

# Et dosis-respons-studie af tranexamsyre

## Effekten på kvalme og blodtab efter primær knæalloplastik

Reservelæge Mette Veien & overlæge Palle Juulsgaard

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Anæstesiologisk Afdeling

### Resumé

**Introduktion:** Store blodtab i forbindelse med total knæalloplastik (TKR) er velkendt og relateret til allogen blodtransfusion. Tranexamsyre (TXA) er vist at kunne reducere blodtabet med 50% i denne patientgruppe. En hyppig bivirkning ved TXA er kvalme, hvorfor formålet var at lave et dosis-respons-studie med TXA for at undersøge, om antallet af kvalmeepisoder kunne reduceres, mens den antifibrinolytiske effekt af stoffet blev bevaret.

**Materiale og metoder:** Enogtredive patienter, der skulle have foretaget TKR, blev efter informeret samtykke randomiseret til enten at skulle have to doser TXA (10 mg pr. kg) med tre timers mellemrum (gruppe A) eller en dosis TXA (10 mg pr. kg) (gruppe B). Det samlede blodtab, transfusionshyppigheden og antallet af episoder med kvalme blev registreret. Kvalmebehandlingen i undersøgelsen er standardiseret.

**Resultater:** Det totale blodtab var i gruppe A:  $313,8 \pm 227,0$  ml og gruppe B:  $745,4 \pm 281,3$  ml ( $p < 0,001$ ). Antallet af patienter, der oplevede kvalme, var i gruppe A: ti ud af 17 (58,8%) og gruppe B: ni ud af 14 (64,3%) (nonsignifikant (NS)). Kvalmehyppigheden var 2,1 (B) episoder mod 1,8 (A) episoder de første 24 timer (NS). Ingen af patienterne modtog allogene blodkomponenter.

**Konklusion:** Vi konkluderer således, at der fortsat bør gives to doser TXA (10 mg pr. kg) med tre timers interval for at reducere blodtabet, idet en halvering af dosis ikke medførte reduceret kvalmehyppighed, men større blødning.

I forbindelse med operation med indsættelse af knæledsalloplastik (TKR) forekommer der ofte et stort blodtab med deraf følgende høj risiko for kardiovaskulære komplikationer, øget infektionstendens og smitterisiko [1-3]. Blodtomhed og kirurgi forstærker koagulation og fibrinolyse. Tranexamsyre (TXA) inhiberer fibrinolysen lokalt, men har ingen effekt på fibrinolysen i plasma fra den perifere venøse cirkulation [4]. Tidligere studier har vist, at peroperativ anvendelse af TXA kan reducere blodtabet ved knæalloplastikker med 50% ved en peroperativ udgangsbloodning på 1.410-1.826 ml [4-9]. Vi har netop gennemført et lignende studie, hvor den postoperative blødning blev reduceret fra 762 ml til 410 ml (46%) ved injektion af TXA 10 mg pr. kg såvel per- som postoperativt og derved reduceret andelen af transfusionskrævende patienter til 0 [10]. TXA kan give bivirkninger i form af kvalme og opkastninger, men der er ikke registreret stigning i frekvensen af

tromboemboliske episoder [5-8, 11, 10]. TXA er dog kontraindiceret hos patienter med tidligere tromboemboliske tilstande, og dosis bør reduceres hos patienter med nedsat nyrefunktion [11].

Formålet med nærværende studie var at undersøge, om man kunne reducere TXA-dosis fra to til en injektion perioperativt og fortsat opnå tilfredsstillende effekt på blodtabet [8]. Vores tidligere studie viste, at blødningen var mest udtalt i de første postoperative timer, hvorfor det teoretisk set, sammenholdt med en halveringstid af TXA på to timer, ville være muligt at få en tilfredsstillende effekt af en dosis TXA [10].

### Materialer og metoder

Studiet er godkendt af Videnskabetisk Komite ved Århus Amt og er gennemført i overensstemmelse med Helsinki-deklaration II. Patienter, der skulle have foretaget primær TKR, og som opfyldte inklusionskriterierne, indgik i studiet. Mundtlig og skriftlig information blev givet, og informeret samtykke blev indhentet fra samtlige patienter. Inklusionskriterierne var følgende: patienten skulle være  $>18$  år, habil, kunne bedøves regionalt efter afdelingens sædvanlige retningslinjer og have en hæmatokritværdi på  $>0,30$ . Eksklusionskriterierne omfattede følgende: nyligt myokardieinfarkt ( $<6$  måneder), ustabil angina, svær aorta- eller mitralstenose, tidligere vaskulære lidelser i centralnervesystemet (apopleksi, hæmragi, transitorisk cerebral iskæmitilfælde), ubehandlet hypertensio arterialis (diastolisk blodtryk (BT)  $>105$  mmHg eller systolisk BT  $>180$  mmHg), tidligere tromboemboliske lidelser, hæmatologiske lidelser eller antikoagulationsbehandling.

Ingen af patienterne blev medicineret med salicylsyre eller *non steroid anti-inflammatory drugs* (NSAID) i to uger før operationen. Patienterne blev inkluderet tre dage før operationen og blev i henhold til en computergenereret randomisationstabel randomiseret til enten en eller to doser TXA. Kun undersøgeren, der gav medicinen, havde kendskab til randomiseringen. Patienten og sygeplejerskerne kendte ikke til udfaldet af randomiseringen. Blodtabet blev aflæst af sygeplejerskerne. Alle patienterne fik lavmolekylært heparin (dalteparin 5000 IE) en gang dagligt subkutant som tromboseprofylakse startende dagen før operationen og fortsættende indtil udskrivning eller fuld mobilisering. Der blev endvidere givet 2 g dicloxacillin intravenøst profylaktisk før kirurgi.

Alle patienter blev bedøvet med spinalanæstesi (bupivacain 5 mg pr. ml: 2,5-3,5 ml) på L2/3- eller L3/4-niveau. På samme niveau blev ligeledes anlagt et epiduralkateter udelukkende til postoperativ smertebehandling. Blodtrykket blev

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

under operationen holdt på et systolisk blodtryk >100 mmHg med 5 mg ephedrin intravenøst ved behov. Undervejs var patienterne sederede med midazolam, fik 3 l oxygen pr. min nalt og blev holdt normoterm med en Bair-hugger. Patienterne blev under operationen monitoreret med elektrokardiogram (EKG), noninvasivt blodtryk og pulsoxyometri. Alle patienter fik anlagt blodtomhed med tourniquet på femur, og trykket blev holdt på 350-400 mmHg under operationen.

Der blev peroperativt anvendt isotonisk saltvand, 500 ml som væske-load før anlæggelse af spinalanæstesi, fulgt af 5 ml pr. kg pr. time til dækning af det basale behov. Peroperativt blodtab blev målt som volumen i suget samt blodtab i servietterne og blev erstattet med tre gange blødningen med isotonisk saltvand. Mod slutningen af operationen blev to intraartikulære dræn placeret og tilsluttet samme drænflaske. Indholdet i drænflasken blev registreret hver time i de første tolv timer postoperativt og herefter for hver 24 timer, indtil dræne blev fjernet efter 48 timer.

TXA (10 mg pr. kg kropsvægt) blev indgivet lige før ophævelsen af blodtomheden og for den ene gruppe igen tre timer senere på opvågningsafdelingen (gruppe A). Der blev dog maksimalt indgivet 1 g TXA ved hver injektion.

Mængden af infunderede krystalloider og blod blev registreret. Kolloidinfusion blev ikke anvendt i dette studie på grund af mulig interaktion med koagulationen. Blodtransfusion var indiceret, når hæmatokritværdien var <28%. Antallet af kvalmeepisoder (kvalmevarighed > fem minutter) blev registreret for begge grupper. Den postoperative kvalmebehandling bestod af 10 mg metoclopramid efter behov.

Hæmatokritniveau (EVF) (Advia 120, Bayer, New York, USA), kreatininniveau (Hitachi 917, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) og thrombocytniveau (Advia 120, Bayer, New York, USA) blev bestemt ved indlæggelsen samt på første, tredje og femte dag postoperativt. EVF blev ligeledes analyseret umiddelbart postoperativt. APTT (Behring Coagulation Timer, Platelin LS, Organon, USA) blev som rutine bestemt ved indlæggelsen.

Der blev ikke rutinemæssigt foretaget undersøgelser for dyb venetrombose eller lungeemboli, men der blev dagligt kontrolleret for kliniske tegn på tromboemboliske komplikationer.

Postoperativ smertebehandling blev styret af patienten med patientkontrolleret epiduralanalgesi (PCA) med ropivacain 0.2% (5-10 ml pr. time) i tre dage ifølge den normale afdelingsrutine. Epiduralkateret blev fjernet den tredje postoperative dag. Herefter blev patienterne behandlet med peroral morfin og acetaminophen. Alle patienter blev tilset af kirurgen tre timer postoperativt og de følgende fem dage med henblik på dannelse af intraartikulært hæmatom.

Alle patienter fik tre timer efter operationen startet den passive knæbevægelsesskinne. Denne fortsatte i to døgn. Aktiv fysioterapi blev påbegyndt på den første postoperative dag.

Alle patienterne blev anæstiseret af de samme to anæstesi-læger og opereret af de samme to kirurger.

### Statistik

Data er præsenteret som middelværdier eller medianer. Sammenligninger mellem de to grupper blev foretaget med Students t-test. I tilfælde af manglende normalitet blev der anvendt Mann-Whitney-test.  $\chi^2$ -test blev anvendt på køn og på andelen af patienter, der oplevede kvalme-episoder.  $p < 0,05$  blev brugt som signifikansniveau.

Antallet af patienter, der skulle indgå i studiet, blev beregnet på følgende betingelser: Den aktuelle blødningsstørrelse ved TKR blev fundet at være ca. 410 ml med indgift af to doser TXA og 762 ml uden TXA. Det estimeredes, at indgift af kun en dosis ville øge blødningen med 20% svarende til en blødning på omkring 500 ml, hvilket ville kunne tåles af de fleste patienter.

Effekten af TXA-reduktion: -20% (MIREDF).

$\alpha = 5\%$ ,  $\beta = 5\%$ , standarddeviation (SD) =  $1/3$  af middelværdien;  $n_1 = n_2 = 2(t_{2\alpha} + t_{\beta})^2 SD^2 / \text{MERIDIF}^2$ ;

Power =  $(1 - \beta) = 1 - 0,05 = 0,95$ .

Ud fra denne formel skal der indgå mindst 15 patienter i hver gruppe. Det blev besluttet at inkludere 17 patienter i hver gruppe.

### Resultater

I alt 31 patienter indgik i studiet (17 fik to doser TXA (gruppe A), og 14 fik en dosis (gruppe B)). Tre patienter i gruppe B udgik i observationsperioden. To patienter på grund af præmatur accidental drænfjernelse og en patient på grund af indtagelse af NSAID.

Patientkarakteristika er vist i **Tabel 1**. Der var ingen signifikant forskel på alder, køn, højde, vægt og American Society of Anesthesiologists Classification (ASA)-score mellem de to grupper.

Operationsvarigheden og tiden for blodtomhed samt dosis af bupivacain var ligeledes uden signifikant forskel mellem de to grupper (**Tabel 2**).

Laboratorieværdier for grupperne er vist i **Tabel 3**.

Tabel 1. Patientkarakteristika.

	To doser TXA <sup>a</sup> n=17	En dosis TXA <sup>b</sup> n=14	p
Køn (kvinde/mand) . . . . .	11/6	6/8	0,32 (NS)
Alder, år og middel SD . . . . .	70,1±10,0	67,8±7,3	0,47 (NS)
Vægt, kg og middel SD . . . . .	77,8±14,4	85,9±17,8	0,17 (NS)
Højde, cm og middel SD . . . . .	167,3±7,7	170,0±7,5	0,35 (NS)
ASA: median . . . . .	II	II	0,60 (NS)

a) Tranexamsyre (TXA) blev givet umiddelbart før blodtomhedens ophævelse og tre timer senere i opvågningsafdelingen.

b) Tranexamsyre (TXA) blev kun givet umiddelbart før blodtomhedens ophævelse.

SD: Standarddeviation.

NS: Ikke signifikant.

ASA: American Society of Anesthesiologists Classification-score.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 2. Beskrivelse af anæsthesien for de to grupper.

	To doser TXA <sup>a</sup> n=17	En dosis TXA <sup>b</sup> n=14	p
Kirurgitid, min og middel SD . . . . .	65,0±17,3	62,3±11,7	0,75 (NS)
Blodtomhedstid, min og middel SD . . . . .	59,6±16,5	57,8±11,1	0,63 (NS)
Dosis af spinal bupivacain, mg og middel SD . . . . .	14,4±2,0	14,6±1,6	0,86 (NS)
TXA-dosis, mg og middel SD . . . . .	1538,8±245,6	844,3±159,6	0,001 (S)

a) Tranexamsyre (TXA) blev givet umiddelbart før blodtomhedens ophævelse og tre timer senere i opvågningsafdelingen.

b) Tranexamsyre (TXA) blev kun givet umiddelbart før blodtomhedens ophævelse.

SD: Standarddeviation.

NS: Ikke signifikant.

Tabel 3. Laboratorieværdier for de to grupper.

	Måletidspunkt	To doser TXA <sup>a</sup> n=17 Middel ± standarddeviation	En dosis TXA <sup>b</sup> n=14 Middel ± standarddeviation	p
EVF	Præoperativt	39,2±4,3	41,0±3,6	NS
	1. time postoperativt	36,8±3,8	37,5±3,7	NS
	1. dag postoperativt	34,8±3,2	34,6±3,8	NS
	3. dag postoperativt	32,6±3,5	32,6±3,5	NS
	5. dag postoperativt	31,5±3,3	32,8±2,1	NS
APTT	Præoperativt	28,6±3,3	28,3±2,9	NS
Trombocytter	Præoperativt	353,6±155,1	304,1±93,6	NS
	1. dag postoperativt	272,1±88,2	227,0±71,6	NS
	3. dag postoperativt	281,3±80,7	237,9±69,9	NS
	5. dag postoperativt	362,0±124,7	393,0±87,2	NS
Kreatinin	Præoperativt	82,5±15,9	95,4±18,5	NS
	1. dag postoperativt	82,4±17,5	87,3±23,5	NS
	3. dag postoperativt	69,0±24,0	94,3±32,6	NS
	5. dag postoperativt	91,0±21,6	93,7±46,1	NS

a) Tranexamsyre (TXA) blev givet umiddelbart før blodtomhedens ophævelse og tre timer senere i opvågningsafdelingen.

b) Tranexamsyre (TXA) blev kun givet umiddelbart før blodtomhedens ophævelse.

EVF: Hæmatokrit.

APTT: *Activated partial thromboplastin time*.

NS: Ikke signifikant.

Det intraoperative blodtab for gruppe A var  $5,9 \pm 16,6$  ml, mens der ikke var noget blodtab i gruppe B. Det samlede blodtab var signifikant større i gruppe B ( $745,4 \text{ ml} \pm 281,3 \text{ ml}$ ) mod ( $313,8 \text{ ml} \pm 227,0 \text{ ml}$ ) i gruppe A ( $p < 0,001$ ).

Blødningen gennem observationsperioden ses i **Figur 1**.

Det var ingen signifikant forskel på mængden af de indfunderede krystalloider peroperativt samt i det første døgn postoperativt:  $2.856 \text{ ml} \pm 1.244 \text{ ml}$  (A) og  $2.254 \text{ ml} \pm 710 \text{ ml}$  (B) ( $p = 0,133$ ).

I ingen af grupperne blev der givet blodtransfusion.

Antallet af kvalmeepisoder var sammenligneligt i de to grupper (A:  $1,8 \pm 2,2$  og B:  $2,1 \pm 2,5$ ) ( $p = 0,769$ ), og antallet af patienter, der oplevede kvalme, var ligeledes ens (A: 10 ud af 17 (58,8%), B: 9 ud af 14 (64,3%)) ( $p = 1,0$ ).

Ingen patienter fik ud fra den kliniske vurdering intra-artikulært hæmatom, og ingen tromboemboliske episoder blev registreret.

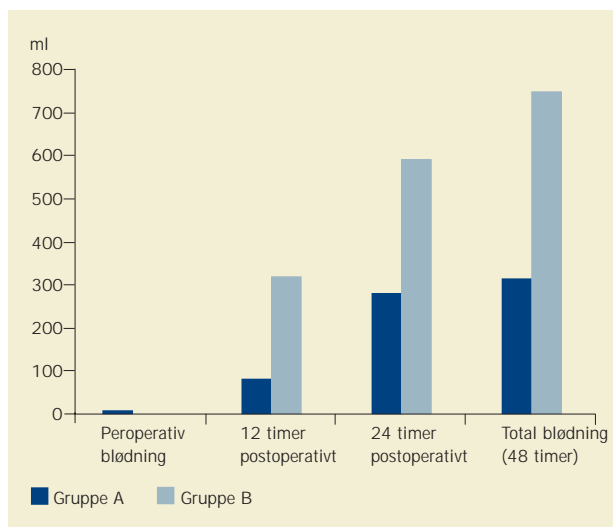
## Diskussion

Diaré, kvalme og opkastning er kendt som dosisafhængige

bivirkninger til indgift af TXA. Problemstillingen har ikke været diskuteret i forbindelse med tidligere studier af TXA's blødningsreducerende effekt, fraset et studie af *Tanaka et al* [8], hvori det nævnes, at ca. 4% af patienterne oplever let kvalme. Vi finder, at ca. 60% af alle patienterne oplever kvalme efter indgift af TXA, uafhængigt af om der indgives en eller to doser a 10 mg pr. kg legemsvægt. Samtidig finder vi, at blodtabet fordobles, hvis der kun gives en dosis og dermed kan der forekomme et transfusionsbehov hos disse patienter. Til sammenligning hermed beskriver andre studier kvalme- og opkastfrekvensen efter spinalanæstesi uden indgift af TXA til at være 0-21,1% [12].

I to andre studier [7, 8] har man ligeledes forsøgt at reducere TXA til en dosis a 10 mg pr. kg legemsvægt. I det ene studie fandt man en reduktion af blodtabet fra 1.470 (1.056-2.115) ml i kontrolgruppen til henholdsvis 776 (393-1.159) ml eller 896 (495-1.310) ml afhængigt af indgiftstidspunktet ved en dosis TXA og til 528 (252-925) ml ved to doser. I alle fire grupper var der et transfusionsbehov [8]. I det andet studie blev der ligeledes kun givet en dosis TXA, umiddelbart før

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



**Figur 1.** Akkumuleret blødning over 48 timer for de to patientgrupper. Gruppe A: To doser tranexamsyre (TXA) (10 mg pr. kg) med tre timers interval. Gruppe B: En dosis TXA (10 mg pr. kg).

blodtomheden blev hævet. I TXA-gruppen var blodtabet  $847 \pm 356$  ml og i placebo-gruppen  $1.549 \pm 574$  ml. Der er således ikke konsensus om timingen og dosis af TXA.

Nærværende studie er udført som et halvblindet set-up. Den primære grund til dette var, at blodtabet blev betraget som et non-biased endepunkt, som ikke korrelerede til randomiseringen. Andre årsager var af praktiske og økonomiske overvejelser.

Eftersom TXA inhiberer fibrinolysen, kunne man frygte en stigning i antallet af tromboemboliske komplikationer. Dette har dog ikke kunnet påvises i nogen undersøgelser, ej heller i studier, hvor man rutinemæssigt har foretaget flebografi og lungescintigrافي postoperativt [4, 5, 8]. Årsager til dette kunne være, at kirurgisk stimuli og anvendelsen af blodtomhed kun aktiverer fibrinolysen og koagulationen lokalt, mens ingen signifikant global aktivering kan påvises, hvilket tyder på, at TXA ikke inducerer en general protrombotisk tilstand [4, 13, 14].

Vi konkluderer således, at der skal gives TXA 10 mg pr. kg (maks. 1 g bør gives) umiddelbart før ophævelsen af blodtomheden og igen tre timer senere for at undgå et transfusionsbehov. Halvering af dosis medførte ingen reduktion i kvalmefrekvensen, men derimod en fordobling af blodtabet. Kvalmebehandlingen bør være afdelingens vanlige postoperative kvalme og opkastningsregimen. Der er ingen øget risiko for tromboemboliske komplikationer.

Korrespondance: *Mette Veien*, Anæstesiologisk Afdeling, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: mveien@dadlnet.dk

Antaget: 18. august 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH et al. Transfusion medicine. Blood transfusion. *N Engl J Med* 1999;340:438-47.
2. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH et al. Transfusion medicine. Second of two parts -blood conservation. *N Engl J Med* 1999;340:525-33.
3. Borghi B, Casati A. Incidence and risk factors for allogenic blood transfusions during major joint replacement using an integrated autotransfusion regimen. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:411-7.
4. Benoni G, Lethagen S, Fredin H. The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty. *Thromb Res* 1997;85: 195-206.
5. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1996;78:434-40.
6. Jansen AJ, Andreica S, Claeys M et al. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1999;83:596-601.
7. Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M et al. Tranexamic acid (Cyclokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1995;74:534-7.
8. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E et al. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg* 2001;83:702-5.
9. Benoni G, Carlsson Å, Petersson C et al. Does tranexamic acid reduce blood loss in knee arthroplasty? *Am J Knee Surgery* 1995;8:88-92.
10. Veien M, Sørensen JV, Madsen F et al. Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement: a randomized, controlled study. *Acta Anaesth Scand* 2002;46:1206-11.
11. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57:1005-32.
12. Borgeat A, Ekatothramis G, Schenker C. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia: a review. *Anesthesiology* 2003;98:530-47.
13. Engel JM, Hohaus T, Ruwoldt R et al. Regional hemostatic status and blood requirements after total knee arthroplasty with and without tranexamic acid or aprotinin. *Anesth Analg* 2001;92:775-80.
14. Ellis MH, Fredman B, Zohar E et al. The effect of tourniquet application, tranexamic acid, and desmopressin on the procoagulant and fibrinolytic systems during total knee replacement. *J Clin Anesth* 2001;13:509-13.