

DISSERTATION

Klinische Ergebnisse nach dem Einsatz von Tranexamsäure bei
der valgusierenden hohen medialen Tibiaosteotomie

Clinical results after use of tranexamic acid during high medial
tibia osteotomy

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mats Bentzin

Erstbetreuer: Prof. Dr. med. Wolf Petersen

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	4
1.1 Überblick	4
1.2 Operative Vorgehen.....	5
1.3 Hohe tibiale Osteotomie.....	5
1.3.1 Komplikationen der HTO.....	5
1.4 Tranexamsäure.....	6
1.4.1 Verwendung von Tranexamsäure bei kniegelenksnahen Osteotomien	6
2 Methodik.....	8
2.1 Vorbereitung und präoperative Analyse.....	8
2.2 Patienten	8
2.3 Operatives Vorgehen	9
2.4 Postoperativer Verlauf.....	9
2.5 Datenerhebung.....	10
2.6 Follow Up.....	10
2.7 Postoperative Datenanalyse.....	11
2.8 Literaturanalyse.....	11
2.8.1 Teil I - Recherche	11
2.8.2 Teil II – Qualitätsprüfung	12
2.8.3 Teil III - Datenerfassung	12
2.8.4 Teil IV – Analyse	13
3. Ergebnisse	14
3.1 Ergebnisse der Studie Petersen, Bentzin et al.	14
3.1.1 Primäre Endpunkte (Hämoglobin und Drainagevolumen).....	14
3.1.2 Sekundäre Endpunkte (Postoperativer Schmerz, Bewegungsausmaß, Wadenumfang).....	14

3.2 Ergebnisse Metaanalyse	15
3.2.1 Primäre und Sekundäre Endpunkte der Studien (Hämoglobinabfall, Blutverlust, Drainagevolumen).....	17
3.2.2 Nebenwirkungen (thrombembolische Ereignisse, Transfusionen)	19
3.2.3 Level der Evidenzen sowie Qualitätsprüfung	20
4. Diskussion	21
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.....	21
4.2 Interpretation der Ergebnisse und Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand	22
4.3 Stärken und Schwächen der Studie(n)	25
4.4 Aussicht	25
5. Schlussfolgerungen	26
Literaturverzeichnis	27
Eidesstattliche Versicherung	30
Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	31
Druckexemplar(e) der Publikation(en)	32
Lebenslauf	40
Komplette Publikationsliste	41
Danksagung	42

Tabellenverzeichnis

1. *Tabelle 1*: Hämoglobin und Drainagevolumen TXA und Kontrollgruppe
 - Seite 14
2. *Tabelle 2*: Sekundäre Endpunkte (Postoperativer Schmerz (NRS), Wadenumfang, Intraartikuläre Flüssigkeit, Bewegungsausmaß, Krankenhausaufenthalt)
 - Seite 15
3. *Tabelle 3 Studien* zur Anwendung von Tranexamsäure bei einer Knieosteotomie
 - Seite 17
4. *Tabelle 4 Blutverlust*, Hämoglobinabfall, Drainagevolumen der Studien zur Anwendung von Tranexamsäure bei einer kniegelenksnahen Osteotomie
 - Seite 18
5. *Tabelle 5 Nebenwirkungen* bei den Studien zur Anwendung von Tranexamsäure bei einer Knieosteotomie
 - Seite 19

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Pfad der Literaturrecherche

- Seite 16

Abkürzungsverzeichnis

Hohe mediale Tibiaosteotomie - HTO

Tranexamsäure – TXA

Keine Tranexamsäure – Nicht-TXA

Numerische Rating Skala – NRS

Visuelle Rating Skala – VAS

Zusammenfassung

Hintergrund

Tranexamsäure ist bereits fester Bestandteil der Endoprothetik im Kniebereich. Bei Umstellungsosteotomien am Knie findet die Anwendung aufgrund noch nicht ausreichender Veröffentlichung klinischer Daten bisher jedoch nur vereinzelt statt. Nach Umstellung des internen Hausstandards war das Ziel dieser Arbeit die Ergebnisse durch den Einsatz von Tranexamsäure bei der hohen medialen Tibiaosteotomie auszuwerten und diese in einer durchgeführten Meta-Analyse mit den Ergebnissen anderer Arbeiten zu vergleichen.

Material und Methoden

Nach Umstellen des Hausstandards wurden die peri-und postoperativ angefallenen Daten der jeweiligen Patientengruppen verglichen. 26 Patienten wurden mit 1g Tranexamsäure intravenös behandelt, während eine Kontrollgruppe mit ebenfalls 26 Patienten ohne Injektion von Tranexamsäure verblieb. Als primärer Endpunkt diente der Hämoglobinabfall in g/dl. Als sekundäre Endpunkte fungierten intraartikuläre Flüssigkeitsansammlung, Schmerzen sowie das Bewegungsausmaß im Kniegelenk. Ebenfalls waren peri-und postoperative Komplikationen sowie die Auswertung des KOOS PS Scores im Rahmen eines „Follow Up“ als sekundäre Endpunkte vermerkt.

Um einen Überblick zur aktuellen Datenlage hinsichtlich der gewählten Thematik zu gewinnen, wurde für eine systematische Literaturrecherche in unterschiedlichen Datenbanken als primärer Endpunkt ebenfalls der Hämoglobinabfall nach Einsatz von Tranexamsäure gewählt. Die festgelegten sekundären Endpunkte waren Blutverlust, Drainagevolumen, sowie unerwünschte Ereignisse wie Thrombembolien, Wundheilungsstörungen und Transfusionsrate. Anschließend wurde eine statistische Meta-Analyse der erhobenen Daten durchgeführt.

Ergebnisse

In dem durchgeführten klinischen Vergleich ließ sich ein signifikant geringerer Hämoglobinabfall in der Tranexamsäure-Gruppe nachweisen. Ebenfalls waren signifikante Unterschiede zu Gunsten der Tranexamsäure-Gruppe in Bezug auf die sekundären Endpunkte wie intraartikuläre Flüssigkeitsansammlung, Schmerzen und Bewegungsausmaß im Kniegelenk zu erheben. Bei den peri-und postoperativen

Komplikationen sowie nach Auswertung des KOOS PS Scores waren hingegen keine Unterschiede nachweisbar.

In der Metaanalyse gelang in sieben Studien mit kumuliert 636 Patienten (314 Patienten der Tranexamsäure-Gruppe und 328 Patienten der Kontrollgruppe) der Nachweis eines geringeren Hämoglobinabfalls, Blutverlusts und Drainagevolumens in den Tranexamsäure-Gruppen, welcher statistisch signifikant war. Ebenfalls waren in den Kontrollgruppen vermehrt Wundkomplikationen (11 vs. 0) sowie Bluttransfusionen (4 vs. 0) gegenüber der Tranexamsäure-Gruppe auffällig.

Fazit

In der klinischen Studie sowie der Metanalyse führt die Tranexamsäure zu einem geringeren Hämoglobinabfall, Blutverlust und Drainagevolumen bei der hohen medialen Tibiaosteotomie. Hieraus kann eine höhere postoperative Bewegungsfreiheit im Kniegelenk und geringeres Schmerzaufreten resultieren.

Abstract

Background

Tranexamic acid is already a substantial part of the clinical routine within the knee arthroplasty. For osteotomies around the knee the usage of tranexamic acid has only been little reported. Aim of this study was therefore to evaluate the results using tranexamic acid performing the high tibial osteotomy after it was added to the clinical routine and comparing them with the results of other studies through a meta-analysis.

Material and methods

In a prospective non-randomized comparative study 52 patients underwent the same medial open wedge high tibia osteotomy. 26 patients were treated with 1g tranexamic acid intravenous before the surgical procedure was done whereas a control group with 26 patients were not given any tranexamic acid. As the primary outcome measure points hemoglobin drop (g/dl) was used. Secondary measure points were intraarticular effusion, postoperative pain and the range of motion (ROM) in the knee joint. Furthermore, the

KOOS PS, a patient orientated outcome measure (PROM), as well as peri-and postoperative complications were listed as secondary measure. To compare the results of the comparative study a meta-analysis of the use of tranexamic acid during osteotomies around the knee with the hemoglobin drop as a primary outcome measure was performed. As secondary measure points blood loss, drainage volume and adverse effects such as transfusion rate, thromboembolic events and wound complications were used.

Results

In the prospective comparison between the two patient groups a significant lower hemoglobin drop was detected within the patient group that was treated with tranexamic acid. Furthermore, looking at the secondary outcome criterions, there was also a significant difference seen as the tranexamic acid group had less intraarticular effusion, less pain and a better range of motion of the knee joint. In contrast to that no significant difference was seen in the peri-and postoperative complications or the KOOS PS Score. The meta-analysis was able to confirm the results. In seven studies, that overall included 636 patients (314 patients treated with tranexamic acid and 328 patients that belonged to the control group) a lower hemoglobin drop, blood loss and drainage volume was seen in the tranexamic group with a statistically significant difference. The control groups showed more wound complications (11 vs. 0) and blood transfusions (4 vs. 0) compared to the groups treated with tranexamic acid.

Conclusion

The prospective comparative study and the meta-analysis were able to show that tranexamic acid leads to a lower hemoglobin drop, blood loss and drainage volume when applied during the high medial tibia osteotomy. This can lead to less pain and higher range of motion in the knee joint.

1 Einleitung

1.1 Überblick

Die Gonarthrose ist die weltweit häufigste Gelenkerkrankung und entsteht in der Regel auf dem Boden eines Knorpelschadens, welcher am ehesten aus einem komplexen Zusammenspiel aus Schaden an Knorpel, subchondralen Knochen sowie Synovium entsteht (2). Hierbei kommt es unter anderem durch erhöhten Druck oder Erschütterung des Gelenkknorpels zur Aktivierung von Chondrozyten sowie Osteoblasten, welche Metalloproteinasen ausschütten, die für den Abbau des Knorpels und subchondralen Knochens verantwortlich sind. Der Integritätsverlust des Knorpels sorgt hierbei für eine höhere Belastung des gut innervierten subchondralen Gewebes, was vermutlich zur Genese des Schmerzes beiträgt (2).

Die Varusfehlstellung ist in der Regel eine angeborene Deformation, welche neben einem pathologischen intercondylären Abstand von über 3cm eine Verschiebung des Kniegelenkzentrums nach lateral der Mikulicz-Linie bezeichnet. Unter der Mikulicz Linie versteht man die Verbindungslinie zwischen Hüftkopfbereich und Zentrum des oberen Sprunggelenks, welche man auch als Beinachse bezeichnet. Hinsichtlich der Varusfehlstellungen konnte bereits nachgewiesen werden, dass durch die Achsabweichung die einseitig vermehrt beanspruchten tibiofemorale Druckpunkte zum Progress einer Osteoarthritis führen können und somit zur Genese einer unikompartimentellen Osteoarthritis beisteuern (3).

Abgesehen von einem operativen Ansatz besteht ebenfalls die Möglichkeit eines konservativen Vorgehens. Zum einen helfen hierbei Modifikationen des Patienten Lifestyles sowie die Gewichtsreduktion (4). Jedoch können auch nicht steroidale Antirheumatika (topisch und systemisch), biomechanische Hilfsmittel wie Unterarmgehstützen oder „Braces“ als auch intraartikuläre injizierte Steroide zur Behandlung von einer Osteoarthritis genutzt werden (5).

1.2 Operative Vorgehen

Hinsichtlich einer unikompartimentellen Osteoarthrits des medialen Kniegelenks gibt es neben dem oben beschriebenen konservativen therapeutischen Ansatz unterschiedliche operative Ansätze. Abgesehen vom kompletten Gelenkersatz (totale Kniearthroplastik) besteht die Möglichkeit eines medialen unicondylären Gelenkersatzes (UKA), die femorale Osteotomie oder die der hohen medialen Tibiaosteotomie (HTO) (4).

1.3 Hohe tibiale Osteotomie

Die hohe tibiale Osteotomie hat das Ziel über eine Korrektur der Beinachse die Belastung des von der Gonarthrose betroffenen Kompartiments zu reduzieren. Damit gehört diese Operation zu den gelenkerhaltenden Operationstechniken und eignet sich gerade bei jungen und aktiven Patienten mit vorbestehender Varusdeformität und unikompartimenteller Gonarthrose (6). Hier hat sich mittlerweile die medial öffnende Tibiaosteotomie als ein gängiges operatives Vorgehen etabliert (4, 6, 7, 8). Im Gegensatz zum lateralen Ansatz („closed wedge“) kann bei der medialen Tibiaosteotomie („open wedge“) unter Schonung des Nervus peroneus und Erhalt der kompletten Fibulalänge gearbeitet werden. Diese Operation kann auch supportiv bei lokalen Knorpeldefekten oder Knorpelzelltransplantation eingesetzt werden (9).

1.3.1 Komplikationen der HTO

Neben den Vorteilen dieser Operation bestehen jedoch auch einige Risiken und Komplikationen. So gibt es, wie auch bei anderen Osteosynthesematerial verwendenden operativen Verfahren, bei der HTO das Risiko einer Materiallockerung, Schädigung des umliegenden Gewebes oder lokal ausgelöste postoperative Entzündungsreaktionen (10). Eine spezielle Herausforderung dieses Verfahrens ist die geringe mediale Weichteildeckung(11). Aufgrund des gut durchbluteten Knochengewebes können aus möglichen Nachblutungen Weichteilschwellungen resultieren, welche unter anderem für postoperative Schmerzen verantwortlich sind (4). Ebenfalls können die verursachten Schwellungen eine reduzierte postoperative Mobilität im Kniegelenk sowie eine verzögerte Heilung mit nachführenden oberflächlichen oder tiefen Wundinfektionen zur Folge haben (4, 10).

1.4 Tranexamsäure

Ein therapeutischer Ansatz zur Unterbindung einer Nachblutung oder überschießenden Blutung ist die systemische Gabe von Tranexamsäure. Unter Bildung eines Komplexes mit Plasminogen kann die Aktivierung des Plasminogens in Plasmin durch Plasminogen aktivierende Faktoren wie zum Beispiel der Urokinase sowie dem Gewebeplasminogenaktivator (Tissue Plasminogen Activator = t-PA) verhindert werden (12). Hierdurch wird die Fibrinolyse unterbunden, was eine Thrombusbildung ermöglicht und damit einhergehend eine Blutung stoppt (13). Anwendung findet die Tranexamsäure bei Operationen mit einer erhöhten Konzentration von Gewebeplasminogenaktivator wie im Bereich des Pankreas, der Prostata, dem Uterus oder der Lunge. Jedoch findet es auch Nutzen bei schwereren Blutungen nach Traumata oder bei Überdosierung mit Fibrinolytika, welche zu einer Hyperfibrinolyse führen (12, 13).

Mögliche Nebenwirkungen können thrombembolische Ereignisse sein, weshalb akute Thrombembolien oder anamnestisch stattgehabte venöse oder arterielle Embolien Kontraindikationen für die Verwendung von Tranexamsäure darstellen (13).

1.4.1 Verwendung von Tranexamsäure bei kniegelenksnahen Osteotomien

In der Knieendoprothetik konnten bereits mehrere Studien den Nachweis erbringen, dass der Einsatz von Tranexamsäure nicht nur die intra- und postoperativen Blutungen reduziert, sondern auch die Rate von Transfusionen senkt (13, 14).

Dass auch bei der hohen medialen Tibiaosteotomie die Tranexamsäure einen reduzierten Blutverlust nachweisen konnte, wurde bereits in mehreren Arbeiten dargestellt (11, 15, 16, 17, 18, 19). Jedoch gibt es nach wie vor Kritik, welche den klinischen Nutzen in Frage stellt (20). So wird unter anderem bemängelt, dass in den oben genannten Studien keine Reduktion der Transfusionsrate beschrieben wird (20). Jedoch sollte bei den kniegelenksnahen Osteotomien nicht allein die Frage nach einer Reduktion oder Eingrenzen von einer schwereren Komplikation gestellt werden. Wie bereits beschrieben führen Nachblutungen zu einer eingeschränkten Bewegung im Kniegelenk und können durch das intraartikulär erhöhte Volumen und den damit assoziierten Druck zu Schmerzen im Kniegelenk führen. Daher wäre es interessant nachweisen zu können, ob die Tranexamsäure neben einem reduzierten Blutverlust auch die mit postoperativen Blutungen einhergehenden Komplikationen beeinflusst.

Somit stellten wir die Hypothese auf, dass die Applikation von Tranexamsäure nicht nur zu einem geringeren Hämoglobin-Abfall führen würde, sondern dass in Assoziation mit diesem Endpunkt auch eine Reduktion postoperativer Schwellungen im Kniegelenk, eine damit einhergehende bessere Mobilisation des Gelenks, sowie geringere Schmerzen unmittelbar nach der Operation eintreten.

2 Methodik

2.1 Vorbereitung und präoperative Analyse

In einer initial durchgeführten Querschnittsanalyse nach PRISMA Kriterien wurden im August 2019 mit den Schlagwörtern „high tibial osteotomy“, „tranexamic acid“, „medial open wedge osteotomy“ Publikationen gesammelt, um eine aktuelle Datenlage über die Thematik zu gewinnen. Eine systematische Auswertung fand hier hinsichtlich der genannten Endpunkte der Studien statt, welche sich auf Blutverlust, Hb-Abfall, Drainagevolumen sowie Transfusionsrate fokussierten. Daraufhin wurde in Kooperation mit dem biomedizinischen und statistischen Büro der Charité ermittelt, welche Anzahl an Patienten es benötige, um ein statistisch aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen. Ebenfalls wurde das Studienvorhaben bei der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin angemeldet und dem Vorhaben mit der Nummer EA4/163/20 zugestimmt. Das Studienprotokoll wurde beim „Deutschen Register Klinischer Studien“ mit der DRKS-Nummer 00016947 registriert.

2.2 Patienten

Für die Datensammlung diente eine Patientenkohorte, welche zwischen dem 15.08.2018 und 15.06.2019 im Martin-Luther-Krankenhaus aufgrund einer Varusdeformität mit einer hohen medialen Tibiaumstellungsosteotomie operativ versorgt wurde. Zum Einschluss der Patienten war ein Alter von über 18 Jahren Voraussetzung.

Zum Studienausschluss führten Kontraindikationen zur Verwendung von Tranexamsäure: Erhöhtes Thrombophilierisiko durch hereditäre oder erworbene Gerinnungsstörungen, stattgehabte tiefe Beinvenenthrombosen (TVT), Lungenarterienembolien (LAE), cerebrale Ischämien oder kardiale Infarkte. Ebenfalls wurden Patienten mit eingeschränkter Leberfunktionsleistung oder eingeschränkter Nierenfunktion ausgeschlossen. Weitere Gründe, die zum Ausschluss führten, waren zusätzlich durchgeführte größere Operationen am Knie, wie eine Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes, eine autologe Chondrozytentransplantation, allogene Meniskustransplantation oder eine zusätzlich durchgeführte femorale Osteotomie.

Für beide Gruppen erfolgte ein übliches präoperatives Aufklärungsgespräch über Risiken und Nebenwirkungen sowie den postoperativen Verlauf.

Eingeschlossen in die vorliegende Studie wurden 26 Patienten, die zwischen dem 15. August 2018 und 20. Januar 2019 ohne die Verwendung von Tranexamsäure operiert wurden. Ab dem 21. Januar 2019 fand eine Umstellung des Hausstandards statt. Da bereits positive Erfahrungen über den Einsatz von Tranexamsäure in der Endoprothetik im Kniebereich vorlagen, wurde die Tranexamsäure nach Sichtung der oben genannten Publikationen systemisch bei den HTOs eingesetzt. Anschließend wurden 26 Patienten mit Tranexamsäure, welche 5 Minuten vor OP intravenös appliziert wurde, operativ versorgt.

2.3 Operatives Vorgehen

In beiden Gruppen fand die Operation ohne Blutsperre aber mit einer perioperativen Antibiotikaphylaxe via Cefuroxim 1,5g intravenös statt. Anschließend wurde ebenfalls in beiden Gruppen eine Arthroskopie zum Ausschluss von weiteren Pathologien des Knorpels durchgeführt.

Über einen anteromedialen offenen Zugang zur Tibia wurde eine biplanare Osteotomie mit einer oszillierenden Knochensäge durchgeführt. Es wurde eine winkelstabile Platte (LOQTEQ® HTO plate, AAP implants) zur Osteosynthese verwendet. Nach Anlage einer Saugdrainage erfolgte die Hautnaht und ein Kompressionsverband.

2.4 Postoperativer Verlauf

Es erfolgte bereits am ersten postoperativen Tag die Mobilisation unter Teilbelastung bis 10kg Körpergewicht für zwei Wochen bei uneingeschränkter Bewegungsvorgabe der Freiheitsgerade im Kniegelenk. Anschließend wurde die Belastungssteigerung unter physiotherapeutischer Begleitung bis zur Vollbelastung fortgeführt. Für den Zeitraum bis zur Vollbelastung wurde eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin durchgeführt.

2.5 Datenerhebung

Während des stationären Aufenthaltes wurden die in Tabelle 1 und 2 angegebenen Werte im Rahmen der klinischen Studie gemessen und in einer kontinuierlichen Tabelle angelegt. Am 2. postoperativen Tag fand das Messen der intraartikulären Flüssigkeit, das Messen des Wadendurchmessers 10cm distal der Gelenklinie sowie die Bestimmung der Kniebeweglichkeit via Goniometer statt. Für das Messen der intraartikulären Flüssigkeit wurde in einem Flexionswinkel von 20° der Durchmesser des suprapatellaren Rezessus bei 20mm oberhalb der Patella mit einem linearen 7.5 Hz starkem Scanner gearbeitet. Die Einschätzung des Schmerzes subjektiv durch den Patienten erfolgte zur Objektivierung durch die numerische Schmerzskala (NRS).

Zur Detektion von möglichen Wundkomplikationen, tiefe Beinvenenthrombosen oder ein zu hoher und somit transfusionsbedürftiger Blutverlust wurden folgenden Vorgehensweisen zuvor festgelegt:

Zum Detektieren einer tiefen Beinvenenthrombose diente der klinische Score nach Wells, wobei hier ein Score > 2 eine hohe Wahrscheinlichkeit einer tiefen Beinvenenthrombose indiziert und eine farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) als diagnostische Konsequenz hätte (21).

Zum Ausschluss eines postoperativen Hämatoms fand am zweiten postoperativen Tag (POD 2) eine bereits oben genannte Ultraschalluntersuchung des suprapatellaren Recessus statt.

Eine Transfusion erfolgte im Rahmen der klinischen Routine ab einem Hämoglobinwert von <7 g/dL oder im Intervall bei einem Wert von 7-8g/dL statt, sofern gleichzeitig Symptome einer Anämie wie Tachypnoe, Schwindel oder Tachykardie vorlagen.

2.6 Follow Up

Eine körperliche Untersuchung und Evaluation sowie Aktualisierung der Werte fand vor der Operation, während des stationären Aufenthaltes sowie 12 Monate nach der Operation statt. Zur weiteren Evaluation wurde ein Patient Reported Outcome Report (PROM) in Form des Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) verwendet. In der klinischen Studie von Petersen und Bentzin et al. wurde der KOOS PS Score

verwendet. Anders als der ursprünglich entwickelte KOOS Score mit 22 „items“ ist der KOOS PS Score auf 7 „items“ reduziert.

2.7 Postoperative Datenanalyse

Zum einen wurden die gewonnenen Daten der eigens durchgeführten Studie (22) verglichen und ein zweiseitiger t-Test mit einer Power von 80% sowie einer Signifikanz von 0.05 durchgeführt, nach Konsultation und statistischer Beratung durch die KollegInnen der Biostatistik der Charité Universitätsmedizin Campus Mitte. Hierfür wurde eine Population von $n=17$ pro Gruppe berechnet, um eine statistische Signifikanz nachzuweisen.

Via SSPS 26 wurden die primären Endpunkte wie Hämoglobinabfall und sekundären Endpunkte wie Schmerzen postoperativ, Beweglichkeit, KOOS PS und intraartikulärer Flüssigkeitsgehalt getestet. Dazu dienten der Kolmogorov-Smirnov Test zum Prüfen der Normalverteilung, der einfache t-Test um die Differenzen zwischen den Gruppen zu prüfen, als auch – bei nicht normaler Verteilung – der Mann-Whitney- U Test. Bei allen Tests galt als Signifikanzniveau $\alpha \leq 0.05$.

2.8 Literaturanalyse

2.8.1 Teil I - Recherche

Zwischen dem 15. November 2020 und dem 15. Dezember 2020 fand eine systematische Literaturanalyse in den Datenbibliotheken PubMed, Google scholar, MEDLINE, Scopus, EMBASE mit den Stichworten: „high tibial osteotomy“, „medial open wedge osteotomy“, „distal femoral osteotomy“, „HTO“, „DFO“, „osteotomy“ und „tranexamic acid“ statt.

Inkludiert wurden hierbei sämtliche Arbeiten in englischer Sprache mit einer Osteotomie der proximalen Tibia oder distalen Femurs sowie vorhandener systemischer und/oder topischer Anwendung von Tranexamsäure. Exkludiert wurden bereits vorhandene Literaturanalysen, Leitlinien oder Empfehlungen sowie Studien ohne Kontrollgruppe.

2.8.2 Teil II – Qualitätsprüfung

Um sicherzustellen, dass die ausgewählten Publikationen auch dem Standard der Evidenz basierten Medizin gerecht wurden, wurden zum einen nach dem Level der Evidenz geschaut, als auch der Newcastle Ottawa Scale (NOS) sowie die PEDro Skala angewendet.

Beim Überprüfen der Evidenzlevel diente die nach der „Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)“ empfohlene Zuordnung, wie in bereits in zu vorigen Arbeiten beschrieben (23).

Der PEDro Scale Score wurde zur Beurteilung der Qualität der Methodik von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) angewendet (24). Der Score bewertet unter anderem, ob die Verblindung von Patienten sowie behandelnden Personen eingehalten wurde. Ebenfalls wird darauf geachtet, dass tatsächlich eine heterogene und randomisierte Verteilung der zu vergleichenden Gruppen stattgefunden hatte.

Der Newcastle Ottawa Scale (NOS) für retrospektive Kohortenstudien verwendet wird, um das Verzerrungsrisiko nachzuvollziehen. Hierbei fließt unter anderem die Bewertung des Follow Up ein als auch Instrumente zum Einschätzen, inwiefern die Kohorten innerhalb der einzelnen Studien vergleichbar waren (25). Zur Erklärung des Scores: Ein Wert von ≥ 8 impliziert eine hohe Qualität, während ein Wert von < 6 eine geringe Qualität der Studie bedeutet. In die Kriterien fließen hierbei unter anderem Verteilung, Homogenität und Vergleichbarkeit der Kohortengruppe als auch die Beurteilung des Follow-Up ein (25).

2.8.3 Teil III - Datenerfassung

Hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte galten die ähnliche Vorgaben wie in der Studie von Petersen, Bentzin et al. (22), womit der Hb Abfall als der primäre Endpunkt und Blutverlust, Drainagevolumen sowie andere Messgrößen wie Schmerzen postoperativ, Range of Motion, KOOS PS und intraartikulärer Flüssigkeitsgehalt als sekundäre Endpunkte gewertet wurden. Ebenfalls wurden die Nebeneffekte wie

thromboembolische Events, Wundkomplikationen und Bluttransfusionen als sekundäre Endpunkte gewertet.

Hinsichtlich des geschätzten Blutverlusts wurde von Ni, Liu et al., Chen, Zhu et al., Kim, Kim et al. und Palanisamy, Das et al. die Formel von Nadler et al. gewählt (26). Hierbei werden unter Berücksichtigung von Geschlecht und Body Mass Index sowie der Differenz aus präoperativ gemessenen Hämoglobinwerten und dem minimal gemessenen Hämoglobinwerten eine Annäherung an den tatsächlichen Blutverlust erreicht (26).

2.8.4 Teil IV – Analyse

Nach Erheben der Daten und Erstellen der entsprechenden Tabellen wurden die Werte via dem STATA 15 Programm analysiert. Zum Vergleichen der erhobenen Mittelwerte hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte sowie deren Standardabweichung fand eine Analyse mittels standardisierter Mittelwertdifferenz (Cohens d) und einem Koinfidenzintervall statt.

Für die Nebeneffekte wurde eine Odds Ratio ermittelt. Um die Ergebnisse der einzelnen Studien zusammenzufassen und hinsichtlich ihrer Heterogenität zu vergleichen, wurde ein Random-Effects Modell errechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Studie Petersen, Bentzin et al.

3.1.1 Primäre Endpunkte (Hämoglobin und Drainagevolumen)

Bezüglich der primären Endpunkte der oben genannten Studie kann man Tabelle 1 entnehmen, dass der Abfall der Hämoglobinkonzentration im Mittel in der Gruppe mit Tranexamsäure signifikant kleiner (1.0g/dl vs. 2.3g/dl; $p=0.001$) als in der Gruppe ohne Tranexamsäure war. Bezüglich des Drainagevolumens konnte man im postoperativen Verlauf gleichermaßen eine im Mittel signifikant geringere Menge bei der Tranexamsäure-Gruppe (275.6ml) nachweisen als bei der Kontrollgruppe (476.7ml), $p<0.01$.

Tabelle 1 Hämoglobin und Drainagevolumen Tranexamsäure- und Kontrollgruppe

	Patienten mit Tranexamsäure	Patienten ohne Tranexamsäure	Statistische Signifikanz
Hämoglobin postoperati (g/dl)	12.8	14.0	0.01
Hämoglobinabfall (g/dl) + SD	1.0 ± 0.7	2.3 ± 0.8	0.001
Drainagevolumen (ml) +SD	275.6 ± 202.8	476.7 ± 216.3	0.01

Modifiziert nach Petersen, Bentzin, Bierke et al., 2022 (22)

3.1.2 Sekundäre Endpunkte (Postoperativer Schmerz, Bewegungsausmaß, Wadenumfang)

Bei den sekundären Endpunkten waren ebenfalls deutliche Unterschiede festzustellen. So ließ sich beobachten, dass das Bewegungsausmaß im Kniegelenk bei der Gruppe mit Tranexamsäure im Mittel höher war (68.3° Tranexamsäure vs. 50.2° Nicht-Tranexamsäure). Der postoperative Schmerz sowie der intraartikuläre Flüssigkeitsgehalt waren in der Gruppe der Patienten, welche mit Tranexamsäure behandelt wurde, geringer als bei der Kontrollgruppe ohne Tranexamsäure. Dasselbe galt für den postoperativ gemessenen Wadenumfang. Bezüglich des Schmerzes ließ sich hier aber nur am 2. postoperativen Tag eine statistische Signifikanz nachweisen ($p=0.01$) (Tabelle 2).

Ein weiterer interessanter Punkt war, dass die Patienten, welche mit Tranexamsäure behandelt wurden, im Mittel fast einen Tag früher entlassen werden konnten als die Patienten ohne Tranexamsäure (3.5 Tage Tranexamsäure vs. 4.4 Tage Nicht-Tranexamsäure).

Tabelle 2 Sekundäre Endpunkte (postoperativer Schmerz (NRS), Wadenumfang, intraartikuläre Flüssigkeit, Bewegungsausmaß, Krankenhausaufenthalt)

	Patienten mit Tranexamsäure	Patienten ohne Tranexamsäure	Statistische Signifikanz
Schmerz am OP-Tag (NRS)	2.9 ± 1.3	3.5 ± 1.6	0.15
Schmerz am 1. postop.-Tag (NRS)	2.3±1.0	2.7±0.9	0.72
Schmerz am 2. postop-Tag (NRS)	1.8±0.8	2.3±0.8	0.01
Bewegungsausmaß (Grad)	68.3 ± 19.9	50.2 ± 16.0	0.01
Wadenumfang (mm)	38.4 ± 1.7	39.9 ± 2.9	0.034
Gelenksflüssigkeit (mm)	5.1 ± 3.0	8.7 ± 2.5	0.001
Krankenhausaufenthalt	3.5	4.4	0.07

Modifiziert nach Petersen, Bentzin, Bierke et al., 2022 (22)

3.1.3 KOOS Score Outcome und Komplikationen

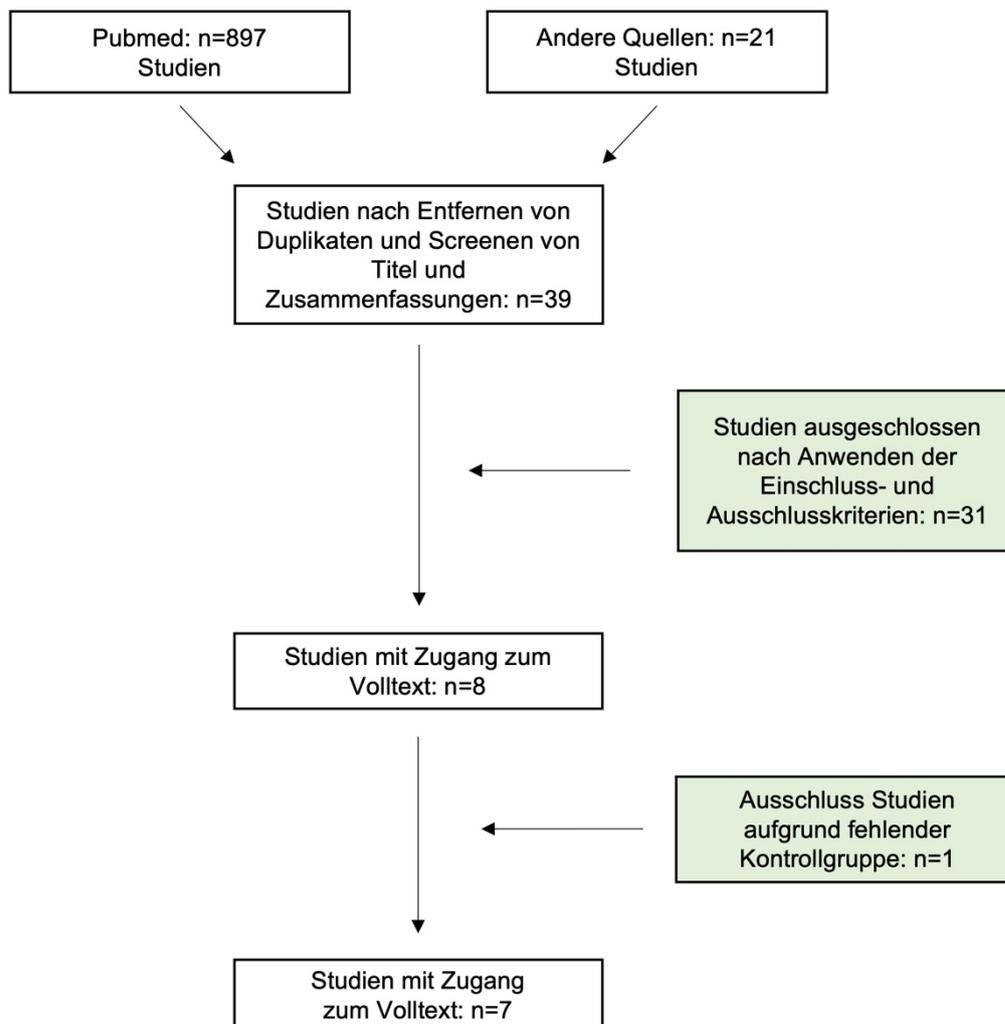
Hinsichtlich der Auswertungen des KOOS PS Scores sah man bei beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied: 19.3±8.9 Tranexamsäure vs. 19.5±7.7 Nicht-Tranexamsäure, p=0.9. In beiden Gruppen kam es jedoch zu einem Abfall (Verbesserung) des Scores: 28.4±8.1 präoperativ gegenüber 19.3±8.9 postoperativ bei Verwendung der Tranexamsäure. Sowie 28.6±7.2 präoperativ gegenüber 19.5±7.7 ohne Verwendung der Tranexamsäure.

3.2 Ergebnisse Metaanalyse

Nach Aussortieren der doppelten Publikationen sowie Anwenden von Einschluss- und Ausschlusskriterien lagen am Ende sieben Studien, einschließlich der oben genannten Studie nach Petersen, Bentzin et al. vor (11, 15, 16, 17, 18, 19, 22). In sechs der Studien wurde die Osteotomie im Bereich der hohen Tibia durchgeführt, einzig Steinhaus,

Buksbaum et al. (18) konzentrierten sich auf die distale femorale Osteotomie (Abbildung 1 Pfad der Literaturrecherche).

Abbildung 1 Pfad der Literaturrecherche



Modifiziert nach Bierke, Häner, Bentzin et al., 2022 (1)

Insgesamt ließ sich eine Anzahl von 636 Patienten nachvollziehen, wovon 314 Patienten mit Tranexamsäure behandelt wurden und 328 Patienten in einer Kontrollgruppe vorkamen. Diesbezüglich konnte man hinsichtlich der Anwendung von Tranexamsäure in verschiedene Applikationsweisen unterscheiden: Die Mehrheit der Studien entschieden sich für eine systemische Applikation, nur Suh, Kyung et al. (17) führten eine topische Applikation durch, während Chen, Zhu et al. (19) eine systemische und topische Applikation kombinierten (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Studien zur Anwendung von Tranexamsäure bei einer Knieosteotomie

Publikationen	Study design (RCT, prospective cohort study, retrospective)	Level of evidence (LOE)	Anzahl Patienten	Dosierung	Behandlungsgruppen mit Anzahl Patienten
Ni, Liu, Zhang et al. (16)	prospective single blinded, placebo controlled RCT	Ib	100	TXA i.v., 50 mg/kg 10 min vor Anbringen Blutsperr	TXA Gruppe: 50 Non-TXA Gruppe: 50
Petersen, Bentzin, Bierke et al. (22)	Prospective,	Ila	52	1 g TXA i.v. präoperativ	TXA Gruppe: 26 Non-TXA Gruppe: 26
Kim, Kim, Kim et al. (15)	Retrospective	IIb	150	Ingesamt drei Dosen a 10 mg/kg TXA, 1.: vor Blutsperr; 2.: 6 h nach OP, 3.: 24 h nach OP	TXA Gruppe: 75 Non-TXA Gruppe: 75
Chen, Zu, Wang et al. (19)	Retrospective Kohortenstudie	IIb	100	1 g TXA i.v. vor Blutsperr und 1 g TXA topisch	TXA Gruppe: 52 Non-TXA Gruppe: 48
Suh, Kyung, Han et al. (17)	retrospektiv	IIb	30	topisch 2 g TXA in 20 mL NaCl 0.9%	TXA Gruppe: 15 Non-TXA Gruppe: 15
Palanisamy, Das, Moon et al. (11)	retrospektiv	IIb	152	2g TXA i.v. vor Schnitt, 2g TXA i.v. 3 h postoperativ	Non-TXA Gruppe: 66 Non-TXA Gruppe: 86
Steinhaus, Buksbaum, Eisenman et al. (18)	retrospektiv	IIb	52	1g TXA vor Schnitt, 1g TXA 4 h postoperativ	TXA Gruppe: 24 Non-TXA Gruppe: 28
Insgesamt	Fünf retrospective Studien; Ein RCT; Eine prospective Studie	Einmal Ib; Einmal Einmal IIa; Fünfmal IIb	636		TXA Gruppe: 314 Non-TXA Gruppe: 328

Modifiziert nach Bierke, Häner, Bentzin et al., 2022 (1)

3.2.1 Primäre und Sekundäre Endpunkte der Studien (Hämoglobinabfall, Blutverlust, Drainagevolumen)

Nach Vergleichen der Publikationen fiel beim Betrachten der primären Endpunkte ein

signifikanter Unterschied hinsichtlich des Hämoglobin Abfalls auf (Tabelle 4). So war bei der Gruppe der Patienten, welche mit Tranexamsäure behandelt wurden im Mittel ein Abfall von 1.56g/dl gegenüber einem Abfall von 2.32 g/dl bei den Patienten, welche ohne Tranexamsäure behandelt wurden, auffällig, bei einem errechneten p-Wert von 0.001. Der (errechnete) Blutverlust der Studien von Ni, Liu et al.; Kim, Kim et al.; Chen, Zu et al.; Steinhaus, Buksbaum et al. sowie Palanisamy, Das et al. (11, 15, 16, 18, 19) wies im Mittel ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0.008$) von 359.94ml bei der Tranexamsäure-Gruppe gegenüber von 560.52ml bei der Nicht-Tranexamsäure Gruppe auf. Das Gleiche galt für das Drainagevolumen bei 239.09ml der Tranexamsäure-Gruppe gegenüber 331.91ml der Nicht-Tranexamsäure Gruppe bei einem nachgewiesenem Signifikanzniveau von $p=0.099$.

Tabelle 4 Blutverlust, Hämoglobinabfall, Drainagevolumen der Studien zur Anwendung von Tranexamsäure bei einer kniegelenksnahen Osteotomie

Publikationen	Blutverlust (Mittel in ml)		Hb Abfall (Mittel)		Drainagevolumen (total in ml)	
	TXA Gruppe	Non TXA Gruppe	TXA Gruppe	Non TXA Gruppe	TXA Gruppe	Non TXA Gruppe
Ni, Liu, Zhang et al. (16)	477.9 ± 138.4	834.6 ± 213.5	1.4 ± 1.1 (g/dl)	2.5 ± 1.3 (g/dl)	282.3 ± 105.5	413.2 ± 114.8
Kim, Kim, Kim et al. (15)	502.4 ± 294.9	882.7 ± 482.0	1.4 ± 1.2 (g/dl)	2.6 ± 1.0 (g/dl)	330.4 ± 196.5	269.3 ± 126.6
Chen, Zu, Wang et al. (19)	296.0 ± 128.7	383.3 ± 181.3	19.2 ± 15.2 (g/l)	27.9 ± 13.8 (g/l)	/	/
Suh, Kyung, Han et al. (17)	/	/	1.1 (g/dl)	1.7 (g/dl)	137.7	276.7
Steinhaus, Buksbaum, Eisenman et al. (18)	184.2 (one dose: 250; Two dose:162.2)	242.1	2.12 (g/dl)	1.91 (g/dl)	/	/
Palanisamy, Das, Moon et al. (11)	372±36	635±53	1.3 ± 0.4 (g/dl)	2.2 ± 1.1 (g/dl)	315±95	537 ± 340
Petersen, Bentzin, Bierke et al. (22)			1.0 ± 0.7 (g/dl)	2.3 ± 0.8 (g/dl)	275.6 ± 202.8	476.7 ± 216.3
Durchschnitt	359.94 ml	560.52 ml	1.56 g/dl	2.32 g/dl	239.09 ml	331.91 ml

Modifiziert nach Bierke, Häner, Bentzin et al., 2022 (1)

3.2.2 Nebenwirkungen (thrombembolische Ereignisse, Transfusionen)

Hinsichtlich der thrombembolischen Ereignisse fällt auf, dass bei allen Studien, die Nebenwirkungen wie tiefe Beinvenenthrombose oder Embolien als zu beobachtenden Endpunkte betrachteten, keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen (Tranexamsäure gegenüber Nicht-Tranexamsäure) nachgewiesen wurden (Tabelle 5).

Tabelle 5 Nebenwirkungen bei den Studien zur Anwendung von Tranexamsäure bei einer Knieosteotomie

Publikationen	Thromboembolien		Transfusionen		Wundkomplikationen	
	TXA Gruppe	Non-TXA Gruppe	TXA Gruppe	Non-TXA Gruppe	TXA Gruppe	Non-TXA Gruppe
Ni, Liu, Zhang et al. (16)	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Ein Patient	keine	Ein Hämatom; Eine superfizielle Wundinfektion mit chirurgischer Behandlung
Kim, Kim, Kim et al. (15)	Keine TVT oder Embolien	Keine TVT oder Embolien	Keine Transfusion	Zwei Patienten	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Chen, Zu, Wang et al. (19)	/	/	Keine Transfusion	Keine Transfusion	Zwei Hämatome, eine Wundinfektion	Fünf Hämatome; Zwei Wundinfektionen
Suh, Kyung, Han et al. (17)	/	/	/	/	keine	Ein größeres Hämatom, welches chirurgisch behandelt wurde
Steinhaus, Buksbaum, Eisenman et al. (18)	Keine TVT oder Embolien	Keine TVT oder Embolien	Keine Transfusion	Ein Patient	keine	keine
Palanisamy, Das, Moon et al. (11)	Keine TVT oder Embolien	Keine TVT oder Embolien	Keine Transfusion	Keine Transfusion	keine	Eine superfizielle Wunde (konservative Behandlung); Ein Wundhämatom (chirurgische Drainage)
Petersen, Bentzin, Bierke et al. (22)	Keine TVT oder Embolien	Keine TVT oder Embolien	keine	keine	Ein Hämatom (Aspiration)	Ein Hämatom (chirurgisches Debridement)
Durchschnitt	0	0	0	4	3	11

Modifiziert nach Bierke, Häner, Bentzin et al., 2022 (1)

Weiterhin war beim Vergleichen der Studien auffällig, dass es bei Steinhaus, Buksbaum et al., Kim, Kim et al. sowie Ni, Liu et al. zu Transfusionen innerhalb der Kontrollgruppen kam (15, 16, 18). Bei den Patienten, welche mit Tranexamsäure behandelt wurden, kam es postoperativ zu keiner Transfusion. Hierfür ließ sich eine Odds Ratio mit 3.53 sowie ein Signifikanzniveau von $p=0.001$ errechnen.

Mit Blick auf die Wundkomplikationen ließen sich bei beiden Gruppen (Tranexamsäure und Nicht-Tranexamsäure) Auffälligkeiten nachweisen. Hervorzuheben ist die Tatsache, dass bei der Gruppe an Patienten, welche nicht mit Tranexamsäure behandelt wurden, 11 Patienten behandelt werden mussten, während bei den Patienten, welche mit Tranexamsäure behandelt wurden, nur bei 4 Patienten insgesamt eine Wundkomplikation auftrat. Der Unterschied ließ sich als signifikant mit einem Wert von $p=0.05$ sowie einer Odds Ratio von 1.9 nachweisen.

Neben den oben genannten primären und sekundären Endpunkten evaluierten die Arbeitsgruppen Palanisamy, Das et al. und Petersen, Bentzin et al. zusätzlich noch die Schmerzen via visueller Analogskala (VAS) beziehungsweise via numerischer Ratingskala (NRS) zu unterschiedlichen Zeitpunkten (11, 22).

Petersen, Bentzin et al. konnten hierbei wie bereits oben erwähnt einen signifikanten Unterschied zwischen Tranexamsäure Gruppe und Nicht-Tranexamsäure Gruppe am zweiten postoperativen Tag nachweisen ($p=0.01$), wobei die Tranexamsäure- Gruppe im Mittel gegenüber der Nicht-Tranexamsäure Gruppe einen niedrigeren Schmerz angegeben hatte (1.8 vs 2.3). Palanisamy, Das et al. gelang das ebenfalls, hingegen am ersten postoperativen Tag (3.2 Tranexamsäure versus 4.6 Nicht-Tranexamsäure; $p<0.001$), (11).

3.2.3 Level der Evidenzen sowie Qualitätsprüfung

Wie in Tabelle 3 dargestellt, gab es fünf Studien, welche dem Evidenzlevel IIb entsprachen, sowie eine Studie mit Evidenzlevel Ib und eine Studie mit dem Evidenzlevel IIa.

Hinsichtlich der Qualität der Studien, definiert nach dem NOS Scale wurden vier Studien einem Score von 8 bewertet, während zwei Studien einen Score von 7 erreichten.

Die Arbeit um Ni, Liu et al.(16) erzielte als einzige RCT beim hierzu gewählten PEDro Score einen Wert von 8 (Skala 0-3 „mangelhaft“; 4-5 „ausreichend“; 6-8 „gut“; 9-11 „sehr gut“).

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit den Arbeiten von Petersen, Bentzin et al. und Bierke, Häner et al. konnte man nachweisen, dass Tranexamsäure, wie vermutet, zu einem geringeren Hämoglobinabfall während der hohen medialen Tibiaosteotomie führt (1, 22). Ebenfalls ließen sich bei der Studie von Petersen, Bentzin et al. durch die Verwendung von Tranexamsäure eine Besserung der Bewegungsfreiheit im Kniegelenk als auch eine geringere Flüssigkeitsmenge im Kniegelenk postoperativ nachweisen (22). Durch die anschließend durchgeführte Meta-Analyse durch Bierke, Häner et al. ließen sich die durch Petersen, Bentzin et al. gewonnenen Daten und Ergebnisse mit denen anderer Publikationen vergleichen und die Ergebnisse mit den zuvor aufgestellten Vermutungen bestätigen (1, 27). Hier fällt auf, dass hinsichtlich der Hämoglobin- und Blutverlust assoziierten Endpunkte in den durchgeführten Tibia- oder Femurosteotomien ebenfalls signifikant geringere Hämoglobinabfälle bei den Patientengruppen, welche mit Tranexamsäure behandelt worden waren, beobachtet wurden. Zudem konnten mehrere Studien einen signifikanten niedrigeren Blutverlust und geringeres Drainagevolumen bei den Patienten, welche mit Tranexamsäure behandelt wurden, nachweisen (11, 15, 16, 18, 19). Ein weiterer wichtiger Punkt sind die Komplikationen, wie Wundheilungsstörungen oder Hämatome, die postoperativ auftreten können. Auch hier sah man ein signifikant geringeres Auftreten bei den Patienten mit Tranexamsäure (drei) im Vergleich zu den Patienten ohne Tranexamsäure (elf). Mit Blick auf die Transfusionsrate konnte auch hier ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. So waren tatsächlich Transfusionen bei der Kontrollgruppe notwendig, während bei den Patienten mit Tranexamsäure keine Transfusion vonnöten war. Schließlich konnten Petersen, Bentzin et al. nachweisen, dass die Patienten der Tranexamsäure-Gruppe im Mittel einen Tag früher entlassen wurden als die Patienten der Kontrollgruppe. Die Patienten waren darüber hinaus am zweiten postoperativen Tag signifikant weniger von Schmerzen betroffen als die Patienten der Kontrollgruppe. Ähnliche Ergebnisse konnte auch die Arbeit um Palanisamy, Das et al. erzielen, welche am ersten postoperativen Tag signifikant geringere Schmerzen bei den Patienten, welche mit Tranexamsäure behandelt wurden, nachwies (11, 22).

4.2 Interpretation der Ergebnisse und Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Obwohl in der Studie von Petersen, Bentzin et al. durch die Verwendung von Tranexamsäure bei der hohen medialen Tibiaosteotomie eine Reduktion des Hämoglobinabfalls und des geschätzten Blutverlusts, eine geringere intraartikuläre Flüssigkeitsansammlung und bessere Bewegungsfreiheit im Kniegelenk postoperativ nachgewiesen wurde und die Ergebnisse durch die Meta-Analyse von Bierke, Häner et al. eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen bisheriger Studien erreichen konnten, gilt es die Ergebnisse kritisch zu diskutieren (1, 22).

So wurde in einem früheren Übersichtsartikel der klinische Nutzen von Tranexamsäure infrage gestellt, da bis dahin hinsichtlich der Reduktion der Transfusionsrate keine Unterschiede in den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden konnten (20). Diesbezüglich ließen auch schon zuvor durchgeführte Meta-Analysen keinen Unterschied nachweisen (27, 28). Gründe dafür könnten in der geringen Studienanzahl liegen, die verglichen wurde beziehungsweise, dass zu dem Zeitpunkt nicht alle Studien vorlagen, wie es bei der Meta-Analyse von Bierke, Häner et al. der Fall war (1). Hier konnte man im Gegensatz zu früheren Meta-Analysen feststellen, dass bei Gruppen der Patienten, welche nicht mit Tranexamsäure behandelt wurden, Transfusionen stattgefunden hatten (15, 16, 18) und erstmals für diesen Unterschied eine Signifikanz nachweisen. In der Endoprothetik des Kniegelenks konnte bereits demonstriert werden, dass Transfusionen durch den Einsatz von Tranexamsäure signifikant reduziert werden können (13). Betrachtet man daher die durch die Meta-Analyse gewonnene Gesamtheit an Patienten, so lässt sich mit den vorliegenden Daten eine Transfusionsrate von 1.3% bei den Patienten, welche nicht mit Tranexamsäure behandelt wurden, errechnen. Bei den Patienten, welche mit Tranexamsäure behandelt wurden, lässt sich hingegen eine Transfusionsrate von 0% nachweisen (1). Damit liegt der Effekt der Tranexamsäure im Hinblick auf die Senkung der Transfusionsrate bei kniegelenksnahen Osteotomien deutlich niedriger als in der Knie-Endoprothetik. Aufgrund der transfusionsassoziierten Risiken und Kosten erscheint dieser Effekt jedoch klinisch relevant zu sein.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist der Nachweis der postoperativen Wundkomplikationen und Hämatome. Auch hier konnte die Meta-Analyse von Bierke, Häner et al. nachweisen, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Tranexamsäure und den Patienten ohne Tranexamsäure besteht (1). Wundkomplikationen erhöhen in der Regel

die Krankenhausaufenthaltsdauer und führen meist zu vermehrten Schmerzen oder erhöhtem Risiko für erneute operative Revisionen (11, 16, 17, 22). Das Auftreten von Hämatomen und Wundkomplikationen ließ sich ebenfalls bei den Patienten, welche mit Tranexamsäure behandelt wurden, nachvollziehen. Jedoch war in keiner der Arbeiten ein chirurgischer Handlungsbedarf im Anschluss beschrieben worden.

Hämatome beeinflussen hingegen nicht nur die Wundheilung, sondern können zu einer Schwellung des Knies und somit unter anderem zu einer eingeschränkten Bewegungsfreiheit innerhalb des Kniegelenks führen. Die Schwellung lässt sich durch Messen des Wadenumfangs postoperativ beurteilen. Den exakten Wadenumfang maßen hingegen nur Petersen, Bentzin et al. in Ihrer Studie (22). Hier ließ sich bei den Patienten der Tranexamgruppe (38.4 cm) ein geringerer Wadenumfang gegenüber den Patienten ohne Tranexamsäure (39.9 cm) nachweisen. Ebenfalls ließen sich bei Petersen, Bentzin et al. postoperativ geringere Schmerzen bei der Tranexamsäure Gruppe nachweisen. Für diesen Unterschied war hingegen nur am zweiten postoperativen Tag eine Signifikanz nachzuweisen. Einen Unterschied hinsichtlich der Schmerzen wiesen sonst nur noch Palanisamy, Das et al nach, auch hier waren die Schmerzen bei der Tranexamsäure-Gruppe am ersten postoperativen Tag geringer (11). Zwar hatte auch die Arbeit um Li, Lu et al. eine Analyse des postoperativen Schmerzes via VAS durchgeführt, jedoch lag der Zeitpunkt 6 Monate postoperativ und wies keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf (29).

Obwohl man einen geringeren Blutverlust und geringere Wundheilungsstörung nachweisen konnte, ist mit dieser Arbeit aber nicht geklärt, ob sich Tranexamsäure allein positiv auf die Inhibierung der Bildung eines Hämarthros auswirkt. So wurde beispielweise bei Petersen, Bentzin et al. eine simultane Arthroskopie durchgeführt (22). Diese dient zur Detektion von Pathologien des intraartikulären Knorpels, wie Einrisse des Meniskus, viertgradige Knorpeldefekte, welche anschließend behandelt werden. Hierzu konnte bereits eine Meta-Analyse herausstellen, dass Ausbesserungen von Knorpelopathologien während der hohen tibialen Osteotomien das Risiko später einen gelenkersetzenden Eingriff durchführen zu müssen verringern (30). Ebenfalls kann auf mittlere und längere Sicht die Funktionalität des Gelenks verbessert werden (30).

Bei Petersen, Bentzin et al. fand ebenfalls eine Implantation von allogenen Knochen statt, welche einen Einfluss auf die Vermeidung eines Hämarthros haben kann. Jedoch wurden bei beiden Gruppen autologe Knochen während der Operation implantiert (22).

Obwohl man bei Petersen, Bentzin et al. durch das Verwenden von Tranexamsäure hinsichtlich Schmerzen, intraartikulärer Flüssigkeitsansammlung und Bewegungsfreiheit im Kniegelenk postoperativ positive Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen konnte, sah man im Follow Up via KOOS-PS Tests ein Jahr später hingegen keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (22). Man konnte aber ein verbessertes klinisches Ergebnis in beiden Gruppen aufzeigen. Daher gilt es in weiteren Studien ein Augenmerk auf Unterschiede zwischen Gruppen mit und ohne Tranexamsäure bezüglich eines längerfristigen klinischen Vorteils zu richten.

Neben den oben genannten, die postoperative Morbidität beeinflussenden Größen, maßen nur Petersen, Bentzin et al. die postoperative Aufenthaltsdauer. Zwar konnte man nachweisen, dass die Patienten mit Tranexamsäure im Mittel einen Tag eher entlassen wurden, jedoch ließ sich hier für den Unterschied keine statistische Relevanz ermitteln (22). Betrachtet man aber die gewonnene Erkenntnis auch unter dem Blickwinkel des aktuellen globalen klinischen Geschehens, so kann jeder Tag, den ein Patient früher entlassen wird zur Unterbrechung einer möglichen Kette an Neuinfektionen wie zum Beispiel dem Covid-19 Virus oder andere, für das Krankenhaus typische Erreger, führen. Ein weiterer wichtiger Punkt sind Nebenwirkungen, die durch Tranexamsäure ausgelöst werden können. Hier gilt der Blick insbesondere auf die Rate der thrombembolischen Ereignisse. Sowohl in der Studie nach Petersen, Bentzin et al. als auch im Vergleich mit anderen Studien in der vorhandenen Meta-Analyse gelang der Nachweis, dass es bei den Patientengruppen mit Tranexamsäure zu keinem thrombembolischen Ereignis kam (1, 22, 27). Für die Sicherheit der Verwendung von Tranexamsäure lässt sich mit diesen Erkenntnissen jedoch keine allgemeingültige Aussage ableiten. Hierfür sind ebenfalls weitere Arbeiten im Verlauf mit direktem Bezug auf die HTO nötig. Bezüglich der Sicherheit bei der Verwendung von Tranexamsäure bei anderen vergleichbar großen orthopädischen Eingriffen konnten diese hingegen bereits in vielen Studien dokumentiert werden (13, 31, 32).

4.3 Stärken und Schwächen der Studie(n)

Limitierungen der Studie sind unter anderem die Tatsache, dass es sich hierbei nicht um eine kontrollierte randomisierte Studie handelt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie werden jedoch von einer mittlerweile erschienenen randomisierten Studie bestätigt (16). Da in dieser Studie jedoch Kriterien wie postoperative Schmerzen, Beweglichkeit und Schwellungen keine Berücksichtigung fanden, sind hier weitere randomisierte Studien notwendig. Die vorliegende Studie von Petersen, Bentzin et al. ist die erste Arbeit, welche ein Patienten bezogenes „Follow Up“ hinsichtlich Bewegung und Funktion des Kniegelenks mit einbezieht als auch die unmittelbaren postoperativen Schmerzen vergleicht.

Ein weiterer Punkt ist, dass bei Petersen, Bentzin et al, zwar die Nullhypothese unterstützende Erkenntnisse gewonnen werden konnten, es aber noch weitere Fragen zu klären gibt. So gilt es herauszufinden, welches die geeignetste Anwendung der Tranexamsäure ist. Petersen, Bentzin et al. und Bierke, Häner et al. konnten nachweisen, dass systemisch applizierte Tranexamsäure zu besseren Ergebnissen hinsichtlich des Hämoglobinabfalls führt; eine kombinierte Anwendung des Medikaments führten hingegen nur Li, Lu et al durch (29). Hier gilt es im Verlauf weitere Untersuchungen durchzuführen, um zu prüfen, welches Verfahren dem anderen überlegen ist oder ob es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anwendung nachzuweisen gibt.

Ebenfalls bedarf es einer weiteren umfangreichen Analyse der Nebenwirkungen in Bezug auf die Verwendung der Tranexamsäure bei der hohen medialen Tibiaosteotomie. Hier sind weitere Studien mit höheren Fallzahlen, auch über einen längeren Zeitraum, erforderlich, um eine Empfehlung ableiten zu können (31).

4.4 Aussicht

Aufgrund der nachgewiesenen positiven Ergebnisse sollte die Verwendung von Tranexamsäure bei der hohen medialen Tibiaosteotomie weiterverfolgt werden. Weitere Studien sind aber erforderlich um die optimale Applikationsart und Dosis für den Einsatz der Tranexamsäure bei der kniegelenksnahen Osteotomie zu finden.

5. Schlussfolgerungen

Trotz der vorliegenden Limitierungen kann die derzeitige Arbeit das Potential systemisch angewandter Tranexamsäure bei der hohen medialen Tibiaosteotomie demonstrieren. Sie zeigt, dass mit Tranexamsäure ein geringerer Blutverlust und erhöhte postoperative Beweglichkeit erreicht werden kann und bildet einen wichtigen Baustein für nachfolgende Studien, welche sich der vorliegenden Thematik widmen sollten.

Literaturverzeichnis

1. Bierke S, Haner M, Bentzin M, Park HU, Petersen W. The use of tranexamic acid reduces blood loss in osteotomy at knee level: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2022;30(12):4104-14.
2. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, Carr AJ. Osteoarthritis. *Lancet.* 2015;386(9991):376-87.
3. Segal NA, Anderson DD, Iyer KS, Baker J, Torner JC, Lynch JA, Felson DT, Lewis CE, Brown TD. Baseline articular contact stress levels predict incident symptomatic knee osteoarthritis development in the MOST cohort. *J Orthop Res.* 2009;27(12):1562-8.
4. Petersen W, Metzloff S. Open wedge high tibial osteotomy (HTO) versus mobile bearing unicondylar medial joint replacement: five years results. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016;136(7):983-9.
5. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363-88.
6. Schuster P, Gesslein M, Schlumberger M, Mayer P, Mayr R, Oremek D, Frank S, Schulz-Jahrsdorfer M, Richter J. Ten-Year Results of Medial Open-Wedge High Tibial Osteotomy and Chondral Resurfacing in Severe Medial Osteoarthritis and Varus Malalignment. *Am J Sports Med.* 2018;46(6):1362-70.
7. Amis AA. Biomechanics of high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21(1):197-205.
8. van Outeren MV, Waarsing JH, Brouwer RW, Verhaar JAN, Reijman M, Bierma-Zeinstra SMA. Is a high tibial osteotomy (HTO) superior to non-surgical treatment in patients with varus malaligned medial knee osteoarthritis (OA)? A propensity matched study using 2 randomized controlled trial (RCT) datasets. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(12):1988-93.
9. Bode G, Schmal H, Pestka JM, Ogon P, Sudkamp NP, Niemeyer P. A non-randomized controlled clinical trial on autologous chondrocyte implantation (ACI) in cartilage defects of the medial femoral condyle with or without high tibial osteotomy in patients with varus deformity of less than 5 degrees. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013;133(1):43-9.
10. Seo SS, Kim OG, Seo JH, Kim DH, Kim YG, Lee IS. Complications and Short-Term Outcomes of Medial Opening Wedge High Tibial Osteotomy Using a Locking Plate for Medial Osteoarthritis of the Knee. *Knee Surg Relat Res.* 2016;28(4):289-96.
11. Palanisamy JV, Das S, Moon KH, Kim DH, Kim TK. Intravenous Tranexamic Acid Reduces Postoperative Blood Loss After High Tibial Osteotomy. *Clin Orthop Relat Res.* 2018;476(11):2148-54.
12. Lüllmann HM, K; Wehling, M; Hein, L. Plasmin-Hemmstoffe. *Pharmakologie und Toxikologie.* 18. Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 234.
13. Goldstein M, Feldmann C, Wulf H, Wiesmann T. Tranexamic Acid Prophylaxis in Hip and Knee Joint Replacement. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(48):824-30.
14. Shemshaki H, Nourian SM, Nourian N, Dehghani M, Mokhtari M, Mazoochian F. One step closer to sparing total blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty: a meta-analysis of different methods of tranexamic acid administration. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135(4):573-88.

15. Kim KI, Kim HJ, Kim GB, Bae SH. Tranexamic acid is effective for blood management in open-wedge high tibial osteotomy. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018;104(7):1003-7.
16. Ni J, Liu J, Zhang J, Jiang J, Dang X, Shi Z. Tranexamic acid is beneficial for blood management of high tibial osteotomy: a randomized controlled study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;141(9):1463-72.
17. Suh DW, Kyung BS, Han SB, Cheong K, Lee WH. Efficacy of Tranexamic Acid for Hemostasis in Patients Undergoing High Tibial Osteotomy. *J Knee Surg.* 2018;31(1):50-5.
18. Steinhaus ME, Buksbaum J, Eisenman A, Kohli M, Fragomen AT, Rozbruch SR. Tranexamic Acid Reduces Postoperative Blood Loss in Distal Femoral Osteotomy. *J Knee Surg.* 2020;33(5):440-4.
19. Chen DS, Zhu JW, Wang TF, Zhu B, Feng CH. Tranexamic Acid Is Beneficial to Patients Undergoing Open-Wedge High Tibial Osteotomy. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2514207.
20. Maak TG. CORR Insights(R): Intravenous Tranexamic Acid Reduces Postoperative Blood Loss After High Tibial Osteotomy. *Clin Orthop Relat Res.* 2018;476(11):2155-6.
21. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995;345(8961):1326-30.
22. Petersen W, Bentzin M, Bierke S, Park HU, Haner M. Use of tranexamic acid in medial open wedge high tibial osteotomy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2022;142(9):2287-93.
23. Mehrholz J. Wissenschaft erklärt: Evidenzstufen- Studien nach ihrer Qualität einordnen. *Ergopraxis.* 2010;3(06).
24. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2003;83(8):713-21.
25. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovitch C, Song F, Petticrew M, Altman DG, International Stroke Trial Collaborative G, European Carotid Surgery Trial Collaborative G. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess.* 2003;7(27):iii-x, 1-173.
26. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery.* 1962;51(2):224-32.
27. Yao RZ, Gao WQ, Wang BW, Wang GL, Wu CX, YD AM. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss of Lower Extremity Osteotomy in Periacetabulum and High Tibia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop Surg.* 2019;11(4):545-51.
28. Ma J, Lu H, Chen X, Wang D, Wang Q. The efficacy and safety of tranexamic acid in high tibial osteotomy: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):373.
29. Li S, Lu Q, Guo X, Zhang M, Miao Z, Luo D, Liu P. Intravenous Combined with Topical Tranexamic Acid Administration Has No Additional Benefits Compared with Intravenous Administration Alone in High Tibial Osteotomy: A Retrospective Case-Control Study. *Orthop Surg.* 2020;12(2):515-23.
30. Kahlenberg CA, Nwachukwu BU, Hamid KS, Steinhaus ME, Williams RJ, 3rd. Analysis of Outcomes for High Tibial Osteotomies Performed With Cartilage Restoration Techniques. *Arthroscopy.* 2017;33(2):486-92.

31. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, Bini SA, Clarke HD, Schemitsch E, Johnson RL, Memtsoudis SG, Sayeed SA, Sah AP, Della Valle CJ. The Safety of Tranexamic Acid in Total Joint Arthroplasty: A Direct Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2018;33(10):3070-82 e1.
32. Franchini M, Mengoli C, Marietta M, Marano G, Vaglio S, Pupella S, Mannucci PM, Liumbruno GM. Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Blood Transfus*. 2018;16(1):36-43.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mats Bentzin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Klinische Ergebnisse nach dem Einsatz von Tranexamsäure bei der valgusierenden hohen medialen Tibiaosteotomie/ Clinical results after use of tranexamic acid during high medial tibia osteotomy selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Die Idee für das vorliegende Forschungsprojekt stammt von Professor Dr. Wolf Petersen. Mats Bentzin hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Petersen, W; Bentzin, M; Häner, M; Park, HU; Use of tranexamic acid in medial open wedge high tibial osteotomy, Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, 2022

Beitrag im Einzelnen:

Bei der oben genannten Publikation erfolgte nach den zuvor festgelegten Auswahlkriterien die Auswahl und Pseudonymisierung der Patienten durch mich und Professor Dr. Wolf Petersen. Die Studiendesignauswahl und dafür benötigte Fallzahlenplanung fand in Zusammenarbeit mit mir und den KollegInnen des Biostatistischen Instituts der Charité statt, um eine statistisch valide Aussage mit den erhobenen Daten treffen zu können. Die Operationen sowie die ärztliche Erfassung der Ergebnisparameter (Messung der Gelenkbeweglichkeit, Sonographie, Veranlassung der Blutentahme) erfolgten durch Professor Dr. Wolf Petersen.

Die Überprüfung und Zusammentragung der klinischen Daten erfolgte durch mich: in kontinuierlicher Visite des Martin-Luther-Krankenhauses hatte ich Zugang zu den Patientenakten und Fieberkurven, die während des stationären Aufenthaltes angefertigt wurden. Somit konnte ich die entsprechenden festgelegten primäre und sekundäre Endpunkte auswerten und eine Übersicht in Form von Tabellen erstellen. Hieraus resultieren die in diesem Manteltext abgebildeten Tabellen 1 und 2. Zudem wurden die in der o.g. Publikation abgebildeten Tabellen durch mich erstellt.

Nach Auswertung der extern durchgeführten Statistik folgte die Idee und Zusammenstellung eines Layouts für das Erstellen des ersten Manuskripts. Nach Überarbeiten der Kommentare durch Professor Petersen erfolgte die gemeinsame Diskussion mit den Co-Autoren. Nach Einreichen des Manuskripts erfolgten daraufhin ebenfalls punktuelle Korrekturen durch mich.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplar(e) der Publikation(en)

Publikation 1: Petersen, W; Bentzin, M; Bierke, S; Park, HU; Häner, M; Use of tranexamic acid in medial open wedge high tibial osteotomy

<https://doi.org/10.1007/s00402-021-04219-x>

Korrektur vom 03.05.2023:

<https://doi.org/10.1007/s00402-023-04900-3>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

1. Petersen, W; **Bentzin, M**; Bierke, S; Park, HU; Häner, M; Use of tranexamic acid in medial open wedge high tibial osteotomy; Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery; 2022; 142(9): 2287-93; doi: 10.1007/s00402-021-04219-x. Epub 2021 Oct 26
2. Bierke, S; Häner, M; **Bentzin, M**; Park, HU; Petersen, W; The use of tranexamic acid reduces blood loss in osteotomy at knee level: a systematic review; Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy; 2022; 30 (12): 4104-4114. doi: 10.1007/s00167-022-06938-z. Epub 2022 Mar 27.

Danksagung

Ich möchte mich vor allem bei meinem wissenschaftlichen Betreuer und Doktorvater Professor Dr. Wolf Petersen für die umfangreiche und intensive Beratung und Betreuung sowie Geduld bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Dr. Martin Häner sowie Dr. Sebastian Bierke für ihre stetige Hilfe und Unterstützung in wissenschaftlichen als auch organisatorischen Belangen, die zum Erstellen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt auch der Abteilung für Orthopädie und Unfallchirurgie des Martin Luther Krankenhauses für die Unterstützung der Datengewinnung und Patientenrekrutierung seitens der Pflege sowie an das Team des Sekretariats, allen voran Frau Hofschulz, für ihre ständige Bereitschaft mir bei administrativen Problemen zu helfen.

Ebenfalls möchte ich meiner Familie sowie meinen Freunden danken für ihr Verständnis und insbesondere ihrer Unterstützung in schwierigen Situationen.