

Cyklokapron – virker det?

Tarjei Egeberg
Overlege
Ortopedisk avdeling

Cyklokapron – virker det?

- Hvordan virker det?
- Virker det både ved hofte- og kneproteseinngrep?
- Hvordan skal man gi det?

Hvordan begynte det?

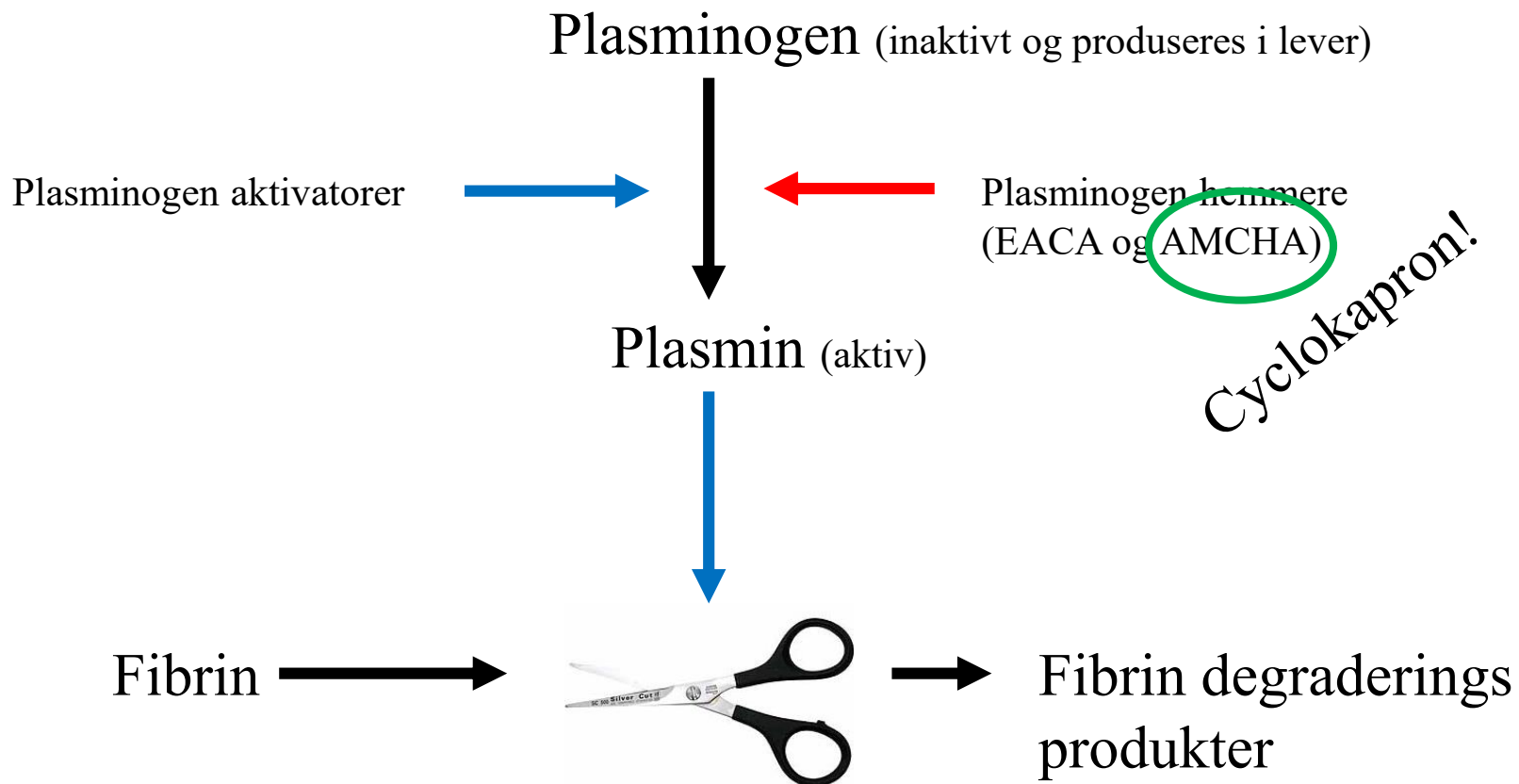
- *Håpet å kunne behandle postpartum blødninger medikamentelt*
- *Påviste forøket fibrinolytisk aktivitet i endometriet hos kvinner med menorrhagia*
- *Oppdaget epsilon-amino-caproic acid (EACA) og 1-aminomethyl-cyclohexan-4-carboxylic acid (AMCHA) ila 50-tallet*
- *EACA og AMCHA reduserte/hemmet denne aktiviteten (anti-fibrinolytisk) og reduserte derved blødningen*
- *AMCHA virket mer potent enn EACA*



Utako Okamoto

G Watts, The Lancet, 2016

Fibrinolysen

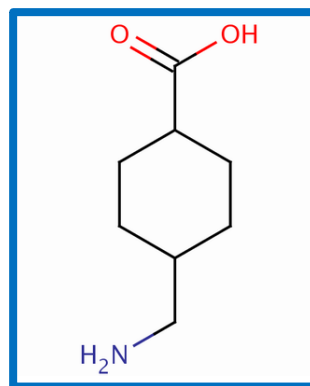


AMCHA

- Tranexamic acid (Txa) = Cyklokapron

Indikasjon: Menorrhagi eller andre tilstander med lokalt eller generelt økt fibrinolyse, f.eks større kirurgi

- Finnes i tabletter og injeksjons væske



*Nilsson, Lennart, and Rybo, Göran, Acta obst. et gynec. scandinav. 44, 467, 1965
From the Department of Obstetrics and Gynecology (Professor S. Brody),
Sahlgrenska sjukhuset, Gothenburg, Sweden*

TREATMENT OF MENORRHAGIA WITH EPSILON
AMINOCAPROIC ACID

A Double Blind Investigation

BY

LENNART NILSSON AND GÖRAN RYBO

- *Hadde tidlig på 60-tallet publisert behandlingseffekt på menorrhagia med EACA*
- *RCT*
- *Peroral behandling vs placebo*
- *Redusert menorrhagia i behandlingsgruppen, men litt usikkert hvor stor forskjell, fordi dette var delvis basert på kvinnenes eget anslag*
- *Opp mot 30-50 % reduksjon av blødning?*

Acta obst. et gynec. scandinavia, 1965

DIFFUSION OF TRANEXAMIC ACID TO THE JOINT

ÅKE AHLBERG, OLLE ERIKSSON & HANS KJELLMAN

Department of Orthopaedic Surgery, Malmö General Hospital (University of Lund), Malmö, and Research Department, AB Kabi, Stockholm, Sweden.

- *17 pasienter fikk Txa 10 mg/kg iv i varierende tid (1-17 t) før knekirurgi*
- *10 ble åpent meniskoperert og 7 synovectomert*
- *Ved operasjonen ble det tatt leddvæske, biopsi av synovial hinne og blodprøver*

- *Txa diffunderte raskt til leddvæske og oppnådde samme konsentrasjon som i serum*
- *Halveringstid var ca 3 timer, omtrent som i serum*
- *Ingen sikre konklusjoner om konsentrasjonen i synovial hinnen pga vansker med analysen*

- *Brukt delvis som argument mot lokal applikasjon*

Acta orthop. scand, 1976

Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations.

Horrow JC¹, Hlavacek J, Strong MD, Collier W, Brodsky I, Goldman SM, Goel IP.

➔ Author information

1 Department of Anesthesiology, Hahnemann University, Philadelphia, Pa.

- *RCT*
- *38 pasienter gjennomgikk åpen hjertekirurgi*
- *16 fikk Txa iv vs 22 fikk placebo iv*
- *Estimert blodtap etter 12 timer 750 ml i placebo-gruppen og 496 ml i Txa-gruppen*
- *Plasma fibrinogen konsentrasjonen i begge grupper var like*
- *Placebo-gruppen fikk mer fersk frosset plasma og autotransfusjon*

J thorac Cardiovasc Surg, 1990

THE EFFECT OF TRANEXAMIC ACID ON LOCAL AND PLASMA FIBRINOLYSIS DURING TOTAL KNEE ARTHROPLASTY

Göran Benoni,¹ Stefan Lethagen,² and Hans Fredin¹

Departments of ¹Orthopaedics and ²Coagulation Disorders, Malmö University Hospital, Malmö, Sweden.

- *RCT*
- *24 pasienter.*
- *12 fikk Txa iv ved avslutningen av operasjonen og etter 3 timer (10 mg/kg, maks 1 g)*
- *12 fikk placebo ved samme tidspunkter*
- *EDA, blodtomhet (350-400 mmHg), to vakumdren, LMWH*

- *Økt fibrinolytisk aktivitet i blod fra såret i forhold til i perifer vene*
- *Ingen direkte sammenheng mellom økt fibrinolyse i såret og økt blødning totalt*
- *Omtrent samme estimerte blødning peroperativt i begge grupper*
- *Omtrent 50 % redusert blodtap postoperativt i Txa-gruppen*

Thrombosis Research, 1997

Virker det både i hofte og kne?

Intra-articular Tranexamic Acid in Primary Total Knee Arthroplasty: Meta-analysis

Joseph T. Moskal

¹ Department of Orthopaedic Surgery, Virginia Tech Carilion School of Medicine, Roanoke, Virginia

Susan G. Capps

² BENSOL, Warsaw, Indiana

- *Litteratursøk på RCT etter 2010 på bruk av Txa intra-artikulært*
- *Estimert blodtap signifikant lavere i Txa-gruppen*
- *Transfusjonsbehovet signifikant lavere i Txa-gruppen*

- *Fortsatt uavklart hva som er optimal dose?*
- *Fortsatt uavklart hva som er beste administrerings form*

J Knee Surg, 2018

Topical tranexamic acid reduces transfusion rates in simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a retrospective case series

Christopher Kim, MD, MSc
 Sam S. Park, MD
 Herman S. Dhotar, MD, MPH
 Anthony V. Perruccio, PhD
 Michael G. Zywiell, MD, MSc
 J. Roderick Davey, MD

- *Retrospektiv studie. Ikke inkludert posttraumatisk gonartrose og RA*
- *Demografiske data like*
- *49 pasienter, 25 fikk Txa topically (2 g i 30 ml NaCl) og 24 fikk intet*

Table 1. Demographic and preoperative clinical characteristics of the study sample

Characteristic	Group; mean ± SD or %		p value
	Non-TA (n = 24)	TA (n = 25)	
Age, yr	63.6 ± 9.6	62.3 ± 8.7	0.60
Female sex	45.8	46.2	0.98
BMI	30.5 ± 5.7	28.4 ± 5.7	0.20
INR	0.97 ± 0.06	0.97 ± 0.07	0.84
aPTT, s	29.1 ± 1.8	29.0 ± 1.8	0.87
Platelet count, ×10 ⁹ /l	245.7 ± 35.9	263.3 ± 46.8	0.14
Hemoglobin, g/dL	14.4 ± 1.25	13.7 ± 1.08	0.041

aPTT = activated partial thromboplastin time; BMI = body mass index; INR = international normalized ratio; SD = standard deviation; TA = tranexamic acid.

Table 2. Postoperative outcomes

Outcome	Group; mean ± SD or no. (%)		p value
	Non-TA (n = 24)	TA (n = 25)	
No. of patients transfused	16 (66.7)	1 (4.0)	< 0.001
No. of units transfused	28	1	
Postoperative hemoglobin, g/dL	8.16 ± 1.43	9.61 ± 1.48	< 0.001
Hemoglobin loss, g/dL	6.24 ± 1.25	4.10 ± 0.93	< 0.001
LOS, d	4.4 ± 1.6	3.3 ± 0.8	0.005

LOS = length of stay; SD = standard deviation; TA = tranexamic acid.

- *Txa reduserte transfusjonsrate, Hgb-fall og liggetid*

Can J Surg, 2017

The efficacy of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty: a meta-analysis

Shubiao Chen, Kezhou Wu, Gengbin Kong, Weili Feng, Zhihua Deng and Hu Wang*

- 14 publikasjoner med 2594 pasienter
- 7 RCT
- Heterogene mht Txa dose, transfusjonsgrense, DVT profylakse
- Signifikant lavere blodtap, drenasje volum, transfusjonsrate og Hgb-fall i Txa-gruppen
- Fortsatt uavklart dose og administrerings form?

Table 1 The characteristics of included studies

Study (year)	Study type	No. IA vs IV	Age: IA vs IV	TXA group	Transfusion criteria	Thromboprophylaxis	Level of evidence
Alshryda 2013 [22]	RCT	80/81	66/63	1 g	Hb <70 g/l	LMWH	A
BagsBy 2014 [24]	nRCT	91/90	61.4/61.9	1 g	Hb <70 g/l	Warfarin/Asprin	B
Chang 2014 [14]	nRCT	154/234	57.2/56.7	3 g	Hb <100 g/l	-	B
Ding 2014 [23]	nRCT	30/30	60/61	3 g	Hb <80 g/l	-	B
Fan 2014 [15]	RCT	55/44	66.0/66.5	2 g	Hb <70 g/l	Physical	A
Gilbody 2014 [16]	nRCT	86/88	64/65	3 g	Hb <80 g/l	enoxaparin	B
Konig G 2013 [17]	nRCT	91/40	60/59	3 g	Hb <80 g/l	-	B
Machin 2014 [26]	nRCT	50/100	61/67.5	0.5 g	Hb <80 g/l	dabigatran	B
Martin JG 2014 [25]	RCT	25/25	63.9/63.0	2 g	Hb <70 g/l	Physical	A
Van Elst CE 2013 [18]	RCT	30/30	67.1/66.5	3 g	Hb <100 g/l	LMWH	A
Wei 2014 [19]	RCT	102/100	60.2/63.9	3 g	Hb <90 g/l	LMWH	A
Wind 2014 [27]	nRCT	70/1047	65/60	-	Hb <80 g/l	-	C
Yin 2014 [20]	RCT	30/30	50/53	2 g	Hb < 70 g/l	LMWH	A
Yue C 2014 [21]	RCT	52/49	60.9/63.7	3 g	Hb <70 g/l	LMMH	A

BMC Musculoskeletal Disorders, 2016

Hvordan skal man gi det?

- Per oralt?
- Iv. en eller repeterte doser?
- Lokalt?
- Kombinasjoner?

The efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after primary total knee and hip arthroplasty

A meta-analysis

Fei Wang, MD, Kun-Chi Zhao, MM, Ming-Ming Zhao, MM, Dong-Xu Zhao, MD*

- 4 RCT og 2 ikke-RCT ble inkludert i meta-analysen
- Inkludert kne- og hofteproteser
- 621 pasienter i terapi-gruppen og 2963 i kontroll-gruppen
- Ingen signifikant forskjell i blodtap, Hgb-fall eller transfusjons rate mellom gruppene

Table 1
Cohort characteristics.

Refs.	Study design	Cases (T/C)	Mean age (T/C)	Female patients (T/C)	Surgical procedure	TXA intervention	Transfusion trigger	Follow-up
Zohar et al ^[10]	RCT	20/20	69/69	12/16	TKA	E: intravenous 15 mL/kg TXA; C: 1 g oral TXA	Hematocrit < 28%	3 mo
Irwin et al ^[14]	CCT	302/2638	67.6/68.2	168/1442	TKA and THA	E: intravenous 15 mg/kg TXA; C: 25mg/kg, maximum 2 g	HB less than 7 g/dL	2 mo
Fillingham et al ^[12]	RCT	34/37	62/63	21/26	TKA	E: intravenous 1 g TXA; C: 1.95g oral TXA	HB less than 7 g/dL	NS
Kayupov et al ^[11]	RCT	40/43	60/55	40/33	THA	E: intravenous 1 g TXA; C: 1.95g oral TXA	HB less than 7 g/dL	2 mo
Gortemoller et al ^[17]	CCT	165/165	67/68	110/101	TKA and THA	E: intravenous 15 mL/kg TXA; C: 1 g oral TXA	HB less than 7 g/dL	6 mo
Luo et al ^[13]	RCT	60/60	67/68	33/32	THA	E: intravenous 20 mg/kg TXA; C: 2g oral TXA	HB less than 7 g/dL	3 mo

C=control group, CCT=case-control study, NS=not state, RCT=randomized controlled trial T=TXA group, THA=total hip arthroplasty, TKA=total knee arthroplasty.

- Oral Txa ser ut til å være like effektivt som iv?

Medicine (Baltimore), 2018

What is the Ideal Route of Administration of Tranexamic Acid in TKA? A Randomized Controlled Trial

Sung Yup Lee MD, Suri Chong MD, Dhanasekaraprabu Balasubramanian MS (Orth),
Young Gon Na MD, Tae Kyun Kim MD, PhD

- RCT
- TKA og 376 pasienter delt inn i 4 grupper
- Spinal, tourniquet (150 mmHg>syst BT), dren, transfusjonsgrense < 7mg/dl eller symptomer på anemi og thromboseprofylakse (ulike regimer)
- Iv-gruppen: 10mg/kg ved avslutning og etter 3 t
- Topikal-gruppen: 2 g Txa i 30 ml saltvann
- Lav dose kombinert: 1 g intra-artikulært, Høy-dose kombinsert: 2 g ia

Table 2. Efficacy of outcome variables*

Variable	IV-only group (n = 93)	IA-only group (n = 93)	Low-dose combined group (n = 95)	High-dose combined group (n = 95)	p Value
Total blood loss (mL)	764 ± 217	633 ± 205	642 ± 242	564 ± 242	< 0.001
Hb drop (g/dL)	2.9 ± 0.9	2.4 ± 0.8	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.8	< 0.001
Allogeneic transfusion	0	0	0	0	NA
Patients with Hb < 7.0 g/dL	0	0	0	0	NA
Patients with Hb < 8.0 g/dL	1 (1%)	2 (2%)	0	0	0.288
Patients with Hb < 9.0 g/dL	8 (9%)	6 (7%)	3 (3%)	5 (5%)	0.449

*Data presented as means ± SD or number of patients (%); #calculated using ANOVA for continuous variables (total blood loss, blood loss via drain, Hb drop) and chi-square test for categorical variables (patients with Hb < 8.0 g/dL or < 9.0 g/dL); IV = intravenous, IA = intraarticular, Hb = hemoglobin, NA = not applicable.

- Ikke sterk indikasjon for å gi Txa kombinert topiskt + iv (høy dose) i forhold til topiskt alene!

Clin Orthop and Related Research, 2017

Is combined topical and intravenous tranexamic acid superior to single use of tranexamic acid in total joint arthroplasty?

A meta-analysis from randomized controlled trials

Liqing Yang, MD*, Shuai Du, MD, Yuefeng Sun, MD

- 5 RCT med 604 pasienter
- Perioperativt blodtap, postoperativt Hgb-fall, drenasje volum og transfusjons rate
- Signifikant bedre resultat i alle måle-parametrene ved kombinert administrering

Table 1

Cohort characteristics.

Studies	Study design	Patient			Surgical methods	Intervention		Prophylactic antithrombotic	Comparison	Main outcome measures
		Cases (E/C)	Mean age (E/C)	Female patient (E/C)		TXA intervention				
Huang et al ⁹	RCT (method unreported) and controlled blind parallel study with a follow up of 1-3 mo	92/92	65.4/64.7	55/62	TKA	E: 1.5 g topical injection + 1.5 g Iv.	LMWH, 6000IU	1. Total blood loss	2. Hemoglobin decline 3. Transfusion rate 4. Drainage volume	1. $P=.067$ 2. $P=.031$ 3. $P=.028$ 4. $P=.011$
Lin et al ⁹¹	RCT (computer generated) and controlled nonblind parallel study with a follow up of 3 mo	40/40	70.7/71.0	30/33	TKA	E: 1 g topical injection + 1 g Iv. C: 1 g topical injection	waroxaban, 10mg	1. Total blood loss	2. Hemoglobin decline 3. Transfusion rate 4. Drainage volume	1. $P<.001$ 2. $P<.001$ 3. $P<.001$ 4. $P<.001$
Jain et al ¹²³	RCT (computer generated) and controlled blind parallel study with a unreported follow up	59/60	68.3/70.0	39/36	TKA	E: pre-op. 15 mg/kg Iv. + post-op. 10 mg/kg Iv. + 2 g topical injection C: pre-op. 15 mg/kg Iv. + post-op. 10 mg/kg Iv.	Aspirin, 75 mg	1. Total blood loss	2. Hemoglobin decline	1. $P=.001$
Xie et al ¹⁰³	RCT (method unreported) and controlled nonblind parallel study with a follow up of 3 mo	70/70	60.5/59.5	48/50	THA	E: 1 g topical injection + 2 g Iv. C: 1.5 g Iv.	heparin, 6000IU	1. Total blood loss	3. Transfusion rate	2. $P=.001$ 3. $P=.036$ 1. $P=.001$
Karaaslan et al ¹¹¹	RCT (computer generated) and controlled blind parallel study with a follow up of 2 y	41/40	65.9/65.6	32/35	Bilateral TKA	E: 15 mg/kg topical injection + 10 mg/kg Iv.	LMWH, 4000IU	2. Transfusion rate 1. Transfusion rate		2. $P=.016$ 1. $P<.05$

C=control group, E=experiment group, Iv.=intravenous injection, LMWH=low molecular weight heparin, RCT=randomized controlled trials.

Medicine (Baltimore), 2017

Combined Intra-Articular and Intravenous Tranexamic Acid Reduces Blood Loss in Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Christian Nielsen;Øivind Jans;Thue Ørsnes;Nicolai Foss;Anders Troelsen;Henrik Husted;

- RCT, 60 pasienter
- 30 fikk 1 g Txa iv preop og 3 g Txa blandet i 100 ml Nacl / 30 fikk 1 g Txa iv preop
- «Fast track-surgery» Spinal, benplugg i femur kanalen, ikke tourniquet, LIA 150 ml Ropivacain, ikke dren, standardisert væske substitusjon, transfusjonsgrense 7.5 g/dl (10 g/dl ved coronar sykdom eller tidligere apoplexi)
- Estimert 24 timers blodtap: 466 ± 313 ml / 743 ± 358 ml (Gross formula)
- Blodtap 2. postop dag: 644 ± 382 ml / 1017 ± 519 ml
- Kombinert iv og intra artikulært Txa gir reduksjon i blodtap etter 24 timer og 48 timer på ca 37 %

JBJS am, 2016

«Fast track» - protesekirurgi

- Fokus på smertelindring
- Tidlig mobilisering
- Reduksjon av blodtap

- Derved reduksjon i tromboemboliske komplikasjoner
- Derved kortere liggetid

Comparing Cost, Efficacy, and Safety of Intravenous and Topical Tranexamic Acid in Total Hip and Knee Arthroplasty

Dr. Joseph F. DiBlasi, PharmD, MBA, Dr. Ross P. Smith, MD, Dr. Jeffrey Garavaglia, PharmD, BCPS, Dr. Jeffrey Quedado, PharmD, Dr. Benjamin M. Frye, MD, and Dr. Matthew J. Dietz, MD

Topical TXA costs an average of \$2100 per case, primarily because standard dosing is 3 g per case. Despite repeat dosing for IV TXA (first dose at incision, second dose 3 hours after first), IV TXA costs were much lower on average: \$939 less for THA and \$829 less for TKA. As numerous studies have outlined results similar to ours, cost-effectiveness should be considered in decisions about treatment options.

Conclusion

The present study found that both IV TXA and topical TXA were effective in decreasing blood loss, Hgb levels, and need for transfusion after THA and TKA. Topical TXA appears to be more effective than IV TXA in preventing Hgb decrease during THA and TKA and

Am J Orthop; 2016

Konklusjon

- Cyklokapron har dokumentert biokjemisk effekt ved å hemme omdannelsen av plasminogen til plasmin
- Reduksjon av plasmin reduserer fibrinolysen
- Fibrinolytisk aktivert er størst lokalt ved kirurgi
- Cyklokapron diffunderer raskt over i leddvæsken
- Kort halveringstid (3 t)

Konklusjon

- Alle(?) studier dokumenterer klinisk betydningsfull effekt av cyklokapron i form av reduksjon i blodtap ved forskjellige kirurgiske inngrep
- Den optimale dosen er fortsatt ikke helt sikker?
- Repeterte doser?
- Den optimale administreringsformen er heller ikke helt avklart?
- En kombinert administrering iv og lokalt kan se ut til å være mest effektiv i en «fast track-setting»?
- Kostnadsside?

Takk!