Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Maximilian Rudert

Wirksamkeit von niedrig dosierter Tranexamsäure bei Implantation von Knie – Endo – Prothesen

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der Julius – Maximilians – Universität Würzburg
vorgelegt von
Enno Swalve
aus Kelmis/Belgien

Würzburg, Oktober 2017

Referent: **Prof. Dr. med. Maximilian Rudert**

Korreferent: **Prof. Dr. med. Thomas Wurmb**

Dekan: **Prof. Dr. med. Matthias Frosch**

Tag der mündlichen Prüfung: 13.02.2020

Der Promovend ist Arzt

Für Heike

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen

1. Einführung 1
    1.1. Knie – Totalendoprothesen 2
    1.2. Anämie und Transfusion 2
    1.3. Berechnung eines Blutverlustes und Abschätzung eines Hb Wertes 4
    1.4. Knie – Totalendoprothesen und Blutverlust . . . 6
    1.5. Tranexamsäure 7
    1.6. Tranexamsäure bei Knie - Totalendoprothesen . . . 10
    1.7. Knie - Totalendoprothesen im Franziskushospital Aachen . 11

2. Material und Methode 12
    2.1. Intervention 12
    2.2. Patientenauswahl 13
    2.3. Studiengruppe und Kontrollgruppe, Bildung von Untergruppen 13
    2.4. Anästhesie, Operation und Nachbehandlung . . . 14
    2.5. Erhobene Daten 16
    2.6. Transfusionen und Transfusionskandidaten . . . 18
    2.7. Komplikationen 19
    2.8. Statistik 19

3. Ergebnisse. 20
    3.1. Demografische Daten 20
    3.2. Begleiterkrankungen und Medikation 21
    3.3. Operative und therapiebezogene Daten 23
    3.4. Blutverlust 24
    3.5. Retropatellarersatz und Anzahl der Wunddrainagen. . . 28
    3.6. Transfusionen und Transfusionskandidaten . . . 29
    3.7. Komplikationen 36
    3.8. Patienten mit höherer Dosis als 500 mg Tranexamsäure . 39

4. Diskussion 40
4.1. Demografische Daten 41
4.2. Begleiterkrankungen und Medikation 41
4.3. Operative und therapiebezogene Daten 42
4.4. Blutverlust 43
4.5. Retropatellarersatz und Anzahl der Wunddrainagen . . 46
4.6. Transfusionen und Transfusionskandidaten . . . 47
4.7. Komplikationen 50
4.8. Patienten mit höherer Dosis als 500 mg Tranexamsäure . 53

5. Zusammenfassung 54

6. Literaturverzeichnis 56

Anhang: Daten der Patienten 63

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungen

ASA	Klassifizierung nach der American Society of Anesthesiologists
BVm	abschätzender Blutverlust in ml
BVt	kalkulierter Blutverlustes in ml
DHbm	Differenz zwischen Hbi und Hbm in g/dl
DHbt	Differenz zwischen Hbi und Hbt in g/dl
dl	Deziliter
et al.	und andere
g	Gramm
Hb	Hämoglobin Wert in g/dl
Hbi	Initialer oder präoperativer Hb in g/dl
Hbm	minimaler Hb in den ersten 7 postoperativen Tagen in g/dl
Hbn	ausgewählter niedriger Hb in g/dl
Hbt	tiefster Hb am 2. - 4. postoperativem Tag in g/dl
Hbx	abgeschätzter Hb in g/dl
HN	Hb oder Hämatokrit zu einem Zeitpunkt nach einer Intervention
HO	Hb oder Hämatokrit zu einem Zeitpunkt vor einer Intervention
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KTEP	Knie - Totalendoprothese
kBVt	kalkulierter Blutverlust in ml
m	männlich
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NNT	Number Needed to Treet
n.s.	nicht signifikant
PB	Patienten Blutvolumen in Litern
SD	Standardabweichung
TXA	Tranexamsäure
w	weiblich
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

Bei starker Knorpelzerstörung des Knies, wie bei fortgeschrittener Arthritis oder Arthrose, ist die Knie - Totalendoprothese (KTEP) die Therapie der Wahl, sie ist nach Kurtz et al. „der internationale Standard zur Behandlung von degenerativen und rheumatischen Kniegelenks-Erkrankungen“ [35]. Durch die KTEP wird eine deutlich bessere Schmerzsituation und Funktion erreicht, sie ist nach Ishida et al. eine „exzellente chirurgische Prozedur für Patienten mit schmerzhaften, arthritischen Knien“ [28].

Mögliche perioperative Blutverluste können bei Komorbiditäten und schlechtem Allgemeinzustand eine Einschränkung der Operationsfähigkeit für eine KTEP bedeuten. Postoperative Anämie, Hämatome in den Weichteilen des operierten Kniegelenks mit postoperativer Schwellung können den Patienten in den ersten Tagen und Wochen postoperativ beeinträchtigen.

Der Fibrinolysehemmer Tranexamsäure (TXA) ist ein Medikament, das seit über 20 Jahren zur Kontrolle des Blutverlustes bei Tonsillektomien, in der Herzchirurgie, bei Prostataoperationen und Menstruationsblutungen eingesetzt wird [11]. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Frühversorgung von Traumaverletzten mit hohem Blutungsrisiko [78].

Ein Medikament, das eine verminderte Blutung am operierten Knie bewirkt, könnte erreichen, dass der Hb – Wert nur leicht fällt, keine Bluttransfusion gegeben werden muss, dass die Weichteilhämatome geringer ausfallen, und früher eine verbesserte Beweglichkeit erreicht wird. Natürlich kann ein Medikament nur ein Baustein im Blutmanagement oder Patient Blood Management bei KTEP sein [62].

Ziel dieser Studie ist es, die Effekte auf die Blutung bei KTEP durch die routinemäßige, intravenöse Gabe von 500 mg TXA kurz vor Öffnung der Blutsperre zu untersuchen. Wie groß ist der Blutverlust, wie verändert sich der Hb – Wert mit oder ohne die perioperative Gabe von TXA. Wie oft müssen Bluttransfusionen gegeben werden?

Weitere Ziele der Studie sollen Folgendes noch beleuchten: Bewährt sich die Gabe von TXA in der Routine bei KTEP? Welche Nebenwirkungen werden beobachtet, und sollte TXA bei bestimmten Patienten nicht gegeben werden?

1.1. Knie - Totalendoprothesen

KTEP zählen zu den erfolgreichsten Behandlungen der Orthopädischen Praxis [8]. Durch sie wird eine signifikante Schmerzlinderung und Verbesserung der Lebensqualität erreicht. [35]. Im Jahr 2008 wurden in Deutschland über 150 000 KTEP durchgeführt, was einer Frequenz von 188,3 KTEP pro 100 000 Einwohner entspricht [35].

Zu gravierenden Komplikationen nach KTEP gehören Myokardinfarkt, Lungenembolie und tiefe Venenthrombose, sie sind nach KTEP selten und betragen nach Mantilla 2,2% [40]. Obwohl die Rate perioperativer Komplikationen wegen des höheren Levels von Begleiterkrankungen der Patienten angestiegen ist, blieb die In-House Mortalität konstant. Sie lag 2008 in den USA bei 0,09% [33].

KTEP können aber zu erheblichem Blutverlust führen [31] [60] [65]. Nach einer Arbeit von Sculco et al. 1999 benötigen bis zu 50% der Patienten eine Bluttransfusion nach KTEP [58]. Der Blutverlust nach KTEP führt zu einem Hb-Abfall von etwa 3 g/dl [64] und beträgt etwa 1500 ml [37] [59]. Diese Angaben aus der Literatur beziehen sich auf KTEP ohne Gebrauch von Antifibrinolytika. Sowohl Anämie als auch Transfusion sind unabhängige, aber oft synergistische Risikofaktoren für schlechtes Outcome bei vielen Erkrankungen und nach Operationen [61].

1.2. Anämie und Transfusionen

Es existieren verschiedene Grenzwerte zur Definition der klinischen Anämie. Eine Definition der World Health Organisation (WHO) ist: Hb-Wert für Männer kleiner als 13

g/dl und für Frauen kleiner als 12 g/dl [64] [61].

Ausgeprägte Anämie kann zu anämischer Hypoxie führen, die sich klinisch durch kardiopulmonale Symptome wie Tachycardie, Hypotension, Blutdruckabfall und Dyspnoe bemerkbar macht. Sie kann zu ischämietypischen EKG-Veränderungen wie ST - Hebungen und Senkungen führen oder neu auftretende Herzrhythmusstörungen verursachen [77]. Nach Spahn et al. kann postoperative Anämie zu höherer Mortalität, postoperativen Infektionen, längerem Krankenhausaufenthalt, schlechterer Funktion und verzögerter Erholung nach Operationen führen [64]. Operationsbedingte Blutungen können zu ausgeprägten Anämien führen, die eine Behandlung nötig machen. Nach Shander et al. 2011 bleibt „die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten die tragende Säule im Management von stark anämischen Patienten“ [61].

Die Bundesärztekammer empfiehlt in ihrer Querschnittsleitline eine Bluttransfusion bei einem Hb-Wert von größer als 10 g/dl bis auf begründete Einzelfälle ausdrücklich nicht [77]! Bei einem Hb-Wert unter 10 g/dl wird eine Transfusion nur bei Hinweisen auf anämische Hypoxie wie Tachycardie, Hypotension, Zeichen einer Ischämie im EKG oder Laktatazidose empfohlen [77]. Patienten mit eingeschränkter Kompensationsmöglichkeit bei vorhandenen Risikofaktoren wie koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder cerebrovaskulärer Insuffizienz sollten bei einem Hb-Wert unter 8g/dl Transfusionen erhalten, auch wenn sie noch keine klinischen Symptome zeigen [77]. Patienten mit adäquater Kompensation ohne Risikofaktoren können noch niedrigere Hb-Werte tolerieren, sie sollten erst bei einem Hb-Wert von 6 g/dl eine Transfusion erhalten [77].

Transfusionen sind mit verschiedenen Risiken behaftet, neben möglichen Transfusionsreaktionen ist die Übertragung viraler Erkrankungen wie beispielsweise HIV, Hepatitis B und C bekannt. Andere infektiöse Erkrankungen wie Chagaskrankheit, Lyme-Krankheit, Malaria oder an Prionen gekoppelte Erkrankungen können übertragen werden. Bakterielle Kontaminationen sind ebenso möglich wie iatrogene Verwechselungen [77] [51]. Nach Shander et al. 2012 sollte die Transfusion die letzte Option zur Behandlung der Anämie sein, nicht die erste [62].

1.3. Berechnung eines Blutverlustes und Schätzung eines Hb - Wertes

Nach Gross et al. 1983 kann man den Blutverlust berechnen, wenn man voraussetzt, dass das Blutvolumen mit einem gemessenen Hb-Wert beziehungsweise Hämatokrit (HO) vor der Intervention gleich dem Blutvolumen mit einem gemessenen Hb-Wert oder Hämatokrit (HN) nach der Intervention ist [21]. Eine mögliche Formel wäre:

$$\text{VERLUST} = \text{VOLUMEN} \times \frac{(HO - HN)}{HO} \qquad [21]$$

Diese Gleichung setzt allerdings voraus, dass über den gesamten Zeitraum des Blutverlustes die Hämoglobinkonzentration im verlorenen Blutvolumen gleich ist. Sie berücksichtigt keine physiologischen Kompensationen und keinen Ersatz durch Infusionslösungen während des Blutverlustes. Sie würde den tatsächlichen Blutverlust unterschätzen [21]. Eine von Bourke 1974 entwickelte Gleichung berücksichtigt dieses Problem und lieferte auch genaue Ergebnisse [6] [69]. Allerdings ist diese Formel nach Gross et al. „unhandlich“, so dass eine neue Formel entwickelt wurde [21]:

Formel nach Gross:

$$\text{VERLUST} = \text{VOLUMEN} \times \frac{(HO - HN)}{(HO + HN) \times 1/2} \qquad [21]$$

Hier steht im Gegensatz zur ersten Formel im Nenner nicht der Ausgangswert HO, sondern der Mittelwert zwischen HO und HN, mathematisch ausgedrückt als Summe von HO und HN geteilt durch zwei oder (HO + HN) x 1/2. Diese Formel berücksichtigt das oben genannte Problem und ist nach Gross et al. „ausreichend genau“ [21].
Beispiel: Ein Patient hat ein Blutvolumen von 5 Litern, einen präoperativen Hb-Wert von 15g/dl und nach physiologischen und ärztlichen Kompensationen während des Blutverlustes am 3. Tag nach der Operation einen Hb-Wert von 12 g/dl. Dann errechnet sich nach der Formel von Gross der Blutverlust wie folgt:

$$5 \times \frac{(15 - 12)}{(15 + 12) / 2} = 5 \times \frac{3}{13{,}5} = 1{,}1111$$

Zur besseren Übersicht ist die Rechnung dimensionslos notiert. Der Blutverlust würde also etwa 1,11 Liter betragen. Nach der oben zuerst angegebenen Formel hätte sich ein niedrigerer Blutverlust von nur 1,00 Liter ergeben, weil physiologische Kompensationen und ärztlichen Maßnahmen, wie Infusionen von kristalloiden Lösungen zum Volumenersatz, nicht berücksichtigt worden wären.

Es gibt verschiedene Formeln zur Berechnung oder Abschätzung des Blutvolumens von Menschen. Eine anerkannte Formel von Nadler et al. 1962 berücksichtigt Größe, Gewicht und Geschlecht, wobei die Körpergröße in Metern und das Gewicht in Kilogramm oder das Körpergewicht (KG) eingesetzt werden müssen [45]. Die Formel ergibt dann das Blutvolumen in Litern:

$$\text{Blutvolumen} = k1 \times (\text{Größe in Metern})^3 + k2 \times (\text{Gewicht in kg}) + k3$$

mit:
k1=0,3669, k2=0,03219 und k3=0,6041 für Männer und
k1= 0,3561, k2=0,03308 und k3=0,1833 für Frauen [45]

Ähnlich der Berechnung zum Blutverlust kann bei Patienten, die eine Transfusion erhalten hatten, ein Hb-Wert (Hbx) zum Zeitpunkt x der Transfusion abgeschätzt werden, wenn ein Hb-Wert (Hbn) zu einem Zeitpunkt n nach Gabe der Blutprodukte bekannt ist. Man muss wie oben voraussetzen, dass das Patienten-Blutvolumen (PB) zum Zeitpunkt x ähnlich dem PB zum Zeitpunkt n ist. Die Voraussetzung ist gegeben, wenn das Volumen der üblicherweise verwendeten Erythrozytenkonzentrate im Vergleich zum PB gering ist und durch die physiologischen Kompensationsmechanismen ausgeglichen wird. Ein Gesamthämoglobin lässt sich leicht berechnen, es ist das Produkt aus PB und aktuellem Hb. Das Gesamthämoglobin des Patienten zum Zeitpunkt n ist bekannt: es errechnet sich

aus dem Produkt von Hb-Wert und Blutvolumen zum Zeitpunkt n. Dieses ist gleich der Summe aus Gesamthämoglobin zum Zeitpunkt x plus der Menge an transfundiertem Hämoglobin zwischen den Zeitpunkten x und n. Durch einfache Umformungen ergibt sich eine zur Abschätzung geeignete Formel. Werden die Hb - Werte in g/dl, das PB in Litern angegeben, und ist EK als Menge des transfundierten Hämoglobins in Gramm bekannt, lautet die Formel zur Abschätzung eines Hb – Wertes:

$$Hbx = Hbn - \frac{EK}{10 \times PB}$$

Der Faktor 10 ergibt sich durch Umformung der Einheiten.

1.4. Knie - Totalendoprothesen und Blutverlust

Major Blood Loss oder großer Blutverlust ist laut Mannucci und Levi 2007 definiert als „Verlust von 20% des totalen Blutvolumens oder mehr“ [41]. Zu den Operationen mit großem Blutverlust wird unter anderem explizit auch die Implantation einer KTEP genannt [41]. KTEP führen zu minimalem intraoperativen, aber extensivem postoperativen Blutverlust [49] [74]. Er beträgt im Durchschnitt etwa 1500 ml [37] [60] und führt zu einem Hb-Abfall von etwa 3 g/dl [64].

Sichtbar und messbar ist bei KTEP der intraoperative Blutverlust im OP-Sauger und den mit Blut getränkten Tupfern. Nach Ende der Operation fließt Blut über eine intraartikuläre und eventuell eine subcutane Wunddrainage ab und kann im Auffanggefäß gemessen werden. Der postoperative, niedrige Hb-Wert lässt sich bei KTEP nicht alleine durch den so gemessenen Blutverlust erklären [63]. Der wahre Blutverlust ist der kalkulierte Blutverlust nach der Methode von Gross [65], wie oben beschrieben. Sehat et al. entwickelten 2000 das Konzept des „hidden blood loss“ [59]: Ein Teil des Blutverlustes „versteckt“ sich in den Weichteilen und in dem Gelenk [60] und wird mit den oben erwähnten sichtbaren und messbaren Methoden nicht erfasst. Der versteckte Blutverlust macht bei KTEP über 50% des Gesamtblutverlustes aus [60]. Der Blutverlust nach KTEP

kann zu Anämie [64] und zu Transfusionsraten von etwa 50% der Patienten nach KTEP führen [58].

Die Verwendung einer Blutsperre kann zwar den intraoperativen Blutverlust kontrollieren, aber den postoperativen Blutverlust nicht verhindern [65].
Risikofaktoren für höheren Blutverlust bei KTEP sind neben der chirurgischen Technik [11] unter anderem die Dauer der Blutsperre und das Geschlecht [53] [63]. Frauen haben zwar einen geringeren Blutverlust, benötigen aber wegen des niedrigeren Ausgang - Hb aber öfter Transfusionen [53].

Es gibt verschiedene Methoden, zu versuchen, den perioperativen Blutverlust bei KTEP zu vermindern oder die Transfusionsrate von allogenen Blutprodukten zu senken: Eigenblutspende, Normovolämische Hämodilution [49] [72], Retransfusion von Drainageblut [67], intraoperative Blutdrucksenkung, intramedullärer Femur-Stopfen, intermittierendes Abklemmen der Drainageschläuche [57], den Gebrauch einer Blutsperre [65], computerassistierte Operation [31]. Durch den Gebrauch einer Blutsperre kann sich die Operationszeit verkürzen, da ein blutleeres Operationsgebiet geschaffen wird, sie reduziert aber nicht den Gesamtblutverlust bei KTEP [65].

Nakahara und Sakahashi fanden 1967 im Tierversuch eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität bei Benutzung einer Blutsperre und eine Tendenz zur Blutungsneigung [46]. Aglietti et al. konnten beim Menschen einen möglichen Anstieg der Fibrinolyse bei Gebrauch einer Blutsperre bei KTEP feststellen [1]. Nach Benoni und Fredin 1996 „kann die erhöhte fibrinolytische Aktivität den Blutverlust nach KTEP erhöhen, zumindest in den ersten Stunden“ [5]. Marra et al. vermuteten 2016, dass Hyperfibrinolyse der Hauptgrund für den postoperativen Blutverlust nach KTEP ist [86].

1.5. Tranexamsäure

Tranexamsäure oder TXA wurde auf der Suche nach einem potenteren synthetischen Antifibrinolytikum als Epsilon-Aminokapronsäure von Okamoto et al. in

Zusammenarbeit mit der Gruppe um Nagasawa entwickelt [48].
1-(aminomethyl)-cyclohexane-4-carboylic-acid ist ein farbloses Pulver mit einem Schmelzpunkt von 237° C bis 238° C und gut löslich in Wasser [48]. Die chemische Summenformel ist $C_8H_{15}NO$ [11]. Es existieren zwei stereoisomere Formen des Moleküls, von der nur die Trans - Form antifibrinolytisch aktiv ist und Tranexamsäure genannt wird [47]. TXA ist etwa 6 – 10 mal stärker wirksam als Epsilon-Aminokapronsäure [47].

Für die Haemostase wird ein Gleichgewicht zwischen der Koagulation mit Ausbildung eines Fibringerinnsels und dem fibrinolytischen System benötigt, dass dieses Gerinnsel wieder auflöst [43].

Am Ende der Gerinnungskaskade wird durch Spaltung des Fibrinogens Fibrin freigesetzt; das Fibrin polymerisiert zu einem Netz, das dann unter Einfluss von Faktor XIIIa und Blutplättchen zu einem soliden Thrombus wird [38].

Plasminogenaktivatoren initiieren die Fibrinolyse und wandeln Plasminogen in Plasmin um, durch dieses Plasmin wird Fibrin zu löslichen Fibrinabbauprodukten abgebaut [38]. Bestimmte Lysinbindungsstellen im Plasminogen vermitteln die Bindung des Plasmin an Fibrin und spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Fibrinolyse [38].

TXA bindet sich reversibel an die Lysinbindungsstelle des Plasminogen-Moleküls und hemmt damit die Wirkung des aktivierten Plasmins auf Fibrin: Plasmin wird immer noch aktiviert, kann das Fibrin aber nicht mehr abbauen [12] [47].

Nach Godier et al. „bindet Plasminogen nicht nur an Fibrin, …, sondern auch an Rezeptoren von Zellen, die an inflammatorischen Prozessen beteiligt sind, … und an Rezeptoren von Blutplättchen“ [19]. So haben Plasminogen und Plasmin auch pro-inflammatorische und unter Umständen prokoagulatorische Effekte, die durch TXA gehemmt werden könnten [19].

Bei oraler Gabe erreicht TXA nach etwa 3 Stunden die maximale Plasmakonzentration [12]. Nach intravenöser Gabe wird die Hälfte der Substanz in 3 – 4 Stunden über die

Niere nahezu unverändert ausgeschieden [47].

Zur Kontrolle einer systemischen Fibrinolyse werden Konzentrationen von 10 – 15 µg/ml im menschlichen Plasma benötigt [47].

Die US-Amerikanische Zulassungsbehörde FDA ließ das intravenöse TXA erstmals 1986 zur kurzfristigen Behandlung von Hämophilie Patienten bei der Zahnextraktion zu [11].

In Europa ist TXA zugelassen zu [79]:
„Prophylaxe und Blutung aufgrund einer lokalen oder generalisierten Hyperfibrinolyse bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr.
Die genauen Anwendungsgebiete umfassen:

- Blutungen aufgrund einer lokalen oder generalisierten Hyperfibrinolyse wie z.B.:
- Menorrhagien und Metrorrhagien
- gastrointestinalen Blutungen
- Blutungen bei Harnwegserkrankungen, nach Prostataoperationen oder Operationen am Harntrakt
- Hals-Nasen-Ohrenoperationen, Zahnextraktionen
- gynäkologischen Operationen oder geburtshilflichen Blutungen
- Operationen am Thorax und Bauchraum, sowie andere große chirurgische Eingriffe wie z.B. kardiovaskuläre Operationen
- Blutungen unter fibrinolytischer Therapie“

Als intravenöse Dosierung wird bei lokaler Hyperfibrinolyse 500 mg zwei- bis dreimal täglich, bei systemischer Hyperfibrinolyse 1000 mg alle 6 bis 8 Stunden, angegeben [79]. Die intravenöse Injektion soll langsam mit 100 mg/Minute erfolgen, intramuskulär darf TXA nicht angewendet werden [79].

Zu den Kontraindikationen gehören: akute arterielle und venöse Thrombosen, schwere Nierenfunktionsstörungen, Krampfanfälle in der Anamnese, intrathekale und intraventrikuläre Injektion, intrazerebrale Injektion, Verbrauchskoagulation [79].

TXA hat eine geringe akute Toxizität [47].

1.6. Tranexamsäure bei Knie - Totalendoprothesen

Fibrinolyse wird unter anderem durch chirurgisches Trauma stimuliert und durch den Gebrauch einer Blutsperre verstärkt [9]. In den USA gilt der Gebrauch von TXA bei KTEP als „off label use“ [11]. Die European Society of Anaesthesiology schlägt in ihren Guidelines 2013 die Benutzung von TXA bei KTEP nach individueller Nutzen-Risiko-Analyse als 2 A Empfehlung vor: „bei KTEP den Gebrauch von TXA zu erwägen“ [34]. Nach Dang und Schwarzkopf 2003 sollte man „um gute Ergebnisse bei KTEP zu erreichen, … TXA gebrauchen“ [11].

Benoni et al. benutzten in Malmö/Schweden seit 1987 TXA bei KTEP [4]. In einer der ersten randomisierten, kontrollierten Studie wurde 1996 TXA mit Placebo verglichen: TXA wurde in einer Dosis von 10 mg/(kg KG), aber maximal 1000 mg, kurz vor Öffnung der Blutsperre intravenös gegeben. Drei Stunden nach der Erstdosis wurde die gleiche Menge TXA noch einmal verabreicht. Der gemessene Blutverlust, die Anzahl an Patienten, die Transfusionen erhalten hatten, und die Gesamtzahl an Transfusionen pro Patienten waren in der TXA-Gruppe signifikant niedriger, der postoperative Hb signifikant höher als in der Placebogruppe. Die Anzahl thrombembolischer Ereignisse war in beiden Gruppen gleich [5].

Bereits 1995 veröffentlichten Hiippala et al. aus Finnland eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie: 15 Patienten erhielten 15 mg/(kg KG) TXA vor Öffnung der Blutsperre. Der intraoperative Blutverlust war zwar gleich, der gemessene Gesamtblutverlust und die Gesamtzahl der Transfusionen waren in der TXA-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe mit 13 Patienten. Aus der Placebogruppe wurde ein Patient, der 11 Transfusionen benötigte, ausgeschlossen. Ein Patient der TXA-Gruppe erlitt am 4. postoperativen Tag einen Myokardinfarkt, der folgenlos ausheilte. Zwei Patienten der Kontrollgruppe erlitten eine tiefe Venenthrombose [23].

Eine Studie von Engel et al. 2001 zeigte andere Ergebnisse: der gemessene Blutverlust war in TXA- und Placebogruppe gleich. Zwei Patienten der TXA-Gruppe erlitten eine tiefe Venenthrombose gegenüber keinem der Placebogruppe [13]. Die Ergebnisse von Engel et al. wurden in Meta-Analysen berücksichtigt [2] [15] [16] [25].

Die erste Meta-Analyse zu TXA bei Orthopädischem Gelenkersatz wurde von Ho und Ismael aus Auckland/Neuseeland 2003 veröffentlicht. Sie umfasste neben Daten zu Hüft-Totalendoprothesen die Daten von 9 Studien zu TXA bei KTEP. Gemessener Blutverlust, Transfusionsrate und Transfusionsvolumen waren in der TXA-Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe, die Rate von tiefen Venenthrombosen gleich [25]. Es folgten weitere Veröffentlichungen mit laut Yang et al. 2012 „widersprüchlichen Berichten … bezüglich der Effektivität und Sicherheit von TXA zur Senkung des postoperativen Blutverlustes bei KTEP“ [71]. TXA wurde bei KTEP mit unterschiedlichen Dosierungen und zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Operation gegeben. Zohar et al. gaben TXA 2004 oral bei KTEP [74]. Sa et al. veröffentlichten 2011 und 2013 Studien mit lokaler Anwendung von TXA bei KTEP [55] [56]. Gandhi et al. empfahlen 2013 in ihrer Meta-Analyse „TXA sollte erwägt werden zum Routinegebrauch bei KTEP … um den Blutverlust zu senken“ [16]. Allerdings forderten sie noch weitere große Studien, um die Sicherheit in Bezug auf Komplikationen zu bestätigen [16]. Danninger und Memtsoudis wünschten 2015 Studien, um die niedrigste mögliche Dosis und die sicherste Applikationsart zu identifizieren [83]. Hallstrom et al. konnten 2016 keinen Beleg für ein erhöhtes Risiko für Komplikationen bei über 11000 Patienten, die TXA zur KTEP erhalten hatten, finden [85].

1.7. Knie - Totalendoprothesen im Franziskushospital Aachen

Das Franziskushospital Aachen ist ein Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung mit insgesamt 139 Betten. In der Sektion Orthopädische Gelenkchirurgie der Chirurgischen Abteilung werden unter anderem KTEP durchgeführt.

Die Eigenblutspende ist im Franziskushospital Aachen logistisch aufwendig, sie wird von

einem externen Blutspendedienst durchgeführt. Da die Eigenblutspende eine Verschiebung des Operationszeitpunktes bedeutet, wird sie von den Patienten regelmäßig nicht gewünscht.
Die Retransfusion von Drainageblut hatte sich im klinischen Alltag des Franziskushospitals aus verschiedenen Gründen als nicht praktikabel erwiesen.

Im Dezember 2011 wurde im Franziskushospital ein neuer Standard bei Implantation einer KTEP eingeführt: alle Patienten sollten 500 mg TXA intravenös kurz vor Öffnung der Blutsperre erhalten, vorausgesetzt es gab keine Kontraindikationen.

In der Literatur findet sich nur eine Studie von Molloy et al. 2007 mit einer Dosis von 500 mg TXA 5 Minuten vor Öffnung der Blutsperre, aber mit einer fest vorgesehenen Folgedosis von 500 mg TXA 3 Stunden nach der Erstgabe [44].

Über den Effekt einer einmaligen intravenösen Gabe von nur 500 mg TXA bei KTEP kurz vor Öffnung der Blutsperre liegen in der Literatur keine Daten vor.

2. Material und Methode

Dies ist eine retrospektive Beobachtungsstudie an Patienten, denen in einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung im Routineprogramm eine Knie – Totalendoprothese (KTEP) implantiert wurde. Untersucht wird die Auswirkung von niedrig dosierter Tranexamsäure (TXA) auf den Blutverlust und auf mögliche Komplikationen.

2.1. Intervention

In der TXA-Gruppe erhielten die Patienten etwa 5 – 10 Minuten vor Eröffnen der Blutsperre 500 mg TXA langsam intravenös. Verwendet wurde das Handelspräparat Cyklokapron - Injektionslösung der Firma Pfizer als Ampulle zu 5 ml oder 500 mg TXA. Bei stärkerer Blutung oder bei hohem Körpergewicht durfte den Patienten im OP, im

Aufwachraum oder auf der Intensivstation eine zweite Dosis von 500 mg TXA auf Anordnung des Operateurs oder des Anästhesisten verabreicht werden. Eine Folgedosis nach einem festen Schema war nicht vorgesehen. Dieses Vorgehen war, unter der Voraussetzung, dass keine Kontraindikationen vorliegen, im Dezember 2011 als Standard bei Implantationen von KTEP im Franziskushospital eingeführt worden.

2.2. Patientenauswahl

Anhand der Anästhesie-Datenbank und des elektronischen Krankenhaus-Informationssystems wurden alle Patienten identifiziert, die in den Jahren 2010 – 2013 an einer Erstimplantation einer KTEP operiert wurden. Die Krankenakten wurden retrospektiv gesichtet und bewertet.

Ausgeschlossen von der Studie wurden alle Patienten, bei denen die Hb – Werte nicht ausreichend dokumentiert waren, die Patienten, bei denen die Operation nicht in Blutsperre durchgeführt worden war, und die Patienten, die nicht in Allgemeinanästhesie operiert worden waren.

2.3. Studiengruppe und Kontrollgruppe, Bildung von Untergruppen

In die Studiengruppe wurden alle Patienten aufgenommen, die nach dem oben dargestellten Standard TXA erhalten hatten.

Als Kontrollgruppe wurden alle Patienten aufgenommen, die in den Jahren 2010 und 2011 an einer KTEP operiert worden waren und kein TXA erhalten hatten.

Eine Auswertung der Daten in Bezug auf den tiefsten Hb-Wert am 2., 3. oder 4.Tag nach der Operation gibt wahrscheinlich besser definierte Ergebnisse zum Blutverlust und zur Hb - Differenz durch operationsbedingte Blutung als Messpunkte des Hb zu einem späteren Zeitpunkt. Die physiologischen Regulierungen sollten zu diesem Zeitpunkt

abgeschlossen sein und es könnten auch andere Ursachen für einen Blutverlust auftreten. Der Wechsel des Medikamentes zur Thromboseprohylaxe könnte zum Beispiel so ein Faktor sein. Aus diesem Grund werden in die Untergruppen nur Patienten der Studiengruppe und der Kontrollgruppe eingeschlossen, die mindestens 3 Tage Enoxaparin 40 mg zur Thromboseprophylaxe erhalten hatten, und bei denen am 2., 3. oder 4. Tag der Hb-Wert bestimmt worden war. Durch diese zweite Einschränkung wird ein möglicher Einfluss des Thromboseprophylaxeregimes auf den Blutverlust vermindert.

2.4. Anästhesie, Operation und Nachbehandlung

Die Patienten wurden üblicherweise 1 bis 5 Tage vor der Operation von einem Facharzt der Anästhesie-Abteilung gesehen, klinisch untersucht und es wurde die Anamnese erhoben. Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis, das weniger als ein Jahr zurücklag, wurden von der Operation ausgeschlossen. Falls die Patienten aktuelle Laborwerte mitbrachten, wurden diese übernommen, ansonsten Blutbild mit Hb, der Gerinnungsstatus mit Thrombozytenzahl, Quick-Wert bzw. INR und PTT, Elektrolyte, Leberwerte und Retentionswerte überprüft. Bei Werten außerhalb der Norm wurde die Operation in Absprache mit dem Operateur ausgesetzt.
Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis bis 100 mg konnte bis zum OP-Tag eingenommen werden, andere Thrombozytenfunktionshemmer wurden nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften genau wie die modernen oralen Antikoagulantien pausiert. Cumarine wurden präoperativ abgesetzt und durch Enoxaparin überlappend ersetzt. Die Patienten wurden nach Kontrolle des Gerinnungsstatus operiert.

Alle Operationen wurden nach Induktion mit Thiopental in Intubationsnarkose als balanzierte Allgemeinanästhesie mit Isoflurane und Fentanyl durchgeführt, als Relaxans wurde Cis-Atracurium oder Rocuronium benutzt. Die postoperative Analgesie erfolgte üblicherweise mit Ropivacain über einen präoperativ gelegten Katheter am Nervus femoralis, sowie mit Metamizol und Pethidin.

Alle Operationen wurden von 5 erfahrenen Operateuren durchgeführt. Verwendet wurden

ausschließlich Prothesen eines Herstellers (Firma DePuy Synthes) mit und ohne Retropatellarersatz. Alle Komponenten wurden einzementiert. Die Patienten erhielten präoperativ Cefuroxim oder Clindamycin zur Infektionsprophylaxe. Nach Hautdesinfektion und Abdeckung des Operationsgebietes wurde eine Blutsperre mit einem Druck von 320 Millimeter Quecksilbersäule angelegt. Es erfolgte ein medianer Hautschnitt über der Patella mit anschließender standardisierter Präparation bis zur Resektion der Gelenkflächen. Nach Aushärten des Knochenzements wurde die Blutsperre geöffnet und eine sorgfältige Blutstillung durchgeführt. Die Wunde wurde schichtweise geschlossen, wobei üblicherweise die Hautklammerung nicht durch den Operateur sondern von einem Assistenten durchgeführt wurde. Es wurde entweder eine Wunddrainage intraartikulär und eine zweite subcutan eingelegt, oder es wurde auf die subcutane Wunddrainage verzichtet. Das Knie wurde mit Watte gepolstert, ein Antithrombosestrumpf über das operierte Bein gezogen und anschließend das Knie mit elastischen Wickeln bandagiert.

Die Patienten kamen aus dem Operationssaal für eine Nacht auf die Intensivstation oder wurden postoperativ zunächst im Aufwachraum betreut und dann für eine Nacht auf der Überwachungsstation telemetrisch überwacht.

Am ersten postoperativen Tag wurden die Patienten mobilisiert und begannen mit Bewegungsübungen auf der Motorschiene. Die Wunddrainagen wurden am zweiten Tag entfernt. Laborkontrollen mit Blutbild und CRP waren für den ersten und dritten postoperativen Tag vorgesehen. Zur Thromboseprophylaxe wurde am OP Tag immer abends 40 mg Enoxaparin subcutan gegeben. Das weitere Regime wurde vom Operateur festgelegt. Ein Wechsel auf Fondaparinux 2,5 mg subcutan oder Rivaroxoban 10 mg oral war möglich.

Die Entscheidung zur Transfusion wurde anhand des Hb-Wertes und klinischer Parameter vom diensthabenden Anästhesisten oder dem Operateur gestellt.

2.5. Erhobene Daten

Aus den Krankenakten wurden retrospektiv folgende Daten protokolliert:

- Fallnummer
- Datum der Operation
- Operateur
- Geschlecht männlich/weiblich
- Alter in Jahren als Differenz des aktuellen Jahres zum Geburtsjahr
- ASA Klassifizierung, siehe Tabelle 1
- Größe in cm
- Gewicht in kg
- Krankenhausaufenthalt nach der Operation in Tagen
- Zeit der Blutsperre in Minuten
- Anzahl der Gaben von Dosen zu 500 mg TXA
- wenn gegeben, der Zeitpunkt der zweiten TXA-Gabe
- Hbi: Initialer Hb - Wert präoperativ in g/dl
- Hb - Werte postoperativ am jeweiligen Tag in g/dl
- Tage der Gabe von Enoxaparin 40 mg postoperativ
- Medikament auf das von Enoxaparin gewechselt wurde
- Anzahl der Transfusionen und Tag an dem sie durchgeführt wurden
- wesentliche Begleiterkrankungen in der Anamnese
- Medikation mit möglicher Auswirkung auf die Blutgerinnung
- Besonderheiten bei der Operation, Anzahl der Wunddrainagen
- Auffälligkeiten im Verlauf, insbesondere Komplikationen während des stationären Aufenthaltes und bei einer eventuellen Wiederaufnahme

Die ASA- Klassifizierung ist eine allgemein anerkannte, klinische Einschätzung der Belastbarkeit von Patienten, die im Prämedikationsgespräch vom Anästhesisten vorgenommen wird.

Tabelle 1: ASA – Klassifizierung

ASA I: Keine Erkrankungen, keine Einschränkung der Belastbarkeit
ASA II: Erkrankungen, aber keine Einschränkung der Belastbarkeit
ASA III: Erkrankung mit Beeinträchtigung der Belastbarkeit
ASA IV: Erkrankung, die eine vitale Bedrohung beinhaltet
ASA V: moribunder Patient

Nach American Society of Anesthesiologists1963 [76]

Aus den vorliegenden Daten wurden folgende Werte definiert:

- Hbm: minimaler Hb – Wert in g/dl in den ersten 7 postoperativen Tagen
- Hbt: tiefster Hb – Wert vom 2., 3. oder 4. postoperativen Tag, wenn erfasst

Der tiefste Hb -Wert zwischen dem 2. und 4. postoperativen Tag, der Hbt, ist besser definiert als der Hbm.

Der Hb-Abfall durch die Operation wird mit folgenden Werten berechnet:

- DHbm: Differenz zwischen Hbi und Hbm in g/dl
- DHbt: Differenz zwischen Hbi und Hbt in g/dl in den Untergruppen

Der Blutverlust wird nach der Formel von Gross errechnet [21]: Ein abschätzender Blutverlust in den Gesamtgruppen als aBVm und der kalkulierte Blutverlust nur in den Untergruppen als kBVt, beide in ml.

- $$aBVm = 1000 \times \frac{(10 \times PB \times DHbm) + EK}{(Hbi + Hbm) / 2}$$

- $$kBVt = 1000 \times \frac{(10 \times PB \times DHbt) + EK}{(Hbi + Hbt) / 2}$$

EK ist die Menge an Hämoglobin, die vor Bestimmung des Hbm oder Hbt dem Patienten

bereits transfundiert wurde. EK wird mit 54 Gramm angenommen, das entspricht dem durchschnittlichen Gehalt an Hämoglobin der im Franziskushospital gegebenen Erythrozytenkonzentrate (persönliche Auskunft vom Blutspendedienst der RWTH Aachen). Die Faktoren 1000 und 10 ergeben sich durch Umformungen der Einheiten.

PB in den oben aufgeführten Formeln ist das Patienten-Blutvolumen in Litern, welches nach der Formel von Nadler berechnet wird [45]:

$$PB = k1 \times (\text{Größe in Metern})^3 + k2 \times (\text{Gewicht in kg}) + k3$$

Mit:
k1 = 0,3669, k2 =0,03219 und k3 = 0,6041 für Männer und
k1 = 0,3561, k2 = 0,03308 und k3 = 0,1833 für Frauen [45]

Aus praktischen Gründen wurde das PB und nachfolgend das kBVt bzw. das aBVm getrennt nach Geschlechtern berechnet und in einem zweiten Schritt zusammengefasst.

2.6. Transfusionen und Transfusionskandidaten

Die Transfusionsindikation wurde bei allen Patienten, die eine Transfusion erhalten hatten, kritisch bewertet.

Bei den Patienten, die eine Transfusion erhalten hatten, obwohl die Grenze von 8g/dl bzw. 10 g/dl unterschritten war wurde retrospektiv ein Hb-Wert Hbx zum Zeitpunkt der Transfusion abgeschätzt, nach der oben erarbeiteten Formel:

$$Hbx = Hbn - \frac{EK}{10 \times PB}$$

Dabei ist Hbn ein beliebiger, niedriger Hb-Wert nach der Transfusion in g/dl. Als EK wird wieder 54 Gramm angenommen.

Bei einem Hbm oder Hbx kleiner als 8g/dl wird die Transfusion als notwendig vermutet, bei einem Hbm oder Hbx größer oder gleich 8 g/dl wird sie als möglich angesehen, wenn der Hbm oder Hbx deutlich kleiner als 10 g/dl ist. Als Grenzwert wird 9 g/dl angenommen.

Transfusionskandidaten werden identifiziert:

a) für ein restriktives Transfusionsregime: Patienten mit einem gemessenen oder einem wie oben abgeschätzten Hbx von unter 8 g/dl
b) für ein liberales Transfusionsregime: Patienten mit einem Hb-Wert unter 10 g/dl. oder einem abgeschätzten Hbx unter 10 g/dl
c) als vor Transfusion „sichere“ werden definiert: Patienten, deren Hb-Wert nicht unter 10 g/dl gemessen wurde.

Die Transfusionskandidaten werden für die Gesamtgruppen und nach Geschlechtern getrennt ermittelt. In einem weiteren Schritt wird noch einmal unterschieden in Bezug auf eine präoperativ bestehende Anämie nach den Kriterien der WHO [64] [61]: Frauen mit einem Hbi kleiner als 12 g/dl und Männern mit einem Hbi kleiner als 13 g/dl bzw. den Patienten, bei denen präoperativ eine solche Anämie nicht vorgelegen hatte. Damit erreicht man eine Aussage, wie viele Patienten unter Berücksichtigung einer optimalen Vorbereitung nach den Aspekten des Patient Blood Management das Risiko einer Transfusion eingingen, bzw. „sicher“ vor einer Transfusion waren.

2.7. Komplikationen

Komplikationen im Verlauf werden anhand der Krankenakte bewertet und tabellarisch aufgeführt.

2.8. Statistik

Bei binominal und ordinal verteilten Größen erfolgt die Angabe in Prozent, zur statistischen Auswertung wird der Chi Quadrat-Test verwendet und die Odds Ratio

angegeben. Bei signifikant unterschiedlichen Ergebnissen des Transfusionsrisikos wird zusätzlich die Number Needed to Treat (NNT) berechnet. Rechenweg und Tabellen zur Signifikanzbestimmung stammen aus dem Buch „Einführung in die Medizinische Statistik“ von Hilgers et al. [80].
Bei stetigen Größen erfolgt die Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung, beide in Microsoft Excel berechnet. Die statistische Auswertung auf Signifikanz erfolgt über den zweiseitigen t-Test für nicht verbundene Stichproben.

Als Fehler der ersten Art wird 5% angenommen.

3. Ergebnisse

Es kommen Daten von 460 Operationen zur Auswertung. Drei Patienten erhielten nach Einführung des Standards keine Tranexamsäure (TXA) und wurden deswegen nicht berücksichtigt. Gründe für das Unterlassen der TXA ergeben sich nicht aus den Krankenakten. Die Studiengruppe umfasst 229 Operationen, die Kontrollgruppe 231 Operationen. Neun der 229 Patienten in der Studiengruppe erhielten zwei Dosen zu 500 mg TXA, also 1000 mg. Keiner der Patienten erhielt mehr als 1000 mg TXA. Insgesamt wurden 214 rechte und 246 linke Knie operiert.

3.1. Demografische Daten

Die Ergebnisse der demografischen Daten sind in Tabelle 2 dargestellt, es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Gruppen.

Es wurden mehr Frauen als Männer an einer Knie – Totalendoprothese (KTEP) im Franziskushospital operiert, 154 Männern und 306 Frauen. Damit ist nur ein Drittel der Patienten männlichen Geschlechts. Die Verteilung auf beide Gruppen ergibt aber keinen

signifikanten Unterschied.

Die übrigen Daten ergeben ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in den Gruppen bezüglich Alter, Größe, Gewicht und errechnetem Blutvolumen.

Tabelle 2: Demografische Daten

Parameter	**Studiengruppe**	**Kontrollgruppe**	**Signifkanz**
Alter in Jahren	69,6 (7,9)	67,8 (8,0)	n.s.
Seite rechts	105 (45,9%)	109 (47,2%)	n.s.
links	124 (54,1%)	122 (52,8%)	
Geschlecht männlich	71 (31,0%)	83 (35,9%)	n.s.
weiblich	158 (69,0%)	148 (64,1%)	
Größe in cm	167,5 (8,9)	167,6 (8,2)	n.s.
Gewicht in kg	83,8 (15,1)	86,5 (16,6)	n.s.
Errechnetes Blutvolumen in ml	4726 (798)	4834 (803)	n.s.
Hbi: Ausgangs Hb in g/dl	13,72 (1,32)	13,93 (1,34)	n.s.

Angegeben ist jeweils der Mittelwert und in Klammern die Standardabweichung, bzw. die Anzahl und in Klammern die prozentuale Häufigkeit.

In beiden Gruppen wurden mehr linke als rechte Knie operiert. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant.
Der Ausgangs Hb vor der Operation, der Hbi, lag bei den Patienten der Kontrollgruppe mit 13,9 g/dl um 0,2 g/dl höher als bei den Patienten der Studiengruppe. Der Unterschied ist nicht signifikant.

3.2. Begleiterkrankungen und Medikation

Die ASA Klassifizierung erfolgt nach einer klinischen Einschätzung des Anästhesisten anhand der Anamnese zu Krankheiten und zur Belastbarkeit der Patienten, wobei

Patienten der ASA Klasse I und II keine Einschränkung der Belastbarkeit haben. Der Unterschied in beiden Gruppen ist nicht signifikant. In Tabelle 3 sind die Daten zur Anamnese aufgeführt.

In der Studiengruppe konnten 32 Patienten trotz einer positiven Anamnese eines thrombembolischen Ereignisses TXA erhalten, weil das Ereignis nicht als Risiko erhöhend gewertet wurde. Bei 28 Patienten der Kontrollgruppe fand sich ein ähnliches thrombembolisches Ereignis in der Anamnese. Der Unterschied in den Gruppen ist nicht signifikant. Der Anteil an Patienten, deren Medikation eine Auswirkung auf die Gerinnung hat, war in beiden Gruppen vergleichbar hoch.

Die Patienten der Studiengruppe sind mit ihren demografischen Daten und präoperativen Befunden vergleichbar mit denen der Kontrollgruppe.

Tabelle 3: Daten zur Anamnese

Parameter:	**Studiengruppe**	**Kontrollgruppe**	**Signifikanz**
ASA Klasse I	15 (6,6%)	11 (4,8%)	n.s.
Klasse II	116 (50,7%)	114 (49,4%)	
Klasse III	97 (42,4%)	102 (44,2%)	
Klasse IV	1 (0,4%)	4 (1,7%)	
ASA Klasse I und II	131 (57,2%)	125 (54,1%)	n.s.
Klasse III und IV	98 (42,8%)	106 (45,9%)	
Patienten mit positiver Anamnese thrombembolischer Ereignisse	32 (14,0%)	28 (12,1%)	n.s.
Patienten mit Medikation mit Auswirkung auf die Gerinnung	59 (25,8%)	59 (25,5%)	n.s.
Patienten mit positiver Anamnese und Medikation	24 (10,5%)	22 (9,5%)	n.s.

Angegeben ist jeweils die Anzahl und in Klammern der prozentuale Anteil.

3.3. Operative und therapiebezogene Daten

In der Studiengruppe wurden signifikant mehr Operationen mit Patellarersatz durchgeführt als in der Kontrollgruppe. Ob dies einen Einfluss auf den Blutverlust hat, wird weiter unten gesondert untersucht.

Um den Blutverlust zu vermindern und das Infektionsrisiko zu senken, wurde in den Jahren 2012 und 2013 öfter als in den vorherigen Jahren nur eine statt zwei Wunddrainagen gelegt. Der Unterschied von Studiengruppe und Kontrollgruppe ist signifikant. Auch hier wird weiter unten untersucht, ob das tatsächlich einen Einfluss auf den Blutverlust hat.

Es erhielten in beiden Gruppen etwa gleich viele Patienten Enoxaparin 40 mg s.c. über drei Tage. Die Gesamtdauer der Enoxaparingabe war in der Kontrollgruppe mit 5,5 Tagen allerdings signifikant länger als in der Studiengruppe mit 4,5 Tagen. Eine Änderung des Regimes zur Thromboseprophylaxe mit zunehmende Gebrauch von Rivaroxaban ab dem dritten postoperativen Tag ist der Grund für den Unterschied.

In den übrigen operativen und therapiebezogenen Daten sind beide Gruppen vergleichbar, siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Therapiebezogene Daten

Parameter	**Studiengruppe**	**Kontrollgruppe**	**Signifikanz**
Blutsperrezeit in Minuten	73,8 (13,6)	75,4 (14,2)	n.s.
Operationen mit Patellaersatz	189 (82,5%)	139 (60,2%)	p<0,01
ohne Patellaersatz	40 (17,5%)	92 (39,8%)	OR: 3,13
Anzahl Redons: eins	122 (53,3%)	5 (2,2%)	p<0,01
zwei	107 (46,7%)	226 (97,8%)	OR: 51,5
Anzahl Tage Enoxaparin	4,50(2,57)	5,48(2,67)	p<0,01
Mindestens 3 Tage Enoxaparin	215 (93,9%)	217 (93,9%)	n.s.
weniger als 3 Tage	14 (6,1%)	14 (6,1%)	
Tage stationär nach OP	8,9 (2,1)	8,8 (2,6)	n.s.

In Klammern die Standardabweichung oder der prozentuale Anteil

Die Blutsperrezeit als Maß für die Dauer der Operation war in beiden Gruppen etwa gleich lang: der Unterschied von 73,8 Minuten in der Studiengruppe zu 75,4 Minuten der Kontrollgruppe ist statistisch nicht signifikant.
Der Krankenhausaufenthalt nach der Operation war in beiden Tagen mit etwa 9 Tagen gleich lang.

3.4. Blutverlust

Die präoperativen Hb – Werte sind in der Kontrollgruppe und der Studiengruppe gleich hoch, wobei der durchschnittliche Hbi der Studiengruppe tendenziell niedriger als in der Kontrollgruppe ist. Der niedrigste, dokumentierte postoperative Hb – Wert, der Hbm, ist mit etwa 10,7 g/dl in der Studiengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit etwa 10,1 g/dl. Die errechneten Werte für die Hb Differenzen bei den einzelnen Patienten sind signifikant niedriger in der Studiengruppe: Sie liegen bei 3,05 g/dl gegenüber 3,86 g/dl in der Kontrollgruppe, siehe Tabelle 5.

Der Blutverlust ist lässt sich nach der Formel von Gross als aBVm abschätzen. Er ist in der Studiengruppe mit 1198 ml signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe mit 1576 ml, $p<0,001$.

Tabelle 5: Entwicklung der Hb – Werte in den Gesamtgruppen

Parameter	**Studiengruppe**	**Kontrollgruppe**	**Signifkanz**
Hbi: Ausgangs Hb	13,72 (1,32)	13,93 (1,34)	n.s.
Hbm: minimaler Hb	10,67 (1,38)	10,07 (1,40)	$p<0,001$
Differerenz Hbi-Hbm	3,05 (1,09)	3,86 (1,36)	$p<0,001$

angegeben jeweils der Hb in g/dl als Mittelwert und in Klammern die Standardabweichung

Zur Berechnung des kalkulierten Blutverlustes werden Untergruppen gebildet, in die alle Patienten eingeschlossen wurden, bei denen mindestens ein Hb-Wert zwischen dem 2. und 4. postoperativen Tag gemessen worden war, und die mindestens drei Tage lang Enoxaparin 40 mg s.c. zur Thromboseprophylaxe erhalten hatten. In der Untergruppe Studie wurden die Daten von 176 Operationen, in der Untergruppe Kontrolle von 175 Operationen ausgewertet, eine Aufstellung ausgewählter Daten zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Ausgewählte Daten der Untergruppen

Untergruppe:	**Studie**	**Kontrolle**	**Signifikanz**
Geschlecht männlich	55 (31,3%)	63 (36,0%)	n.s.
weiblich	121 (68,8%)	112 (64,0%)	
Seite rechts	78 (44,3%)	92 (52,6%)	n.s.
links	98 (55,7%)	83 (47,4%)	
Größe in cm	167,6 (9,1)	167,6 (8,2)	n.s.
Gewicht in kg	84,2 (14,9)	85,9 (17,5)	n.s.
Errechnetes Blutvolumen in ml	4744 (809)	5324 (843)	n.s.
Blutvolumen Männer	5612 (630)	5564 (631)	n.s.
Blutvolumen Frauen	4350 (522)	4395 (629)	n.s.
ASA Klasse I	12 (6,8%)	9 (5,1%)	n.s.
Klasse II	88 (50,0%)	90 (51,4%)	
Klasse III	76 (43,2%)	73 (41,7%)	
Klasse IV	0	3 (1,7%)	
Hbi Ausgangs Hb-Wert	13,77 (1,27)	13,88 (1,38)	n.s.
Blutsperrezeit in Minuten	73,7 (13,0)	75,0 (14,3)	n.s.
Patellaersatz ja	148 (84,1%)	115 (65,7%)	p<0,01
nein	28 (15,9%)	60 (34,3%)	OR: 2,76
Anzahl Redons: eine	100 (56,8%)	3 (1,7%)	p<0,01
zwei	76 (43,2%)	172 (98,3%)	OR: 75,4
Hbt tiefster Hb Wert in g/dl	10,83 (1,30)	10,18 (1,37)	p<0,001

In Klammern die Standardabweichung oder eine Angabe in Prozent

Die Untergruppen Studie und Kontrolle unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich der demografischen Daten und der Blutsperrezeit. Ob die Durchführung eines Patellaersatzes oder die Verwendung von nur einer Wunddrainage gegenüber zwei Wunddrainagen einen Einfluss auf den Blutverlust hat, wird weiter unten gesondert untersucht. Der Hbi ist wie in den Gesamtgruppen in der Untergruppe Kontrolle nur tendenziell höher als in der Untergruppe Studie. Der Hbt als postoperativer Hb ist in der Untergruppe Studie signifikant höher als in der Untergruppe Kontrolle.

Die Berechnung des Blutvolumens nach Nadler erfolgt mit je nach Geschlecht unterschiedlichen Konstanten, so dass die Berechnung des kalkulierten Blutverlustes nach Geschlechtern getrennt durchgeführt werden kann. Tabelle 7 zeigt die Differenzen DHbt in den Untergruppen und auch nach Geschlechtern getrennt. In Tabelle 8 ist der kalkulierte Blutverlust (kBVt) nach dem gleichen Schema aufgeführt.

Tabelle 7: Hb Differenzen der Untergruppen (DHbt)

Hb-Differenzen:	**Studie**	**Kontrolle**	**Signifikanz**
DHbt Untergruppe	2,93 (1,08)	3,70 (1,34)	p<0,001
dabei DHbt Männer	3,30 (1,21)	4,19 (1,44)	p<0,001
und DHbt Frauen	2,77 (0,97)	3,42 (1,19)	p<0,001

angegeben jeweils der Mittelwert in g/dl und in Klammern die Standardabweichung

Tabelle 8: Kalkulierter Blutverlust der Untergruppen (kBVt)

Kalkulierter Blutverlust	**Studie**	**Kontrolle**	**Signifikanz**
kBVt Untergruppe	1150 (510)	1509 (600)	p<0,001
dabei kBVt Männer	1444 (567)	1858 (623)	p<0,001
und kBVt Frauen	1017 (418)	1311 (490)	p<0,001

angegeben jeweils der Mittelwert in ml und in Klammern die Standardabweichung

Alle Parameter, die durch eine operative Blutung verändert werden, zeigen signifikante Unterschiede zugunsten der Untergruppe Studie.

Der kalkulierte Blutverlust wird in der Studiengruppe bei den Männern um etwa 400 ml und bei den Frauen um etwa 300 ml im Vergleich zur Kontrollgruppe gesenkt. Das entspricht einer Verminderung des Blutverlustes um über 20%.

In allen Kollektiven der Untergruppe unterscheiden sich die Hb – Werte und der kalkulierte Blutverlust signifikant zwischen Männern und Frauen. Die Daten sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Hb – Verlauf und errechneter Blutverlust nach Geschlechtern getrennt

Parameter	**Männer**	**Frauen**	**Signifikanz**
Hbi/Studie	14,59 (1,15)	13,40 (1,14)	p<0,01
Hbi/Kontrolle	14,69 (1,29)	13,42 (1,20)	p<0,01
Hbt/Studie	11,29 (1,37)	10,63 (1,22)	p<0,01
Hbt/Kontrolle	10,50 (1,52)	10,00 (1,25)	p<0,01
DHbt/Studie	3,30 (1,08)	2,77 (0,97)	p<0,01
DHbt/Kontrolle	4,19 (1,44)	3,42 (1,19)	p<0,01
kBVt/Studie	1444 (567)	1017 (418)	p<0,01
kBVt/Kontrolle	1858 (623)	1311 (490)	p<0,01

angegeben jeweils der Mittelwert, beim Hb in g/dl, beim Blutverlust in ml, in Klammern die Standardabweichung

Frauen haben einen niedrigeren Hbi als Männer, auch der Hbt ist bei Frauen niedriger als bei Männern. Die Hb – Differenz DHbt und der kalkulierte Blutverlust kBVt als Maße für den Blutverlust sind bei Männern signifikant höher als bei Frauen.

3.5. Retropatellaersatz und Anzahl der Wunddrainagen

In der Studiengruppe wurden signifikant mehr Operationen mit Retropatellarersatz durchgeführt und es erhielten signifikant mehr Patienten nur eine Wunddrainage statt zwei. Um festzustellen, ob das einen Einfluss auf die Hb Differenz oder den Blutverlust hat, wird statistisch an den Parametern ausgewertet, die den Blutverlust beschreiben. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 10 für den Retropatellarersatz und in Tabelle 11 für den Einfluss der Anzahl von Wunddrainagen auf den Blutverlust.
Es ist für den Retropatellarersatz kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar, auch die Tendenzen zeigen ein uneinheitliches Bild, so dass der Effekt des zusätzlichen Retropatellarersatzes auf den Blutverlust als vernachlässigbar angesehen werden kann.

Tabelle 10: Einfluss des Retropatellarersatzes

Retropatellarersatz:	**ja**	**nein**	**Signifikanz**
DHbm Studiengruppe	3,10 (1,11)	2,83 (1,01)	n.s.
DHbt Untergruppe Studie	2,99 (1,09)	2,63 (0,99)	n.s.
DHbm Kontrollgruppe	3,89 (1,34)	3,82 (1,39)	n.s.
DHbt Untergruppe Kontrolle	3,75 (1,30)	3,59 (1,41)	n.s.
Blutverlust Studiengruppe	1202 (499)	1175 (521)	n.s.
Blutverlust Untergruppe Studie	1154 (501)	1129 (555)	n.s.
Blutverlust Kontrollgruppe	1522 (565)	1657 (678)	n.s.
Blutverlust Untergruppe Kontrolle	1473 (563)	1574 (664)	n.s.

angegeben ist jeweils der Mittelwert, beim Hb in g/dl, beim Blutverlust in ml, in Klammern die Standardabweichung

Der Gebrauch von nur einer Wunddrainage führt in allen Kollektiven zu einem tendenziell größeren Blutverlust gegenüber dem Gebrauch von zwei Wunddrainagen, Der Unterschied ist aber nur in der DHbm der Studiengruppe knapp signifikant.

In der Studiengruppe wurden 53,3% der Patienten mit nur einem Redon versorgt, diese hatten im Mittel 60 – 80 ml mehr Blutverlust als die Patienten, die mit zwei Redons versorgt worden waren. In der Kontrollgruppe erhielten fünf Patienten oder 2,2% nur eine Wunddrainage, hier ist der Effekt in der statistischen Auswertung wegen der niedrigen Zahlen nicht signifikant.

Tabelle 11: Einfluss der Anzahl von Wunddrainagen

Anzahl Redonsdrainagen:	**eine**	**zwei**	**Signifikanz**
DHbm Studiengruppe	3,19 (1,08)	2,99 (1,09)	p=0,0456
DHbt Untergruppe Studie	3,07 (0,99)	2,76 (1,17)	n.s.
DHbm Kontrollgruppe	4,14 (1,53)	3,85 (1,35)	n.s.
DHbt Untergruppe Kontrolle	4,77 (1,42)	3,68 (1,33)	n.s.
Blutverlust Studiengruppe	1235 (474)	1155 (530)	n.s.
Blutverlust Untergruppe Studie	1177 (445)	1114 (582)	n.s.
Blutverlust Kontrollgruppe	1616 (605)	1575 (616)	n.s.
Blutverlust Untergruppe Kontrolle	1768 (645)	1503 (600)	n.s.

angegeben jeweils der Mittelwert, beim Hb in g/dl, beim Blutverlust in ml, in Klammern die Standardabweichung

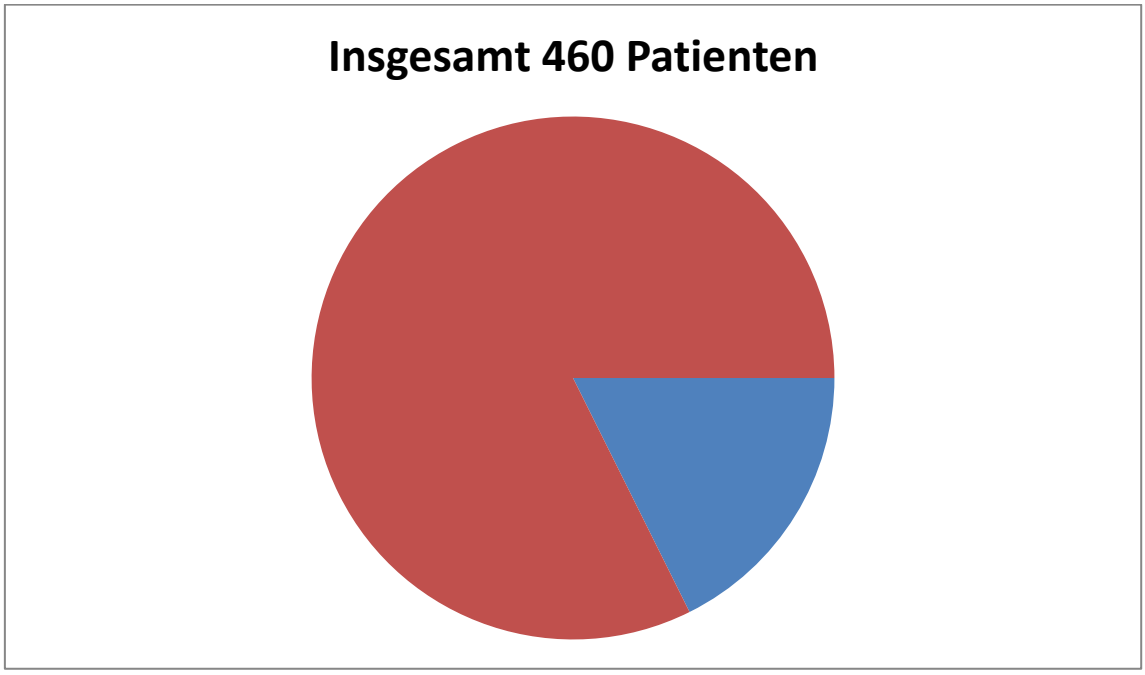
Diese Abweichungen in der operativen Technik haben keinen deutlichen Einfluss auf den Blutverlust. Es lässt sich aus den vorliegenden Daten allerdings abschätzen, dass der Blutverlust durch den häufigen Verzicht der zweiten Wunddrainage in der Studiengruppe tendenziell etwas höher geworden ist.

3.6. Transfusionen und Transfusionskandidaten

Drei oder 1,3% der Patienten der Studiengruppe benötigten Transfusionen. Alle drei

Patientinnen waren Frauen. Demgegenüber benötigten 14 Patienten der Kontrollgruppe, entsprechend 6,1%, mindestens eine Transfusion. Der Unterschied ist signifikant. Die Verteilung der Patienten mit Transfusionen ist in Grafik 1 dargestellt.

Grafik 1: Patienten mit Transfusionen



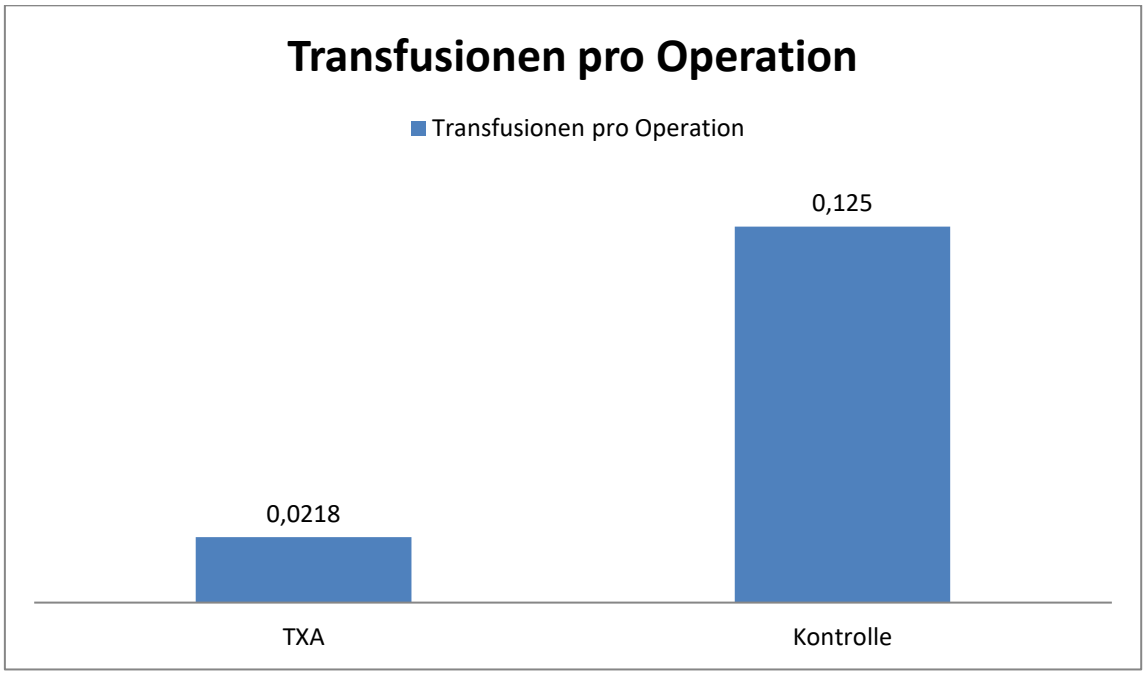
Rot: Kontrolle (n = 14 von 231), blau Studiengruppe (n = 3 von 229): der Unterschied ist signifikant

Die Patienten der Studiengruppe erhielten insgesamt 5 Transfusionen, ein Patient eine Transfusion, die beiden anderen je 2. Das entspricht einer Transfusionsrate von 0,022 (SD 0,197) Transfusionen pro Operation. In der Kontrollgruppe wurden insgesamt 29 Transfusionen durchgeführt. Ein Patient erhielt nur eine Transfusion, ein Patient benötigte insgesamt vier Transfusionen und die übrigen 12 Patienten jeweils zwei.

Die Transfusionsrate ist in der Kontrollgruppe mit 0,126 (SD 0,515) Transfusionen pro Operation signifikant höher als in der Studiengruppe mit $p < 0{,}001$. In Grafik 2 ist das

Verhältnis bei annähernd gleichen Patientenzahlen optisch dargestellt.

Grafik 2: Transfusionsbedarf pro Operation



Der Unterschied ist signifikant

Alle drei Patienten der Studiengruppe, denen Blut transfundiert wurde, waren Frauen. Zwei hatten nach der Definition der WHO eine präoperative Anämie mit einem Hbi < 12 g/dl. Eine der Frauen mit präoperativ bereits bestehender Anämie war vom prämedizierenden Anästhesisten in ASA Stufe III eingeordnet, die beiden anderen in ASA II. Alle drei Patientinnen hatten einen Hb-Wert < 8 g/dl vor der Transfusion. Die Transfusionen sind wahrscheinlich indiziert gewesen.

In der Kontrollgruppe erhielten 14 Patienten eine Transfusion, davon waren 5 Männer und 9 Frauen, das entspricht mit 36% Männern und 64% Frauen dem Geschlechterverhältnis in der Kontrollgruppe. In Tabelle 12 sind die Patienten der Kontrollgruppe, die Bluttransfusionen erhielten aufgeführt. Bei vier Patienten wird ein Hbx abgeschätzt, um die Transfusionsnotwendigkeit zu überprüfen.

Tabelle 12: Patienten der Kontrollgruppe, die Transfusionen erhielten.

Patient	m/w	ASA	Hbi	Hbm	Hbx	Notwendigkeit
5	w	3	12,4	8,6	7,7	ja
6	m	3	13,8	9,0	8,5	möglich
65	m	2	14,9	6,8		ja
91	w	2	11,7	6,6		ja
103	m	3	16,4	8,0		möglich
114	w	3	12,0	7,0		ja
119	m	2	9,6	6,5		ja
130	w	2	10,9	10,3	7,7	ja
139	w	3	10,8	8,3		möglich
162	w	4	11,2	7,5		ja
186	w	3	11,0	9,4	7,3	ja
195	w	3	13,0	7,8		ja
214	m	3	12,0	7,5		ja
229	w	2	13,7	7,1		ja

Hb – Werte in g/dl, Hbx geschätzter Hb

8 Patienten der Kontrollgruppe hatten einen nachgewiesenen Hb-Wert unter 8 g/dl, bei drei weiteren Patienten ergab die Hb-Abschätzung einen Hbx unter 8 g/dl, so dass bei diesen 11 Patienten die Transfusion wahrscheinlich indiziert gewesen sein wird. Patient 103 hatte eine koronare Herzkrankheit mit Zustand nach Stentimplantation. Bei einem Hbm von 8,0 g/dl wird die Transfusion indiziert gewesen sein. Bei Patient 6 trat postoperativ eine Gastroenteritis auf, die eine zusätzliche Infusionstherapie erforderte, eine Transfusion bei einem geschätzten Hb von 8,5 g/dl kann bei diesen Begleitumständen indiziert gewesen sein. Bei Patient 139 geht aus der Akte außer der ASA Einstufung in ASA III kein ersichtlicher Grund für die Transfusion hervor, der Hbm lag bei 8,3 g/dl. Auch wenn die Indikation zur Transfusion bei den letzten beiden Patienten nicht eindeutig ist, kann bei keinem der Patienten, die Transfusionen erhielten, sicher die Transfusionsnotwendigkeit abgelehnt werden.

In Tabelle 13 sind die Patienten mit Transfusionen aufgeführt. Sie werden getrennt nach Geschlecht und präoperativ bestehender Anämie, wobei die Definition der WHO angewendet wird: Männer mit einem präoperativen Hb-Wert kleiner als 13,0 g/dl und Frauen mit einem Hb-Wert kleiner als 12,0 g/dl werden als Patienten mit Anämie eingestuft.

Tabelle 13: Patienten mit Transfusionen

Patienten	**Studiengruppe**	**Kontrollgruppe**	**Signifikanz**
Gesamt Anzahl	229	231	
davon mit Transfusion	3 (1,3%)	14 (6,1%)	p<0,01
Männer gesamt	71	83	
davon mit Transfusion	0 (0,0%)	5 (6,0%)	p<0,05
Männer ohne Anämie	63	79	
davon mit Transfusion	0 (0,0%)	3 (3,8%)	n.s.
Männer mit Anämie	8	4	
davon mit Transfusion	0 (0,0%)	2 (50%)	p<0,05
Frauen gesamt	158	148	
davon mit Transfusion	3 (1,9%)	9 (6,1%)	n.s.
Frauen ohne Anämie	145	132	
davon mit Transfusion	1 (0,7%)	4 (3,0%)	n.s.
Frauen mit Anämie	13	16	
davon mit Transfusion	2 (15,4%)	5 (31,3%)	n.s.

In Klammern der prozentuale Anteil

Es hatten signifikant mehr Patienten der Kontrollgruppe eine Bluttransfusion erhalten als Patienten der Studiengruppe. Der Unterschied ist bei den Frauen im Gegensatz zu den Männern jedoch nicht mehr signifikant.

Aus den Zahlen kann man die NNT (Number Needed to Treat) errechnen: das ist die Anzahl an Patienten, bei denen eine Intervention durchgeführt werden muss, um einmal den gewünschten Effekt zu erreichen. Die NNT alleine gibt keine Aussage, ob ein Unterschied signifikant ist. Die NNT beträgt für Männer 17, für Frauen 24 und für die Gesamtgruppe 21. Bei Frauen mit einer präoperativen Anämie errechnet sich eine NNT von 6, obwohl der Unterschied wegen der kleinen Zahlen statistisch nicht signifikant ist.

Die Bewertung des Transfusionsrisikos erfolgt unabhängig davon, ob tatsächlich eine Transfusion stattgefunden hat, oder nicht. Sie richtet sich alleine nach dem Hbt, bzw. nach dem geschätzten Hbx der dann anstelle des Hbt eingesetzt wird.

In Tabelle 14 ist die Anzahl der Patienten, die eine Transfusion erhalten würden, nach dem Transfusionsregime gestaffelt aufgeführt: Patienten mit einem Hbt unter 8 g/dl hätten in jedem Fall das Risiko, eine Transfusion zu benötigen. Patienten mit einem Hbt kleiner als 10 g/dl, aber noch größer oder gleich 8 g/dl, hätten dieses Risiko bei einem liberalen Transfusionsregime, jedoch nicht bei einem restriktiven Transfusionsregime. Patienten mit einem Hbt ab 10 g/dl würden keine Transfusion erhalten.

Die Gabe von 500 mg TXA senkt statistisch signifikant das Risiko, eine Bluttransfusion bei einem liberalen Transfusionsregime zu benötigen. Dies gilt sowohl für Männer als auch für Frauen. Die NNT liegt im Gesamtkollektiv bei 4,6. Bei einem restriktiven Transfusionsregime ist der Unterschied nicht mehr signifikant, bevorteilt aber tendenziell die Studiengruppe.

Tabelle 14: Transfusionskandidaten

Gruppe	**Studiengruppe**	**Kontrollgruppe**	**Signifikanz**
Männer und Frauen, Anzahl:	229	231	
Hbm < 8 g/dl	6 (2,6%)	14 (6,1%)	
Hbm < 10 g/dl und nicht < 8 g/dl	60 (26,2%)	103 (44,6%)	p<0,01
„sicher“ vor Transfusion	163 (71,2%)	114 (49,4%)	
Nur Männer, Anzahl:	71	83	
Hbm < 8 g/dl	1 (1,4%)	3 (3,6%)	
Hbm < 10 g/dl und nicht < 8 g/dl	11 (15,5%)	35 (42,2%)	p<0,01
„sicher“ vor Transfusionen	59 (83,1%)	45 (54,2%)	
Nur Frauen, Anzahl:	158	148	
Hbm < 8 g/dl	5 (3,2%)	11 (7,4%)	
Hbm < 10 g/dl und nicht < 8 g/dl	49 (31,0%)	69 (46,6%)	p<0,01
„sicher“ vor Transfusionen	104 (65,8%)	68 (45,9%)	

In Klammern: der prozentuale Anteil

Zum Vergleich mit Daten aus der Literatur ist das Transfusionsrisiko bei Patienten, bei denen vor der KTEP keine Anämie vorgelegen hatte, geeignet. In Tabelle 15 sind die

entsprechenden Daten getrennt nach Männern und Frauen aufgetragen.

Tabelle 15: Transfusionskandidaten der präoperativ nicht anämischen Patienten

Gruppe:	**Studiengruppe**	**Kontrollgruppe**	**Signifikanz**
Männer gesamt :	63	79	
Hb < 8 g/dl	1 (1,6%)	1 (1,3%)	
8 g/dl <= Hb < 10 g/dl	7 (11,1%)	34 (43,0%)	p<0,01
Hb >= 10 g/dl	55 (87,3%)	44 (55,7%)	
Frauen gesamt	145	132	
Hb < 8 g/dl	1 (0,7%)	6 (4,5%)	
8 g/dl <= Hb < 10 g/dl	40 (27,6%)	59 (44,7%)	p<0,01
Hb >= 10 g/dl	104 (71,7%)	67 (50,8%)	

Hb ist Hbm oder Hbx in g/dl, in Klammern der prozentuale Anteil
<= bedeutet kleiner oder gleich, >= bedeutet größer oder gleich

Die Patienten der Studiengruppe haben ein niedrigeres Risiko, eine Transfusion zu erhalten. Nur bei den nicht anämischen Männern in einem restriktiven Transfusionsregime konnte keine Risikoverminderung erreicht werden.

Die NNT liegt bei Männern, die keine präoperative Anämie haben, zwischen 3 und 4, um den Hbt über 10 g/dl erhalten. Für Frauen liegt diese NNT bei etwa 5. Berechnet man für Frauen, die keine präoperative Anämie haben, die NNT um durch TXA- Gabe nicht unter die Grenze des Hbt von 8 g/dl zu kommen, beträgt diese 26.

Tabelle 16: Transfusionskandidaten mit präoperativer Anämie, deskriptiv

Gruppe:	**Studiengruppe**	**Kontrollgruppe**
Männer gesamt	8	4
Hb < 8 g/dl	0 (0%)	2 (50%)
8 g/dl <= Hb < 10 g/dl	4 (50%)	1 (25%)
Hb >= 10 g/dl	4 (50%)	1 (25%)
Frauen gesamt	13	16
Hb < 8 g/dl	4 (30,8%)	5 (31,3%)
8 g/dl <= Hb < 10 g/dl	9 (69,2%)	10 (62,5%)
Hb >= 10 g/dl	0	1 (6,3%)

Hb ist Hbm oder Hbx in g/dl, in Klammern der prozentuale Anteil,
<= bedeutet kleiner oder gleich, >= bedeutet größer oder gleich

Der Vollständigkeit halber sind in Tabelle 16 die Daten der Patienten, bei denen vor der OP die Kriterien der Anämie bestanden hatten, rein deskriptiv aufgeführt. Da die Zahlen zu klein sind erfolgt keine statistische Auswertung. Die Zahlen legen nahe, dass das Transfusionsrisiko bei Anämie größer ist.

3.7. Komplikationen

Die Patientenakten wurden sorgfältig nach Hinweisen für mögliche Komplikationen oder Begleiterscheinungen ausgewertet. In der Studiengruppe kam es bei 8 der 229 Patienten zu insgesamt 9 bemerkenswerten Komplikationen, ein Patient erlitt in der postoperativen Phase zwei unterschiedliche Komplikationen. Eine Auflistung der Komplikationen bei Patienten der Studiengruppe findet sich in Tabelle 17. Alle Patienten hatten 500 mg TXA erhalten.

Tabelle 17: Komplikationen in der Studiengruppe

Fallnummer	m/w	Hbm	Komplikation
296	m	8,6	Hämarthros, am 10. postoperativen Tag Arthroskopische Kniespülung
331	m	13,7	Kreislaufreaktion nach Öffnung der Blutsperre
336	w	9,1	AV Block III° auf der Überwachungsstation ca. 3 Stunden nach der Operation
352	w	10,9	Arthrofibrose, am 14. postoperativen Tag Narkosemobilisation
367	m	11,6	nach Entlassung Wiederaufnahme und Kniespülung wegen eines tiefen Wundinfektes, Blutsperrezeit insgesamt 145 Minuten
398	w	10,3	Tiefe Beinvenenthrombose, ab 7. postoperativen Tag Therapie eingeleitet. In der Anamnese ASS Einnahme wegen Carotisstenose
398	w	10,3	Arthrofibrose, am 12. postoperativen Tag Narkosemobilisation
422	w	9,6	Arthrofibrose, am 8. postoperativen Tag Narkosemobilisation.
459	w	10,6	Wundsezernierung, auf 12 Tage verlängerte stationäre Behandlung

Hbm in g/dl

Keiner der 9 Patienten, die 1000 mg TXA erhalten hatten, hatte eine bemerkenswerte Komplikation. Keiner der Patienten erlitt eine gravierende, dauerhafte Schädigung, für die die TXA – Gabe offensichtlich die Ursache war.

In der Kontrollgruppe kam es bei 11 der 231 Patienten zu einer bemerkenswerten Komplikation. Diese sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Tabelle 18: Komplikationen in der Kontrollgruppe

Fallnummer	m/w	Hbm	Komplikation
6	m	9,0	Hämarthros, am 4.postoperativen Tag Kniepunktion, 2 Transfusionen
53	m	9,7	Tiefe Beinvenenthrombose, am 3.postoperativen Tag Therapie eingeleitet, in der Anamnese kein erhöhtes Risiko
54	w	8,9	Arrhythmia absoluta, am 7. postoperativen Tag Erstdiagnose
59	m	9,6	Tachyarrhythmia absoluta, am 7. postoperativen Tag Übernahme durch Internisten,
86	w	10,4	Tiefer Wundinfekt, am 21. postoperativem Tag Revisionsoperation
90	m	10,3	Absolute Arrhythmie, am 4. Tag Erstdiagnose
95	m	12,0	Akutes Coronarsyndrom bei bekannter koronarer Herzkrankheit, am 5. postoperativen Tag Verlegung in Zentrum, Dhbm 4,1 g/dl
112	w	11,0	Knieempyem, 9 Monate nach Operation Revision
162	w	7,5	Akutes Nierenversagen am 7. postoperativen Tag, keine Dialyse nötig, 2 Transfusionen
195	w	7,8	Elektrolytentgleisung und Dysarthrie, am 8. postoperativen Tag war Insultausschluss nötig, 2 Transfusionen
227	m	9,7	Hämarthros, am 7. postoperativen Tag Arthroskopie und Kniespülung, insgesamt 32 Tage stationär.

Hbm in g/dl

Drei schwerwiegende Komplikationen traten in der Kontrollgruppe auf: Ein Patient musste wegen eines Akuten Koronaren Syndroms in ein Zentrum verlegt werden. Ein

Patient entwickelte ein Akutes Nierenversagen, bei dem allerdings keine Dialysebehandlung nötig wurde. Dieser Patient benötigte 2 Transfusionen. Ein weiterer Patient wurde wegen einer neurologischen Symptomatik internistisch übernommen, ein cerebrales Geschehen konnte ausgeschlossen werden, dieser Patient benötigte 2 Transfusionen.

Nur bei einem der Patienten der Studiengruppe trat ein kardiovaskuläres Ereignis in der postoperativen Phase auf: der beobachtete AV-Block III° bestand nur kurzfristig und benötigte keine Therapie. Kardiale Ereignisse traten in der Kontrollgruppe tendenziell häufiger auf als in der Studiengruppe.

Je ein Patient der Studiengruppe und der Kontrollgruppe wurden wegen des hochgradigen Verdachtes auf eine tiefe Venenthrombose dementsprechend therapiert. Eine Verifizierung des Verdachts erfolgte während des stationären Aufenthaltes nicht, und über den weiteren Verlauf ist nichts bekannt.
Eine Lungenembolie konnte bei keinem der Patienten nachgewiesen werden.

Die Gabe von 500 mg TXA führt nicht zu einer Steigerung der Rate an bemerkenswerten Komplikationen. Tabelle 19 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen. Insbesondere eine erhöhte Rate an thrombembolischen Ereignissen kann nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 19: Übersicht über die Komplikationen

Komplikation	**Studiengruppe**	**Kontrollgruppe**
Thrombose	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Blutung	1 (0,4%)	2 (0,9%)
Kardiales Ereignis	1 (0,4%)	4 (1,7%)
Kreislaufreaktion	1 (0,4%)	0
Nierenversagen	0	1 (0,4%)
Arthrofibrose	3 (1,3%)	0
Wundinfektion	2 (0,9%)	2 (0,9%)
Sonstige	0	1 (0,4%)

in Klammern der prozentuale Anteil

Eine Intervention wegen Arthrofibrose musste bei drei Patienten der Studiengruppe, aber keinem der Kontrollgruppe durchgeführt werden. Der Unterschied erreicht aber wegen der zu kleinen Zahlen kein signifikantes Niveau.

3.8. Patienten mit höherer Dosis als 500 mg Tranexamsäure

9 der 229 Patienten der Studiengruppe hatten 2 Dosen zu 500 mg TXA erhalten. Diese Patienten waren mit im Mittel 108,2 kg (SD 21,2 kg) signifikant schwerer und hatten mit 5890 ml Blutvolumen (SD 1073 ml) ein größeres Blutvolumen als die der Gesamtgruppe. Der abgeschätzte Blutverlust aBVm dieser Patienten war mit im Mittel 1790 ml (SD 469 ml) signifikant höher als in der Gesamtgruppe. Nur eine Patientin lag mit einem Blutverlust von errechnet 1028 ml zwar unter dem Mittelwert der Gesamtgruppe aber noch über dem Mittelwert für Frauen. Alle 9 Patienten waren Patienten mit überdurchschnittlichem Blutverlust. Keiner der 9 Patienten benötigte eine Transfusion. Ausgewählte Daten zu diesen Patienten finden sich in der Tabelle 20.

Tabelle 20: Patienten, die 1000 mg TXA erhalten haben

Pat. Nr.	m/w	Gew.	Hbi	Hbt	Hbm	Dhbt	Dhbm	kBVt	aBVm
341	m	125	14,6	11,7	11,4	2,9	3,2	1487	1660
359	m	128	14,3	9,7	9,7	4,6	4,6	2767	2767
370	m	123	16,2	12,1	12,1	4,1	4,1	1957	1957
400	w	95	13,3	9,6	9,6	3,7	3,7	1623	1623
415	w	146	11,1	8,5	8,5	2,6	2,6		1795
418	w	80	14,0	10,9	10,9	3,1	3,1	1028	1028
419	m	85	12,9		8,5		4,4		2204
438	w	88	10,9	7,5	7,4	3,4	3,5	1673	1732
447	m	104	15,4	12,5	12,5	2,9	2,9	1349	1349

Gew.: Gewicht in kg, Hb – Werte in g/dl

4. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wird die Auswirkung einer niedrigen Dosis von 500 mg Tranexamsäure (TXA) intravenös auf den Blutverlust bei Knie – Totalendoprothese (KTEP) untersucht. Natürlich ist die Aussagekraft einer prospektiven, randomisierten Studie mit genau definiertem Design besser. Studiengruppe und Kontrollgruppe unterscheiden sich nicht wesentlich in den demografischen und klinischen Parametern, so dass ein Vergleich der retrospektiv gewonnenen Daten zulässig ist.

Die Festlegung mit einer Einmalgabe von 500 mg TXA war willkürlich und wurde aus Vorsicht vor Nebenwirkungen, die eventuell auftreten könnten, vorgenommen. Die Dosis von 500 mg TXA intravenös zwei- bis dreimal täglich entspricht der in Europa zugelassenen Indikation „Prophylaxe und Behandlung von Blutungen einer lokalen Hyperfibrinolyse“ [79]. Es wird nicht spezifiziert, was eine lokale Hyperfibrinolyse ist. Nakahare et al. konnten 1967 im Tierversuch eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität in mit einer Blutsperre abgebundenen Extremitäten von Hunden nachweisen [46].

Fahmy et al. konnten diesen Befund 1981 beim Menschen bestätigen: sie wiesen eine gesteigerte Fibrinolyse nach, die durch Blutsperre bei Knieoperationen ausgelöst worden war [14]. Benoni et al. bewerten 1996 diesen Befund als „lokale Fibrinolyse im operierten Glied“ [5]. Damit kann eine Indikation zur TXA – Gabe gegeben sein; die Dosis bei lokaler Hyperfibrinolyse beträgt beim Erwachsenen 500 mg [79].

In Studien aus der Literatur ist die Erstdosis bei KTEP im Allgemeinen höher: sie beträgt 1000 mg [27], 10 mg/(kg KG) [3] [5] [7] [9] [17] [30] [42] [66] [68] bzw. 15 mg/(kg KG) [13] [23] [24] [29] [50] [74], meist gefolgt von weiteren Gaben TXA nach einem festen Schema [15]. Dies entspricht der Dosierung bei einer generalisierten Hyperfibrinolyse [79].

Die Patienten, bei denen wegen eines thrombembolischen Ereignisses eine Kontraindikation zur TXA bestanden hätte, wären in dem Krankenhaus der Grund- und

Regelversorgung nicht zur elektiven KTEP zugelassen worden. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit kompensierter Retention wird die Kontraindikation als relativ gesehen, eine Einmalgabe ist möglich, da der Grund für die Kontraindikation in der renalen Elimination begründet ist. Bei Dialysepflichtigen Patienten sollte jedoch eine Abwägung erfolgen.

4.1 Demografische Daten

Studiengruppe und Kontrollgruppe unterscheiden sich nicht hinsichtlich der demografischen Daten. Das ist bei einer retrospektiven Untersuchung Voraussetzung, um beide Gruppen überhaupt vergleichen zu können.

Die Anzahl von insgesamt 460 Patienten in zwei Gruppen ist deutlich höher als viele Patientenzahlen in Studien aus der Literatur.

Auffallend am hier beobachteten Patientenkollektiv ist, dass Frauen häufiger an einer KTEP operiert wurden als Männer. Das Verhältnis ist etwa ein Drittel Männer und 2 Drittel Frauen, ähnlich wie in anderen Studien [53].

4.2. Begleiterkrankungen und Medikation

Die ASA Klassifizierung ist eine allgemein anerkannte Klassifizierung zum klinischen Status eines Patienten. Sie dient der groben Abschätzung wie „krank“ ein Patient ist und korreliert mit dem Risiko, eine perioperative Komplikation zu erleiden [82]. Diese Einschätzung wird subjektiv vom jeweils prämedizierenden Anästhesisten vorgenommen. Im Franziskushospital werden die Patienten ausschließlich von erfahrenen Fachärzten prämediziert; da die Gruppen sich hinsichtlich der ASA Klassifizierung nicht signifikant unterscheiden, kann man von vergleichbaren Kollektiven ausgehen.

Nur die akute Thrombose ist eine Kontraindikation für die TXA Gabe [79]. Solche

Patienten und Patienten, die innerhalb des letzten Jahres eine kardiologische Intervention erhalten hatten oder einen Myokardinfarkt oder Lungenembolie erlitten hatten, wurden von der Operation ausgeschlossen. Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis in der Anamnese wurden nur zur Operation zugelassen, wenn keine oder nur geringe Residuen bestanden.

Viele Patienten nehmen Medikamente mit Einfluss auf die Gerinnung ein. Meist geschieht dies zur Prophylaxe nach statt gehabten thrombembolischen Ereignissen wie zum Beispiel nach einem Herzinfarkt oder Schlaganfall, oder weil der Hausarzt dem Patienten gesagt hat, „es sei besser für ihn“, weil mehrere Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse zusammentreffen.

Studiengruppe und Kontrollgruppe sind in beiden Kategorien ähnlich, in der Studiengruppe sind sogar mehr Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis in der Anamnese und einer Medikation mit Auswirkung auf die Gerinnung als in der Kontrollgruppe.

Nach Einführung der TXA als Standard bei KTEP erhielten nur 3 von etwa 240 Patienten kein TXA. Es ist nicht davon auszugehen, dass eine nennenswerte Selektion bei der Auswahl in die Studiengruppe vorgenommen worden war.

4.3. Operative und therapiebezogene Daten

Die Zeit der Blutsperre wird in vielen Studien zu TXA bei KTEP neben der Schnitt – Naht Zeit als Maß für die Dauer der Operation angegeben [5] [7] [13] [23] [24] [29] [51] [66] [72] [74]. Die Zeit der Blutsperre bei KTEP korreliert mit dem Blutverlust [53] und könnte entscheidend für das Ausmaß der Fibrinolyse sein. Daten in der Literatur zu dieser Frage gibt es nicht.

In den Studien aus der Literatur wurden verschiedene Regime zur Thromboseprophylaxe eingesetzt [16]. Entscheidend bleibt die Vergleichbarkeit innerhalb der Gruppen. Die im

Franziskushospital durchgeführten Schemata zur Thromboseprophylaxe können als gleichwertig in Bezug auf Effektivität zur Thromboseprophylaxe und Sicherheit vor Blutungsneigung angesehen werden.

Um einen eventuellen Einfluss der Art der Thromboseprophylaxe auszuschließen, werden in der Untergruppe zur Berechnung des Blutverlustes nur Patienten berücksichtigt, die mindestens bis zum 3. postoperativen Tag einschließlich Enoxaparin 40 mg s.c. erhalten hatten. Durch diese Einschränkung lassen sich die Untergruppen besser mit Daten aus der Literatur vergleichen.

In der Studiengruppe wurden mehr Operationen mit Patellarersatz durchgeführt und erhielten weniger Patienten zwei Wunddrainagen. Weiter unten wird gezeigt werden, dass beides keinen nennenswerten Einfluss auf den Blutverlust hat.

Die übrigen Daten zeigen keinen signifikanten Unterschied in den Gruppen, so dass von vergleichbaren Kollektiven in Bezug auf Patienten und Operation ausgegangen werden kann.

4.4. Blutverlust

Verschiedene Faktoren haben neben der operativen Technik einen Einfluss auf den Blutverlust bei KTEP. Nach Benoni et al 1996 spielt die durch Operation aktivierte und durch Blutsperre verstärkte Fibrinolyse eine große Rolle beim Blutverlust bei KTEP [5].

Studien über den Gebrauch von TXA bei KTEP belegen, dass der Blutverlust unter TXA mit etwa 500 ml signifikant niedriger ist als ohne TXA [15] [25] [71]. Die in den kontrollierten, randomisierten, klinischen Studien verwendeten Dosen waren mindestens 10 mg/(kg KG) TXA oder 1000 mg TXA als Erstdosis, meist gefolgt von weiteren Gaben nach einem festen Schema. Die Vergleichbarkeit der Studien ist allerdings durch verschiedene Messmethoden zum Blutverlust eingeschränkt.

Bei der retrospektiven Durchsicht der Akten im Franziskushospital zeigt sich, dass aus den Aufzeichnungen keine validen Daten zum gemessenen Blutverlust zu erreichen sind. So bleibt nur der Weg, den Blutverlust aus der Änderung des Hb-Wertes zu berechnen, also einen kalkulierten Blutverlust zu bestimmen. Nach Sehat et al ist aber „der kalkulierte Blutverlust der wahre Blutverlust“ [59] [60]. Der nicht sichtbare Teil des Blutverlustes bei KTEP, der „Hidden Blood Loss“ nach Sehat macht etwa 50% des wirklichen Blutverlustes aus und wird oft unterschätzt [59] [60].

Im Franziskushospital werden nach KTEP geplant am ersten und dritten postoperativen Tag ein Blutbild und das C Reaktive Protein gemessen. Der klinische Alltag eines Krankenhauses bringt es mit sich, dass dieser Plan nicht immer eingehalten wird. Es finden sich an unterschiedlichen Tagen Laborwertkontrollen. Postuliert man, dass der durch die Operation bedingte Blutverlust sich 2 Tage auswirkt, und Infusionstherapie sowie natürliche Kompensationsmechanismen nach 2 Tagen eine Normalisierung des zirkulierenden Blutvolumens bewirkt haben, so kann ein zwischen den 2. und 4. Tag ermittelter postoperativer, niedrigster Hb-Wert, hier Hbn genannt, als Grundlage zur Berechnung des kalkulierten Blutverlustes dienen. Diese Einschränkung findet in den Untergruppen statt, um die Daten besser mit denen aus der Literatur vergleichen zu können.

Zur Berechnung des Blutverlustes werden in Studien aus der Literatur verschiedene Zeitpunkte für die postoperativen Hb – Werte benutzt. Die Spanne reicht von 12 Stunden postoperativ [9], tiefstem Wert zwischen 1. und 3. Tag [54], zwischen 1. und 4. Tag [36], zwischen 1. und 7. Tag [66], tiefstem Wert an Tag 4 oder 7 [57] bis zum Wert am 5. postoperativem Tag [7] [39].

Die Differenz zwischen präoperativem und postoperativem Hb-Wert, die DHbm beträgt in der Studiengruppe 3,05 g/dl gegenüber 3,86 g/dl in der Kontrollgruppe. In den Untergruppen sind die besser definierten Werte für DHbt 2,93 g/dl gegenüber 3,70 g/dl. Die Unterschiede sind signifikant und bevorteilen TXA. Metaanalysen geben keine Auskunft zu Hb- Differenzen, Vergleichsstudien in der Literatur sind schwer zu finden! Rallay et al. konnten in ihrer Studie aus 2010 die Hb - Differenz zwischen präoperativem

Hb – Wert und dem postoperativem Hb- Wert durch einmalige Gabe von 20 mg/kgKG TXA etwa 10 min vor Öffnung der Blutsperre von 4,5 g/dl auf 3,6 g/dl senken [54]. Charoencholvanich et al. erreichten in zwei verschiedenen Studien eine Reduktion der Hb-Differenz von 3,3 g/dl auf 2,1 g/dl durch Gabe von jeweils 10 mg/kgKG vor Anlage der Blutsperre und 3 Stunden postoperativ [8] [9]. Camarasa et al. gaben 2006 10 mg/kgKG TXA vor Öffnung der Blutsperre und 3 Stunden später: sie fanden eine Reduktion der Hb-Differenz von 3,4 g/dl auf 2,6 g/dl [7]. In allen 4 Studien wurden deutlich höhere Dosen TXA benutzt.

In unserer Studie beträgt der Unterschied in den Hb – Differenzen zwischen TXA – und Kontrollgruppe etwa 0,8 g/dl und ist somit vergleichbar mit den Ergebnissen von Rallay et al. sowie Camarasa et al. mit 0,8 g/dl bzw. 0,9 g/dl [7]. In den beiden Studien von Charoencholvanich et al. aus 2011 und 2012 ist die Hb – Differenz deutlicher ausgefallen als in unserer Studie, bei, wie oben erwähnt, höheren Dosen von TXA [8] [9].

Der durchschnittliche kalkulierte Blutverlust ist in der Untergruppe Studie mit 1150 ml signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe mit 1509 ml. Aus diesen Werten lässt sich eine Reduzierung des Blutverlustes von etwa 350 ml abschätzen. Molloy et al. berichten 2007 in ihrer Studie eine signifikante Reduktion des kalkulierten Blutverlustes von 1415 ml in der Kontrollgruppe auf 1225 ml bei zweimaliger Gabe von 500 mg TXA [44]. Lin et al. konnten durch einmalige Gabe von 10 mg/kgKG TXA vor Öffnung der Blutsperre den kalkulierten Blutverlust auf 833 ml gegenüber der Kontrollgruppe mit 1453 ml reduzieren [36]. Maniar et al fanden durch einmalige Gabe von 10 mg/(kg KG) TXA vor Öffnung der Blutsperre nur eine Reduzierung des Blutverlustes von 1097 ml auf 824 ml, der Unterschied war nicht signifikant; er wurde in der gleichen Studie in anderen Gruppen erst durch eine zusätzliche präoperative Dosis TXA signifikant [39]. Die in unserer Studie mit 229 Patienten gefundenen Ergebnisse bestätigen in der Literatur gefundene, ähnliche Studien. Diese Studien waren zwar kontrolliert, schlossen aber weniger Patienten ein: Molloy und Lin mit je 50 Patienten [44] [36] und Maniar mit nur 40 Patienten pro Gruppe [39].

Getrennt nach Männern und Frauen zeigt sich, dass Frauen in der Studiengruppe mit 1017

ml einen signifikant niedrigeren Blutverlust als Männer mit 1444 ml, haben. Ein ähnliches Verhältnis ergibt sich in der Kontrollgruppe: Frauen bluten mit 1311 ml weniger als Männer mit 1856 ml. Auch die Differenz zwischen präoperativem Hb-Wert Hbi und dem tiefsten Hb- Wert zwischen 2. und 4. postoperativem Tag, dem Hbt ist bei Männern größer als bei Frauen. Obwohl Frauen signifikant weniger als Männer bluten, ist der Hbt bei den Frauen signifikant niedriger als bei den Männern. Grund dafür ist der niedrigere Ausgangs Hb der Frauen gegenüber den Männern.

Die Daten unterstützen die Aussage von Prasad et al. und Shen et al., dass Frauen bei KTEP weniger bluten als Männer [53] [63].

Der Gebrauch von 500 mg TXA führt geschlechtsunabhängig zu einer Reduzierung des Blutverlustes um etwa 20% im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4.5. Retropatellarersatz und Anzahl der Wunddrainagen

Der Einfluss eines zusätzlichen Retropatellarersatzes bei der KTEP auf den Blutverlust kann als vernachlässigbar angesehen werden. Daten aus der Literatur sind hier nicht bekannt.

Die Daten unserer Studie lassen auf einen etwas höheren Blutverlust bei der Verwendung von nur einer Wunddrainage statt von zwei Wunddrainagen schließen. 2 % der Patienten in der Kontrollgruppe wurden mit nur eine Wunddrainage versorgt, dort ist der Effekt auf das Gruppenergebnis vernachlässigbar. Der zusätzliche Blutverlust durch den Verzicht auf die zweite, subcutane Wunddrainage beträgt in der Studiengruppe etwa 60 – 80 ml. Da über 50% der Patienten der Studiengruppe mit nur einer Wunddrainage versorgt wurden, wird der Blutverlust in der Studiengruppe eher überschätzt, wenn er tatsächlich durch den Verzicht auf die subcutane Wunddrainage ansteigen sollte. In der Konsequenz bedeutet das aber, dass der Unterschied im Blutverlust zwischen den Gruppen noch größer wäre, hätte man auf die subcutane Wunddrainage nicht verzichtet. Aus diesem

Grund, und weil 60 – 80 ml gegenüber einer Einsparung von 300 ml bei Frauen – 400 ml bei Männern doch relativ gering ist, wird der Effekt durch die Wunddrainagen vernachlässigt. Er macht bei einem postulierten Blutverlust von 1500 ml [37] [59] hochgerechnet nur 5 % aus.

4.6. Transfusionen und Transfusionskandidaten

Ob der nachgewiesene, niedrigere Blutverlust eine klinische Relevanz hat, lässt sich an der Häufigkeit einer notwendigen Gabe von Fremdblut feststellen. Die Vermeidung von Transfusionen war ein Ziel des eingeführten Standards.

Die Angaben zur Transfusionshäufigkeit und Transfusionsmenge variieren in der Literatur zu TXA bei KTEP stark. Nach Gandhi et al. ist die Entscheidung zur Transfusion uneinheitlich, die Transfusionstrigger sind nicht einheitlich [16]

In der Studiengruppe wurde bei signifikant weniger Patienten eine Transfusion durchgeführt: 3 gegenüber 14 Patienten der Kontrollgruppe. Keiner der Patienten der Studiengruppe mit einem postoperativen Hb – Wert über 8,0 g/dl hat eine Transfusion erhalten, gegenüber 3 Patienten der Kontrollgruppe. Selbst wenn man die 3 Patienten der Kontrollgruppe, die bei einem Hb-Wert der größer oder gleich 8,0 g/dl eine Transfusion erhielten, als unnötige Transfusion werten würde, wäre der Unterschied von 3 zu 11 in der Gesamtgruppe noch signifikant gewesen.

Mit der Einführung des neuen Standards war es zu einer Senkung der Transfusionshäufigkeit bei KTEP im Franziskushospital gekommen! Die Transfusionsstatistik des Franziskushospitals weist in den Jahren 2010 bis 2011 für KTEP eine Transfusionswahrscheinlichkeit von 4,4% bzw. 7,1% aus und liegt in den Jahren 2012 und 2013 bei 0,7% bzw. 0,0%. Im Franziskushospital orientiert man sich bei der Entscheidung zur Transfusion an den Leitlinien der BÄK [77]. Zum Unterschreiten des Hb - Wertes muss noch eine entsprechende Anamnese oder klinische Symptome kommen. Leider gehen aus den vorliegenden Patientenunterlagen die Begründung für oder gegen

eine Transfusion nicht immer eindeutig hervor, so dass eine sichere Bewertung nicht möglich ist. In beiden Gruppen hatten je 3 zusätzliche Patienten einen Hb-Wert unter 8 g/dl. Eine strengere Indikationsstellung zur Transfusion in den Jahren 2012 und 2013 könnte das Ergebnis verfälscht haben. Nur jeder zweite Patient der Studiengruppe mit einem Hb – Wert unter 8 g/dl erhielt eine Transfusion, in der Kontrollgruppe waren es allerdings noch 79% der Patienten, also doch verhältnismäßig mehr, die eine Transfusion erhielten. Es besteht allerdings durch die retrospektive Sicht der Studie kein Risiko, dass untersuchungsbedingte Kriterien zu weniger Transfusionen geführt hätte.

Eine über die Zeit geänderte Bewertung der Transfusionsindikation kann im klinischen Alltag dabei eine Rolle gespielt haben. Subjektive Einflüsse, die bei der klinischen Entscheidung zur Transfusion eine Rolle spielen, sind die Ausführlichkeit und Bewertung der Anamnese, Transfusionsneigung des behandelnden oder diensthabenden Arztes und auch die „Tagesform“ des Patienten zur Zeit der Visite.

Ein Vergleich zu Angaben über Transfusionshäufigkeiten bei kontrollierten Studien ist möglich, wenn Transfusionskandidaten ermittelt werden. Transfusionskandidaten sind Patienten, die einen bestimmten Hb-Wert als Triggergrenze unterschreiten, und somit in einer kontrollierten Studie mit einem starren Transfusionsregime, unabhängig vom klinischen Zustand, eine Transfusion erhalten.

In prospektiven, klinischen Studien kann die Unterschreitung eines bestimmten Ausgangs-Hb oder Hämatokritwertes ein Ausschlussgrund sein [44] [36]. Goodnough et al. empfahlen 2005, Patienten, bei denen bereits präoperativ eine Anämie vorlag, von einer elektiven Operation zurückzustellen [20]. Aus diesem Grunde werden die Patienten in dieser Studie auch noch nach einer eventuell vorbestehenden Anämie getrennt untersucht. Als Grenzwerte dienten die unter anderem von der WHO definierten Hb – Grenzwerte von 13 g/dl für Männer und 12 g/dl für Frauen [20] [61] [64].

42,8% der Patienten der Studiengruppe und 45,8% der Kontrollgruppe waren vom prämedizierenden Anästhesisten mit ASA III oder ASA IV eingeschätzt worden und hatten somit eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit [76]. Bei einem Hb-Wert unter 8

g/dl ist eine Transfusion bei Patienten mit bestehenden Begleiterkrankungen, die die physiologischen Kompensationsmöglichkeiten des Blutverlustes beeinträchtigen, nötig. Grob geschätzt sind das in dieser Studie über 40 % der Patienten in beiden Gruppen.

Von den Patienten der Studiengruppe unterschritten 2,6% den kritischen Hb – Wert von 8 g/dl. Das war tendenziell weniger als in der Kontrollgruppe mit 6%. Der Unterschied war aber nur in einer Subgruppe, den Frauen, die vor KTEP keine Anämie hatten, statistisch signifikant.

Camarasa et al. beschrieben eine statistisch signifikante Reduktion der Transfusionshäufigkeit für einen Transfusionstrigger von 8 g/dl von 38% der Kontrollgruppe auf 2,9% durch Gabe von 10 mg/kg TXA, gefolgt von 1000 mg TXA kontinuierlich über 3 Stunden [7]. Die statistische Signifikanz war durch die deutlich höhere Transfusionshäufigkeit der Kontrollgruppe gegeben; allerdings kamen neben Fremdblutgaben auch präoperativ bereitgestellte Eigenbluttransfusionen zum Einsatz [7].

Auch in der hier vorliegenden Studie konnte das Risiko für eine mögliche Transfusion wegen Unterschreitung eines Hb – Wertes von unter 10 g/dl durch die Gabe von TXA signifikant gesenkt werden. Patienten mit einem Hb-Wert ab 10 g/dl benötigen laut der Leitlinie der BÄK „nur in begründeten Ausnahmefällen eine Transfusion“ [77]. Damit ist die Schwelle des Hb von 10 g/dl für klinisch tätige Ärzte ein wichtiger Grenzwert, der eine Transfusion nahezu ausschließt. Um den postoperative Hb – Wert eines Patienten über diese Schwelle zu heben, mussten in der vorliegenden Studie 4 Männer oder 5 Frauen mit TXA behandelt werden.

Patienten mit bereits vor der Operation bestehender Anämie hatten erwartungsgemäß ein hohes Risiko, Transfusionskandidat zu werden. Die Datenlage der 21 Operationen aus der Studiengruppe und 20 Operationen in der Kontrollgruppe ist aber zu gering, um statistisch ausgewertet zu werden. Deswegen wird sie der Vollständigkeit halber nur deskriptiv aufgeführt. Goodnough et al. forderten 2005, die Patienten, bei denen bereits präoperativ eine Anämie vorlag, von der elektiven KTEP zurück zu stellen [20]. Die Gabe von TXA kann keine Alternative zum präoperativen Ausgleich der Anämie sein.

Die hier erhobenen Befunde werden von Metaanalysen, in denen mehrere Studien zu TXA bei KTEP zusammengefasst ausgewertet werden, unterstützt.

Alshryda et al. fanden 2011 in 19 Studien neben einer signifikant niedrigeren Transfusionsrate eine Reduzierung des Blutverlustes. Allerdings ist „die klinische Interpretation dieser Befunde … limitiert wegen der substantiellen Heterogenität“ [2]. Sie fanden keinen Beleg für ein erhöhtes Risiko für tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie unter TXA-Gabe. [2]

Yang et al. konnten 2012 zeigen „dass der konsequenteste Weg, Transfusionen zu vermindern im Zusammenhang mit dem Gebrauch von TXA bei KTEP war.“ [71]. Auch sie fanden keinen Beleg für ein erhöhtes Risiko für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien, forderten aber Studien mit größeren Patientenzahlen um diese These zu unterstützen [71].

Fu et al. bemerken „. der Gebrauch von TXA bleibt noch kontrovers“, ziehen aber in ihrer Meta-Analyse von 2013 mit 22 kontrollierten Studien und 1361 Patienten den Schluss: „In einem Wort, auf der Basis dieser analysierten Studie schließt diese Meta-Analyse, dass TXA effektiv den Blutverlust, die Transfusionsrate und das Transfusionsvolumen nach KTEP senkt und anscheinend nicht das Risiko von Tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolie erhöht. Die optimale Dosis und Administration von TXA bei KTEP benötigt noch weitere Untersuchungen“ [15].

4.7. Komplikationen

Mantilla et al gaben 2002 das Risiko für Tod nach KTEP noch mit 0,5% an [40]. Obwohl die Rate perioperativer Komplikationen wegen des höheren Levels von Begleiterkrankungen der Patienten angestiegen war, fanden Kir et al. 2012 eine In-House Mortalität für das Jahr 2008 in den USA von 0,09% [33].

In einer großen Übersicht bei verschiedenen Operationen bleibt der Effekt von TXA auf die Rate von Myokardinfarkt, Lungenembolie, tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie unsicher; das Risiko, zu sterben, wird aber durch die Gabe von TXA vermindert [32]

TXA scheint das Risiko sekundärer Komplikationen durch einen Blutverlust zu senken [83]. Eine Vermutung, die durch die Befunde der Crash II Studie bestätigt wird: In einer multinationalen Studie an insgesamt über 20.000 traumatisierten Patienten mit Risiko zu hohem Blutverlust war die Letalität bei Gabe von 1000 mg TXA signifikant niedriger; erstaunlicherweise wurde im weiteren Verlauf nach dem Trauma eine signifikant niedrigere Rate an Myokardinfarkten nachgewiesen [78].

Eine Erhöhung der Frequenz von unerwünschten Ereignissen oder schwerwiegenden Komplikationen durch den Gebrauch von 500 mg TXA bei KTEP kann in der vorliegenden Studie mit über 200 Patienten im Studienarm nicht gesehen werden.

Sie ist allerdings von ihrer Größe nicht darauf ausgelegt, zum Beispiel einen Effekt der TXA auf die Häufigkeit eines thrombembolischen Ereignisses statistisch zu erfassen.

In einer von Engel et al. 2001 veröffentlichten Studie kam es bei 2 von 12 Patienten, die TXA erhalten hatten, zu einer tiefen Beinvenenthrombose [13]. In dieser Studie wurden den Patienten insgesamt 7 Blutproben zu Studienzwecken aus einem in die Vena femoralis des operierten Beines eingelegten Katheter entnommen. Das Risiko einer lokalen Thrombose bei einem Katheter in der Vena femoralis wird mit 10% - 30% angegeben [81], ein Zusammenhang mit den Blutentnahmen aus der Vena femoralis ist daher nicht unwahrscheinlich. Die kleine Fallzahl von 12 Patienten pro Studienarm limitiert zusätzlich den Aussagewert dieses Befundes. Die Dosis TXA lag deutlich über 500 mg: die Patienten erhielten vor der Öffnung der Blutsperre 15 mg/(kg KG) TXA gefolgt von 10 mg/(kg KG) 3 Stunden später. Der durchschnittliche Patient in unserer Studie wog über 80 kg, er hätte also mindestens 1200 mg TXA gefolgt von mindestens 800 mg TXA erhalten. Die Studie von Engel et al. ist die einzige, in der das Thromboserisiko unter TXA bei KTEP angestiegen war, sie wird in vielen Studien und

Metaanalysen zitiert.

Metaanalysen über klinische Studien ergeben kein gesteigertes Risiko für thrombembolische Ereignisse unter TXA bei KTEP [2] [10] [15] [16] [25] [71] [75] [84]. Große retrospektive Übersichten ergeben keine Steigerung des Risikos für thrombembolische Ereignisse bei KTEP oder Hüft-TEP durch Gabe von TXA [18] [85], selbst bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen [70].

In einer großen retrospektiven Studie mit über 12 000 Patienten, die TXA zur KTEP erhalten hatten, fanden Poeran et al. 2014 neben einem verminderten Transfusionsbedarf keinen Anstieg von Komplikationen inklusive thrombembolischer Ereignisse und Nierenversagen [52].

Ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse unter TXA bei KTEP ist bisher nicht nachgewiesen [83]! Auch in der vorliegenden Studie gab es keinen Hinweis für ein gesteigertes Risiko. Nach Husted et al. ist „Tranexamsäure … assoziiert mit einem gesteigerten Risiko für venöse thrombembolische Ereignisse ein unbegründeter Spruch, der – insbesondere in den USA - die Operateure vom Gebrauch dieses antifibrinolytischen Medikamentes abhält“ [26].

Bei drei der Patienten aus der Studiengruppe aber keinem in der Kontrollgruppe war eine Intervention wegen einer postoperativen Arthrofibrose nötig. Nach Hegazy et Elsoufy „entwickelt sich Arthrofibrose in annähernd 3 – 4 % der Patienten, die sich einer KTEP unterziehen“ [22]. Wie häufig eine Intervention nötig ist, geben die Autoren nicht an. Ob TXA das Risiko einer Arthrofibrose steigert, ist in der Literatur nicht bekannt. Eine Klärung der Frage kann nur eine große, gut geplante Studie geben.

Ob durch die niedrig dosierte TXA Gabe weitere positive Effekte, wie weniger Schwellung des operierten Knie, schnellere Mobilisation und weniger Schmerzen durch vermindertes postoperatives Hämatom tatsächlich erreicht werden, kann diese Studie aus methodischen Gründen nicht beantworten. Auch eine statistisch signifikante Aussage zur Häufigkeit von Wundinfektionen ist für diese Fragestellung nicht möglich, da sehr hohe

Fallzahlen benötigt werden. Das einzige in unserer Studie aufgetretene akute Nierenversagen trat bei einem Patienten der ASA Klasse IV der Kontrollgruppe auf.

Die Gabe von niedrig dosiertem TXA bei KTEP scheint keine zusätzlichen Risiken nach sich zu ziehen, zeigt aber eine deutliche Wirksamkeit. Die Verhinderung einer Anämie durch TXA bei einer KTEP überwiegt deutlich das Risiko, dass eventuelle Nebenwirkungen von TXA verursachen könnten.

4.8. Patienten mit höheren Dosen als 500 mg Tranexamsäure

Bei 9 der 229 Patienten der Studiengruppe, entsprechend knapp 4%, wurde eine zweite Dosis TXA gegeben. Diese Patienten erhielten also 1000 mg TXA, keiner der Patienten erhielt eine höhere Gesamtdosis.

Die Patienten mit zwei Dosen zu je 500 mg TXA hatten alle einen höheren Blutverlust als der Durchschnitt der Patienten mit nur einer Dosis. Die zweite Gabe, wenn sie dann erfolgte, wurde nach klinischen Kriterien gegeben. Es waren die Patienten, die auffällig viel bluteten oder ein Körpergewicht von über 100 kg hatten. Würde man diese Patienten aus der Studie herausnehmen, so würde sich ein falsch niedriger Wert für den Blutverlust der Studiengruppe ergeben. Deswegen wurden sie nicht aus der Studie ausgeschlossen! Allerdings muss man konstatieren, dass bei Beibehaltung der ausschließlich einmaligen Gabe der durchschnittliche Blutverlust der Studiengruppe gegebenenfalls höher ausgefallen wäre.

Benoni berichtete 1996 ein ähnliches Phänomen: in seiner Studie war es erlaubt, bei starker postoperativer Blutung eine Dosis von 10 mg/kgKG maximal aber 1000 mg TXA zusätzlich zu applizieren, ohne den Randomisierungscode zu brechen. Bei 15 der insgesamt 86 Patienten war dies der Fall, alle 15 Patienten waren in der Kontrollgruppe [5]. Für den Kliniker ist eindrucksvoll, dass kein Patient der TXA-Gruppe, aber ein Drittel der Patienten aus der Placebogruppe so stark bluteten, dass diese Dosis als Notfallmedikament gegeben wurde. Das lässt den Schluss nahe, dass ein klinisch

sichtbarer Effekt beobachtet wurde.

Auch die niedrige Dosis von 500 mg TXA senkt den Blutverlust bei KTEP! Eine zusätzliche Gabe sollte nach klinischen Gesichtspunkten erlaubt sein! TXA ist kein Ersatz zum Ausgleich einer präoperativ bestehenden Anämie.

5. Zusammenfassung

Üblicherweise werden Operationen einer Knie - Totalendoprothese (KTEP) mit Hilfe einer Blutsperre durchgeführt. Dennoch kommt es überwiegend postoperativ zu einem erheblichen Blutverlust in die Weichteilgewebe, der nicht in die Wunddrainagen abläuft, und Bluttransfusionen erforderlich machen kann. Eine durch den operativen Eingriff ausgelöste und durch die Blutsperre verstärkte Hyperfibrinolyse spielt vermutlich dabei eine Rolle.

Das synthetische Antifibrinolytikum Tranexamsäure (TXA) wird zur Verminderung des Blutverlustes zum Beispiel bei Herzoperationen oder bei der frühen Versorgung von polytraumatisierten Patienten eingesetzt. Die empfohlene Dosierung bei systemischer Hyperfibrinolyse beim Erwachsenen ist 1000 mg TXA langsam intravenös alle 6 – 8 Stunden, bei lokaler Hyperfibrinolyse beträgt sie 500 mg TXA zwei- bis dreimal täglich.

In einem Krankenhaus der Grund – und Regelversorgung wurde ein neuer Standard bei der Operation von KTEP eingeführt: Die Patienten erhielten kurz vor Öffnung der Blutsperre TXA in einer Dosierung von 500 mg intravenös.. Die Dosis von 500 mg TXA als Einmalgabe zur KTEP liegt deutlich unterhalb der in kontrollierten Studien verwendeten Dosierung. Üblich sind Dosierungen von 1000 mg TXA als Bolus oder 15 mg pro kg Körpergewicht, oft gefolgt von weiteren Gaben TXA.

In einer retrospektiven Studie wurden die Auswirkungen der Gabe von 500 mg TXA auf den Blutverlust und mögliche Begleiterscheinungen untersucht. An Hand der Krankenunterlagen wurden die Daten von 229 Patienten, die nach dem neuen Standard

behandelt wurden, ausgewertet. Als Kontrollgruppe wurden 231 Patienten eingeschlossen, die vor Einführung des Standards ohne die Gabe von TXA operiert worden waren.

Die Hb – Differenz von präoperativ zu postoperativ wurde gemessen, daraus wurde ein Blutverlust nach der Methode von Gross [21] errechnet. Die Transfusionshäufigkeit und die Transfusionsrate wurden bestimmt. Es wurden Patienten als Transfusionskandidaten ermittelt, deren Hb postoperativ unter 10 g/dl bzw. unter 8 g/dl gesunken war. In den Unterlagen wurde sorgfältig nach Hinweisen für mögliche Komplikationen gesucht.

Die niedrige Dosis von 500 mg TXA ist bei KTEP gut wirksam: es konnte eine Verminderung des Blutverlustes bei KTEP von etwa 1500 ml in der Kontrollgruppe um 350 ml auf 1150 ml in der Studiengruppe nachgewiesen werden. Das Risiko einer Transfusion wegen Unterschreitung des Hb von 8 g/dl bzw. 10 g/dl wurde signifikant gesenkt. Dadurch benötigten die Patienten der Studiengruppe tatsächlich weniger Transfusionen als Patienten, die kein TXA erhalten hatten.

Bemerkenswerte Begleiterscheinungen waren sowohl in der Gruppe von Patienten, die TXA erhalten hatten, als auch in der Kontrollgruppe selten. In beiden Gruppe erlitt je ein Patient eine tiefe Beinvenenthrrombose; eine Lungenembolie oder ein cerebrovasculärer Insult wurden nicht festgestellt. Kardiale Begleiterscheinungen traten tendenziell häufiger bei Patienten auf, die keine TXA erhalten hatten. Die Fallzahl dieser Studie ist aber zu gering, um valide Aussagen bezüglich der Begleiterscheinungen oder möglichen Komplikationen treffen zu können.

Die Gabe von niedrig dosierter TXA bei KTEP zieht anscheinend keine zusätzlichen Risiken nach sich, zeigt aber eine deutliche Wirksamkeit. Die Verhinderung einer Blutungsanämie bei einer KTEP überwiegt deutlich das Risiko, dass durch die beobachteten Nebenwirkungen verursacht wurde.

6. Literaturverzeichnis

1. *Aglietti P et al.:* Effect of tourniquet use on activation of coagulation in total knee replacement. Clin Orthop Relat Res, 2000; 371: 169 – 177
2. *Alshryda S et al.:* Tranexamic acid in total knee replacement. J Bone Joint Surg Br 2011; 93-B (12): 1577 – 1581
3. *Alvarez JC et al.:* Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even whren a blood conservation program is applied. Transfusion 2008; 48 (3): 519 – 525
4. *Benoni G et al..:* Does tranexamic acid reduce blood loss in total knee arthroplasty? Acta Orthop Scand, 1994; 65 (Suppl 256): 101
5. *Benoni G, Fredin H:* Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Br, 1996; 78 – B: 434 – 440
6. *Bourke DL, Smith TC*: Estimating allowable hemodilution. Anaesthesiology, 1974; 41: 609 – 612
7. *Camaras MA et al*.: Efficiacy of aminocaproic,tranexamic acid in the control of bleeding total knee replacement: a randomized clinical trial. British Journal of Anaesthesia 2006; 96 (5): 576 – 582
8. *Chareancholvanich K et al*: Temporary clamping of drain combined with tranexamic acid reduce blood loss after total knee arthroplasty: prospective randomized controlled trial BMC Musculoskeletal Disorders 2012; 13: 124
9. *Charoencholvanich K Siriwattanasakul P* :Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Blood Transfusion after TKA. Clin Orthop Relat Res 2011; 469: 2874 – 2880
10. *Cid J, Lozano M*: Tranexamic acid reduces allogenic red cell transfusion in patients undergoing total knee arthroplasty: result of a meta-analysis of randomized controlled trials. Transfusion 2005; 45 (8): 1302 – 1307
11. *Dang P, Schwarzkopf R*: Tranexamic acid and total knee replacement. Ann Orthop Rheumatol, 2013 ;1 (1): 1001
12. *Dunn CL Goa KL*.: Tranexamic acid. Drugs 1999; 57 (6): 1005 – 1032

13. *Engel et al.*: Regional Hemostatic Status and Blood Requirements After Total Knee Arthroplasty With and Without Tranexamic Acid or Aprotinin. Anesthesia & Analgesia 2001; 92 (3): 775 – 780
14. *Fahmy NR, Patel DG.*: Hemostatic Changes and Postoperative Deep-Vein Thrombosis Associated with Use of a Pneumatic Tourniquet. J Bone Joint Surg Am 1981; 63-A (3): 461 – 465
15. *Fu D et al.*: Use of intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta – analysis of randomized controlled trials. Chinese Journal of Traumatologie 2013; 16 (2): 67 – 76
16. *Gandhi R et al.*: Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. BMC Research Notes 2013; 6: 184
17. *Gautam PL et al.*: Effect of tranexamic acid on blood loss and transfusion requirement in total knee replacement in the Indian population: A case series. Indian J Anaesthesiol 2011; 55 (6): 590 – 593
18. *Gillette BP et al.*: Low Risk of Thrombembolic Complications With Tranexamic Acid After Primary Total Hip And Knee Arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2013; 471: 150 – 154
19. *Godier A et al.*: Tranexamic acid : less bleeding and less thrombosis? Critical Care 2012; 16: 135
20. *Goodnough LT et al.*: Detection, Evaluation, and Management of Anemia in the Elective Surgical Patient. Anaesth Analg 2005; 101: 1858 – 1861
21. *Gross JB*: Estimating Allowable Blood Loss: Correction for Dilution. Anaesthesiology, 1983; 58(3): 277 – 280
22. *Hegazy AM,, Elsoufy MA*: Arthroscopic for Arthrofibrosis of the Knee after Total Knee Replacement. HSS Journal, 2011; 7(2): 130 – 133
23. *Hiippala S et al.*: Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. British Journal of Anaesthesia 1995; 74: 534 – 537
24. *Hiippala S et al.*: Tranexamic Acid Radically Decreases Blood Loss and Transfusion Associated with Total Knee Arthroplasty. Anesth Analg 1997; 84: 839 – 844

25. *Ho KM, Ismail H*: Use of Intravenous Tranexamic Acid to Reduce Allogenic Blood Transfusion in Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta- Analysis. Anaesth Intensive Care 2003; 31: 529 – 537
26. *Husted H et al*.: Traditions and myths in hip and knee arthroplasty. Acta Orthopaedica 2014; 85 (6): 548 – 555
27. *Ido K et al*.: Reduction of blood loss using tranexamic acid in total knee and hip arthroplasties. Arch Orthop Trauma Surg 2000; 120: 518 – 520
28. *Ishida K et al*.: Intra-articularr injection of tranexamic acid reduces not only blood loss also kneejoint swelling after total knee arthroplasty. Int Orth, 2011, 35:1639 – 1645
29. *Jansen AJ et al*.: Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after totel knee arthroplasty. British Journal of Anasthesia 1999; 83 (4): 596 – 601
30. *Kakar PN et al*.: Efficiacy and Safety of Tranexamic Acid in Control of Blooding Following TKR: A Randomized Clinical Trial. Indian J Anaesth 2009; 63 (6): 667 – 671
31. *Kalairajah Y et al*.: Blood loss after knee replacement, effects of computer - assisted surgery. J Bone Joint Surg Br, 2005; 87 B: 1480 -1482
32. *Ker K et al*.: Effect of tranexamic acid on surgical bleding: systematic review and cumulative meta – analysis. BMJ 2012; 344: e3064
33. *Kirksey M et al*.: Trends in In-Hospital Major Morbidity and Mortality After Total Joint Arthroplasty: United States 1998 - 2008. Anesthesia & Analgesia, 2012; 115(2): 321 – 327
34. *Kozek – Langenecker SA et al*. : Management of severe perioperative bleeding, Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013; 30: 270 – 382
35. *Kurtz SM et al*.: International survey of primary and revision total knee replacement. International Orthopaedics, 2011; 35: 1783 – 1789
36. *Lin PC et al*.: Does Tranexamic Acid Save Blood in Minimally Invasive Total Knee Arthroplasty? Clin Ortho Relat Res 2011; 469: 1995 – 2002

37. *Lotke PA et al.*: Blood loss after total knee replacement. Effects of tourniquet release and continious passive motion. J Bone Joint Surg Am, 1991; 73(7): 1037 – 1040
38. *Mahdy AM,, Webster NR*: Perioperative systemic haemostatic agents. British Journal of Anaesthesia, 2004; 93 (6): 842 – 858
39. *Maniar RN et al.*: Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective studie in 240 patients. Clin Orthop Rel Res 2012; 470 (9): 2605 – 2012
40. *Mantilla CB et al.*: Frequency of Myocardial Infarction, Pulmonary Embolism, Deep Venous Thrombosis and Death following Primary Hip or Knee Arthropölasty. Anaesthesiology 2002; 96: 1140 - 1146
41. *Manucci PM, Levi M*: Prevention and Treatment of Major Blood Loss. N Engl J Med, 2007; 356 (22): 2301 – 2311
42. *McConnell JS et al.*: Reducing blood loss in primary knee arthroplasty:A prospective randomised controlled trial of tranexamic acid and fibrin spray. The Knee 2012; 19 (4): 295 – 298
43. *McCormack PL*: Tranexamic acid. Drugs 2012; 72 (5): 585 – 617
44. *Molloy DO et al.*: Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement. J Bone Joint Surg (Br) 2007; 89-B: 306 – 309
45. *Nadler SB et al.*: Prediction of blood volume in normal human adults. Surgery, 1962; 51: 224 – 232
46. *Nakashara M, Sakahashi H*: Effect of Application of a Tourniquet on Bleeding Factors in Dogs. J Bone Joint Surg Am, 1967; 49(7): 1345 – 1351
47. *Nilsson MI*: Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acid. J Clin Pathol, 1980; 33 Suppl 14: 41 -47
48. *Okamoto S, Okamoto U*: Amino-Methyl-Cyclohexane-Carboxylic Acid: AMCHA, a new potent inhibator of the fibrinolysis. Keio Journal of Medicine, 1962; 11 (3): 105 – 115
49. *Olsfanger D et al.*: Acute normovolaemic haemodilution decreases postoperative allogenic blood transfusion after total knee replacement. Britsh Journal of Anaesthesia, 1997; 79: 317 – 321

50. *Orpen NM et al.*: Tranexamic acid reduces early post-operative blood loss after total knee arthroplasty: A prospective randomized controlled trial of 29 patients. The Knee 2006; 13 (2): 106 – 110
51. *Ortega-Andreu M et al.*: Blood loss control with two doses of Tranexamic acid in a multimodal protocol for total knee Arthroplasty. The Open Orthopaedics Journal, 2011; 5:44 – 48
52. *Poeran J et al.*: Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. BMJ 2014; 349 :g4829
53. *Prasad N et al.*: Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors International Orthopaedics 2007; 31: 39 – 44
54. *Ralley FE et al.*: One intraoperative Dose of Tranexamic Acid for Patients Having Primary Hip or Knee Arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2010; 468: 1905 – 1911
55. *Sa-ngasoongsong P et al.*: Postoperative blood loss reduction in computer - assisted surgery total knee replacement by low dose intraarticular tranexamic acid injection together with 2-hour clamp drain. Orthopedic Reviews, 2011; 3: e12
56. *Sa-ngasoongsong P et al.*: Efficiacy of low-dose intra-articular tranexamic acid in total knee replacement. BMC Muskuloskeletal Disorders 2013; 14:340
57. *Sasanuma H et al.*: Efficient strategy for controlling postoperative hemorrhage in total knee arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2011; 19: 921 – 925
58. *Sculco TP, Gallina J*: Blood management experience: relationship between autologous blood donation and transfusion in orthopedic surgery. Orthopedics, 1999; 22(s1): s 129 – 134
59. *Sehat KR et al.*: How much blood is really lost in total knee arthroplasty? Knee, 2000; 7 (3): 151 – 155
60. *Sehat KR et al.*: Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Br, 2004; 86 B (4): 561 – 565
61. *Shander A et al.*: What is really dangerous: anaemia or transfusion? British Journal of Anaesthesie, 2011; 107 (S1): i41 -i59

62. *Shander A et al.*: Patient blood management in Europe. British Journal of Anaesthesia 2012; 109 (1): 55 – 68
63. *Shen H et al.*: Analysis on hidden blood loss of total knee arthroplasty in treating knee osteoarthritis. Chinese Medical Journal 2011; 124(11): 1653 – 1656
64. *Spahn DR*: Anemia and Patient Blood Management in Hip and Knee Surgery. Anaesthesiology, 2010; 113 (2): 482-495
65. *Tai TW et al*: Tourniquet use in total knee arthroplasty: a meta analysis. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2011; 19: 1121 – 1130
66. *Tanaka N et al.*: Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. J Bone Joint Surgery 2001; 53 – B(5): 702 – 705
67. *Thomas D et al.*: Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery. British Journal of Anaesthesia, 2001; 86 (5): 669 -673
68. *Vela E et al.*: Tranexamic acid reduces blood loss in knee arthroplasty. Eur J of Anaesthesiol 2005; 22: 82
69. *Ward CF et al.*: A computer nomogramm for blood loss replacement. Anaesthesiology, 1980; 53: S126
70. *Whiting DR et al.*: Preliminary Results Suggest Tranexamic Acid is Safe and Effective in Arthroplasty Patients with Severe Comorbidities. Clin Orthop Relat Res 2014; 472: 66 – 72
71. *Yang ZG et al.*: Effectiveness and Safety of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss in Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. J Bone Joint Surg Am, 2012; 94 (13): 1153 – 1159
72. *Zohar E et al.*: A comparative study of the Postoperative Allogenic blood-sparing effect of Tranexamic acid versus acute normovolemic hemodilution after total knee replacement. Anesthesia & Analgesia, 1999; 89: 1382 – 1387
73. *Zohar E et al.*: A comperative study of the postoperative allogenic blood-sparing effects of tranexamic acid and desmopressin after total knee replacement. Transfusion 2001; 41 (10): 1285 – 1289
74. *Zohar E et al.*: The postoperative blood-sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement. Anesthesia & Analgesia, 2004; 99: 1679 – 1683

75. *Zufferey P et al.*: Do Antifibrinolytics Reduce Allogenic Blood Transfusion in Orthopedic Surgery? Anaesthesiology 2006; 105: 1034 – 1046
76. American Society of Anesthesiologists: New classification of Physical Status. Anesthesiology 1963; 24 (1): 111
77. Querschnitts – Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten.4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014
78. *CRASH-2 trial collaborators*: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo- controlled trial. Lancet, 2010; 376 (9734): 23 – 32
79. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 10.10.2012 betreffend die Zulassung der Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff "Tranexamsäure" gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates.
80. *Hilgers et al.:* Einführung in die Medizinische Statistik, 2. Auflage. Springer Verlag 2006; ISBN-13 978-3-540-33943-4
81. *Rossaint et al. (Hrsg.):* Die Anästhesiologie. Springer Verlag 3. Auflage 2012; Seite 539
82. *Keats AS:* The ASA Classification of Physical Status – A Recapitulation. Anesthesiology 1978; 49 (4): 233 - 236
83. *Danninger T, Memtsoudis SG:* Tranexamic acid andv orthopedic surgery – the search fort he holy grail of blood conversation. Ann Transl Med 2015; 3(6): 77
84. *Wu Q et al.*: Is tranexamic acid clinically effective and safe to prevent blood loss in total knee arthroplasty? A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. Eur J Orthop Surg Traumatol 2015; 25: 525 – 541
85. *Hallstrom B et al.:* The Michigan Experience with Safety and Effectivness of Tranexamic Acid Use in Hip and Knee Arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2016; 98: 1646 – 1655
86. *Marra F et al.*: Use of tranexamic acid in total knee arthroplasty. Joints 2016; 4 (4): 202 - 213

Daten der Patienten:

Auf den folgenden Seiten sind ausgewählte Daten der Patienten in tabellarischer Form dargestellt. Die Patienten sind durchnummeriert.

Die Patienten der Kontrollgruppe sind die Patienten 1 bis 231
Die Patienten der Studiengruppe sind die Patienten 232 bis 460

Legende zu den Daten:

Spalte A:	Anzahl von Dosen Tranexamsäure zu 500 mg
Spalte B:	Geschlecht: w = weiblich, m = männlich
Spalte C:	ASA Klassifizierung
Spalte D:	Größe in cm
Spalte E:	Gewicht in kg
Spalte F:	Zeit der Blutsperre in Minuten
Spalte G:	Retropatellarersatz: j = Ja, n = Nein
Spalte H:	Anzahl der Wunddrainagen
Spalte I:	Hbi, präoperativer Hb in g/dl
Spalte J:	Hbt, tiefster Hb zwischen 2. und 4. postoperativen Tag in g/dl
Spalte L:	Hbm, minimaler postoperativer Hb in g/dl
Spalte M:	Transfusionen, mit Angabe des postoperativen Tages

Pat.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	M
1	0	m	2	172	128	68	j	2	14,2	11,5	11,5	
2	0	w	1	164	62	63	j	2	13,5	9,5	9,5	
3	0	w	2	156	82	68	j	2	16,6	12,6	12,0	
4	0	w	2	156	83	115	j	2	13,3	10,0	10,0	
5	0	w	3	150	50	46	j	2	12,4	9,5	8,6	d2
6	0	m	3	180	110	95	n	2	13,8	9,3	9,0	d2d3
7	0	w	2	170	100	66	j	2	14,2	11,4	11,4	
8	0	m	2	178	93	65	j	2	14,3	9,4	9,4	
9	0	m	3	165	80	72	j	2	16,2	12,3	12,3	
10	0	w	3	167	110	71	j	2	14,7	11,6	10,6	
11	0	w	3	156	93	70	n	2	12,1	8,2	8,2	
12	0	w	2	164	85	75	j	2	14,9	12,1	12,1	
13	0	m	3	176	77	100	j	1	16,4	10,3	9,9	
14	0	m	2	169	95	80	j	2	14,1		12,1	
15	0	w	3	170	88	60	j	2	12,7	9,6	9,5	
16	0	w	2	160	76	66	j	2	13,5	9,3	9,3	
17	0	w	2	168	74	80	n	2	12,0	8,9	8,9	
18	0	w	2	172	92	65	j	2	13,9	9,6	9,6	
19	0	m	3	172	88	60	j	2	15,6		11,5	
20	0	w	2	170	73	65	j	2	15,0	10,0	10,0	
21	0	m	2	176	92	96	n	2	14,9	13,6	13,6	
22	0	m	2	177	75	98	n	2	13,5	9,1	9,1	
23	0	w	3	158	80	83	j	2	14,3	11,6	11,5	
24	0	w	3	168	115	75	j	2	13,5		11,0	
25	0	w	3	178	80	67	j	2	14,4	9,2	9,2	
26	0	w	3	167	89	88	j	2	14,4		10,7	
27	0	w	2	170	64	85	j	2	13,9	8,1	8,0	
28	0	m	2	173	75	64	n	2	15,0	10,7	10,7	
29	0	w	3	154	94	102	n	2	15,4		10,0	
30	0	m	2	179	98	80	n	2	15,6	12,4	12,4	
31	0	w	3	153	90	95	j	2	12,4	9,2	9,2	
32	0	w	2	168	102	66	j	2	13,3	9,0	9,0	
33	0	w	2	164	62	76	n	2	13,8	11,8	11,8	
34	0	w	3	150	51	73	j	2	14,5	10,8	10,8	
35	0	w	3	168	61	75	j	2	12,7	8,6	8,6	
36	0	m	2	176	91	79	n	2	15,6	10,3	10,3	
37	0	w	2	172	86	84	j	2	16,2	13,3	13,3	
38	0	w	2	168	88	74	j	2	14,7	8,4	8,4	

Pat.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	M
39	0	w	3	174	91	60	j	2	13,9	10,4	10,4	
40	0	w	2	155	88	70	j	2	12,5	8,9	8,9	
41	0	w	2	158	73	68	j	2	13,8	10,7	10,7	
42	0	m	3	176	98	93	j	2	15,4	11,4	10,9	
43	0	w	2	168	85	82	n	2	12,4		9,2	
44	0	w	3	170	78	82	j	2	12,7	10,1	10,1	
45	0	w	4	155	90	78	j	2	12,1		10,7	
46	0	m	3	161	110	99	n	2	15,5	13,5	13,5	
47	0	w	2	165	90	78	n	2	14,2	12,3	12,3	
48	0	w	2	170	87	99	n	2	13,1		11,1	
49	0	m	2	175	80	78	j	2	15,6	10,6	10,6	
50	0	w	3	165	65	81	n	2	12,8		9,0	
51	0	w	2	157	96	96	j	2	13,9	8,7	8,7	
52	0	w	2	160	70	66	j	2	13,2	9,3	9,3	
53	0	m	2	182	79	107	n	2	13,8	10,2	9,7	
54	0	w	2	168	72	57	n	2	13,4	8,9	8,9	
55	0	w	3	168	112	74	n	2	11,9	9,2	9,2	
56	0	m	2	174	105	83	j	2	13,4	8,7	8,3	
57	0	w	3	157	90	106	n	2	13,4		10,2	
58	0	w	3	167	103	80	n	2	14,6	12,0	12,0	
59	0	m	3	173	76	71	j	2	13,9	10,0	9,6	
60	0	w	3	165	84	78	n	2	14,3	9,1	9,0	
61	0	w	2	167	95	71	j	2	12,3	10,6	10,6	
62	0	w	3	168	115	77	j	2	13,8		10,4	
63	0	w	2	165	95	89	n	2	12,4		8,7	
64	0	w	2	159	60	61	j	2	12,8	9,6	8,1	
65	0	m	2	168	70	44	j	2	14,9	6,8	6,8	d6d6
66	0	m	1	175	83	84	j	2	14,1	8,6	8,6	
67	0	m	2	175	118	96	n	2	15,2		11,1	
68	0	w	2	171	71	78	j	2	14,3	11,2	11,2	
69	0	m	2	168	78	50	j	1	15,0	9,6	9,6	
70	0	m	2	185	112	66	n	2	15,0	10,9	10,9	
71	0	w	2	170	90	62	j	2	11,3	10,4	10,4	
72	0	m	3	172	100	80	n	2	12,4		9,7	
73	0	w	1	168	93	71	j	2	13,8	11,6	11,6	
74	0	w	2	173	80	81	n	2	12,1	10	9,7	
75	0	m	1	176	80	73	j	2	16,0	9,2	8,5	
76	0	m	3	167	82	73	j	2	14,0	9,6	9,6	

Pat.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	M
77	0	w	4	160	93	63	j	2	12,8	10,7	10,5	
78	0	m	3	178	117	96	n	2	13,7	9,9	9,9	
79	0	w	3	165	90	70	j	2	13,9	10,6	10,6	
80	0	w	2	158	58	51	j	2	14,3	10,5	10,5	
81	0	w	3	170	85	74	j	2	14,3		10,3	
82	0	w	4	165	72	62	j	2	14,9	10,3	10,3	
83	0	w	3	175	80	83	j	2	12,1	8,3	8,3	
84	0	m	2	168	84	77	n	2	15,6		14,4	
85	0	w	2	170	104	64	j	2	15,3	9,7	9,7	
86	0	w	3	173	137	67	j	2	12,7	10,4	10,4	
87	0	w	3	164	65	74	j	2	14,2	8,5	8,4	
88	0	w	3	166	88	64	n	2	14,1		11,7	
89	0	w	3	166	113	64	j	2	12,0	8,9	8,9	
90	0	m	2	170	77	101	n	2	15,2	11,1	10,3	
91	0	w	2	160	92	56	j	2	11,7	6,6	6,6	d4d4
92	0	w	2	160	70	56	j	2	14,6	10,2	10,2	
93	0	m	2	173	94	103	n	2	14,4	10,6	10,6	
94	0	m	2	178	95	72	n	2	13,7	11,1	11,1	
95	0	m	3	166	69	73	n	2	16,1		12,0	
96	0	w	2	156	61	56	j	2	15,4	12,0	10,7	
97	0	m	3	180	103	87	n	2	15,8	11,9	11,9	
98	0	w	2	160	75	80	n	2	14,1	12,7	12,7	
99	0	m	2	180	110	123	n	2	13,9	11,6	11,6	
100	0	w	1	168	74	77	j	2	13,5	9,5	9,5	
101	0	w	3	158	71	75	j	2	14,4	10,8	10,8	
102	0	w	3	165	105	98	j	2	12,2	10,8	10,8	
103	0	m	3	168	84	71	n	2	16,4	8,0	8,0	d3d3
104	0	m	2	164	110	55	n	2	14,0	9,8	9,8	
105	0	w	2	152	70	67	n	2	14,4		11,7	
106	0	m	3	167	77	69	j	2	16,5	10,7	10,7	
107	0	m	2	184	92	108	n	2	14,4		11,4	
108	0	m	3	180	135	85	n	2	15,9	11,8	11,8	
109	0	m	3	178	95	73	n	2	15,6	10,8	10,8	
110	0	w	3	175	104	99	n	2	14,1		11,6	
111	0	w	2	157	72	72	j	2	14,5	9,9	9,9	
112	0	w	2	154	80	72	j	2	15,1	11,0	11,0	
113	0	w	2	159	67	81	j	2	13,4	8,7	8,7	
114	0	w	3	160	73	70	j	2	12,0	8,2	7,0	d1d1d4d4

Pat.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	M
115	0	m	2	165	82	77	j	2	16,1	10,3	10,3	
116	0	m	1	179	87	94	j	2	15,2	9,9	9,9	
117	0	w	3	148	66	78	j	2	14,0	10,8	10,8	
118	0	m	2	179	94	77	j	2	13,6	10,6	10,6	
119	0	m	2	160	83	90	n	2	9,6	6,5	6,3	d1d4
120	0	w	2	170	72	66	j	2	12,5	9,8	9,3	
121	0	m	2	180	82	83	j	2	15,0	11,4	11,4	
122	0	w	2	160	60	61	j	2	12,9	8,8	8,8	
123	0	w	2	159	88	75	j	2	14,0		12,0	
124	0	w	3	165	90	69	j	2	14,7		10,6	
125	0	w	3	166	73	67	j	2	14,9	11,0	11,0	
126	0	w	2	173	103	88	j	2	14,6		10,0	
127	0	m	2	166	90	106	j	2	13,7	10,7	10,5	
128	0	m	3	174	99	80	j	2	14,4		10,7	
129	0	m	3	172	76	56	j	2	15,1	8,9	8,9	
130	0	w	2	168	70	57	j	2	10,9	10,3	10,3	d0d0
131	0	w	2	160	74	75	n	2	13,0	10,0	10,0	
132	0	m	3	174	140	84	n	2	13,5	12,2	12,1	
133	0	w	3	160	68	67	n	2	14,4	9,5	9,1	
134	0	w	3	160	71	55	j	2	13,8	9,1	9,1	
135	0	w	2	160	103	66	n	2	13,7	8,8	8,5	
136	0	m	3	173	73	61	j	2	14,1	9,0	9,0	
137	0	w	3	158	108	85	j	2	13,7	10,7	10,7	
138	0	w	2	167	78	59	j	2	14,9	11,3	11,3	
139	0	w	3	151	81	66	j	2	10,8	8,3	8,3	d3d3
140	0	w	1	170	65	64	j	2	15,0		11,8	
141	0	w	3	170	87	92	j	1	11,8		9,1	
142	0	w	2	165	63	74	j	1	13,8	11,0	11,0	
143	0	w	3	145	83	90	j	2	13,2	11,3	11,3	
144	0	w	2	160	88	83	n	2	13,3		9,6	
145	0	w	2	160	80	77	n	2	14,0	12,4	12,4	
146	0	m	2	180	135	67	n	2	15,9	11,8	11,2	
147	0	w	3	168	68	58	j	2	12,7	9,0	9,0	
148	0	m	3	170	100	62	n	2	13,5	10,1	10,1	
149	0	m	2	176	88	60	n	2	14,1	9,8	9,8	
150	0	m	3	164	73	79	n	2	14,7		8,7	
151	0	w	3	164	105	95	j	2	11,9	8,9	8,9	
152	0	w	3	162	80	65	j	2	14,6		10,8	

Pat.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	M
153	0	w	3	162	79	91	n	2	13,4	9,4	8,4	
154	0	m	2	178	83	64	n	2	15,1		9,6	
155	0	m	2	170	90	72	n	2	14,9		12,4	
156	0	m	3	186	107	77	n	2	16,4	10,6	10,6	
157	0	w	2	162	66	65	n	2	12,5	9,3	8,6	
158	0	m	2	183	98	65	n	2	13,9		9,5	
159	0	w	1	174	86	82	n	2	13,6	9,9	9,9	
160	0	w	3	168	80	98	j	2	12,9	9,9	9,9	
161	0	m	3	173	107	50	n	2	15,1	8,8	8,8	
162	0	w	4	163	105	68	j	2	11,2	8,8	7,5	d7d7
163	0	m	2	185	93	114	n	2	14,1	9,5	9,5	
164	0	w	2	178	130	75	n	2	14,4	12,4	11,8	
165	0	w	3	155	62	70	j	2	14,0	10,9	9,6	
166	0	m	2	189	100	89	n	2	15,0	13,2	13,2	
167	0	m	3	170	100	73	n	2	12,2	10,1	10,1	
168	0	w	3	160	75	55	j	2	11,1	8,8	8,5	
169	0	m	2	172	103	75	n	2	16,2	11,9	11,9	
170	0	w	3	176	90	67	j	2	11,5	7,9	7,9	
171	0	w	3	145	60	78	j	2	12,2	9,2	9,2	
172	0	w	3	170	90	76	j	2	14,5	10,8	10,8	
173	0	w	3	164	66	74	j	2	11,9	8,9	8,9	
174	0	w	3	155	58	61	j	2	13,4	9,4	9,4	
175	0	w	3	157	93	82	n	2	12,2		8,5	
176	0	w	3	170	80	72	j	2	15,9	10,9	10,8	
177	0	m	3	175	98	82	n	2	14,3	9,9	9,9	
178	0	m	3	157	79	57	n	2	14,7	9,6	9,6	
179	0	w	2	160	74	68	j	2	14,3	11,1	11,1	
180	0	w	2	160	78	89	j	2	13,9	11,5	11,2	
181	0	w	2	165	70	78	n	2	13,9	9,3	9,3	
182	0	m	3	184	124	105	j	2	15,8	11,3	11,3	
183	0	w	3	165	130	72	n	2	13,1	12,3	11,7	
184	0	w	2	160	71	81	j	2	12,9	9,6	9,6	
185	0	m	2	167	85	70	j	2	14,2	10,1	10,1	
186	0	w	3	169	98	68	j	2	11,0	9,4	9,4	d0d0
187	0	w	2	178	87	88	n	2	13,9		11,0	
188	0	w	3	160	62	62	n	2	10,3	9,3	8,3	
189	0	w	3	168	95	76	j	2	14,0	9,6	9,6	
190	0	w	3	156	56	60	j	2	14,5	11,2	10,0	

Pat.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	M
191	0	w	3	169	66	93	j	2	12,8	11,2	8,9	
192	0	w	3	160	60	52	j	2	11,9	8,9	8,9	
193	0	m	3	170	90	92	n	2	14,3		8,6	
194	0	m	2	178	108	73	n	2	16,3	11,9	11,9	
195	0	w	3	157	76	93	j	2	13,0	8,1	7,8	d7d7
196	0	m	2	180	90	50	n	2	13,6	8,6	8,6	
197	0	m	2	182	85	73	n	2	15,8	9,3	9,3	
198	0	w	3	166	78	76	j	2	11,4	8,8	8,8	
199	0	m	3	176	123	70	n	2	13,2	9,7	9,7	
200	0	w	2	167	90	49	j	1	13,2		9,9	
201	0	w	2	160	88	49	n	2	12,9		9,0	
202	0	w	2	169	75	63	j	2	13,7	10,1	10,1	
203	0	m	3	178	90	69	n	2	16,0	9,8	9,8	
204	0	m	2	175	88	83	n	2	16,9	13,7	13,7	
205	0	m	2	170	83	92	n	2	16,9	13,0	13	
206	0	w	2	173	79	72	j	2	14,4	9,9	9,7	
207	0	w	3	162	89	64	j	2	14,4	10,6	10,6	
208	0	w	2	159	110	86	j	2	11,2	9,1	9,1	
209	0	m	1	174	83	92	n	2	16,2	11,7	11,5	
210	0	w	2	165	95	102	j	2	14,2	11,5	11,5	
211	0	w	2	170	97	86	j	2	15,3		9,6	
212	0	w	3	155	87	75	n	2	13,3		10,3	
213	0	w	3	172	90	57	j	2	14,9	10,5	10,5	
214	0	m	3	162	62	77	n	2	12,0	8,7	7,5	d5d5
215	0	w	1	168	74	77	j	2	14,0	9,4	9,4	
216	0	w	2	168	78	58	j	2	13,5	9,6	9,6	
217	0	m	2	179	87	91	j	2	14,9	12,4	12,4	
218	0	w	2	160	83	72	j	2	15,1		6,5	
219	0	w	2	165	80	57	j	2	13,0	11,1	11,1	
220	0	m	2	173	95	100	n	2	13,2	9,7	9,7	
221	0	w	3	160	83	74	n	2	13,4		9,6	
222	0	m	3	176	90	89	n	2	14,5	9,8	9,8	
223	0	w	2	167	85	51	j	2	12,5	8,9	8,9	
224	0	w	3	160	106	53	n	2	13,6	9,6	9,6	
225	0	w	2	164	95	63	j	2	14,6	9,6	9,6	
226	0	m	3	175	100	65	j	2	14,2	12,6	12,6	
227	0	m	1	180	94	69	n	2	15,4	9,9	9,7	
228	0	m	2	175	68	86	j	2	16,3		9,6	

Pat.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	M
229	0	w	2	163	70	70	j	2	13,7	7,1	7,1	d3d3
230	0	w	2	165	71	78	j	2	12,1	8,8	8,8	
231	0	w	2	176	89	76	n	2	14,6		7,7	
232	1	w	2	175	100	79	n	2	12,3	8,0	7,7	d1d2
233	1	w	2	160	75	94	j	2	11,3	7,9	7,8	d3
234	1	m	1	177	96	78	j	2	15,4	10,6	10,6	
235	1	m	2	190	99	70	j	2	14,6	9,9	9,9	
236	1	w	2	150	56	103	j	2	12,7		9,6	
237	1	w	3	170	81	62	j	2	13,6		11,6	
238	1	w	3	184	94	76	n	2	13,1	11,4	11,4	
239	1	w	2	169	100	78	j	2	12,7	10,8	10,8	
240	1	w	2	160	66	57	j	2	13,6	10,6	10,6	
241	1	w	1	168	63	76	j	2	13,5	11,8	11,8	
242	1	w	2	162	85	77	j	2	13,8	10,3	10,3	
243	1	w	2	156	60	65	j	2	14,4		11,4	
244	1	m	3	153	77	72	j	2	13,3	10,6	10,6	
245	1	w	2	167	55	80	j	2	14,7	9,9	9,9	
246	1	w	2	172	73	76	j	2	14,0		9,1	
247	1	w	2	164	61	52	j	2	15,3		13,8	
248	1	w	1	168	85	71	j	2	14,5		11,6	
249	1	m	2	172	84	108	j	2	12,3	10,7	10,7	
250	1	w	3	150	84	90	n	2	12,4		10,4	
251	1	w	3	165	87	101	j	2	12,6		10,2	
252	1	w	3	150	69	62	j	2	12,1	9,5	9,5	
253	1	w	3	150	83	72	j	2	13,0	11,2	11,2	
254	1	m	2	182	81	83	j	2	14,8	11	11,0	
255	1	w	2	150	85	66	n	2	12,3	10,6	9,0	
256	1	m	3	180	95	78	n	2	10,7	9,3	9,3	
257	1	m	3	179	125	67	n	2	15,8	12,4	12,0	
258	1	w	3	159	59	74	j	2	11,6	9,7	9,7	
259	1	w	3	164	90	66	j	2	13,3	11,5	11,0	
260	1	w	3	152	57	56	j	2	8,8	9,1	8,5	
261	1	w	3	167	70	60	n	2	10,6	6,8	6,8	d2d2
262	1	w	2	175	85	73	j	2	15,6		12,5	

Pat.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	M
263	1	w	3	165	84	93	j	2	12,1		8,7	
264	1	w	3	160	90	79	j	2	14,0	12,1	11,9	
265	1	w	2	168	105	77	j	2	12,8	10,1	10,1	
266	1	m	3	164	80	55	j	2	13,0	8,1	7,7	
267	1	w	1	165	85	60	j	2	12,2	8,9	8,9	
268	1	w	2	175	74	71	j	2	12,7	10,5	10,3	
269	1	m	3	193	115	100	n	2	16,2	13,5	13,5	
270	1	w	3	150	66	56	n	2	13,5	10,6	10,2	
271	1	w	3	157	87	84	j	2	12,8	8,9	8,9	
272	1	w	3	166	74	68	j	2	13,6	11,1	10,7	
273	1	w	2	156	56	60	j	2	14,1	11,1	10,8	
274	1	w	3	160	104	76	j	1	13,4	10,5	10,5	
275	1	w	3	168	95	64	j	1	14,3	10,2	10,2	
276	1	m	3	176	88	82	j	2	12,3	10,6	10,3	
277	1	w	3	165	77	67	j	2	15,6	11,2	11,2	
278	1	w	3	160	81	65	j	1	15,9	12,4	12,2	
279	1	w	2	170	86	92	j	2	12,7	11,7	11,7	
280	1	w	1	165	80	85	j	2	13,4	9,2	8,5	
281	1	w	3	162	90	82	j	2	12,8	10,1	10,1	
282	1	w	2	168	67	50	n	2	13,6	10,7	10,7	
283	1	m	3	180	89	60	n	2	15,6	12,3	12,3	
284	1	w	2	160	69	67	j	2	13,7	11,4	11,4	
285	1	m	2	174	88	90	n	2	14,9	13,5	13,5	
286	1	w	3	164	108	84	j	2	13,2	10,9	10,6	
287	1	w	3	157	95	53	n	2	12,9		10,8	
288	1	w	2	172	80	65	j	2	14,0	11,5	11,3	
289	1	w	3	170	80	67	n	2	13,9	13,0	13,0	
290	1	m	1	182	88	91	n	2	15,1	12,8	12,8	
291	1	m	2	170	88	58	n	2	15,1	11,8	11,8	
292	1	w	3	163	70	68	j	2	13,2	10,4	10,4	
293	1	m	3	167	73	69	j	1	14,5	12,3	12,3	
294	1	w	3	164	95	71	j	2	13,6	11,5	11,5	
295	1	m	2	175	70	61	j	1	13,6	11,7	11,7	
296	1	m	2	188	80	77	j	2	15,3	8,6	8,6	
297	1	w	2	166	90	98	n	2	13,0	10,9	10,9	
298	1	w	3	164	76	57	j	2	13,4	9,6	9,6	
299	1	w	2	165	85	71	j	2	12,4		10,5	
300	1	w	3	158	100	91	j	2	14,6	11,4	11,4	

Pat.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	M
301	1	w	4	172	96	75	j	2	12,5	9,6	9,6	
302	1	w	2	155	77	58	n	2	11,7		8,4	
303	1	w	3	171	105	76	j	2	13,8	10,4	10,3	
304	1	w	3	158	70	60	j	2	12,3		8,4	
305	1	w	3	163	78	88	j	2	14,0		12,1	
306	1	w	2	160	62	71	j	1	12,0	10,8	10,4	
307	1	w	2	170	100	83	j	2	14,4	11,7	11,7	
308	1	w	2	172	88	79	j	2	13,9	12,1	12,1	
309	1	w	3	170	98	73	j	2	11,9	8,8	8,8	
310	1	w	3	158	70	60	n	2	10,3		8,6	
311	1	w	2	170	80	84	j	2	13,6	11,1	11,1	
312	1	m	2	170	78	70	j	2	16,6		12,2	
313	1	w	2	163	54	72	j	1	12,4	9,2	8,9	
314	1	m	2	176	89	100	j	1	16,3	13	12,2	
315	1	m	2	184	100	85	j	1	14,4	11,5	10,8	
316	1	w	3	157	81	73	j	2	11,8	9,1	9,1	
317	1	m	1	184	96	74	j	1	14,5		12,1	
318	1	w	3	156	93	68	n	2	13,3		10,5	
319	1	w	2	165	80	76	j	2	12,8	11,1	11,1	
320	1	w	3	158	81	66	j	1	13,0	9,9	9,9	
321	1	w	3	154	62	71	j	1	14,6	11,7	11,7	
322	1	m	2	170	83	70	j	1	14,2	10,8	10,8	
323	1	m	2	171	130	74	j	1	14,7	11,8	11,8	
324	1	w	3	165	85	101	n	1	14,9	11,6	11,6	
325	1	w	2	175	74	64	j	2	13,0		9,9	
326	1	w	3	158	54	60	j	1	14,1	10,9	10,8	
327	1	w	2	169	80	67	j	1	14,6	11,2	11,1	
328	1	m	3	172	80	74	j	1	14,8	10,4	10,4	
329	1	w	3	168	86	79	j	1	14,9	10,6	10,6	
330	1	m	3	170	105	75	n	1	13,4	10,6	10,2	
331	1	m	2	180	108	101	j	1	15,2		13,7	
332	1	w	3	160	92	92	j	1	12,9	11,9	11,9	
333	1	w	2	158	71	60	j	1	13,1	11,2	11,2	
334	1	w	2	170	90	70	j	1	13,8	11,1	11,1	
335	1	w	2	158	80	69	j	1	12,2	9,7	9,7	
336	1	w	2	159	60	55	j	1	13,3	9,1	9,1	
337	1	m	3	167	86	70	j	1	16,3		12,8	
338	1	w	2	153	75	85	j	1	13,3	10,4	10,2	

Pat.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	M
339	1	m	3	175	72	57	n	2	14,3		9,2	
340	1	w	2	170	100	79	j	2	14,5	10,3	10,3	
341	2	m	2	180	125	80	j	2	14,6	11,7	11,4	
342	1	w	2	157	86	81	j	1	13,5	10,2	10,2	
343	1	m	1	177	93	79	j	1	16,1	10,1	10,1	
344	1	w	3	174	88	66	j	1	14,6	11,5	11,5	
345	1	w	1	168	63	62	j	1	13,0	10,4	10,1	
346	1	w	3	158	59	57	j	1	13,0	10,3	10,3	
347	1	w	3	168	80	110	n	2	13,7	11,3	11,3	
348	1	m	3	170	100	54	n	1	12,7	10,9	10,7	
349	1	m	2	168	77	66	j	1	14,6	12,0	11,1	
350	1	w	3	161	83	64	j	1	12,0	8,2	8,2	
351	1	m	2	178	85	67	j	1	14,9	12,8	12,8	
352	1	w	3	160	75	70	j	1	13,6	10,9	10,3	
353	1	w	2	162	53	117	n	2	12,6		9,7	
354	1	w	2	170	75	60	j	1	14,3	10,1	8,6	
355	1	m	3	172	101	79	j	1	12,9	10,4	10,4	
356	1	w	2	167	82	64	j	1	12,6	10,9	10,9	
357	1	m	2	173	94	65	j	2	15,9	12,4	12,4	
358	1	m	2	171	77	72	j	1	15,2	11,3	10,4	
359	2	m	2	190	128	82	j	1	14,3	9,7	9,7	
360	1	w	3	168	98	111	j	2	14,2	11,1	10,9	
361	1	w	1	176	80	71	j	1	13,6	12,3	12,3	
362	1	m	2	179	80	65	j	1	14,8		11,8	
363	1	w	2	172	80	60	j	1	15,7	13,3	12,9	
364	1	w	2	159	65	62	j	1	13,7	9,3	9,3	
365	1	m	3	170	76	92	n	2	15,9		12,3	
366	1	w	2	158	79	66	j	1	12,6	10,6	10,6	
367	1	m	3	181	106	145	n	2	15,9	11,6	11,6	
368	1	w	2	170	90	82	j	2	13,4	11,2	11,1	
369	1	w	2	170	74	59	j	1	14,5	9,6	9,6	
370	2	m	3	182	123	84	j	2	16,2	12,1	12,1	
371	1	w	3	172	75	72	j	1	13,6	10,4	10,4	
372	1	w	2	158	59	74	j	1	12,8	9,3	8,5	
373	1	w	2	158	80	71	j	2	15,1	12,9	12,0	
374	1	w	2	168	65	64	j	1	12,0	9,7	9,7	
375	1	m	2	178	93	76	j	1	15,7	13,8	13,8	
376	1	w	2	160	72	71	j	1	14,2		11,7	

Pat.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	M
377	1	m	3	176	78	71	j	1	13,7	11,1	9,7	
378	1	w	3	173	108	71	j	1	13,6	11,4	11,4	
379	1	w	2	160	62	65	j	1	13,4		11,3	
380	1	w	2	170	80	68	j	1	13,1	11,0	10,5	
381	1	w	2	160	87	76	n	2	12,7		10,3	
382	1	m	1	174	105	74	j	1	13,0	11,0	11,0	
383	1	w	2	165	75	78	j	1	10,0	9,0	9,0	
384	1	w	2	153	77	77	n	2	12,8	12,5	12,5	
385	1	m	2	170	114	119	j	2	15,4	15,3	14,7	
386	1	w	2	172	94	68	j	1	13,8		11,3	
387	1	m	2	187	113	78	j	1	14,7	11,8	11,8	
388	1	m	3	168	80	68	j	1	14,7	11,2	11,2	
389	1	m	3	172	86	73	n	1	13,8	10,4	10,4	
390	1	m	2	182	84	87	j	1	14,6		10,2	
391	1	m	2	182	98	75	j	1	14,0	11,2	11,2	
392	1	w	3	170	72	62	j	1	13,4		11,8	
393	1	w	2	170	64	82	j	2	14,0	11,7	11,7	
394	1	w	3	154	87	63	j	1	14,8	11,2	11,2	
395	1	w	3	168	90	70	j	1	13,4	9,9	9,1	
396	1	w	2	157	66	58	j	1	15,0	12,6	12,2	
397	1	w	3	181	98	80	j	1	15,7	11,3	10,3	
398	1	w	2	159	89	58	j	1	12,6	10,3	10,3	
399	1	w	3	170	93	70	j	1	15,2	13,1	13,1	
400	2	w	2	170	95	66	j	1	13,3	9,6	9,6	
401	1	m	2	175	81	68	j	1	14,8	10,7	10,7	
402	1	w	2	162	70	66	j	1	13,3		10,7	
403	1	m	2	163	70	71	j	1	15,6	9,6	9,6	
404	1	w	2	173	76	78	j	1	13,2	10,6	10,1	
405	1	m	2	167	72	64	j	1	14,4		13,9	
406	1	m	2	172	76	68	j	1	15,2	11,0	11	
407	1	w	3	158	92	68	j	1	11,0	8,9	8,5	
408	1	w	3	160	110	66	j	1	12,9	8,6	8,6	
409	1	w	3	160	82	77	j	1	13,5	11,1	9,7	
410	1	w	2	168	79	62	j	1	13,1	10,7	9,9	
411	1	w	2	170	70	82	j	1	15,2	10,9	10,8	
412	1	w	3	150	57	62	j	1	13,0	9,3	9,3	
413	1	w	2	170	94	60	j	1	12,1		10,7	
414	1	w	2	165	75	51	j	1	14,3	10,5	9,9	

Pat.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	M
415	2	w	3	172	146	89	j	2	11,1	8,5	8,5	
416	1	w	3	159	85	69	j	1	12,9	11,1	11,1	
417	1	m	2	178	85	64	j	1	14,0	10,1	10,1	
418	2	w	3	156	80	68	j	1	14,0	10,9	10,9	
419	2	m	2	177	85	118	n	2	12,9		8,5	
420	1	m	3	186	98	75	j	1	14,1	11,2	11,2	
421	1	w	3	156	65	89	j	1	13,1	10,5	9,8	
422	1	w	2	158	65	61	j	1	13,8	10,1	9,6	
423	1	w	2	165	74	70	j	1	12,6	9,5	9,5	
424	1	w	2	175	72	72	j	1	12,0		10,3	
425	1	w	2	168	95	74	n	2	15,1	12,7	12,7	
426	1	w	2	167	79	71	n	2	12,2		10,5	
427	1	m	3	180	87	103	n	2	12,2	8,6	8,1	
428	1	w	3	165	80	73	n	2	15,0	13,5	12,7	
429	1	w	3	170	68	61	j	1	12,9	9,7	9,7	
430	1	w	2	165	80	67	j	1	13,5	11,7	11,3	
431	1	w	3	165	82	67	j	1	13,3	12,5	11,5	
432	1	m	1	172	77	76	n	2	14,5	11,0	11,0	
433	1	w	2	165	85	75	j	1	12,9	10,6	10,6	
434	1	w	2	164	78	66	j	1	13,6	11,4	11,4	
435	1	w	3	163	77	62	j	1	13,0	10,5	10,2	
436	1	m	3	165	92	78	j	2	15,1	13,1	12,0	
437	1	w	2	170	75	55	j	1	15,5	10,0	10,0	
438	2	w	2	161	88	64	j	1	10,9	7,5	7,4	
439	1	m	3	171	93	72	j	1	12,6	9,0	8,7	
440	1	w	2	158	73	74	j	1	12,8	9,7	9,5	
441	1	w	3	153	97	69	j	1	14,1	11,7	11,7	
442	1	w	2	156	85	66	j	1	10,6	8,0	7,9	
443	1	w	1	159	78	73	j	1	14,5	11,2	11,2	
444	1	w	2	152	79	80	j	1	13,8	9,4	9,4	
445	1	m	2	170	80	67	j	1	14,0	9,7	9,1	
446	1	m	3	180	92	76	j	1	14,7	11,0	11,0	
447	2	m	1	191	104	98	n	1	15,4	12,5	12,5	
448	1	m	3	172	97	79	n	2	14,9	11,7	11,7	
449	1	m	3	174	123	71	j	1	18,0		15,7	
450	1	w	2	165	82	75	j	2	12,3	9,8	9,8	
451	1	m	3	175	96	77	j	1	15,3	10,4	10,4	
452	1	m	3	180	81	67	j	1	14,1		10,9	

Pat.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	M
453	1	w	2	162	72	77	j	1	13,9	9,9	9,9	
454	1	m	2	168	74	68	j	1	15,0	10,6	10,6	
455	1	w	2	164	72	92	j	2	13,8	11,6	11,4	
456	1	m	2	189	92	69	j	1	16,0	12,8	12,7	
457	1	w	1	160	85	61	j	1	14,2	8,7	8,7	
458	1	m	3	180	120	108	j	1	14,5	11,7	11,7	
459	1	w	3	175	72	77	n	2	13,8		10,6	
460	1	w	2	167	82	61	j	1	14,7	11,7	11,7	

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei:

Herrn Prof. Dr. Christof Rader für die Überlassung des Themas und das Ausräumen organisatorischer Schwierigkeiten bei der Realisation der Arbeit.

Frau Dr. Barbara Sauerzapfe für die Unterstützung und das Ermöglichen der Datenerhebung.

Dem Team der Anästhesiepflege im Franziskushospital unter Leitung von Herrn Thomas Vorwerk für ihren Einsatz zur Einhaltung des vorgegebenen Standards.

Und bei Heike Vedder - Swalve für ihr Verständnis und den positiven Zuspruch.