

# Tranexamsyra vid knäledsplastik sparar blod

– om den ges vid rätt tidpunkt

**Höft- och knäplastiker är vanliga och ofta transfusionskrävande ingrepp. Många patienter känner fortfarande oro för att allogent blod kan överföra smitta. Dessutom påverkas mottagarens immunsystem negativt med ökad risk för postoperativa infektioner. Tranexamsyra, given vid rätt tidpunkt, halverar blodförlust och minskar antalet blodtransfusioner till 1/3 vid knäplastiker. Resultaten antyder nya möjligheter att medikamentellt söka reducera blodförlust och transfusionsbehov vid större ortopediska ingrepp.**

Årligen utförs drygt 15 000 primära höft- och knäledsplastiker i Sverige. Enligt Flordal [1] samt Dalén och Engström [2] var det genomsnittliga antalet blodtransfusioner vid höftplastiker två enheter, vilket innebär att höftplastik anges vara den operationstyp som orsakar flest blodtransfusioner i Sverige.

Knäplastik leder också ofta till transfusion. I en nyligen genomförd studie på vår klinik transfunderades 40 enheter till de 43 patienter som inte fått tranexamsyra profylaktiskt [3], och i en studie från Finland erhöll motsvarande patienter i medeltal tre enheter blod [4].

## Risker med blodtransfusion

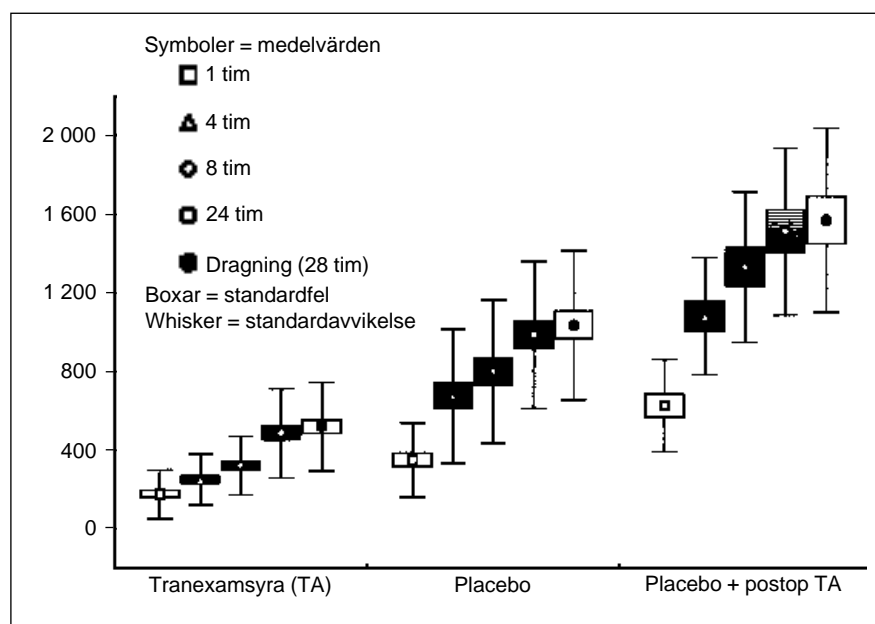
Under 1980-talet uppmärksammades alltmer riskerna med allogent blodtransfusion. Ett litet antal fall av transfusionsburen HIV-smitta väckte störst uppeend, men det stora hotet mot mottagarnas hälsa var olika former av hepatit [5-6].

Tack vare noggrann testning av givarblod är risken att drabbas av allvarlig transfusionsburen smitta i Sverige

## Författare

GÖRAN BENONI

med dr, specialistläkare, ortopediska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.



Figur 1. Trans-4-aminometyl-cyklohexan-karboxylsyra, tranexamsyra.

numera ytterst liten. Man kan dock inte utesluta förekomst av nya smittämnen som undgår upptäckt i ordinarie testprogram [1, 7-8]. Även om inte alla dessa smittämnen är patogena, är det »störande att vi gång på gång upptäcker nya virus i blod» [9].

Allogent blodtransfusion medför också en påverkan på mottagarens immunsystem med bland annat ökad risk för postoperativa infektioner som följd. Denna effekt är sannolikt en reaktion på leukocytantigener och kan minskas genom användandet av leukocytfiltrerat blod [10-13].

## Behovet av allogena transfusioner bör reduceras

Det finns således goda skäl att söka minska antalet allogena blodtransfusioner vid kirurgi [14]. Ett flertal metoder för detta har beskrivits.

Preoperativ egenblodgivning, eventuellt med tillägg av erythropoietin, kan minska behovet [15] liksom återanvändning av sår- och dränblod, antingen efter blodtvätt [16] eller enbart filtrering [17, 18].

Den mest rationella åtgärden är dock att minska transfusionsbehovet genom att reducera den perioperativa blodförlusten, vilket kan åstadkommas genom lämplig kirurgisk och anesthesiologisk teknik [19-22].

lusten, vilket kan åstadkommas genom lämplig kirurgisk och anesthesiologisk teknik [19-22].

Hemostas är en komplicerad process där en del detaljer fortfarande är okända. Traditionellt indelas hemostasprocessen i flera steg [23]:

1. Vasokonstriktion, utlöst av vasoaktiva substanser i bl a kärlvägg och trombocyter.

2. Primär hemostas med bildandet av en trombocytplugg.

3. Koagulation med bildande av ett fibrinkoagel.

4. Fibrinolys, då fibrinkoaglet efter hand bryts ner för att ersättas av sårläggning.

## Fibrinolys vid vävnadsskada

Fibrinolysystemet aktiveras tidigt vid vävnadsskada, men följs inom ett dygn av en hämning, »fibrinolytic shutdown» [24-25].

Vid vävnadsskada och stress frisätts vävnadsplasminogenaktivatorn (tissue plasminogen activator, t-PA) framför allt från endotel. Effekten modereras genom dess hämmare (plasminogenaktivatorinhibitor, PAI-1), som sannolikt är den substans som under fysiologiska förhållanden styr aktiviteten i fibrinolys.

lyssystemet. Fritt t-PA binds på ytan av bildat fibrin till plasminogen som då aktiveras till plasmin, vilket i sin tur bryter ned fibrinmolekylen.

### Blodförlust kan minska med mediciner

Minskning av operativ blodförlust på medikamentell väg har i olika sammanhang provats sedan årtionden. Desmopressin kan användas mot blödningsrubbningsgruppen vid bl a von Willebrands sjukdom och NSAID-inducerad trombocytdysfunktion [26-27].

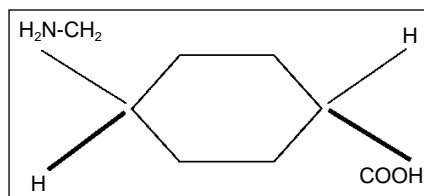
Vid avsaknad av specifika rubbningar i primär hemostas och koagulation har dock försök att stimulera dessa system haft en blygsam effekt på perioperativ blodförlust [1, 27, 28].

Under 1950- och 1960-talen syntetiserades fibrinolyshämmare av aminosyror, av vilka tranexamsyra torde vara den mest använda (Figur 1) [29-30]. Denna typ av fibrinolyshämmare verkar genom att blockera bindningen av plasminogen till fibrin och på så sätt förhindra aktiveringen till plasmin. De senaste åren har tranexamsyra i tilltagande utsträckning använts i blödningsstillande syfte vid hjärkirurgi [31]. En annan typ av fibrinolyshämmare, aprotinin, tillverkad från bovin lungvävnad, har använts för samma ändamål och i viss utsträckning även vid ortopediska ingrepp [32, 33].

### Färre blodtransfusioner med tranexamsyra

Vid knäplastikkirurgi sker en kraftig aktivering av fibrinolyssystemet. Dels sker en stimulering enligt ovan via stresshormoner och operationstrauma, dels stimuleras fibrinolysen av det blodtomma fältet som vanligen anläggs vid dessa operationer [34].

Omkring 1986 började vi ge tranexamsyra profylaktiskt vid knäplastiker i



**Figur 2.** Ackumulerad blodförlust i dränen efter knäplastik. Tranexamsyragruppen (n=43) har fått tranexamsyra innan blodtomt fält släppts. Placebogruppen (n=28) fick enbart placebo. Placebo- + TA-gruppen (n=15) fick placebo under operation samt en extrados tranexamsyra postoperativt pga riklig blödning.

syfte att minska blodförlusten. Effekten utvärderades i en retrospektiv studie omfattande 220 primära knäplastiker som opererats vid vår klinik 1985-1988 [35]. En multivariatanalys indikerade att profylaktisk tranexamsyratillförsel minskade den postoperativa blodförlusten i dränen med ca 340 ml.

Dessa resultat motiverade en randomiserad dubbelblindstudie [3]. Åttiosex patienter opererades med ensidig, primär, bikompartimentell knäplastik på grund av artros eller osteonekros. Alla fick kontinuerlig epiduralanestesi, de opererades i blodtomt fält och patienter med känd blödningsrubbningsutslöts. Samtliga fick trombosprofylax med lågmolekylärt heparin med början kvällen före operationen. Patienterna randomiserades till att få antingen tranexamsyra 10 mg/kg kroppsvikt, eller motsvarande mängd placebo (koksalt), intravenöst ca 10 minuter innan det blodtomma fältet släpptes. Dosen upprepades efter tre timmar.

I händelse av riklig postoperativ blödning ordinerades en extra dos av tranexamsyra utan att bryta randomiseringskoden och utan att patienten utgick ur studien. Riktvärden för att ordinera denna extrados var en blodförlust i dränen överstigande 500 ml första postoperativa timmen eller 1 000 ml inom de fyra första timmarna. En dylik extrados gavs till 15 patienter, vilka samtliga sedermera visade sig tillhöra placebo-gruppen. Blodförlust under operation registrerades, liksom blodförlust i dränen efter 1, 4, 8 och 24 timmar samt vid dragnings av dränen, 28 timmar (medianvärde) postoperativt.

Den genomsnittliga peroperativa blodförlusten var densamma i båda grupperna (ca 200 ml). Postoperativ blödning i dränen var däremot signifikant mindre i tranexamsyragruppen (Figur 2). Figuren illustrerar också att de patienter i placebo-gruppen som fick en extrados av tranexamsyra ändå uppvisade en blodförlust i dränen som var signifikant högre än hos övriga patienter i såväl profylax- som placebo-grupp. Detta kan antyda att dessa 15 patienter

utgjorde en undergrupp, som var speciellt predestinerad till stor blodförlust på grund av ett aktivt fibrinolyssystem. Vidare antyder fynden att tranexamsyra som givits efter en stor blodförlust har tveksam effekt. Majoriteten av de 15 patienterna fick sin extra injektion ca tre timmar efter operationens slut, men ändå var blodförlusten i dränen i tidsintervallet 4-8 timmar postoperativt signifikant högre än hos övriga patienter.

Åtta av de 43 patienter som fått tranexamsyra profylaktiskt erhöll någon blodtransfusion, jämfört med 24/43 i placebo-gruppen. Det totala antalet transfunderade blodenheter i respektive grupp var 12 respektive 40. Trots att patienterna i tranexamsyragruppen erhöll färre blodtransfusioner hade de signifikant högre hemoglobinvärden postoperativt.

Våra resultat i denna studie är i god överensstämmelse med dem som publicerats av Hiippala och medarbetare [4, 36]. Dessa fann i två randomiserade studier att blodförlusten vid knäplastiker i det närmaste halverades. I deras senare studie gavs tranexamsyra i en något högre dos än i vår studie, 15 mg/kg kroppsvikt, följt av ytterligare två doser om 10 mg/kg. Det genomsnittliga antalet blodtransfusioner var  $1 \pm 1,2$  i tranexamsyragruppen mot  $3,1 \pm 1,6$  i placebo-gruppen.

### Lokal effekt i såret

Hos 24 patienter i vår studie analyserades t-PA, PAI-1, plasminogen och D-dimerer i prov från perifert blod tagna omedelbart preoperativt, under operation när det blodtomma fältet släpptes samt tre timmar postoperativt. Dessutom togs prov från sårblod vid det andra provtagningstillfället. Dessa analyser visade en relativt måttlig kontinuerlig stegring av fibrinolysaktiviteten i perifert blod från första till tredje provtagningstillfället. I blod från såret förelåg som förväntat en kraftig stegring av t-PA, PAI-1 samt D-dimerer. I perifert blod förelåg ingen signifikant skillnad i dessa fibrinolysmarkörer mellan tranexamsyra- och placebo-gruppen, medan däremot koncentrationen av D-dimerer i sårblod var signifikant lägre i tranexamsyragruppen. Resultatet tyder sålunda på att tranexamsyrans blodstillande effekt huvudsakligen är en lokal effekt i såret, medan effekten på fibrinolys i perifert blod är mindre uttalad [37].

### Rekommenderad dosering

Den rekommenderade dosen av tranexamsyra är enligt Fass 10 mg/kg kroppsvikt 3-4 gånger dagligen.

Vi undersökte i vad mån blodförlust och intravenös vätsketillförsel påverkade plasmakoncentration av tranexamsyra i samband med total höftplastik [38]. Tio patienter ingick i studien. De

### HUVUDBUDSKAP

- Höft- och knäplastik vanlig orsak till blodtransfusion.
- Blodtransfusion oönskad konsekvens av kirurgi.
- Blodförlust vid knäplastik beror delvis på ökad fibrinolys.
- Tranexamsyra halverar blodförlusten och reducerar antalet blodtransfusioner till 1/3 jämfört med placebo vid knäplastik.
- Tranexamsyras effekt på blodförlusten är huvudsakligen lokal.
- En dos profylaktiskt verkar ge tillräcklig effekt om den ges innan blodtomt fält avslutas.
- För sent ordinerad tranexamsyra först efter konstaterad blodförlust.
- Ökad trombosrisk av tranexamsyra vid kirurgi har inte påvisats.

erhöll två doser tranexamsyra à 10 mg/kg med tre timmars intervall intravenöst. Hos åtta av patienterna låg plasmakoncentrationen vid eller över terapeutisk nivå i cirka åtta timmar. Undantagen utgjordes av två yngre patienter (51 resp 58 år) som opererades med en kombination av preoperativ hemodilution och peroperativ blodtvätt. Hos dessa patienter låg plasmakoncentrationerna under förväntade värden.

Horrow och medarbetare studerade effekten på blodförlusten vid hjärtkirurgi av olika doser av tranexamsyra [39]. De fann att en bolusdos av 10 mg/kg följt av en infusion av 1 mg/kg/tim var en optimal dosering. En halvering av dosen gav en ökad blodförlust medan en dubbling inte resulterade i någon ytterligare blödningsreduktion.

### Tranexamsyra bör ges tidigt

Tidpunkten för när medlet ges är viktig. Flera studier tyder på att tranexamsyra huvudsakligen minskar den postoperativa blodförlusten, medan effekten på blodförlusten under själva ingreppet är mer tveksam. Icke desto mindre synes effekten av tranexamsyra på postoperativ blödning vara mindre uttalad om preparatet ges vid operationens slut än om det ges vid dess början [40, 41]. I en studie på höftplastiker där tranexamsyra gavs i ett sent skede under operationen fann vi ingen signifikant effekt på postoperativ blodförlust [42].

Även resultaten av våra studier vid knäplastik tyder på att tranexamsyra bör ges profylaktiskt, innan plasminogen hunnit bindas till fibrin. Denna bindning sker troligen mycket snabbt efter det att fibrin har bildats vid vävnadstraumat. Vid operationer i blodtomt fält startar sannolikt hemostas och koagulation i större omfattning först när stasen släpps, varför tranexamsyra lämpligen ges strax innan detta sker. Det är av teoretiska skäl olustigt att ge tranexamsyra innan blodtomt fält anläggs eftersom den ökade fibrinolysaktiviteten distalt om manschett minskar risken för trombbildning i det stillastående blod som finns kvar i den avstängda extremiteten. Vid operationer utan blodtomt fält bör däremot preparatet ges vid operationens början. Att ge det först när man tycker att blödningen är ett bekymmer är sannolikt för sent.

Resonemanget ovan antyder vidare att den första dosen är viktigast och att upprepad dosering kanske inte reducerar blodförlusten ytterligare. Detta har inte prövats i någon randomiserad studie, men egna data tyder på att endosbehandling ger ungefär samma resultat som upprepad dosering vid knäplastik [42].

### Preparat med få komplikationer

Tranexamsyra anges vara ett prepa-

rat med få biverkningar [43]. Illamående kan förekomma men undviks genom långsam injektion. Någon signifikant ökad trombosfrekvens har inte rapporterats i tidigare studier, inte ens efter långvarigt intag [44-46]. Varken vi eller Hiippala och medarbetare fann någon skillnad i frekvensen av symtomgivande tromboser efter knäplastiker mellan behandlings- och placebogrupper. Dock omfattade studierna för få patienter för att besvara denna frågeställning på ett statistiskt invändningsfritt sätt.

Det bör framhållas att tranexamsyra given i en eller två doser enligt ovan resulterar i terapeutiska plasmakoncentrationer under högst ca 8 timmar, en period av hög fibrinolytisk aktivitet. Nya studier avseende trombosprofylax tyder på att postoperativ tromboembolism är en betydligt mer långdragen process, där en stor del av tromboserna debuterar dagar eller veckor efter operationen [47-49].

### Konklusion

Tranexamsyra, i profylaktisk dosering, är ett billigt och effektivt sätt att reducera transfusionsbehovet vid knäplastikoperationer. Att preparatet också har effekt vid höftplastikkirurgi är inte visat, men en randomiserad studie pågår.

Det är sannolikt att lämpliga kombinationer av medel som påverkar hemostas och fibrinolys ytterligare kan minska blodförlust och transfusionsbehov vid olika typer av kirurgi. Fler studier för att optimera och utvärdera effekten av dylika läkemedel är klart motiverade.

### Referenser

1. Flordal PA. Haemostatic mechanisms and blood loss in total hip replacement, with special reference to the effects of desmopressin [dissertation]. Stockholm: Karolinska Institutet, 1992.
2. Dalén T, Engström G. Blodåtervinning inom ortopedi i Sverige. Sårblodsåtervinning vanligaste metoden. Läkartidningen 1996; 93: 4448-52.
3. 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: 434-40.
4. Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, Arvela V, Niemelä H, Mäntylä S et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. Anesth Analg 1997; 84: 839-44.
7. Klein HG. Allogeneic transfusion risks in the surgical patient. Am J Surg 1995; 170(6A Suppl): 21-6.
8. Sanzén L, Carlsson Å. Transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 by a deep-frozen bone allograft. Acta Orthop Scand 1997; 68: 72-4.
9. Norrby R. Ny sorts gulsot bekymrar forskarna. Sydsvenska Dagbladet 1998 Maj 19.
10. Tarter PI. Blood transfusion and infectious complications following colorectal cancer surgery. Br J Surg 1988; 75: 789-92.
11. Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, Qvist N. Randomised comparison of leuco-

cyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. Lancet 1996; 348: 841-5.

14. SoS rapport 1995:14. Autolog transfusion och andra möjligheter att minimera allogen blodtillförsel. Stockholm: Socialstyrelsen, 1995.
18. Dalén T. Postoperative autotransfusion after total knee arthroplasty. Clinical and experimental aspects. Umeå: Umeå Universitet, 1998.
23. Lethagen S. Blödningsboken. Koagulation och hemostas i praktiken. Andra upplagan. Malmö: Ferring Läkemedel AB, 1995.
27. Flordal PA, Schött U. Desmopressin som hemostatikum. Selektiv behandling har bäst effekt. Läkartidningen 1994; 91: 236-8
28. Metz S. Bleeding less: haemostatic pharmaceuticals. Anaesth Pharmacol Rev 1995; 3: 126-37.
31. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Brodsky I, Parmet JL. Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. Circulation 1991; 84: 2063-70.
35. Benoni G, Carlsson Å, Petersson C, Fredin H. Does tranexamic acid reduce blood loss in knee arthroplasty? Am J Knee Surg 1995; 8: 88-92.
36. Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, Arvela V, Mäntylä S, Ylinen J et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. Br J Anaesth 1995; 74: 534-7.
37. Benoni G, Lethagen S, Fredin H. The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty. Thromb Res 1997; 85: 195-206.
38. Benoni G, Björkman S, Fredin H. Application of pharmacokinetic data from healthy volunteers for the prediction of plasma concentrations of tranexamic acid in surgical patients. Clin Drug Invest 1995; 10: 280-7.
42. Benoni G. Fibrinolysis and blood loss in major arthroplasty. The effect of tranexamic acid. Lund: Lund University, Malmö University Hospital; 1998.

*En fullständig litteraturlista kan erhållas från med dr Göran Benoni, Ortopediska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, 205 02 Malmö.*

### Summary

#### Tranexamic acid reduces blood loss and transfusion requirements in knee arthroplasty

Göran Benoni

Läkartidningen 1999; 96: 2967-9

Blood loss in total knee arthroplasty is sometimes profuse and often necessitates transfusion which is associated with a risk of disease transmission and immunological burden to the recipient. The fibrinolytic system is activated during surgery, an activation augmented by the tourniquet often used in knee arthroplasty. We have found tranexamic acid, a well-known fibrinolytic inhibitor, to reduce blood loss by half in total knee arthroplasty, and the need of transfusion by two thirds. For optimal efficacy, the tranexamic acid should be administered as prophylaxis before release of the tourniquet. We have found no adverse effects of the drug.

*Correspondence:* Dr Göran Benoni, Department of Orthopaedics, Lund University, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden.