

# **Tranexamsäure in der Orthopädie**

Diplomarbeit zur Erlangung des Fachtitels Experte NDS HF Anästhesiepflege

Christian Fankhauser

Schöngrund 2

6343 Rotkreuz

ch-fankhauser@gmx.ch

Mai 2015

Mentorat Béatrice Jenni-Moser

Höhere Fachschule Gesundheit Zentralschweiz

13\_14\_AN



## Vorwort

Diese Diplomarbeit wurde im Rahmen des Nachdiplomstudienganges zum Diplomierten Experten Anästhesiepflege NDS HF an der Höheren Fachschule Gesundheit Zentralschweiz HFGZ erstellt. Eine Publikation bedarf der vorgängigen schriftlichen Bewilligung der HFGZ.

## Danksagung

Ich bedanke mich von ganzem Herzen bei meiner Familie und meinen Freunden für die positive Unterstützung während des Schreibens meiner Diplomarbeit. Für die vielen wohlwollenden Worte und Gesten die mich immerzu motivierten. Ein grosses Dankeschön aber auch an alle Fachpersonen, meinem Berufsbildner und meinen Kolleginnen und Kollegen des LUKS Sursee, die mich während des Schreibprozesses unterstützt haben. Herrn Dr. med. Beat Zimmermann und Herrn PD Dr. med. Oliver M. Theusinger die mich bei der Literatursuche unterstützten und mir bei Fragen mit fachlichen Ratschlägen zur Seite standen. Nicht zu vergessen ein grosses Kompliment meiner Mentorin Béatrice Jenni-Moser, für ihre Gelassenheit und moralische sowie fachliche Unterstützung. Zum Schluss ein gebührender Dank auch an all jene Personen, welche hier nicht namentlich erwähnt sind mich aber in irgendeiner Form während der Entstehung dieser Arbeit begleitet haben.

## Abstract

Mit der Einführung des von der WHO geforderten Patient Blood Management (PBM) soll die Zahl der jährlich verabreichten Erythrozytenkonzentrate reduziert werden. Das Konzept umfasst eine Vielzahl von Behandlungsstrategien zur Erreichung dieses Ziels. Als eine dieser Massnahmen wird die Anwendung von Cyklokapron® (Tranexamsäure) zur Optimierung der Hämostase benannt. Von einigen Studienautoren wird dieser Therapieansatz als vielversprechendste Therapiestrategie propagiert.

Nach der Einführung der ersten Säule des PBM in unserer Klinik, wird in dieser Arbeit der Einsatz von Tranexamsäure, als mögliche Behandlungsstrategie zur Umsetzung der zweiten Säule, thematisiert. Als zentrale Fragestellung werden der gezielte Einsatz von Tranexamsäure in der Orthopädie, sowie Dosierungsvarianten, Applikationszeitpunkt und Applikationsintervall des Wirkstoffs behandelt. Als Grundlage zur thematischen Auseinandersetzung dienen in der PubMed-Datenbank gefundene Studien, welche mittels den Suchbegriffen: „tranexamic acid orthopaedic surgery“, „tranexamic acid total hip replacement“, „tranexamic acid total knee replacement“ und „tranexamic acid blood loss“ gesucht wurden. So stellte sich im Rahmen der Bearbeitung dieser Arbeit die Applikation von zwei intravenösen Dosen à 1g für die Hüfttotalendoprothetik bzw. à 10-15 mg pro Kilogramm Körpergewicht Knieendoprothetik als mögliche Dosierungsstrategie heraus. Als weiteres Kriterium gilt es bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen in der Anamnese eine kritische Nutzen – Risikoabwägung zu treffen und allenfalls eine topische Applikation von Tranexamsäure in Betracht zu ziehen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b>	<b>3</b>
<b>Danksagung</b>	<b>3</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
Situationsbeschreibung	6
Themenwahl und Motivation	6
Ziel	6
Fragestellung	7
Abgrenzung	7
Vorgehensweise	7
<b>Hauptteil</b>	<b>8</b>
Patient Blood Management	8
PBM am Luzerner Kantonsspital Sursee	10
Hämostase	11
<i>Verlustkoagulopathie</i>	11
<i>Dilutionskoagulopathie</i>	12
<i>Fibrinolyse</i>	12
<i>Plasmin</i>	12
<i>Hyperfibrinolyse</i>	12
Tranexamsäure	13
<i>Kontraindikationen</i>	14
<i>Dosierung von Cyklokapron®</i>	14
<i>Tranexamsäure und vaskuläre Komplikationen</i>	15
<i>Effekt auf den Blutverlust und die Transfusionsrate</i>	15
<i>Auswirkungen auf die Transfusionskosten</i>	16
<b>Schlussfolgerung</b>	<b>17</b>
<b>Reflexion</b>	<b>19</b>
<b>Quellen</b>	<b>21</b>
<b>Anhang I</b>	<b>22</b>
Abbildungsverzeichnis	22
<b>Anhang II</b>	<b>23</b>
Selbständigkeitserklärung	23

## Einleitung

### Situationsbeschreibung

Während meiner Weiterbildung zum Dipl. Experten Anästhesiepflege NDS HF geriet ich immer wieder mit dem Begriff Patient Blood Management in Kontakt. Anlässlich einer betriebsinternen Fortbildung wurde uns die präoperative Abklärung im Rahmen des Patient Blood Management bei orthopädischen Patienten in unserem Hause näher gebracht. Einige Tage darauf bekam ich nach der Narkoseeinleitung eine Kurzinfusion in die Hand gedrückt, mit den Worten: "Wir geben dem Patienten noch etwas Cyklokapron<sup>®</sup>" (Tranexamsäure). Mir war klar, dass sich dies auf die zweite Säule „Minimierung der Blutung und des Blutverlustes“ (Gombotz & Hofmann, 2013) des Patient Blood Management bezieht. Da beim betreffenden Patienten keine Kontraindikationen zur Verabreichung vorlagen, verabreichte ich die Kurzinfusion. Während der Operation nutzte ich die Gelegenheit, mich weiter über das Präparat und dessen Einsatz zu informieren. Schon nach kurzer Zeit wurde mir bewusst, dass ich in der Zeit einer einzelnen Narkose nicht genügend Informationen zur Anwendung, sowie Pro und Kontra von Tranexamsäure und dessen Auswirkung auf die Patientenbehandlung einholen kann.

### Themenwahl und Motivation

Ein Medikament, welches einen positiven Einfluss auf die Hämostase hat und dabei nur wenige Risiken aufweist; dieser Therapieansatz weckte mein Interesse. Auf den Homepages von diversen orthopädischen Kliniken und Ärzten war ein Verweis auf die Anwendung von Cyklokapron<sup>®</sup> zu finden. Im Gespräch mit einer Kollegin erfuhr ich, dass die Verabreichung von Tranexamsäure in ihrem Spital bei Hüft- und Knieendoprothesen zum Standard gehört und sie mit dieser Strategie den intraoperativen Blutverlust gemäss subjektiver Wahrnehmung minimieren konnten. Ebenso wurden in jüngster Zeit einige Arbeiten veröffentlicht, welche die Anwendung von Tranexamsäure beim Traumatpatienten untersuchten, was mich aufgrund meiner beruflichen Vergangenheit zusätzlich neugierig machte. Dies gab mir den Anstoss, mich weiter über diesen Therapieansatz zu informieren und bewegte mich zur Wahl des Themas meiner Diplomarbeit.

### Ziel

Ich sehe die Diplomarbeit als Möglichkeit, mich mit diesem Medikament, dessen Wirkung, vor allem aber auch der Wirksamkeit und dem Nutzen gemäss aktueller Studienlage auseinander zu setzen. Im Weiteren möchte ich eine Empfehlung für mich und meine Kollegen<sup>1</sup> erarbeiten, aus der die Indikationen und Kontraindikationen sowie die Applikationszeitpunkte und Dosierungsempfehlungen hervorgehen.

---

<sup>1</sup> In der Diplomarbeit verwende ich stets die männliche Form, die weibliche ist sinngemäss mit gemeint.

Ich verspreche mir nach der Bearbeitung dieses Themas Sicherheit bezüglich der oben genannten Punkte zu erlangen. Ebenso erhoffe ich mir, die gewonnen Erkenntnisse nutzen zu können um einen Beitrag zur Erweiterung des bestehenden Patient Blood Management Konzeptes zu leisten.

## Fragestellung

- Wie können wir Tranexamsäure bei orthopädischen Operationen gezielt einsetzen?
- Gibt es Empfehlungen zur Dosierung, dem Applikationszeitpunkt und Applikationsintervall von Tranexamsäure?

## Abgrenzung

Ich werde in der Diplomarbeit auf die Anwendung von Tranexamsäure im Rahmen von Eingriffen zur Hüfttotalendoprothese und Knieendoprothese eingehen, bei erwachsenen ASA I&II Patienten.

## Vorgehensweise

Um meine Fragestellung beantworten zu können suchte ich nach geeigneter Literatur. Da sich in den Fachbüchern für Anästhesie nur wenig aussagekräftige Artikel finden liessen, fragte ich bei unserem Leitenden Arzt Dr. med. Beat Zimmermann nach Tipps um an Fachtexte zu gelangen. Mit seiner Unterstützung konnte ich schon bald die Recherche beginnen. Um das Spektrum der nutzbaren Literatur zu erweitern, kontaktierte ich PD Dr. med. Oliver M. Theusinger am Universitätsspital Zürich, von welchem ich ebenso nach kurzer Zeit weitere Literaturtipps empfangen durfte. Des Weiteren durchsuchte ich die medizinische Datenbank PubMed nach Studien zum Einsatz von Tranexamsäure. Zur Suche verwendete ich die Begriffe: „tranexamic acid orthopaedic surgery“, „tranexamic acid total hip replacement“, „tranexamic acid total knee replacement“, „tranexamic acid blood loss“ und nutzte zusätzlich die in der Seitenleiste vorgeschlagenen Artikel. Die verwendeten Studien und Artikel aus Fachzeitschriften finden sich im Quellenverzeichnis alphabetisch aufgelistet.

## Hauptteil

In den Vereinigten Staaten von Amerika werden jährlich 10% der Erythrozytenkonzentrate während der Behandlung von orthopädischen Patienten verbraucht. 39% davon finden ihre Anwendung in der Gelenkendoprothetik. Schon zu Beginn der Anwendung von Bluttransfusionen zeigte sich, dass diese Praxis mit vielerlei Risiken behaftet ist. Nachdem in den frühen Jahren des 19. Jahrhunderts mittels der Blutgruppenidentifikation ein Grossteil der Transfusionsreaktionen beseitigt werden konnten, wurde diese Methode verbreitet angewendet. Das persistierende Auftreten von transfusionsassoziierten Komplikationen, liess den Fokus auf die Vermeidung derer Anwendung lenken. Als zusätzlicher Faktor gelten nebst den Risiken für das Outcome des Patienten auch der Anstieg der Kosten und der Verbrauch einer raren Ressource. (Ponnusamy, Kim, & Khanuja, 2014).

Mitunter aus den genannten Gründen sind Bestrebungen im Gange, die Anwendung von allogenen Blutprodukten minimieren zu können. Diese umfassen eine Vielzahl von Therapieansätzen in der prä-, intra- und postoperativen Phase. (Ponnusamy et al., 2014).

Im Jahr 2007 tauchte der Begriff Patient Blood Management (PBM) erstmals in der Literatur auf. In diesem multidisziplinären Behandlungskonzept werden mögliche Massnahmen zur Reduktion von Transfusionen zusammengefasst beschrieben (Gombotz & Hofmann, 2013).

Aus den genannten Gründen ist die Einführung einer PBM-Strategie eine zeitgemässe Aufgabe, welche sich den operativ tätigen Spitälern stellt. Am Luzerner Kantonsspital Sursee wurde mit dem weiter unten beschriebenen PBM-Algorithmus zur präoperativen Abklärung von Patienten ein Grundstein zur Einführung gelegt. Mit dieser Diplomarbeit soll die Möglichkeit der Einführung einer weiteren Behandlungsstrategie für die Umsetzung der zweiten Säule beleuchtet werden.

## Patient Blood Management

Nebst dem Risiko für Transfusionskomplikationen im Sinne von Inkompatibilitäten zeigen Gombotz und Hofmann (2013) in ihrem Artikel Patient Blood Management weitere Risiken auf: „Zahlreiche Beobachtungsstudien mit riesigen Patientenkollektiven weisen u. a. auf eine erhöhte Inzidenz von Infektionen, myokardialen Ischämien, Thrombosen und Schlaganfällen sowie erhöhte Krebs(rezidiv)raten bei transfundierten Patienten hin“.

Dass es sich bei PBM nicht um eine unbedeutende Behandlungsstrategie handelt, zeigt sich auch im Statement der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Sie fordert seit 2011 die Einführung eines Patient Blood Management. (aerzteblatt.de, 2013)



PBM ist eine in drei Säulen gegliederte Strategie um die Verwendung von Blutkonserven auf ein Minimum reduzieren zu können. Sie konzentriert sich nicht auf eine einzelne Massnahme, vielmehr setzt sie sich zusammen aus einem Massnahmenkatalog, der sich über alle an der Patientenbehandlung beteiligten Fachdisziplinen erstreckt.

Die erste Säule besteht aus Behandlungsansätzen um die Patienten bzw. deren Hämoglobingehalt vor dem bevorstehenden Eingriff optimieren zu können. Dazu muss eine bestehende Anämie erkannt und die entsprechende Behandlung durch den Facharzt Hämatologie eingeleitet werden. Zum Einsatz kommen Medikamente zur Steigerung der Erythropoese sowie Eisenpräparate.

Die zweite Säule drängt auf die Wichtigkeit der Reduktion des Blutverlustes. Sie beinhaltet neben der minutiösen chirurgischen Blutstillung ebenso die Überwachung der Gerinnung, die Therapie mit Antifibrinolytika sowie die Anwendung anderer Blutsparmethoden wie z.B. der kontrollierten Hypotension und Aufrechterhaltung der Normothermie.

Die dritte Säule fordert die Ausschöpfung der individuellen Anämietoleranz. Werden die ersten beiden Säulen des PBM konsequent umgesetzt ist sie meist nicht von grosser Bedeutung, da die tolerierbaren Anämiegrenzen selten erreicht werden. (aerzteblatt.de, 2013; Gombotz & Hofmann, 2013)

In der folgenden Abbildung werden die drei Säulen des PBM in der entsprechenden Phase, Prä-, Intra- und Postoperativ zusammengefasst und veranschaulicht.

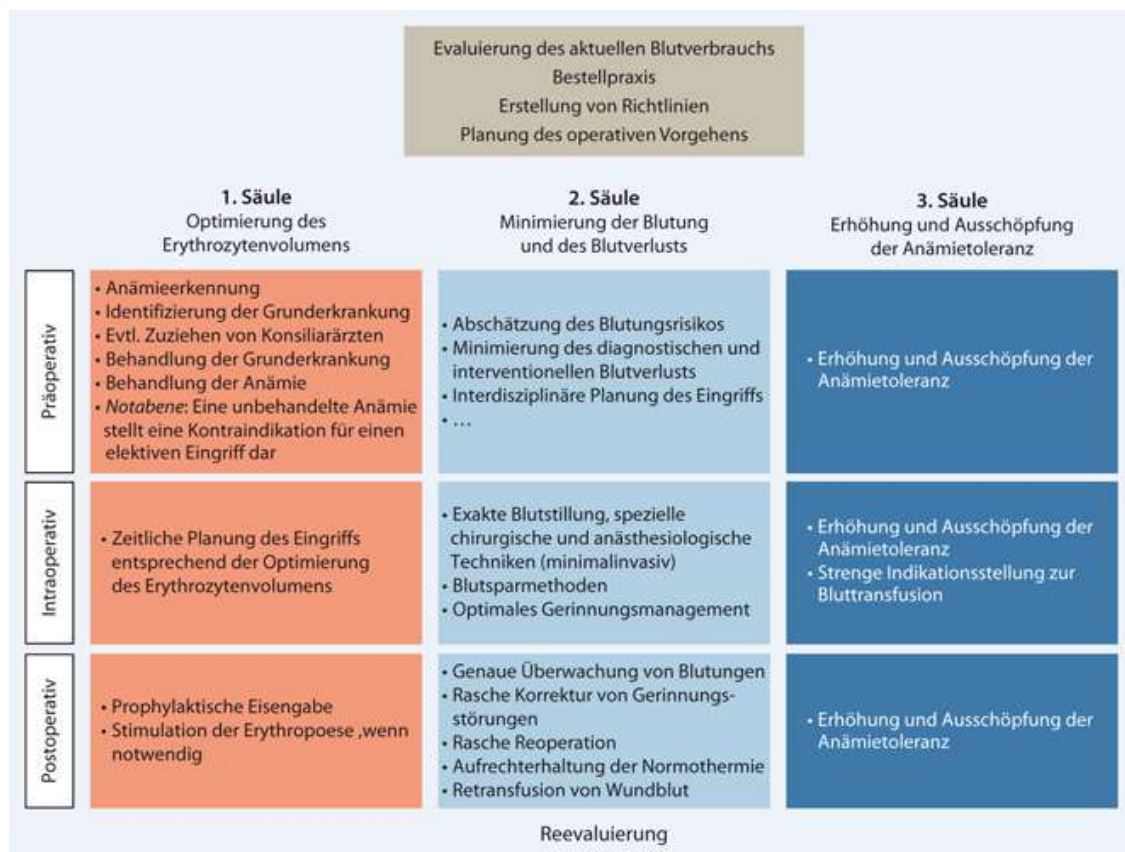


Abbildung 1

## PBM am Luzerner Kantonsspital Sursee

Mit der Einführung des Patient Blood Management und dem Algorithmus für orthopädische TP-Patienten hat das Luzerner Kantonsspital (LUKS) Sursee seit September 2014 die erste Säule des PBM umgesetzt. Patienten werden gemäss definierten Kriterien präoperativ gescreent und gegebenenfalls nachfolgend einer notwendigen Therapie zugeführt. Aus der nachfolgenden Abbildung können die erwähnten Kriterien und der sich daraus ableitende Therapieplan entnommen werden.

### Patient Blood Management : Algorithmus für orthopädische TP-Patienten

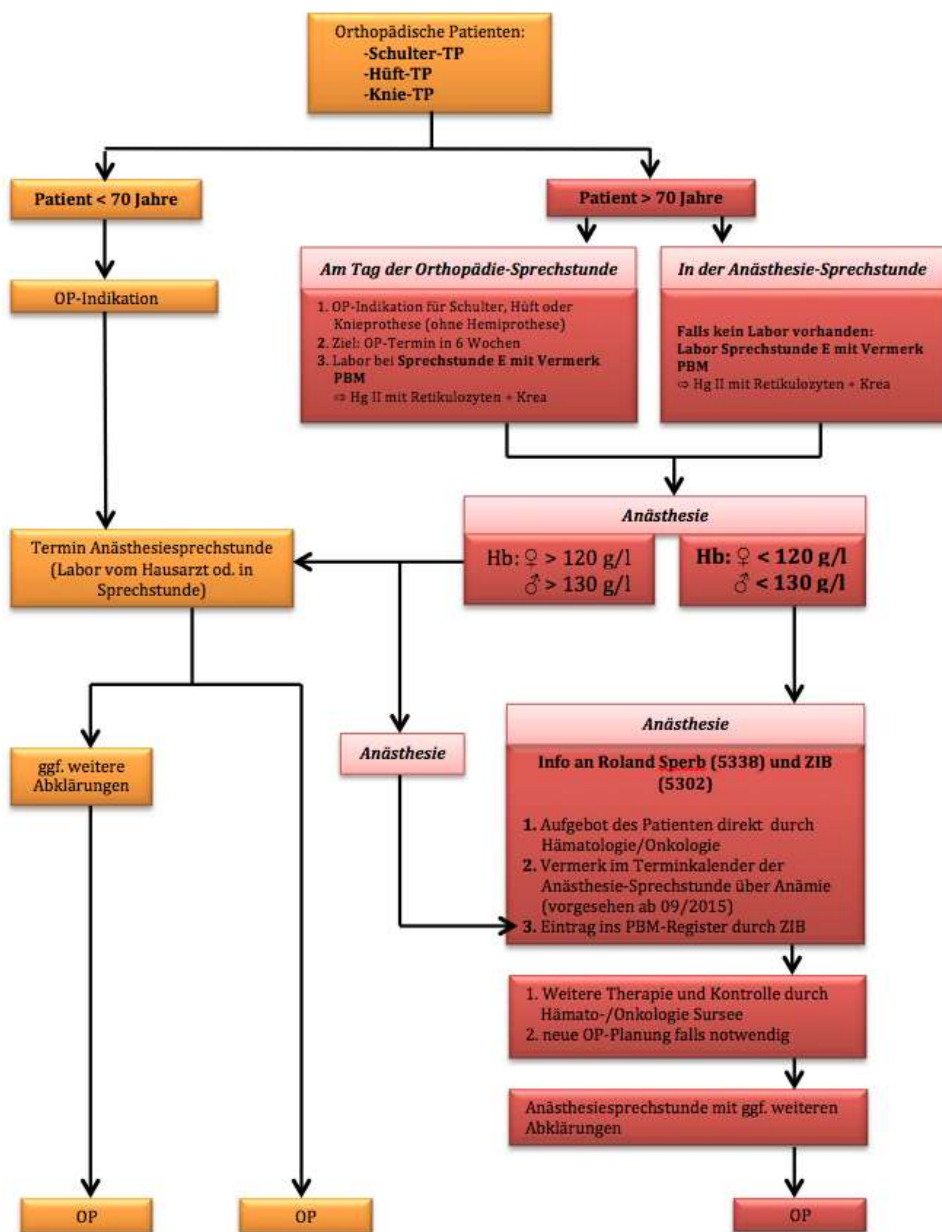


Abbildung 2

Nach einer allfälligen Korrektur des präoperativen Hämoglobinwertes werden die Patienten zur Operation aufgeboten. Obschon die aktuellen Studien eine Verabreichung von Cyklokapron® befürworten, wird diese Therapie noch wenig angewendet unter anderem auch mit der Begründung, dass sie auch erst bei manifester Blutung begonnen werden könne.

## Hämostase

Beruhend auf der Tatsache, dass Antifibrinolytika ihre Wirkung in Interaktion mit dem prokoagulatorischen Gerinnungssystem entfalten, ist es wichtig ein Verständnis für die physiologischen Vorgänge der Gerinnung zu besitzen. Mit diesem Wissen lässt sich der Angriffsort, die Wirkungsweise sowie die Beeinflussung der Hämostase mittels Tranexamsäure nachvollziehen.

„Mit der Hämostase werden alle physiologischen Prozesse, die nach einer Gefäßverletzung zum Sistieren der Blutung führen und die Wundheilung einleiten zusammengefasst, dies unter gleichzeitiger Erhaltung der rheologischen Eigenschaften des Blutes" (Ganter & Hofer, 2011).

Das Gerinnungssystem wird in vielen Fachbüchern und Schullektionen anhand des plasmatischen Gerinnungssystems aufgezeigt, welches den Eindruck erweckt, dass sich die Prozesse nach und nach abspielen und sich an eine strikte Reihenfolge halten. Mittels der Gerinnungskaskade werden die zwei Wege des intrinsischen und extrinsischen Auslösungsweges für die Blutgerinnung aufgezeigt, bevor sie dann über den Faktor X in einen gemeinsamen Weg münden. 2001 wurde von Hoffman und Monroe eine neue Art der Darstellung, das zellbasierte Gerinnungssystem, vorgeschlagen. Dies auf der Grundlage, dass die Gerinnung auf aktivierten Zelloberflächen von Thrombozyten, Monozyten und Endothelzellen abläuft. Der Gerinnungsablauf wird in die drei Phasen Initiation, Amplifikation und Propagation eingeteilt. Das Modell der zellbasierten Gerinnung zeigt die Wichtigkeit der spezifischen Zellrezeptoren für den Gerinnungsablauf auf und betont diese. Ebenso wird auf die vielen parallel ablaufenden Prozesse eingegangen (Ganter & Hofer, 2011; Neumann, 2014)

Im Zusammenhang mit der Minimierung der Blutung und des Blutungsverlustes treten des Öfteren die Begriffe Verlustkoagulopathie und Dilutionskoagulopathie auf. Während sich die Verlustkoagulopathie physiologisch erklären lässt, ist die Dilutionskoagulopathie ein Faktor, den der Anästhesist mit seiner Therapie massgeblich beeinflussen kann.

## Verlustkoagulopathie

Durch das chirurgische Trauma verursachten Blutungen führen zum Verlust von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren. Ebenso wird eine Verlustkoagulopathie begünstigt durch einen Abfall des Hämoglobinwerts auf unter 8g/dl. Dieser Abfall führt dazu, dass die Thrombozyten, welche sich unter normalen Umständen gefässwandnah bewegen, im zentralen Blutstrom mitfließen und dadurch ihre Funktion beeinträchtigt wird (Striebel & Eyrich, 2010).

## Dilutionskoagulopathie

Aufgrund des Abfalls des Blutvolumens sinkt mitunter auch das Herzzeitvolumen (HZV), was sich häufig in einem Abfall des Blutdruckes und einer Zunahme der Herzfrequenz manifestiert. Während sich der Anästhesist bemüht mittels Volumenersatzmittel das HZV zu verbessern bzw. aufrecht zu erhalten, führt dies zu einer Verdünnung (Dilution) der Gerinnungsfaktoren und somit zu einer Verstärkung der Koagulopathie. „Besonders schnell nimmt – sowohl in vivo als auch in vitro – die Konzentration von Fibrinogen ab“ (Roessler, Bode, & Bauer, 2014).

## Fibrinolyse

Im Bezug auf die Anwendung von Tranexamsäure richtet sich das Augenmerk auf das fibrinolytische System, genauer auf das Plasminogen bzw. dessen Umwandlung zu Plasmin. Mit der Aktivierung des Gerinnungssystems wird gleichzeitig das fibrinolytische System aktiviert, somit soll verhindert werden, dass sich der koagulatorische Prozess auf das ganze Gefässsystem ausdehnt. Bestehend auf der Tatsache, dass Fibrin an jenen Orten, an welchen es keine physiologische Funktion hat wieder aufgelöst wird (Neumann, 2014).

## Plasmin

Plasmin ist das zentral fibrinolytische Enzym, es wird enzymatisch durch den Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA), Urokinase und Kallikrein aus Plasminogen in seine aktive Form überführt. „Plasmin ist ein Enzym mit einer breiten proteolytischen Wirkung, (...). Es liegt nach seiner Aktivierung aus dem Plasminogen entweder als gebundenes Plasmin im Fibrin oder als freies Plasmin im Plasma vor. Das freie im Plasma befindliche Plasmin wird normalerweise schnell durch die Antiplasminase zerstört. Es entwickelt seine Wirkung, nachdem es hochaffin an die Lysinbindungsstelle des Fibrins gebunden ist. Hier wird es nicht durch Antiplasminase des Plasmas beeinflusst“ (Neumann, 2014, S. 106).

## Hyperfibrinolyse

Eine Hyperfibrinolyse entsteht vor allem bei grossen Operationen an Prostata, Lunge, Leber und Uterus, jedoch kann sie auch bei schweren Lebererkrankungen und Traumata, bei denen grosse Mengen an t-PA ausgeschwemmt werden, auftreten. Dadurch wird eine übermässige Umwandlung von Plasminogen in Plasmin forciert. Folge daraus ist, dass Fibringerinnsel wieder aufgelöst werden (Larsen, 2013; Striebel & Eyrich, 2010).

## Tranexamsäure

Nachdem nun die Blutgerinnung und die einzelnen wichtigen Komponenten der Koagulation bzw. der Fibrinolyse im Zusammenhang erläutert wurden, wird im folgenden Textteil der Wirkstoff Tranexamsäure sowie dessen Einsatzbereich näher beleuchtet. Nebst der Wirkungsweise sollen aber auch aktuelle Studienergebnisse zur Effektivität und Kosteneffizienz berücksichtigt werden.



Abbildung 3

Tranexamsäure gehört zu der Gruppe der synthetischen Lysinanaloga und trägt die chemische Formel 4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure (AMCHA bzw. TXA). Tranexamsäure ist ein stark antifibrinolytisch wirksames Medikament und derzeit das einzige auf dem Markt erhältliche Präparat aus der Gruppe der Antifibrinolytika. Seine Wirkung entfaltet es durch die Blockierung der Lysinbindungsstelle des Plasminogens. Somit verhindert Tranexamsäure das Andocken von Plasminogen an die Lysinreste des Fibrinmoleküls und dadurch die Umwandlung zum stark fibrinolytischen Plasmin. In Abwesenheit von Tranexamsäure erfolgt die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin über Plasminogenaktivatoren hauptsächlich über t-PA. Nach der Bildung des t-PA-Plasminogenkomplexes bindet dieser an Lysinreste der Fibrinmoleküle, welches mit einer Steigerung der Umwandlung zu Plasmin um den Faktor 1000 einhergeht. Durch diesen Mechanismus bleibt die Plasminbildung direkt am Gerinnsel lokalisiert (Koscielny & Jámbor, 2008).

Die nachfolgende Abbildung zeigt schematisch das andocken von Tranexamsäure an Plasminogen.

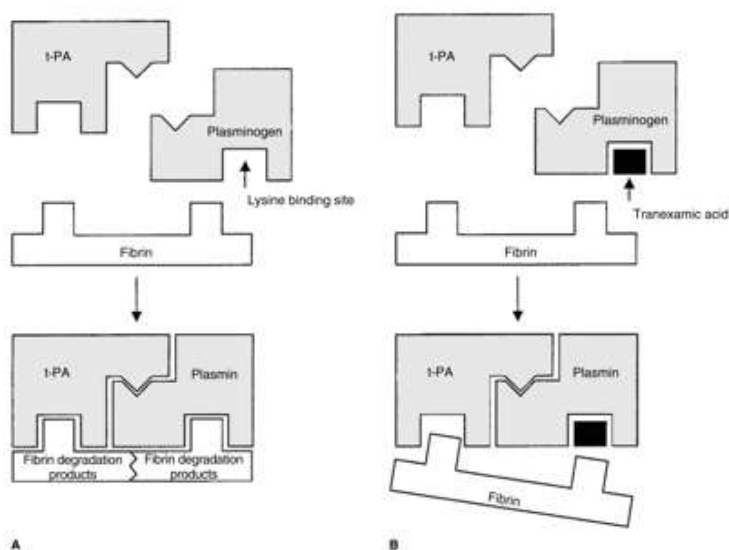


Abbildung 4

## Kontraindikationen

Gemäss der im Internet publizierten Packungsbeilage des in unserem Haus verwendeten Produkts: Cyklokapron®-Injektionslösung der Firma Pfizer ist die Verabreichung des Präparats in folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Bestandteile des Medikaments
- Akute venöse oder arterielle Thrombosen
- Hyperfibrinolytische Zustände infolge einer Verbrauchskoagulopathie, ausser Fälle bei denen eine vorherrschende Aktivierung des fibrinolytischen Systems mit akuten schweren Blutungen vorliegt
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kumulationsgefahr)
- Krampfanfälle in der Anamnese
- Intrathekale und intraventrikuläre Injektion, intrazerebrale Applikation (Gefahr von zerebralen Ödemen und Krampfanfällen) ("Fachinformation Cyklokapron®-Injektionslösung Pfizer," 2015)

## Dosierung von Cyklokapron®

In der derzeit veröffentlichten Literatur werden diverse Dosierungsangaben und Dosierungsempfehlungen für Tranexamsäure gemacht.

Während Larsen (2013) Dosierungen von 10-20mg pro Kilogramm Körpergewicht (kg/KG) vorschlägt, finden sich in den Studien teilweise andere Angaben zu den von ihnen verwendeten Dosierungen. Duncan et al. (2015) weisen darauf hin, dass die empfohlene Dosis 10-20 mg pro kg/KG beträgt, ihre Dosierungspraxis jedoch standardmässig zwei Dosen à 1g beträgt. Das gleiche Dosierungsregime verfolgen auch Wind, Barfield, und Moskal (2014), beide Studien schlagen die Applikation von 1g Tranexamsäure vor Hautschnitt und eine weitere Dosis von 1g vor dem Verschluss der Haut vor. Jedoch gilt zu beachten, dass sich Wind et al. (2014) in ihrer Studie nur auf die Untersuchung von Patienten mit einer Hüfttotalendoprothese beschränkt.

Cordoba et al. (2014) beschreiben in ihrer Studie zur Verabreichung von Tranexamsäure bei Knie-totalendoprothesen ein Regime von zwei Dosierungen a 10-15mg pro Kilogramm Körpergewicht. Die erste Dosis 15-20 Minuten vor dem Öffnen der Blutsperrung und eine zweite Dosis drei Stunden nach der ersten. Effektive Plasmakonzentrationen von Tranexamsäure finden sich 10-15 Minuten nach Verabreichung.

## Tranexamsäure und vaskuläre Komplikationen

Aus der bereits beschriebenen Wirkung der Tranexamsäure lässt sich folgern, dass gebildete Thromben sich nicht mehr auflösen sollen um eine adäquate Blutstillung im Bereich der Wunde positiv unterstützen zu können. Jedoch handelt es sich bei dem Wirkstoff nicht um ein selektiv wirkendes Präparat und die Vermutung einer erhöhten Gefahr von Gefässverschlüssen scheint berechtigt zu sein. In den aktuell publizierten Studien bewahrheitet sich diese Vermutung jedoch nicht. Von den Studienautoren wird propagiert, dass sie in ihren heterogenen Kohorten von „Tranexamsäure“ und „nicht Tranexamsäure“ keine signifikanten Unterschiede bezüglich dem Auftreten von Lungenembolien und tiefen Venenthrombosen beobachten konnten. (Cordoba et al., 2014; Duncan et al., 2015; Poeran et al., 2014; Ponnusamy et al., 2014; Wind et al., 2014)

Duncan et al. (2015) veröffentlichten eine retrospektive Studie (Januar 2005 – Januar 2010), in welcher die Anwendung von Tranexamsäure bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht wurde. Das erklärte Studienziel war, zu überprüfen, ob es einen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit und des Risikos von venösen Thromboembolien gibt, zwischen Patienten die Tranexamsäure erhielten gegenüber den Patienten welche ohne das Präparat behandelt wurden. Die Patienten erhielten gemäss dem Standard-Protokoll 1g Tranexamsäure vor Hautschnitt und 1g Tranexamsäure vor Hautverschluss. Bei einer Fallzahl von 13262 und einer Patientenzahl von 11175 konnten 2785 Fälle mit Tranexamsäure und 10477 Fälle ohne Tranexamsäure ausgemacht werden. Gesamthaft wurden 196 thromboembolische Zwischenfälle festgestellt, davon 37 in der mit Tranexamsäure behandelten Kohorte (1.3%) und 159 in der ohne Tranexamsäure behandelten Kohorte (1.5%).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Studie von Poeran et al. (2014) in welcher 20'051 Patienten der „Tranexamsäuregruppe“ mit 852'365 der „keine Tranexamsäuregruppe“ verglichen wurden. Sie konnten wie Duncan et al. weniger thromboembolische Geschehen in der „Tranexamsäuregruppe“ ausmachen.

In der Studie von Wind et al. wurde das Auftreten von Komplikationen in der Kontrollgruppe (N=1047) mit 4 Patienten (3 Lungenembolien und eine tiefe Venenthrombose) beobachtet. In der IV-Tranexamsäure (N=478) Gruppe mit einem Patienten (Lungenembolie) und in der Gruppe der topischen Anwendung (N=70) wurden keine Komplikationen notiert.

## Effekt auf den Blutverlust und die Transfusionsrate

Eingangs dieser Arbeit wurde darauf verwiesen, dass sich die Einführung des PBM mitunter auf die schwindende Ressource an Transfusionen stützt. In einzelnen Studien sind daher auch Transfusionsraten analysiert worden um eine Aussage treffen zu können, wie effektiv die Behandlung mit Tranexamsäure sich auf die Transfusionsraten auswirkt.

Cordoba et al. (2014) stellten einen positiven Einfluss auf den postoperativen Blutverlust, welcher in der Tranexamsäuregruppe durchschnittlich 168ml betrug, gegenüber 540ml in der nicht mit Tranexamsäure behandelten Gruppe fest. Sie beschreiben in ihrer Studie die Verwendung von Bluttransfusionen pro Patient der jeweiligen Kohorte, durchschnittlich 0.85 Erythrozytenkonzentrate pro Patient, der ohne Tranexamsäure und 0.35 Erythrozytenkonzentrate pro Patient der mit Tranexamsäure behandelt wurde. Nebst dieser Beobachtung zeigte sich, dass die Patienten in der Tranexamsäuregruppe durchschnittlich etwas mehr als einen Tag weniger lang im Spital verblieben.

Wind et al. (2014) untersuchten in ihrer Studie 1595 Operationen, bei welchen Hüfttotalendoprothesen eingesetzt wurden. Die Verabreichungszeitpunkte wurden wie bereits erwähnt gewählt. Jedoch wurde in ihrer Studie nebst den beiden bereits beschriebenen Gruppen Tranexamsäure ja und Tranexamsäure nein, eine weitere Kohorte gebildet. Diese beinhaltete Patienten welche in den sechs vorangegangenen Monaten einen Myokardinfarkt erlitten, Patienten die in den letzten 12 Monaten einen Stent implantiert bekommen haben und Patienten die bereits einmal eine Embolie hatten. Um welche Art Embolien es sich dabei handelte ist in der Studie nicht näher beschrieben. Bei dieser dritten Gruppe wurde Tranexamsäure vor dem Wundverschluss topisch angewendet, sprich in die Wunde gespritzt. Um zu verhindern, dass die applizierte Dosis des Wirkstoffs unmittelbar nach dem platzieren der Redon-Drainage wieder abfließt, wurde diese dreissig Minuten postoperativ verschlossen gehalten. Während der Studiendauer von vier Jahren konnten sie feststellen, dass 19.86% der Patienten ohne Tranexamsäure eine Bluttransfusion erhielten. In der Kohorte welche intravenös Tranexamsäure erhalten hat benötigten lediglich 4.39% eine Bluttransfusion und in der Gruppe der Patienten welche Tranexamsäure topisch verabreicht erhielten betrug die Transfusionsrate 12.86%. Als Transfusionstrigger wurde für alle 3 Gruppen 8g/dl festgelegt.

### Auswirkungen auf die Transfusionskosten

Die Studie von Wind et al. (2014) wurde von Harris, Moskal, und Capps (2015) aufgegriffen und zur weiteren Analyse der Kosteneffizienz von Tranexamsäure verwendet. Basierend auf den gesammelten Daten berechneten sie die Transfusionskosten pro Hüfttotalendoprothesenoperation. Dabei Berücksichtigt wurden ebenfalls die Kosten für Transfusionsreaktionen und deren Behandlung. Während sich die Transfusionskosten in der Kohorte ohne Tranexamsäure auf \$286.90 pro Operation beliefen, wurden in der IV-Tranexamsäure-Kohorte lediglich \$123.38 pro Eingriff aufgewendet. In der Kohorte welche mit topisch applizierter Tranexamsäure behandelt wurden schlugen die Transfusionskosten pro Fall mit \$132.41 zu Buche.

Folglich konnten sie nachweisen, dass bezüglich der Kosten für Bluttransfusionen und den damit verbundenen Komplikationen aufgerechnet auf die Fallzahl bei der Anwendung von intravenöser Tranexamsäure 57% und topisch angewendeter Tranexamsäure 54% gespart werden können.



## Schlussfolgerung

Während der Bearbeitung meiner Diplomarbeit habe ich mich intensiv mit dem Behandlungskonzept des Patient Blood Management, sowie der Blutgerinnung und dem aktuellen Studienstand bezüglich des Wirkstoffs Tranexamsäure auseinandergesetzt.

Das PBM zeigt sich nach meinen Erkenntnissen als geeignetes Instrument um die multidisziplinäre Patientenbehandlung rund um den eigentlichen Eingriff koordiniert planen zu können. Mittels einer klaren Struktur wird die präoperative Patientensituation anhand definierter Parameter analysiert und eine optimale Ausgangslage angestrebt. Mit Beginn des Eingriffs wird das PBM weitergeführt und auf die weiteren wichtigen Schwerpunkte verwiesen, so dass in jeder Phase der Patientenbehandlung eine klare Leitlinie zur Behandlungsplanung bezüglich des Blutverlustes und der zu beachtenden Faktoren zur Verfügung steht. Während sich viele der enthaltenen Punkte auf die Behandlung durch den Orthopäden beziehen, kristallisiert sich das Gerinnungsmanagement als wesentlicher Behandlungsaspekt des Anästhesisten heraus. Mitunter aufgrund dieser Tatsache ist es notwendig, die Vorgänge der Blutgerinnung zu kennen und sich intensiv mit ihnen zu befassen. Als eine der Behandlungsmöglichkeiten zur Optimierung des Blutverlustes hat die Verabreichung von Cyklokapron<sup>®</sup>, einem Medikament, das gemäss Ng, Jerath und Wasowicz (2014) 1957 patentiert wurde, in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Im Verlauf der Recherche meiner Diplomarbeit habe ich umfassend Fakten erarbeitet, welche Aussagen bezüglich den Vor- und Nachteilen der Anwendung von Cyklokapron<sup>®</sup> darlegen.

Die zentrale Fragestellung meiner Diplomarbeit lautete:

- Wie können wir Tranexamsäure bei orthopädischen Operationen gezielt einsetzen?
- Gibt es Empfehlungen zur Dosierung, dem Applikationszeitpunkt und Applikationsintervall von Tranexamsäure?

Aufgrund der bearbeiteten Studien komme ich zum Schluss, dass die Verabreichung von Cyklokapron<sup>®</sup> bei Patienten die zur Hüft- bzw. Kniegelenksendoprothese in den Operationssaal kommen, eine zusätzliche Behandlungsoption darstellt um den Blutverlust zu minimieren. Als gezielten Einsatz sehe ich die Applikation bei Patienten, welche bis dato keine kardiovaskulären Erkrankungen in der Anamnese aufzeigen. Für Patienten welche anamnestisch bereits unter einer diesbezüglichen Vorgeschichte leiden sollte die intravenöse Anwendung von Tranexamsäure auch weiterhin unter vorsichtiger Nutzen – Risikoabwägung erfolgen und eine allfällige topische Anwendung in Betracht gezogen werden. Gerade in diesem Punkt scheint es mir wichtig, zusammen mit den verantwortlichen Ärzten eine Leitlinie erstellen zu können, wann Tranexamsäure in welcher Anwendungsform zum Einsatz kommen soll.

Die Frage nach dem Applikationszeitpunkt und dem Applikationsintervall lässt sich mit den gefundenen Studienergebnissen nur schwer beantworten. Für die Hüftgelenksendoprothese wird von einigen Studienautoren ein Dosierungsregime von zwei Dosen à 1g jeweils vor Hautschnitt und Wundverschluss vorgeschlagen (Duncan et al., 2015; Wind et al., 2014). Eine weitere Variante wird in den Lehrbüchern für Anästhesie mit Dosierungen von 10-20mg pro Kilogramm Körpergewicht beschrieben. Diese Dosierung verspricht auf den ersten Blick eine genauere und patientenadaptierte Dosierung des Wirkstoffs. (Larsen, 2013) Im Hinblick auf eine Mehrzahl unserer Patienten zeigt sich jedoch dass die errechnete Dosis in einer Vielzahl der Fälle mit der Standarddosis der Studienautoren korreliert. Aufgrund der in den Studien gemachten positiven Erfahrungen mit diesem Dosierungsregime wäre es meines Erachtens sinnvoll, diese Anwendungsvariante in die tägliche Praxis zu integrieren.

Im Rahmen der Kniegelenksendoprothetik zeigt sich die Dosierung von 10-15mg pro Kilogramm Körpergewicht 15-20 Minuten vor öffnen der Blutsperrung und 3 Stunden nach der ersten Dosis, wie von Cordoba et al. (2014) vorgeschlagen, als differenziert untersuchte Variante.

In der Zielformulierung erwähnte ich die Absicht, eine Empfehlung für mich und meine Kollegen zu erarbeiten, aus der die Applikationszeitpunkte und Dosierungsempfehlungen hervorgehen. Jedoch bemerkte ich schon bald, dass diese Zielformulierung den Rahmen der Diplomarbeit sprengen würde. Aufgrund dieser Erkenntnis konzentrierte ich mich auf die Erarbeitung von möglichen Dosierungsstrategien und deren Vor- bzw. Nachteile. Mit den gesammelten Daten und dem mir erarbeiteten Verständnis kann ich die Anwendung und die Therapieziele in ihrem Gesamtkonzept differenziert betrachten. In einem nächsten Schritt gilt es, mit der bisher getätigten Vorarbeit auf die verantwortlichen Ärzte zuzugehen und die Einführung eines einheitlichen Konzeptes anzusprechen. Nebst dem Interesse einer Einführung eines solchen Konzeptes seitens der anästhesiologischen Abteilung müsste in Zusammenarbeit mit der orthopädischen Klinik eine Therapiestrategie festgelegt werden, um auf der gleichen Interessensgrundlage gemeinsam an der Gerinnungsoptimierung mitzuwirken. Als Fernziel sehe ich die Erarbeitung einer Leitlinie, bei welchen Patienten Cyklokapron® in welcher Form angewendet werden soll und welches Ausschlusskriterien zur Anwendung des Präparats sind.

Als weiterführende Fragestellung gilt zu klären, ob unterschiedliche Dosierungen von Tranexamsäure bei Hüfttotalendoprothesen und Knieendoprothesen notwendig sind oder ob sich eine einheitliche Dosierungsvariante finden lässt.

Da sich derzeit eine Vielzahl von Forschungsgruppen mit der Anwendung von Tranexamsäure in der Orthopädie aber auch in anderen Fachdisziplinen beschäftigt, sehe ich es als notwendig, die aktuellen Forschungsergebnisse laufend zu verfolgen. Gerade in Anbetracht der noch nicht lückenlos geklärten Anwendung des Wirkstoffs bei Patienten mit einer Kardiovaskulären Vorgeschichte

und zur Frage bezüglich der optimalen Dosierung werden in nächster Zeit bestimmt weitere aufschlussreiche Studien publiziert werden.

## Reflexion

Während der Bearbeitung meiner Diplomarbeit stellte ich fest, dass sich das Thema in ein sehr grosses Themengebiet erstreckt. Während der Literaturrecherche wurde ich von der grossen Menge an Daten zur Anwendung von Tranexamsäure in der Orthopädie überrascht und es war für mich eine Hausforderung, mich auf einzelne Quellen zu beschränken. Dies auch aus dem Grund, dass mit jeder Suche in der PubMed Datenbank neue Artikel zum Thema finden liessen.

Ich erkannte, dass nebst der technisch einfachen Verabreichung eines Präparats auch die damit verbundenen Vorgänge abzuwägen und kritisch zu hinterfragen sind. Ich beschäftige mich nun in der täglichen Arbeit häufiger mit der Frage, warum genau appliziere ich Medikamente nun in dieser Dosierung und gäbe es auch Alternativen zu der von mir gewählten Therapie. Die Gefahr der Alltagsroutine wurde mir während des Schreibprozesses diverse Male vor Augen geführt. „Das haben wir schon immer so gemacht“, „das muss man so machen“, sind Aussagen, die wir alle ab und an mal äussern. In diesen Punkten werde ich mich in Zukunft anstrengen vermehrt Pro und Kontra sowie Alternativen genau zu prüfen.

Im Bezug auf die Einführung von neuen Behandlungsstrategien wurde mir bewusst, dass diese mit einem sehr grossen Aufwand an Recherchen verbunden sind. Nebst der Suche nach geeigneter Literatur ist es notwendig, die gefundenen Resultate zu interpretieren und zu prüfen, ob diese in das eigene Praxisfeld übertragbar sind. Ebenso ist es unumgänglich sich mit Fachpersonen, welche über ein breiteres Erfahrungsspektrum verfügen, auszutauschen. Mit solchen Fachgesprächen kann eine Fragestellung geklärt sein oder es ergeben sich weitere Fragen, die mich in der weiteren Recherche unterstützen.

Die Zielsetzung meiner Arbeit konnte ich zu einem gewissen Teil erfüllen.

Wie schon in den Schlussfolgerungen dargelegt, kann ich zum jetzigen Zeitpunkt einige Vorschläge zur Entwicklung einer Behandlungsleitlinie einbringen. Nebst dem Einbringen dieser Vorschläge habe ich mir aber auch das notwendige Rüstzeug erarbeitet um diese Vorschläge mit Fakten belegen zu können und so auf fachlicher Ebene zu argumentieren. Im Verlauf der Arbeit lernte ich den Umgang mit Datenbanken wie z.B. PubMed kennen um nach Fachliteratur zu suchen. Es zeigte sich für mich, dass die englische Sprache wohl auch in Zukunft nicht mehr aus der Medizin wegzudenken ist. Für mich ziehe ich daraus den Schluss, dass es wohl an der Zeit ist meine Sprachkenntnisse nicht nur zu pflegen sondern auch kontinuierlich auszubauen.

Die während der Erarbeitung dieser Diplomarbeit gemachten Erfahrungen, bezüglich der Aufarbeitung eines Themas, werden mich auf meinem weiteren beruflichen Werdegang begleiten und unterstützen. Ebenso der Umgang mit Fachliteratur und das filtern von wichtigen Informationen aus mehreren Artikeln mittels einer Auflistung werde ich ein nächstes Mal bestimmt schon zu Beginn konsequent umsetzen.

## Quellen

- aerzteblatt.de. (2013). Patient Blood Management: Kluger Umgang mit einer wertvollen Ressource. Retrieved from <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/55385/Patient-Blood-Management-Kluger-Umgang-mit-einer-wertvollen-Ressource>
- Cordoba, R., Tapia, B., Aramburu, O., Mora, M.-A., Bielza, R., Escalera, J., ... Ercoreca, L. (2014). Tranexamic Acid Reduces Blood Transfusion, Postoperative Blood Loss. *Journal of Blood Disorders & Transfusion*, 05(04). <http://doi.org/10.4172/2155-9864.1000207>
- Duncan, C. M., Gillette, B. P., Jacob, A. K., Sierra, R. J., Sanchez-Sotelo, J., & Smith, H. M. (2015). Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Tranexamic Acid Use During Total Hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 30(2), 272–276. <http://doi.org/10.1016/j.arth.2014.08.022>
- Fachinformation Cyklokapron®-Injektionslösung Pfizer. (2015, April). Retrieved May 16, 2015, from <http://www.fachinfo.de/pdf/008797>
- Ganter, M. T., & Hofer, C. K. (2011). Prinzipien des perioperativen Gerinnungsmanagements. *Der Chirurg*, 82(7), 635–644. <http://doi.org/10.1007/s00104-010-2052-x>
- Gombotz, H., & Hofmann, A. (2013). Patient Blood Management: Dreisäulenstrategie zur Verbesserung des Outcome durch Vermeidung allogener Blutprodukte. *Der Anaesthetist*, 62(7), 519–527. <http://doi.org/10.1007/s00101-013-2199-1>
- Harris, R. N., Moskal, J. T., & Capps, S. G. (2015). Does Tranexamic Acid Reduce Blood Transfusion Cost for Primary Total Hip Arthroplasty? A Case–Control Study. *The Journal of Arthroplasty*, 30(2), 192–195. <http://doi.org/10.1016/j.arth.2014.08.020>
- Koscielny, J., & Jámboor, C. (2008). Perioperativer Einsatz von Antifibrinolytika. *Vascular Care*, 15(2), 32–51.
- Larsen, R. (2013). *Anästhesie: [mit dem Plus im Web]*. München: Elsevier, Urban et Fischer.
- Neumann, H. A. (2014). *Das Gerinnungssystem* (2. Auflage). Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
- Ng, W. C. K., Jerath, A., & Wasowicz, M. (2014). Tranexamic acid: a clinical review. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. <http://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0011>
- Poeran, J., Rasul, R., Suzuki, S., Danninger, T., Mazumdar, M., Opperer, M., ... Memtsoudis, S. G. (2014). 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*, 349(aug12 8), g4829–g4829. <http://doi.org/10.1136/bmj.g4829>
- Ponnusamy, K. E., Kim, T. J., & Khanuja, H. S. (2014). Perioperative Blood Transfusions in Orthopaedic Surgery. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 96(21), 1836–1844. <http://doi.org/10.2106/JBJS.N.00128>
- Roessler, M., Bode, K., & Bauer, M. (2014). Volumentherapie bei Hämorrhagie. *Der Anaesthetist*, 63(10), 730–744. <http://doi.org/10.1007/s00101-014-2377-9>
- Striebel, H. W., & Eyrich, K. (2010). *Die Anästhesie: Grundlagen und Praxis* (2.-3. Aufl.). Stuttgart: Schattauer.
- Wind, T. C., Barfield, W. R., & Moskal, J. T. (2014). The Effect of Tranexamic Acid on Transfusion Rate in Primary Total Hip Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 29(2), 387–389. <http://doi.org/10.1016/j.arth.2013.05.026>

## Anhang I

### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dreisäulenstrategie des Patient Blood Management Nach Gombotz H, Hofmann A, Rehak P, Kurz J aus (Gombotz & Hofmann, 2013)

Abbildung 2: Patient Blood Management: Algorithmus für orthopädische TP-Patienten  
LUKS Sursee, mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Beat Zimmermann

Abbildung 3: <http://www.spektrum.de/lexikon/chemie/antifibrinolytika/610>  
Download 17.05.2015 14:58

Abbildung 4: Quelle: <http://www.christem.com/pearls-from-conference/2013/4/17/conference-notes-41613.html>

## Anhang II

### Selbständigkeitserklärung



#### Erklärung zu Diplomarbeiten

Die/der Unterzeichnende erklärt,

- dass sie/er die vorliegende Diplomarbeit selbstständig verfasst hat und dass fremde Quellen, welche in der Arbeit enthalten sind, deutlich gekennzeichnet sind.
- dass auf eine eventuelle Mithilfe Dritter in der Arbeit ausdrücklich hingewiesen wird.
- dass sie/er vorgängig bei der Prorektorin / dem Prorektor, dem Ausbildungsbetrieb (sofern dieser involviert war), sowie bei Drittpersonen, die mitgeholfen haben (z.B. beratende Personen) schriftlich die Bewilligung einholt, wenn:
  - ° diese Arbeit bzw. Teile oder Zusammenfassungen davon veröffentlicht oder
  - ° Kopien dieser Arbeit zur weiteren Verbreitung an Dritte aushändigen werden.

Ort:

Datum:

Vorname, Name:

Unterschrift:

Schulleitung, 23.2.2011