der Gruppe, die TXA erhielten, waren die errechneten Blutverluste um 34% geringer als in der Gruppe, die kein TXA bekamen. Ebenfalls benötigte diese Gruppe signifikant weniger

homologe Bluttransfusionen: 0 von 210 Patienten im Vergleich zu 10 von 240 Patienten, somit wurden 38% weniger autologe Bluttransfusionen verabreicht. In der Gruppe, denen TXA appliziert wurde, war das aufbereitete Blutvolumen mittels Maschinelles Autologes Transfusion (MAT) 68% geringer. Diese Studie beweist, dass die hochdosierte Verabreichung von TXA effektiv ist.

Im Weiteren stellten die Verfasser fest, dass eine erhöhte Einzelbolus-Gabe keinen Einfluss auf die Blutungsreduktion hat, das heisst ob 10mg/kg/KG oder 15mg/kg/KG appliziert wurde, war nicht relevant. Die totalen Kosten der Bluttransfusionen beliefen sich auf 38'870 Euro (€) in der ersten Gruppe ohne Einsatz von TXA und 22'800€ in der zweiten Gruppe, die TXA erhielten. Die Kosten für die Verabreichung der TXA wurden ebenfalls in der Endabrechnung miteinbezogen und betrugen 13'350€. Die durchschnittlichen Kosten der Bluttransfusionen und der Anwendung von TXA betrugen in der ersten Gruppe 162€ und in der zweiten Gruppe 121€.

George, Saffaf und Nwaboku (2013) führten mit 110 Patienten die Studie „Perioperative Einzeldosis der Tranexamsäure“ bei primärer Hüft- und Knie-TP durch. In der Studie unterzogen sich 50 Patientinnen und Patienten einer Hüft-TP, wobei die restlichen 60 Betroffenen eine Knie-TP benötigten. 30 Probanden erhielten jeweils 1g TXA intraoperativ. Die Patienten, die TXA bekamen, wiesen laut der Studie einen geringeren Blutverlust auf. George et al. beschrieben weiter, dass es keine signifikanten Unterschiede bzgl. des perioperativen Blutverlustes und des Applikationszeitpunktes gab, d.h. ob die TXA anfangs der Anästhesie oder erst kurz vor Schnitt verabreicht wurde. In einer Studie von Imai et al., (2012), die George zitierte, wurde erläutert, dass die Einzeldosierung von 1g TXA 10 Minuten vor Schnitt den grössten Effekt bzgl. des intraoperativen Blutverlustes aufwies. Eine Repetitionsdosis von 1g TXA nach 6 Stunde reduzierte den Hb-Verlust in den folgenden postoperativen Tagen und wurde stets nach 1, 7 und 14 Tagen kontrolliert.

Müller (2017) fasste die Studie von Hallstrom et al. (2016) zusammen. In einer Studie aus Michigan wurden 3'500 Patienten unter die Lupe genommen. Hier zeigte sich ein deutlich geringerer Hämoglobinabfall unter TXA gegenüber der Kontrollgruppe und Bluttransfusionen wurden seltener benötigt. Es gab keinen signifikanten Unterschied bzgl. des Blutverlustes der Hüft-TP im Vergleich zur Knie-TP. Das Ergebnis zeigte jedoch, dass das Risiko einer Bluttransfusion bei der Hüft-TP um 25% und bei der Knie-TP sogar um 75% gesenkt werden konnte, vorausgesetzt die Patientinnen und Patienten erhielten TXA. Diese Ergebnisse hatten zur Folge, dass der heutige Gebrauch der TXA bei elektiven Hüft- und Knie-TP vermehrt eingesetzt wird.

Die Metaanalysen vom Jahr 2008 beschrieben, dass die prophylaktische Gabe der TXA den Fremdblutbedarf bei grossen orthopädischen Eingriffen reduziert. Jedoch kann nur der postoperative Blutverlust durch den Einsatz der TXA vermindert werden, wobei der

intraoperative Blutverlust nur leicht gesenkt wird. Patienten, die eine Knie-TP erhielten, wiesen den grössten Profit der TXA auf (Koscielny et al., 2008).

2.5. Risiken der Tranexamsäure

Nach Koscielny et al. werden die thromboembolischen Komplikationen, wie z.B. LE oder CVI als geringfügig eingestuft. Laut Koscielny et al. weisen Patienten, die mit TXA behandelt wurden, keine signifikanten Unterschiede bezüglich Mortalität, LE, cerebraler und kardialer Ischämien zu dessen Kontrollgruppen auf. Jedoch erwähnt er weiterhin, dass die Indikation vom Einsatz der TXA bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Thrombophilien im Einzelfall abgewogen und streng überwacht werden muss.

In der Studie von Barrachina et al. (2016) konnte keine erhöhte Inzidenz von Thrombosen oder Embolien nachgewiesen werden. In der besagten Studie wurden Patienten mit Komorbiditäten, die einen Einfluss auf die Blutgerinnung haben, ausgeschlossen. Die einbezogenen Patienten wurden nach 3 und 21 Tagen postoperativ mittels Doppler-Sonographie auf Thrombosen untersucht. Ausserdem wurden die Patienten dazu aufgefordert, alle unbekanntes Probleme zu melden und diese noch 3 Monate postoperativ abklären zu lassen. Vier Patienten wiesen 3 Tage postoperativ eine Thrombose auf. Darunter war eine Patientin aus der Gruppe, die zwei Mal TXA erhalten hatte, eine Patientin aus der Gruppe, die nur einmal TXA bekam und zwei aus der Kontrollgruppe. Nach 21 Tagen zeigten drei weitere Patienten Auffälligkeiten in der Doppler-Sonographie: ein Patient aus der zweiten Gruppe, die 2 Dosen TXA erhielten und zwei aus der Kontrollgruppe. Ein Patient in der zweiten Gruppe erkrankte postoperativ an einer LE mit gutem Outcome. Es konnten keine weiteren Komplikationen bei Patienten der zweiten Gruppe, 3 Monate postoperativ nachgewiesen werden. In der Studie von Irsson et al. (2012) wurden 451 Patienten inkludiert, von ihnen erhielten 210 TXA und 241 keine Dosis. In der Gruppe ohne TXA wurde ein Patient mit LE in der postoperativen Phase beschrieben und ein Patient der TXA Gruppe erkrankte an einer Angina Pectoris. Ansonsten waren keine weiteren thromboembolischen Ereignisse bekannt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden. In der Metaanalyse von Tan et al. (2013) wurde in 18 der 19 Studien TVT nach der TXA-Gabe untersucht. Bei 12 Probanden von 534 Teilnehmenden, denen TXA appliziert wurde, konnte man eine TVT nachweisen. In der Placebo-Gruppe konnte man bei 13 Probanden von 560 Patienten eine Thrombose erkennen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede beschrieben. Gewisse Ärzte haben noch grosse Bedenken, TXA anzuordnen, denn die Risiken für thromboembolische Ereignisse bleiben bestehen, obwohl von keinen speziell erhöhten thromboembolischen Komplikationen berichtet wurde.

In der Studie Gillette, DeSimone, Trousdale, Pagnano, Sierra (2012) wurden nach dem Einsatz von TXA bei 2'246 Patienten thromboembolische Komplikationen festgestellt. Alle Patienten, die sich einer Knie- oder Hüft-TP unterzogen hatten, wurden untersucht. Diese wurden in drei

Gruppen unterteilt, in jeder Gruppe wurde eine andere chemische Thromboseprophylaxe verwendet. Die erste Gruppe wurde mit Aspirin behandelt. Die zweite Gruppe erhielt Warfarin, das zu den Cumarinen gehört, aber eine deutlich reduzierte Halbwertszeit aufweist als Marcumar®. Bei der dritten Gruppe wurde Dalteparin angewendet, ein niedermolekulares Heparin, das mit Fragmin® vergleichbar ist. In der Studie wurden Patienten mit hohem Thromboserisiko, wie z. B. Patienten mit einer Stentimplantation und einer persönlichen oder familiären Thromboseneigung ausgeschlossen. Die Studie zeigte auf, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. dem erhöhten Thromboserisiko und LE gab. In dieser Studie wurde ersichtlich, dass auch eher aggressivere Therapien mittels hochdosierten Thrombozytenaggregationshemmern oder Vitamin K-Antagonisten kein besseres Outcome aufweisen, als die niedermolekulare Prophylaxe. Durch den Vorbehalt, dass TXA venöse Thromboembolien, Myocardinfarkt und CVI begünstigt, herrscht noch eine gewisse Skepsis gegenüber der Anwendung von TXA. Ein wichtiger Faktor ist die Tatsache, dass die TXA zum heutigen Zeitpunkt vom Hersteller für den Gebrauch in der Orthopädie nicht zugelassen ist (Müller, 2017).

In der Studie von Hallstrom et al. (2016), die im Bericht von Müller bearbeitet wurde, werden 35'000 Patienten begutachtet. Er berichtete, dass es 90 Tage postoperativ hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und venöser Thrombosen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Probanden mit oder ohne TXA gab.

3. Diskussion

In den grundlegenden Aspekten, wie z. B. die Reduktion des Blutverlustes und die nicht erhöhte Gefahr für thromboembolische Ereignisse, kommen alle gelesenen Studien überein. Jedoch zeigen sich auch Unterschiede bei der Dosierung und Applikationszeit.

3.1. Nutzen der Tranexamsäure

Der Nutzen der Tranexamsäure konnte bestätigt werden, ohne erhöhte Komplikationen aufzuweisen. Ein prophylaktischer Einsatz von Antifibrinolytika kann bei spezifischen Operationen erforderlich sein, um einen potenziellen perioperativen Blutverlust zu minimieren (Koscielny, 2008). In der Doppel-Blind-Studie von Barrachina et al. (2015) wurde ersichtlich, dass eine Einzelgabe, so wie eine Repetitionsdosis der TXA den Blutverlust innerhalb der ersten 2 Tage reduzieren kann. Doch sie zeigt auch auf, dass es zwischen den Gruppen bzgl. des intraoperativen Blutverlustes keinen signifikanten Unterschied gibt. Die Autoren vermuten, dass die Reduktion des Blutverlustes mit der reduzierten Fibrinolyse einhergeht. Dieses Erkenntnis basiert auf dem reduzierten postoperativen Blutverlust, der anhand der Drainagen und Verbände gemessen wurde und einer verminderten postoperativen Hämatombildung. Diese Theorie bestätigt die Metaanalyse von Tan et al. (2013), in der wurden insgesamt 19 Studien miteinbezogen, in denen 14 den postoperativen Blutverlust über die Drainagen untersuchten. Bei den Patienten, die TXA erhielten, konnte eine durchschnittliche Reduktion von 290ml errechnet werden. In der Metaanalyse wurde nur in 5 Studien der totale Blutverlust gemessen. Trotz dieser wenigen Untersuchungen kamen Tan et al. zum Ergebnis, dass der Blutverlust signifikant gesenkt werden konnte, durchschnittlich bis zu 570 ml. Die Studie von Irsson kam auf ein ähnliches Resultat. Er zeigte auf, dass Patienten, die mit TXA behandelt wurden, einen reduzierten Blutverlust von 34% hatten. Auch in der Studie von Sepha (2011) wurde aufgezeigt, dass Patienten, die TXA und eine einseitige Knie-TP bekamen, einen reduzierten Blutverlust von 55% aufwiesen. Bei Patienten, die eine beidseitige Knie-TP bekamen, konnte eine Blutungsreduktion von 52% nachgewiesen werden. Noch deutlicher stellte sich heraus, dass bei den Patienten, die keine TXA erhielten, ein durchschnittlicher Blutverlust von 2'695ml gemessen werden konnte. Im Gegensatz zu den Patienten, denen TXA verabreicht wurde, belief sich hierbei der Blutverlust auf 1'288ml. Wenn man auf die Bluttransfusionsbedürftigkeit eingeht, muss man in Betracht ziehen, dass in allen Studien andere Transfusionsgrenzen beschrieben wurden. Leider kann man aus diesen Gründen die Zahlen nicht eins zu eins miteinander vergleichen, trotzdem geben sie aber eine eindeutige Tendenz an. Im Bericht von Müller (2017) wurde beschrieben, dass bei Hüft-TP eine Bluttransfusionsreduktion von 25% erreicht wurde. Hingegen bei der Knie-TP, wobei eine Reduktion von bis zu 75% bei den Patienten, die TXA erhielten, messbar war.

Auch in der Metaanalyse von Tan et al. im Jahr 2013 wurde die Reduktion der Transfusionen in 17 Studien bestätigt. Die Studie von Irsson (2012) geht sogar noch weiter. Er beschrieb die

Kostendifferenz zwischen der Gruppe, die TXA erhielten und derjenigen, die keine bekamen. In der Gruppe, denen TXA verabreicht wurde, konnte aufgrund der Transfusionsminderung und dem reduzierten Gebrauch einer autologen Waschung mittels Cell Saver eine Kostenreduktion von 13`350€ festgestellt werden. Die durchschnittlichen Kosten für Bluttransfusionen und TXA in dieser Gruppe beliefen sich auf 121€ pro Patient und in der Anderen auf 162€.

3.2. Risiken bei der Anwendung von Tranexamsäure

Die Gabe von Antifibrinolytika, wie die Tranexamsäure, ist in deutschen orthopädischen Spitälern in der Prothetik weit verbreitet. In Nordamerika wird die TXA seltener eingesetzt. Der Vorbehalt gegenüber dem Medikament ist gross, da es venöse Thromboembolien, wie z. B. Myokardinfarkte und CVI begünstigt. In den hierbei verwendeten Studien wurden keine Bedenken geäussert. Nach Tan et al. (2013) wurde bei den 12 von 534 Patienten, die mit TXA behandelt wurden, eine TVT nachgewiesen. Im Gegensatz dazu wurde bei 13 von 560 Patienten, die keine TXA bekamen, eine TVT diagnostiziert. Dies stellt keinen signifikanten Unterschied dar. Die Studien kommen zu einem ähnlichen Ergebnis, genauso wie die Studien von Barrachina et al. (2016) und Gillette et al. (2012). Gillette et al. wiederum untersuchte zusätzlich noch die beste medikamentöse Thromboseprophylaxe bei den orthopädischen Eingriffen, denen TXA appliziert wurde. Er zeigte auf, dass es keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Prophylaxen und der Thromboseneigung gab.

3.3. Dosierung und Zeitpunkt der Applikation

Es herrschen kontroverse Diskussionen bzgl. der Dosis und des Applikationszeitpunktes der TXA, so dass die Routineanwendung im Alltag noch geprüft werden sollte (Sass, 2016). In den gelesenen Studien von Barrachina, Sepha, Irission und Imai gab es trotz unterschiedlicher Dosierungen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Blutverlustes. Die Ergebnisse waren eindeutig, dass der intra- und postoperative Blutverlust vermindert werden konnte, ohne dass vermehrte Nebenwirkungen oder Komplikationen auftraten. Die Studienverfasser waren sich einig, dass eine Dosierung von 10-15mg/kg/KG ausreichend ist und der Applikationszeitpunkt keinen grossen Einfluss auf den Blutverlust hat. Die Studie von Imai et al. (2012) wiederum gab an, dass der minimalste intraoperative Blutverlust mit einer TXA-Applikation 10 Minuten vor Schnitt zu erreichen sei. Zum jetzigen Zeitpunkt kann aufgrund dieser Uneinigkeit zwischen den Studien keine einheitliche Empfehlung abgegeben werden.

3.4. Offizielle Haltung zum Einsatz der Tranexamsäure in der Orthopädie

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass die prophylaktische intravenöse Verabreichung von TXA in der Orthopädie zur Blutungsreduktion ein „off label use“ ist. Das bedeutet, sowohl die Vertreterfirma der TXA, als auch Apotheker haben den prophylaktischen Einsatz von TXA bis zum aktuellen Zeitpunkt der Diplomarbeit noch nicht offiziell freigegeben. Dennoch gibt es viel

evidenzbasierte Literatur zu diesem Thema. Kliniken weltweit, wie z.B. in der Schweiz, Deutschland und den USA verabreichen trotzdem TXA in der Orthopädie.

4. Schlussfolgerung

Die elektive Knie- und Hüft-TP gehören in Europa zu den häufigsten Operationen, das ist begründet in der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung. Der Eingriff ist jedoch immer noch mit einer relativ häufigen Gabe von Bluttransfusionen postoperativ verbunden. Mit einer Vielzahl von Behandlungsstrategien, wie z.B. die Eigenblutspende, maschinelle Autotransfusion mittels Cell Saver und Vermeidung der präoperativen Anämie, die im Patient Blood Management beschrieben wird, versucht man, das Transfusionsrisiko einer Fremdblutspende und unnötige Transfusionskosten zu senken. In einer Vielzahl von klinischen Studien konnte der Nutzen des Antifibrinolytikums, TXA, bestätigt werden. Das Blutungsrisiko wurde gesenkt. Die intravenöse Gabe von TXA stellt eine sichere, einfache und kostengünstige Behandlung dar, um den Blutverlust intra- und postoperativ zu senken und ist darüber hinaus risiko- und nebenwirkungsarm. Anhand der Studienergebnisse konnten keine erhöhten Komplikationen bzgl. thromboembolischer Ereignisse beschrieben werden.

Die Studien trafen leider keine Aussage über den Nutzen und die Risiken der TXA bei Patienten, die bereits an einer Thromboembolie erkrankten, da diese per se von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden. Dieses Patientenkontingent wäre jedoch von Interesse, weil oft ältere Menschen, die sich einer Hüft- oder Knie-TP unterziehen, potentiell thrombosegefährdet sind und somit vom Nutzen der TXA profitieren könnten. Darüber hinaus weisen ältere Menschen oft eine präoperative Anämie, bekannte thromboembolische Ereignisse in der Familienanamnese oder/und eine koronare Herzkrankheit auf. Sie haben diesbezüglich auch eine höhere Transfusionstoleranz. In naher Zukunft wäre eine Studie über diese Thematik und Patientengruppe interessant zu lesen. Ebenfalls wäre es wünschenswert, wenn ein Standard bzgl. Applikationsdosierung und Zeitpunkt festgelegt werden würde, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen. Das könnte die Aussagekraft, sowie die Glaubwürdigkeit der TXA als blutungshemmendes Medikament erhöhen. Diese Untersuchung könnte schliesslich eine Standardisierung der Applikation herbeiführen.

Trotzdem konnte dank der Studienergebnisse die Fragestellung dieser Arbeit erfolgreich beantwortet werden. Die Ziele der Arbeit konnten leider nicht vollständig erreicht werden, da es momentan keine genaue Dosisempfehlung der TXA gibt und somit kein Standard erstellt werden kann.

5. Reflexion

In meiner Diplomarbeit versuchte ich das Nutzen-Risiko-Verhältnis der prä- und postoperativen Applikation von Tranexamsäure zu untersuchen. Ich konnte den Nutzen anhand der Studienergebnisse bzgl. des reduzierten Blutverlustes eruieren. In den Studien wurde beschrieben, dass für die Probanden kein erhöhtes Risiko einer Thromboembolie besteht. Des Weiteren wurde in der Arbeit die reduzierte postoperative Transfusionsbedürftigkeit beschrieben, das wiederum kann zu einer Kostenminimierung führen. Im Rahmen meiner Arbeit konnte ich leider keine klare Dosisempfehlung oder sogar eine mögliche Standardisierung für die Anwendung der TXA herausfinden. In den Studien stiess ich stets auf verschiedene Dosierungen und mögliche repetitive Anwendungen. Die Studien waren sich jedoch einig, dass eine Gabe von 10-15mg/kg/KG ausreichend ist, um die Fibrinolyse zu reduzieren. Die Dosierung von 15mg/kg/KG wird auch vom Hersteller empfohlen.

Schlussendlich möchte ich die wichtigste Erkenntnis aus meiner Diplomarbeit dem Leser weitergeben und zwar, dass durch die Applikation der TXA nicht nur der intraoperative, sondern vor allem der postoperative Blutverlust minimiert werden kann. Eine Transfusion des autologen, wie auch des homologen Blutes wird reduziert, worauf in den Studien hingewiesen wird. Der Hersteller gibt an, dass bei akuten venösen und arteriellen Thrombosen auf die TXA verzichtet werden sollte. Allerdings gibt es keine Äusserungen über die Applikation bei einer bekannten TVT in der Familienanamnese. Obwohl die Studien eindeutig sind, entscheiden die Anästhesisten der Hirlanden Klinik St. Anna individuell, je nach Blutverlust, Krankheitsgeschichte und Absprache mit dem Orthopäden über die genaue repetitive Gabe der TXA.

Aus meiner Sicht finde ich die Gabe der TXA bei elektiver Hüft- und Knie-TP ein sinnvolles Setting. Wie bereits vorgängig erwähnt, führt die TXA zu keinem erhöhten Thrombose- oder Embolierisiko. Darüber hinaus unterstütze ich die Repetitionsgabe von 1 Gramm postoperativ, da dadurch der Blutverlust in den ersten 48 Stunden reduziert werden kann. Die Patienten profitieren, indem sie einen geringeren Hämoglobinabfall aufweisen und dadurch keine Bluttransfusionen benötigen. Da ich bei der Bearbeitung meines Diplomthemas keine expliziten Empfehlungen zur Applikation der TXA erhalten habe, kann ich leider keinen genauen Standard ableiten.

Mein persönliches Lernziel konnte mit der Erarbeitung meines Diplomthemas erreicht werden. Ich konnte durch die Bearbeitung des Themas mein fundiertes Fachwissen bezüglich der Gerinnung und Gerinnungsmanagement vertiefen. Ich war anfänglich eher kritisch gegenüber der TXA eingestellt. Ich hatte grosse Bedenken wegen der erhöhten Komplikationen, da das

Medikament nicht offiziell für die Orthopädie zugelassen ist und eine allgemeine Skepsis herrschte.

Meinen Standpunkt konnte ich durch die neuen Erkenntnisse ändern. Ich werde meine gewonnenen Informationen gerne im Team, sowie unseren Anästhesieärzten weitergeben. Das Erstellen meiner Diplomarbeit empfand ich als aufwändig und sehr anstrengend, da die benötigte Literatur und die relevanten Studien grösstenteils in englischer Sprache verfasst waren. Dies bedeutete einen grossen zusätzlichen Aufwand für mich, das sich besonders in meiner Zeitplanung bemerkbar machte. Durch den frühen, zügigen Beginn und die gute Begleitung meiner Diplomarbeit konnte ich den festgelegten Abgabetermin dennoch einhalten.

6. Danksagung

In erster Linie bedanke ich mich recht herzlich bei meiner Mentorin Andrea Fässler. Sie stand mir immer mit guten Ideen zur Seite und führte mich stets auf den richtigen Weg zurück, als ich dazu neigte, mich in der Thematik zu verlieren. Zudem bedanke ich mich bei Dr. med. Daniel Hodel, der mich in fachlichen Fragen unterstützte und mich für die Bearbeitung des Themas stets motivierte. Im Weiteren bedanke ich mich bei Nicole Sichermann, Ramona Benz, Patrizia Schacher und Nicole Rausch, die mir bei den Übersetzungen der englischen Studien, sowie der grammatikalischen Textkorrektur ihre Hilfe anboten.

7. Literaturverzeichnis

- George, D., Sarraf, K., & Nwaboku, H. (2015). Single perioperative dose of tranexamic acid in primary hip and knee arthroplasty. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, 25(1). S. 129-133.
- Gillette, B. P., DeSimone, L. J., Trousdale, R. T., Pagnano, M. W., & Sierra, R. J. (2012). Low risk of thromboembolic complications with tranexamic acid after primary total hip and knee arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 1-5.
- Hanke, A. A., Flöricke, F., Eismann, H., & Johanning, K. (2015). Patient Blood Management–Das Konzept. *Der Klinikarzt*, 44(03), 134-139.
- Irisson, E., Hemon, Y., Pauly, V., Parratte, S., Argenson, J. N., & Kerbaul, F. (2012). Tranexamic acid reduces blood loss and financial cost in primary total hip and knee replacement surgery. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 98(5), 477-483.
- Koscielny, J., & Jambor, C. (2008). Perioperativer Einsatz von Antifibrinolytika. *Vascular Care*, 2(2008), 28-43.
- Müller, T. (2017). Registeranalyse bestätigt: Tranexamsäure vermindert Blutverlust bei TEP-Operationen. *Orthopädie & Rheuma*, 20(2), 10-10.
- Nielsen, C. S., Jans, O., Orsnes, T., Yi, Z., Bin, S., & Jing, Y. (2016). Intraartikuläre Applikation von Tranexamsäure–Reduktion des Blutverlustes nach Kniearthroplastik. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, 154(04), 334-334.
- Quabach, R. (2017). Elektive Hüft-TEP: Reduziert Tranexamsäure den Blutverlust? *AINS*, S. 160-161.
- Roewer, N., & Thiel, H. (2013). Blutgerinnung. In N. Roewer, & H. Thiel, *Taschenatlas Anästhesie* (S. 224-229). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Sepah, Y. J., Umer, M., Ahmad, T., Nasim, F., Chaudhry, M. U., & Umar, M. (2011). Use of tranexamic acid is a cost effective method in preventing blood loss during and after total knee replacement. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 6(1), 22.
- Silbernagel, S., & Despopoulos, A. (2012). Blutstillung (Hämostase). In S. Silbernagel, & A. Despopoulos, *Taschenatlas Physiologie* (S. 106-111). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Tan, J., Chen, H., Liu, Q., Chen, C., & Huang, W. (2013). A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty. *Journal of surgical research*, 184(2), 880-887.

Töpfer, L., Vater, J., Boldte, M., & Keppeler, P. (2016). Hämostase. In L. Töpfer, J. Vater, M. Boldte, & P. Keppeler, *Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Basics* (S. 12-15). München: URBAN & FISCHER.

Töpfer, L. (2014). Blut und Blutgerinnung. In L. Töpfer, T. Helfen, & A. Remus, *Kurzlehrbuch Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* (S. 34-36). München: URBAN & FISCHER.

Weitere Quellen:

Compendium Tranexam OrPha Publiziert am 14.10.2016. Abgefragt am 30. Mai 2017, <https://compendium.ch/mpro/mnr/27459/html/de>

8. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Titelbild* _____
http://www.spektrum.de/fm/912/thumbnails/Blutplaettchen_fotolia12669599_AlexandrMitiuc.jpg.1314458.jpg (besucht am 10.09.17)
- Abbildung 2 primäre und sekundäre Hämostase* _____ 7
<http://herzzentrum.uk-koeln.de/de/gefaesschirurgie/zuweisende-arzte/medizinische-schwerpunkte-1/gest1.jpg> (besucht am 10.09.17)
- Abbildung 3 Patient Blood Management* _____ 9
http://media.medmedia.at/mm_media/klinik/2014/04/Bildschirmfoto%202014-10-01%20um%2010.32.48_opt.png (besucht am 10.09.17)
- Abbildung 4 Wirkung der Tranexamsäure* _____ 10
<https://pbrainmd.files.wordpress.com/2015/10/moa-aca-txa.jpg> (besucht am 10.09.17)

9. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Ergebnisse der Studie von Barrachina publiziert von Quabach* _____ 12
Quabach, R. (2017). Elektive Hüft-TEP: Reduziert Tranexamsäure den Blutverlust? AINS, S. 160
- Tabelle 2 Zusammenfassung der Resultate von Sepah* _____ 13
Sepah, Y. J., Umer, M., Ahmad, T., Nasim, F., Chaudhry, M. U., & Umar, M. (2011). Use of tranexamic acid is a cost effective method in preventing blood loss during and after total knee replacement. Journal of orthopaedic surgery and research, 6(1), 22, S. 3

10. Anhang



Erklärung zur Diplomarbeit

Ich bestätige,

dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbstständig verfasst habe und dass fremde Quellen, welche in der Arbeit enthalten sind, deutlich gekennzeichnet sind.

dass alle wörtlichen Zitate als solche gekennzeichnet sind.

dass ich das Prorektorat vorgängig informiere, wenn die Arbeit als Ganzes oder Teile davon veröffentlicht werden.

Ich nehme zur Kenntnis, dass das Bildungszentrum Xund über die Aufnahme der Diplomarbeit in der Bibliothek, einer Aufschaltung auf der Homepage des Bildungszentrums Xund oder auf Homepages von Fachgesellschaften entscheidet. Sie kann ebenso zu Schulungszwecken für den Unterricht in den NDS Studien AIN verwendet werden.

Ort und Datum:

Inwil, 19.09.2017

Vorname, Name:

Nadia Ferretti

Unterschrift:

A rectangular area containing a handwritten signature in blue ink. The signature appears to read 'N. Ferretti'.

1.8.2017