

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Fakultät für Medizin
Institut für Anästhesiologie
Deutsches Herzzentrum München
Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München

**Pharmakokinetik der Tranexamsäure bei herzchirurgischen Eingriffen im ersten
Lebensjahr**

Simon Peter Johannes Burg

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Klaus Martin
2. Prof. Dr. Peter Ewert

Die Dissertation wurde am 02.01.2018 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.12.2018 angenommen.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1)	Abkürzungsverzeichnis.....	5
2)	Einleitung	9
2.1)	Kinderherzchirurgie und intraoperative Besonderheiten	9
2.2)	Klinisch relevante Antifibrinolytika	10
2.3)	Eigenschaften der Tranexamsäure	12
2.4)	Klinische Anwendung und Wirksamkeit	12
3)	Problemstellung	13
4)	Material und Methodik	14
4.1)	Ethikkommission	14
4.2)	Patientenselektion	14
4.3)	Ablauf der operativen Eingriffe	14
4.4)	Dosierung und Verabreichung der Tranexamsäure	16
4.5)	Probenentnahme und Messzeitpunkte	16
4.6)	Verarbeitung der Blutproben	17
4.7)	Erfassung der klinischen Parameter	17
4.8)	Messung der Tranexamsäurekonzentration	18
4.9)	Pharmakokinetische Auswertung	20
4.10)	Statistische Auswertung	22
5)	Ergebnisse	23
5.1)	Demographische und operative Daten	23
5.2)	Verlauf der Tranexamsäurekonzentration im Plasma	25
5.3)	Pharmakokinetische Modellerstellung	30
5.4)	Simulation der Tranexamsäurekonzentration	36

6)	Diskussion	39
6.1)	Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die Pharmakokinetik	39
6.2)	Effektiver Konzentrationsbereich	40
6.3)	Neurologische Komplikationen	42
6.4)	Einschränkungen durch das Studiendesign	43
7)	Zusammenfassung	44
8)	Literaturverzeichnis	45
9)	Abbildungsverzeichnis	49
10)	Anhang	52
10.1)	Veröffentlichungen	52
10.2)	Danksagungen	53

1) Abkürzungsverzeichnis

A

A.	Arteria
AIC	Akaikes Informationskriterium (Akaike information criterion)
ALCAPA	Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery
AoX	Aortenabklemmung
AUC	Area under the curve
AVSD	Atrioventricular septum defect

B

BGA	Blutgasanalyse
BIC	Bayessches Informationskriterium (Bayesian information criterion)

C

°C	Grad Celsius
c	Zentral (central)
C	Konzentration (concentration)
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
Cl	Clearance
CoA	Coarctatio aortae
cov	Kovariante (covariant)
CPB	Cardio-Pulmonaler-Bypass
CAVSD	Complete atrioventricular septum defect
CWRES	Conditional Weighted Residuals

D

d	Tage (days)
DHCA	Deep hypothermic circulatory arrest
DILV	Double inlet left ventricle
DORV	Double outlet right ventricle
DRKS	Deutsches Register klinischer Studien

E

EACA	ε -Aminocapronsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EK	Erythrozytenkonzentrat
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKZ	Extrakorporale Zirkulation

F

FFP	Fresh frozen Plasma
-----	---------------------

G

GC	Gaschromatographie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

H

Hb	Hämoglobin
HLH	Hypoplastisches Linksherz
HLM	Herz-Lungen-Maschine

I

i.	Individuum
IIV	Interindividuelle Variabilität
i.v.	intravenös

K

KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm

L

-2LL	Negativer, doppelter Logarithmus der Likelihood-Funktion
l	Liter
ln	Logarithmus naturalis
log	Logarithmus / logarithmisch

LLT Likelihood-Quotienten-Test

M

M Molar

min Minute / Minimum

mg Milligramm

µg Mikrogramm

ml Milliliter

µl Mikroliter

MRT Mittlere Verweildauer (mean residence time)

MUF Modifizierte Ultrafiltration

m/z Masse-zu-Ladungsverhältnis

O

OP Operation

P

PA Pulmonalatresie

pcVPC Vorhersagekorrigierter visual predictive check (prediction-corrected VPC)

P_i Individueller pharmakokinetischer Wert

PMA Patientenalter (post menstrual age)

Q

Q Interkompartimentale Clearance

R

RSE Relativer Standardfehler (relative standard error)

RT Retentionszeit (retention time)

S

ss Kumulationsgleichgewicht (steady state)

SD Standardabweichung (standard deviation)

T

$T_{\frac{1}{2}}$	Halbwertszeit
TAD	Time after dose
TAPVC	Total anomalous pulmonary venous connection
TGA	Transposition der großen Arterien
θ_{cov}	Einfluss einer Kovariante
TK	Thrombozytenkonzentrat
ToF	Tetralogy of Fallot
tot	Total
tPA	Tissue type Plasminogenaktivator
TTv	Zweiseitiger T-Test für verbundene Stichproben
TTnv	Zweiseitiger T-Test für nicht verbundene Stichproben
tvP	Typical value of the population
TXA	Tranexamsäure

V

V	Volumen
V.	Vena
VPC	Visual predictive check
vs.	versus
VSD	Ventricular septum defect

W

WFR	Wiederfindungsrate
-----	--------------------

2) Einleitung

2.1) Kinderherzchirurgie und intraoperative Besonderheiten

Um chirurgische Eingriffe am Herzen vornehmen zu können, wird durch die extrakorporale Zirkulation (EKZ) (Gibbon 1954) mit einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) die Pumpfunktion des Herzens und die Gasaustauschfunktion der Lunge ersetzt. Dabei kommt ein komplexes System aus zu- und ableitenden Schläuchen, Kanülen, einem Oxygenator, Filter, Reservoir, Wärmeaustauscher und Pumpen zum Einsatz. Zusätzlich kann die Körpertemperatur des Patienten abgesenkt und dadurch die Stoffwechselaktivität in allen Geweben reduziert werden (Hypothermie) (Bigelow, Lindsay et al. 1950). Daraus ergibt sich ein verringerter Verbrauch an Sauerstoff, wodurch die Ischämietoleranz erhöht wird. Allerdings stellt dieses System für den Patienten eine große Fremdoberfläche dar, welches zur Aktivierung der Blutgerinnungssysteme führt und eine hochdosierte Gabe von Heparin erforderlich macht. Gleichzeitig zur Aktivierung der Gerinnung kommt es auch zur Aktivierung des fibrinolytischen Systems und durch die notwendige Vorfüllung der HLM zu einer Verdünnung der im Patienten zirkulierenden Blutbestandteile.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Hypothermie, Hämodilution, Antikoagulation mittels Heparin und die Aktivierung der Fibrinolyse zu einer massiven Beeinträchtigung der Hämostase führen und dadurch intra- und postoperative Blutverluste zusätzlich begünstigt werden, die konsekutiv zu einer zusätzlichen Transfusion von Blutprodukten mit den daraus resultierenden negativen Effekten führen können. Dies stellt gerade für den vulnerablen Organismus eines Kindes im ersten Lebensjahr eine ernste Bedrohung dar.

Der Einsatz antifibrinolytischer Medikamente wie Tranexamsäure stellt eine Möglichkeit dar, die Aktivierung der Fibrinolyse zu hemmen und dadurch Blutverluste zu reduzieren.

2.2) Klinisch relevante Antifibrinolytika

Medikamente mit antifibrinolytischer Aktivität hemmen den Abbau eines Blutgerinnsels und reduzieren dadurch peri- und postoperative Blutverluste. Zu den klinisch relevanten Antifibrinolytika zählen der Proteaseinhibitor Aprotinin und die Lysinanaloga Tranexamsäure und ϵ -Aminocapronsäure (Abbildung 1).

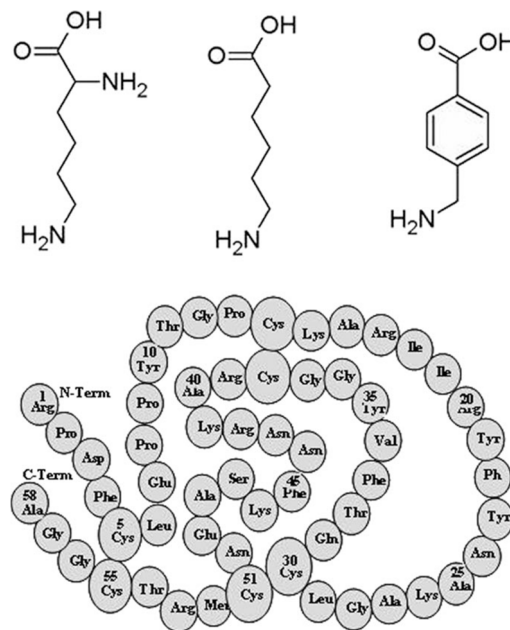


Abbildung 1

Lysin, ϵ -Aminocapronsäure, Tranexamsäure (oben, von links),
unten: Aprotinin (Eaton 2008)

Aprotinin hemmt unspezifisch Proteasen - unter anderem Plasmin und Kallikrein - und vermindert dadurch die Fibrinolyse (Abbildung 2). Lysinanaloga belegen die Lysinbindungsstelle von Plasmin und blockieren dadurch kompetitiv die Anlagerung von Plasmin an Fibrin (Abbildung 3). Dadurch wird ebenfalls die Fibrinolyse gehemmt. Für alle drei Medikamente ist die Wirksamkeit hinsichtlich einer Reduktion des Blutverlustes belegt. (Levy, Pifarre et al. 1995, Lemmer, Dilling et al. 1996, Lemmer, Metzdorff et al. 1996, Alderman, Levy et al. 1998, Henry, Carless et al. 2007, Mannucci and Levi 2007).

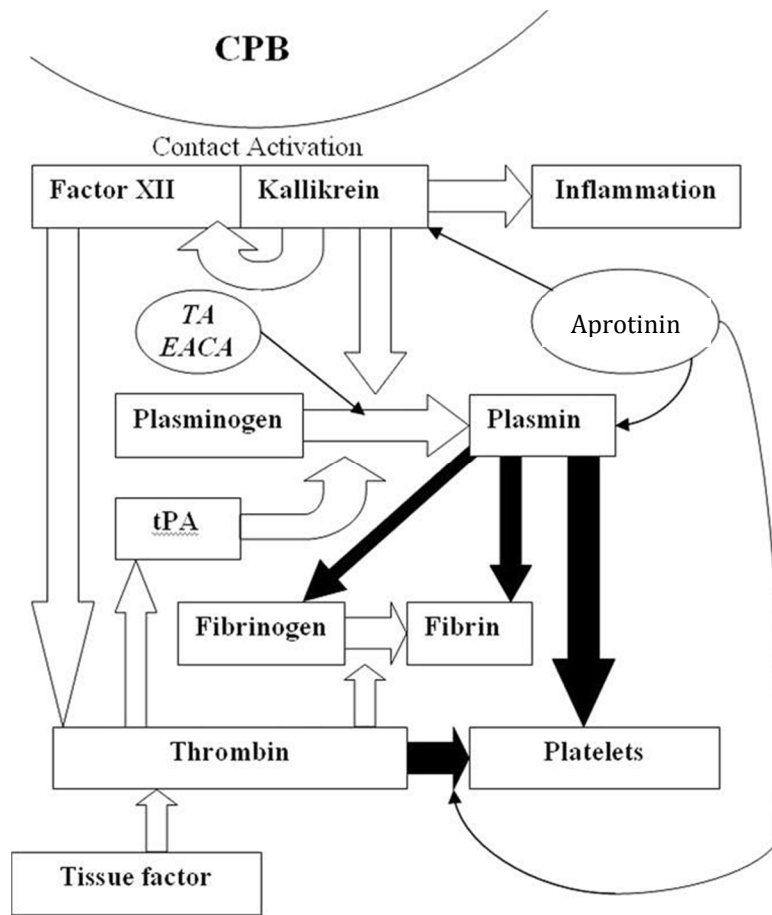


Abbildung 2

Gerinnungsaktivierung durch Herz-Lungen-Maschine (CPB) und pharmakologische Angriffspunkte (weiß: Aktivierung, schwarz: Inhibierung, TA: Tranexamsäure, EACA: ε-Aminocaprinsäure) (Eaton 2008)

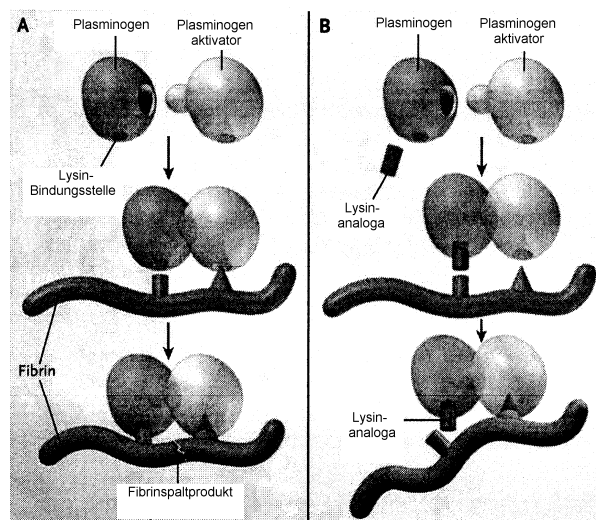


Abbildung 3

Pharmakologischer Angriffspunkt der Lysinanaloga (Mannucci and Levi 2007)

2.3) Eigenschaften der Tranexamsäure

Tranexamsäure (TXA) besitzt ein Molekulargewicht von 157,2 g/mol. Ihre korrekte chemische Bezeichnung lautet Trans-4-(aminomethyl)-cyclohexan-1-carboxylsäure. Im menschlichen Körper wird das hydrophile Molekül mit einer Halbwertszeit von 2 Stunden renal eliminiert und dabei zu 95% unverändert ausgeschieden. Die Plasmaproteinbindung beträgt lediglich 3% (Pilbrant, Schannong et al. 1981, Dunn and Goa 1999). Das vorrangige Verteilungsvolumen stellt die extrazelluläre Flüssigkeit dar.

2.4) Klinische Anwendung und Wirksamkeit

Angaben zu dem effektiven Konzentrationsbereich von Tranexamsäure im Plasma variieren von 10 - 126 µg/ml (Fiechtner, Nuttall et al. 2001, Dowd, Karski et al. 2002). In der hier vorliegenden Studie wird eine Zielkonzentration von 20 µg/ml angestrebt. Dieser Wert ergibt sich aus in-vitro Untersuchungen von Yee et al. (Yee, Wissler et al. 2013). In dieser Studie wurde in Plasma von Neugeborenen, von Erwachsenen und einer Mischung aus beiden - wie sie durch Transfusion von Konserven üblicherweise während der extrakorporalen Zirkulation auftritt - die Fibrinolyse durch Zugabe von 1000 IU/ml tissue type Plasminogenaktivator (tPA) ausgelöst. Nach Titration von Tranexamsäure und Messung durch Thrombelastographie zeigte sich bei einer Konzentration von 6,54 µg/ml (95 % Konfidenzintervall (CI) 5,19 - 7,91 µg/ml) im Neugeborenenplasma, von 17,5 µg/ml (95 % CI 14,59 - 20,41 µg/ml) im Erwachsenenplasma und von 9,83 µg/ml (95 % CI 7,76 - 11,91 µg/ml) im gemischten Plasma eine vollständige Inhibierung der Fibrinolyse. Der oben genannte anzustrebende Wert liegt also am Rand des 95 % Konfidenzintervalls bei Erwachsenenplasma und es kann davon ausgegangen werden, dass auf diese Weise eine effektive antifibrinolytische Aktivität erreicht wird. Falls jedoch eine Dosis von 100 mg/kg überschritten wird, steigt das Risiko für Krampfanfälle an. Diese werden nach derzeitigem Kenntnisstand durch einen kompetitiven Antagonismus von Tranexamsäure an Glycin- und GABA_A-Rezeptoren hervorgerufen. (Murkin, Falter et al. 2010, Lecker, Wang et al. 2012, Kratzer, Irl et al. 2014).

3) Problemstellung

Die optimale Dosierung von Tranexamsäure für einen größtmöglich blutsparenden Effekt bei gleichzeitiger Minimierung unerwünschter Nebenwirkungen wurde bereits in Studien an Erwachsenen untersucht (Dowd, Karski et al. 2002, Sharma, Fan et al. 2012, Grassin-Delyle, Tremey et al. 2013).

Dosierungsempfehlungen für Kinder wurden bisher ohne Berücksichtigung der pharmakokinetischen Besonderheiten aus diesen Daten abgeleitet.

Gerade die Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen hinsichtlich pharmakokinetisch relevanter Einflussgrößen wie Verteilungsräumen (Ririe, James et al. 2002) oder einem ungleich größeren Verhältnis von Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine zu Blutvolumen macht es notwendig, speziell diese Population besser zu untersuchen.

In ersten Studien zur Pharmakokinetik der Tranexamsäure bei Kindern im Alter von 12 Monaten bis zu 12 Jahren mit herzchirurgischen Eingriffen (Grassin-Delyle, Couturier et al. 2013) (Wesley, Pereira et al. 2015) und in einer Studie mit kraniofazialen Eingriffen (Goobie, Meier et al. 2013) wurden Daten für diese Altersgruppe gewonnen.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb zu überprüfen, ob Neugeborene und Kinder bis zum Alter von 12 Monaten eine andere Pharmakokinetik aufweisen, in welcher Weise sich der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine auswirkt und schlussendlich ein verbessertes Dosierungsschema zu finden.

4) Material und Methodik

4.1) Ethikkommission

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt (Nummer: 5600/12) und in das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) aufgenommen (Nummer 4538).

4.2) Patientenselektion

Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Behandlung im Deutschen Herzzentrum München
- Herzchirurgische Intervention im Zeitraum von Januar bis Juni 2013
- Lebensalter nicht älter als 12 Monate zum Zeitpunkt des Eingriffes
- Schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme durch die Eltern
- Keine Kontraindikationen für den Einsatz von Tranexamsäure
- Keine präoperativ laborchemisch nachgewiesene Niereninsuffizienz oder Koagulopathie

Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt: Neugeborene mit Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (EKZ), Säuglinge mit Einsatz der EKZ und Patienten im ersten Lebensjahr ohne Einsatz der EKZ.

Aus Datenschutzgründen erfolgte eine Pseudonymisierung der Proben.

4.3) Ablauf der operativen Eingriffe

Etwa eine halbe Stunde vor Narkoseeinleitung wurde den Patienten 0,7 mg/kg KG Midazolam und 2,5 mg/kg KG Ketamin oral bzw. rektal verabreicht.

Zur Einleitung der Narkose wurden 1 - 4 µg/kg KG Sufentanil, 0,1 - 0,5 mg/kg KG Midazolam und 0,1 - 0,2 mg/kg KG Pancuronium i.v. appliziert. Es erfolgte die endotracheale Intubation durch direkte Laryngoskopie. Daraufhin wurde ein

zentralvenöser Zugang (Vena (V.) jugularis interna oder V. femoralis) sowie ein arterieller Zugang (Arteria (A.) radialis oder A. femoralis) etabliert. Eine perioperative Infektionsprophylaxe wurde mit der intravenösen Gabe von 50 mg/kg KG Cefuroxim bei Narkoseeinleitung und 75 mg/kg KG als Zugabe zum Priming gewährleistet.

Die Narkose wurde durch Bolusgaben der oben genannten Medikamente aufrechterhalten. Bis zur Übernahme der Herz-Kreislauf-Funktion durch die Herz-Lungen-Maschine (HLM) kamen Ringeracetat oder Albumin 5% als Volumenersatzmittel zum Einsatz. Das Priming der HLM erfolgte mit Ringeracetat, 5.000 IU Heparin, 100-150 ml gewaschenes Erythrozytenkonzentrat (EK), 100 - 150 ml Fresh Frozen Plasma (FFP) und Natriumbicarbonat. Insgesamt betrug das Priming Volumen in etwa 370 - 380 ml. Für die extrakorporale Zirkulation mittels HLM (Stöckert S5 A, Sorin Group, Mirandola, Modena, Italien) wurde nicht beschichtetes Bypass Material verwendet. Als Oxygenator kam für Neugeborene unter 5 kg KG ein Dideco D100 Oxygenator (Sorin Group, Mirandola, Modena, Italy) und für alle Patienten über 5 kg KG ein Terumo Baby RX Oxygenator (Terumo Cardiovascular Systems Corporation, Ann Arbor, MI, USA) zum Einsatz. Nach der intravenösen Gabe von 4 mg/kg KG Heparin und Dokumentation einer Activated Clotting Time (ACT) von > 480 Sekunden (Hemochron Junior, Accriva Diagnostics, San Diego, USA) erfolgte die Kanülierung der großen Gefäße, das Angehen an die HLM und das Abklemmen der Aorta. Daraufhin wurde zur Induktion des Herzstillstandes 4°C kalte Kardioplegielösung nach Bretschneider (Custodiol®, Köhler Pharma GmbH, Alsbach, Deutschland) in die Aorta ascendens infundiert. Um eine gleichbleibende Heparinkonzentration aufrechtzuerhalten, wurden regelmäßige Kontrollmessungen mit dem Hepcon® HMS PLUS Hemostasis Management System (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) durchgeführt und zu niedrige Werte umgehend ausgeglichen. Nach Ende der extrakorporalen Zirkulation erfolgte eine modifizierte Ultrafiltration (MUF). Nach Entfernen der Kanülen wurde empirisch das 1,3-fache der initialen Heparindosis an Protamin i.v. appliziert. Das Vorhandensein eines Heparinüberschusses wurde mit einer erneuten Messung mit dem Hepcon® HMS PLUS System überprüft und gegebenenfalls ausgeglichen. Zur differenzierten Gerinnungsdiagnostik kam im Rahmen des Routinevorgehens eine ROTEM® Analyse (TEM international, Munich, Germany) zum Einsatz. Die Entscheidung zur Anwendung allogener Blutprodukte wurde anhand dieser Ergebnisse gefällt. Dabei war eine vollständige Elimination des freien Heparins Grundvoraussetzung.

Thrombozytenkonzentrate (TK) wurden erst bei Thrombozytenzahlen unter 80.000/ μ l und klinischer Blutung transfundiert. Es wurde ein Hämoglobin-Wert (Hb) von größer 10 g/dl, bei zyanotischen Herzvitien größer 14 g/dl, angestrebt.

4.4) Dosierung und Verabreichung der Tranexamsäure

Nach Narkoseeinleitung und Legen eines arteriellen Zugangs zur Blutentnahme wurden 50 mg/kg KG Tranexamsäure (Cyklokapron®, Pfizer, Karlsruhe, Deutschland) langsam i.v. appliziert, weitere 50 mg/kg KG wurden dem Priming der Herz-Lungen-Maschine zugefügt. In der Patientengruppe ohne EKZ entfiel die zweite Bolusgabe.

4.5) Probenentnahme und Messzeitpunkte

Die Blutentnahmen erfolgten aus dem arteriellen Zugang, der entweder in eine A. radialis oder eine A. femoralis platziert wurde (siehe 4.3). Nach einem Vorlauf von 2 ml erfolgte die Blutentnahme von 1,2 ml direkt in eine beschriftete EDTA Monovette (Sarsted AG & Co., Nümbrecht, Deutschland), welche umgehend in einen Kühlschrank (+4°C) verbracht wurde. Während der extrakorporalen Zirkulation erfolgte die Probenentnahme direkt aus dem arteriellen Durchlauf der Herz-Lungen-Maschine.

Die Entnahme der einzelnen Proben erfolgte zu folgenden Zeitpunkten (in Minuten) nach Applikation der ersten Dosis Tranexamsäure: 5, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 sowie unmittelbar vor Beginn der EKZ. Je nach Zeitpunkt des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine entfielen die Probenentnahmen zum Zeitpunkt 120, 150 und 180 Minuten. Mit Beginn der EKZ erfolgte die Gabe der zweiten Dosis Tranexamsäure. Weitere Probenentnahmen erfolgten daraufhin nach 5, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240 und 360 Minuten.

4.6) Verarbeitung der Blutproben

Die gewonnenen Blutproben wurden im Institut für Laboratoriumsmedizin zunächst bei 4000 Umdrehungen pro Minute für 10 Minuten bei +4° C zentrifugiert. Anschließend wurde der Plasmabestandteil pipettiert und bei -80° C bis zur Analyse aufbewahrt.

4.7) Erfassung der klinischen Parameter

Als Quelle für die Datenerhebung dienten die Prämedikations- und Narkoseprotokolle, Befunde des Instituts für Laboratoriumsdiagnostik, Herz-Lungen-Maschinenprotokolle, Datenblätter der Rotem-Analysen und Verlaufsprotokolle der Intensivstation.

Es wurden folgende Daten erfasst:

- Geschlecht
- Geburtsdatum und postmenstruelles Alter in Tagen zum OP-Zeitpunkt
- Körpergröße
- Körpergewicht
- Hauptdiagnose
- Art der Operation
- Heparin- und Protamindosierungen
- Dauer der extrakorporalen Zirkulation (EKZ-Zeit) (falls vorhanden)
- Dauer der Aortenabklemmung (AoX-Zeit) (falls vorhanden)
- Dauer des Kreislaufstillstandes in tiefer Hypothermie (DHCA-Zeit) (falls vorhanden)
- Tiefste Körpertemperatur intraoperativ
- Transfusion von Blutprodukten (EK, FFP, TK)
- Gabe von Volumenersatzmitteln
- Ergebnisse der Rotem Analyse
- Blutverlust (Drainagenfördermenge nach 6 und 24 Stunden)
- Beatmungsdauer nach Verlegung auf die Intensivstation
- "Offener Thorax" (Thorax wurde bei der Operation nicht verschlossen)
- Rethorakotomie
- andere Komplikationen (Reanimation, ECMO, Exitus letalis)

4.8) Messung der Tranexamsäurekonzentration

Die Analyse der pseudonymisierten, kryokonservierten Plasmaproben erfolgte in der Forschungsabteilung der Klinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Regensburg. Die Vorgehensweise basiert auf einer publizierten Methode zur quantitativen Analyse von Aminosäuren (Waldhier, Dettmer et al. 2010), welche an Tranexamsäure adaptiert wurde.

Dabei wurden 25 µl der jeweiligen Plasmaprobe mit 1 µg ¹³C,¹⁵N-Tranexamsäure (Toronto Research Chemicals Inc., North York, Canada) und 1 µg 6-Aminohexansäure (Sigma, Steinheim, Deutschland) als interne Standards versetzt. Zur Ausfällung der enthaltenen Proteine wurden 150 µl Methanol (gradient grade for liquid chromatography, LiChrosolv®, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) mit -20 °C zugegeben. Daraufhin erfolgte eine vier-minütige Zentrifugation bei 5000 rpm (3200 g) (Biofuge pico, Heraeus, Haunau, Deutschland). Das so erhaltene Pellet wurde zweimal mit 25 µl eines vier zu eins Gemisches aus Methanol und Wasser gewaschen und anschließend im Stickstoffstrom bei +40 °C getrocknet (Heizblock, 80% Power: Liebisch GmbH & Co. KG, Bielfeld, Deutschland). Im nächsten Schritt wurden 50 µl Wasser, 25 µl Methanol und 6 µl Pyridine (nonaqueous titration grade, Acros Organics) hinzugegeben. Als nächstes wurde zweimalig 5 µl 99 %iges Methylchloroformat (Sigma, Steinheim, Deutschland) zugegeben und gemischt. Dieser Lösung wurde 50 µl Chloroform (for analysis, Emsure®, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) hinzugefügt, um das TXA-Derivat in die organische Phase zu überführen. Zur Analyse wurde die untere Chloroform-Phase in, mit je einer Dichtscheibe (Sil/PTFE weiß-blau 1,0 mm Art-Nr. 150923016, Klaus Trott Chromatographie-Zubehör, Kriftel, Deutschland), einem Schraubdeckel (HPLC/GC-Vials, blau), einem µ-Einsatz (6x30 mm ca. 300µl (konisch) Spitze 13 mm, Art.-Nr. 501106012, Klaus Trott Chromatographie-Zubehör, Kriftel, Deutschland) und einer Feder (5x37 mm, Art. Nr. 501167011, Klaus Trott Chromatographie-Zubehör, Kriftel, Deutschland) versehene Rollrandflaschen (1,5 ml klar, Öffnung 6 mm, silanized, Art.-Nr. 401100020, Klaus Trott Chromatographie-Zubehör, Kriftel, Deutschland) verbracht und diese überführt. Alle genannten Arbeitsschritte wurden unter Zuhilfenahme von Mehrfachdispenser (Handy Step® Electronic, Brand GmbH & Co KG, Wertheim, Deutschland), Pipetten (Pipetman

Classic™, Gilson Inc., Middleton, WI, USA) und Vortex-Mischer (2500 rpm, MS2 Minishaker, IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Deutschland) ausgeführt.

Abschließend erfolgt die Gaschromatographie mit angeschlossenem Quadrupol Massenspektrometer (Agilent 6890 Plus, 5973 MSD, Agilent Technologies GmbH & Co. KG, Waldbronn, Deutschland) mit folgenden Einstellungen:

- Injektor (0,5 min, 285°C, Splitlessmode, Volumen: 0,3 µl)
- Säule (ZB - 1ms, 30m x 0,25 x 0,25µm, Phenomenex, Aschaffenburg, Deutschland)
- Flow: 1,5 ml/min Helium
- Ofen: 70°C für 1min, Temperaturanstieg 30°C/min, 320°C für 2min
- Transferline: 310°C
- Modus: elektronische Ionisation

Das Masse-zu-Ladungsverhältnis (m/z) und die Retentionszeit (RT) betrug für Tranexamsäure m/z = 198.1; RT = 6.654 min, für ¹³C,¹⁵N-Tranexamsäure (interner Standard) m/z=201.1; RT = 6.654 min und für Aminohexansäure (interner Standard) m/z=172.1; RT = 5.737 min.

Insgesamt wurden 49 Analyseserien durchgeführt. Die mittlere Wiederfindungsrate (WFR) einer Analyseserie betrug $92,6 \pm 3,7$ % bei einer Plasmakonzentration von 122 µg/ml. Die Standardabweichung (SD) zwischen den einzelnen Serien lag bei 12,9 %. Die Kalibrationskurve zeigte über den ganzen gemessenen Konzentrationsbereich einen linearen Verlauf und eine Korrelation von 0,99995. Die Detektionsgrenze in einer 25 µL messenden Probe war 24,3 ng, dies entspricht einer minimal messbaren Konzentration von 4,6 µg/ml.

4.9) Pharmakokinetische Analyse

Die pharmakokinetische Analyse erfolgte computergestützt mit dem Programm Phoenix 64 NLME 7.0 (Certara Inc., Princeton, NJ, USA) durch nichtlineare gemischte Effekte-Modellierung. Die festgelegten Parameter waren die Elimination, die interkompartimentale Clearance (Cl, Q) und die Volumina des zentralen und peripheren Kompartiments (V_1, V_2). Es wurde zunächst ein offenes Zwei-Kompartiment Modell ohne Kovarianten an die Daten zur Tranexamsäure angepasst.

Durch ein fortlaufendes Additionsverfahren wurde dann der Einfluss folgender Kovarianten geprüft: Körpergewicht (KG), Alter (als postmenstruelles Alter, PMA), Priming Volumen der HLM, Einsatz der HLM und Volumen der MUF. Alle Kovarianten wurden auf Erwachsenenwerte zentriert und deren Effekt als θ_{cov} veranschlagt. Wir werteten drei Ansätze für Körpergröße - einen ohne Normierung, einen mit Normierung für Körpergewicht (KG) und einen mit allometrischer Skalierung der pharmakokinetischen Parameter für das Körpergewicht. Die individuellen Werte für pharmakokinetische Parameter (P_i) wurden folgendermaßen festgelegt:

$$P_i = tvP \times (KG_i/70 \text{ kg})^{\theta_{KG}}$$

Hierbei stellt die Variable i das i -te untersuchte Individuum und tvP den typischen Wert der Population dar (typical value of the population). Der Exponent θ wurde für die einzelnen Kovarianten mit und ohne Festlegung der Clearance auf 0,75 und der Volumenparameter auf 1 geprüft (Holford, Heo et al. 2013).

Der Einsatz der HLM (θ_{HLM}) wurde als Faktor eingeführt und der Einfluss durch nichtlineare gemischte Effekte-Modellierung während der extrakorporalen Zirkulation berechnet:

$$P_i = tvP \times \exp(\theta_{HLM} \times (HLM=1))$$

Die Formel berechnet die Clearance oder das Volumen für das i -te Individuum in Abhängigkeit der Variablen θ_{HLM} ($HLM=1$ bei Einsatz der HLM, $HLM=0$ ohne Einsatz der HLM). Um den Einfluss des Patientenalters auf die Clearance zu berechnen wurde eine sigmoidale Alterungsfunktion gewählt:

$$F_{mat} = \frac{1}{1 + \left(\frac{PMA50}{PMA}\right)^{\theta_{PMA}}}$$

PMA gibt das (postmenstruelle) Patientenalter in Jahren an, θ_{PMA} ist der Hill Koeffizient und PMA50 der Halbwertszeitpunkt der Alterung (Holford, Heo et al. 2013).

Um das endgültige Modell zu überprüfen wurden der Likelihood-Quotienten-Test (LLT), das Akaike Informationskriterium (AIC) und das Bayessche Informationskriterium (BIC) verwendet. Die Restvariabilität (ϵ_{PROP}) wurde durch ein proportionales Fehlermodell bestimmt. Für den visual predictive check (VPC) wurden 1000 Simulationen des finalen Modells durchgeführt (Comets, Brendel et al. 2008). Die Anpassungsgüte-Diagramme wurden speziell in Hinblick auf die Diskrepanz zwischen tatsächlich gemessener Konzentration und der durch das Modell mit der besten Vorhersagekraft errechneter Konzentration ausgewertet. Die Ergebnisse wurden als Streudiagramm für Conditional weighted residuals (CWRES) vs. vorhergesagter Tranexamsäurekonzentration (IPRED) oder time after dose (TAD) und als nach Gewicht geschichteter prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) mit 1000 Simulationen dargestellt. Eine nichtparametrische Bootstrap Analyse (1000 Stichproben) wurde zur Einschätzung der Parametergenauigkeit verwendet.

Zur Simulation der Tranexamsäurekonzentrationen für die ersten 8 Stunden wurden Patientengewichte von 2,5 kg, 5,0 kg und 10,0 kg ausgewählt. Es wurde ein Intervall von 60 Minuten zwischen der ersten Gabe von Tranexamsäure und Beginn der EKZ sowie ein Intervall von 90 Minuten für die Dauer der EKZ angenommen.

4.10) Statistische Analyse

Die Datenanalyse wurde mit deskriptiver und explorativer Statistik durchgeführt. Die Verteilung qualitativer Messungen ist durch absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Für Werte, die sich nach dem Kolmogorov-Smirnoff-Test als normalverteilt darstellten, wurden Mittelwerte mit entsprechender Standardabweichung angegeben.

Für Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen wurde der zweiseitige T-Test für nicht verbundene Stichproben (TTnv) gewählt. Die Intraindividuellen Vergleiche zwischen der Phase vor und nach Beginn der EKZ wurden mit dem zweiseitigen T-Test für verbundene Stichproben (TTv) durchgeführt.

Alle statistischen Tests wurden auf einem explorativen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Als Computersoftware wurde PASW Statistics for Windows Version 21.0 (IBM Corporation, Somers, NY) benutzt.

5) Ergebnisse

Insgesamt wurden im Rahmen von 43 operativen Eingriffen Proben entnommen. Es wurden drei Gruppen gebildet: 9 Neugeborene und 28 Säuglinge mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und 6 Patienten ohne extrakorporaler Zirkulation (3 Neugeborene, 3 Säuglinge). Ein Kind erlitt drei Krampfanfälle am Tag der Operation (Gertler, Wiesner et al. 2014) und ein Kind verstarb am dritten postoperativen Tag im kardiogenen Schock. Bei einem weiteren Patienten musste wegen Reanimationspflichtigkeit auf die Gewinnung der Blutprobe zum Zeitpunkt 360 min verzichtet werden. Es wurden 673 Proben gewonnen. 3 Messwerte lagen deutlich außerhalb der erwarteten Streuung und wurden ausgeschlossen. Die Konzentrationen in allen Proben lagen oberhalb der unteren Bestimmungsgrenze.

5.1) Demographische und operative Daten

Die demographischen Daten der einzelnen Gruppen sind in Tabelle 1 dargestellt.

	Mit extrakorporaler Zirkulation			Ohne EKZ
	Neugeborene n= 9	Säuglinge n= 28	Gesamt n=37	Gesamt n=6
Alter (Tage)	9 ± 6	168 ± 93	129 ± 106	88 ± 87
Gewicht (kg)	3.5 ± 0.6	5.4 ± 1.8	5.0 ± 1.9	4.8 ± 2.0
Größe (cm)	52 ± 3	60 ± 10	58 ± 9	58 ± 6
Männliches Geschlecht (%)	5 (56 %)	13 (46 %)	18 (49 %)	4 (67 %)
Clearance (mL/kg/1.73m ²)	46 ± 24	85 ± 26	76 ± 30	74 ± 20
Zyanose (%)	7 (78 %)	7 (25 %)	14 (38 %)	1 (17 %)

Tabelle 1 Demographische Daten

(Geschlecht und Zyanose als Anzahl und Indidenz (in Prozent), Alter, Gewicht, Größe und Clearance als Mittelwert ± Standardabweichung)

Wichtige operative Daten sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Hier zeigte die Gruppe der Neugeborenen höhere Basic Aristotle Score Werte und längere Zeiten an der Herz-Lungen-Maschine. Tabelle 3 zeigt die individuellen Diagnosen auf.

	Mit extrakorporaler Zirkulation			Ohne EKZ
	Neugeborene n = 9	Säuglinge n = 28	Gesamt n = 37	n = 6
Basic Aristotle Score	10 (9.5-10.5)	7.3 (6.0-9.0)	8.0 (6.0-10.0)	8 (5.0-8.0)
EKZ Zeit (min)	106 ± 43	74 ± 24	82 ± 34	entfällt
Aortenklemmzeit (min)	62 ± 39	45 ± 25	49 ± 29	entfällt
Priming Volumen (ml)	382 ± 66	369 ± 29	372 ± 26	entfällt

Tabelle 2 Operative Daten

(Basic Aristotle Score als Mittelwerte und Range, EKZ Zeit, Aortenklemmzeit und Priming Volumen als Mittelwerte ± Standardabweichung)

	Mit extrakorporaler Zirkulation			Ohne EKZ
	Neugeborene n = 9	Säuglinge n = 28	Gesamt n = 37	n = 6
ALCAPA		1	1	
AVSD		1	1	
CAVSD		2	2	1
CoA		1	1	3
DILV	1		1	
DORV		1	1	
Hemitrunkus	1		1	
HLH		2	2	
PA	1	2	3	
TAPVC		2	2	
TGA	6		6	1
ToF		5	5	
VSD		11	11	
sonstige				1

Tabelle 3 Präoperative Diagnosen

5.2) Verlauf der Tranexamsäurekonzentration

Die Abbildungen 4 - 7 zeigen den individuellen Plasmakonzentrationsverlauf von Tranexamsäure bei jedem der 43 untersuchten Patienten. Der erste Bolus Tranexamsäure wurde zum Zeitpunkt 0 appliziert. Die zweite Bolusgabe erhielten nur Patientin, die mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden. Der zweite Spitzenwert im Diagramm zeigt sich fünf Minuten nach Applikation.

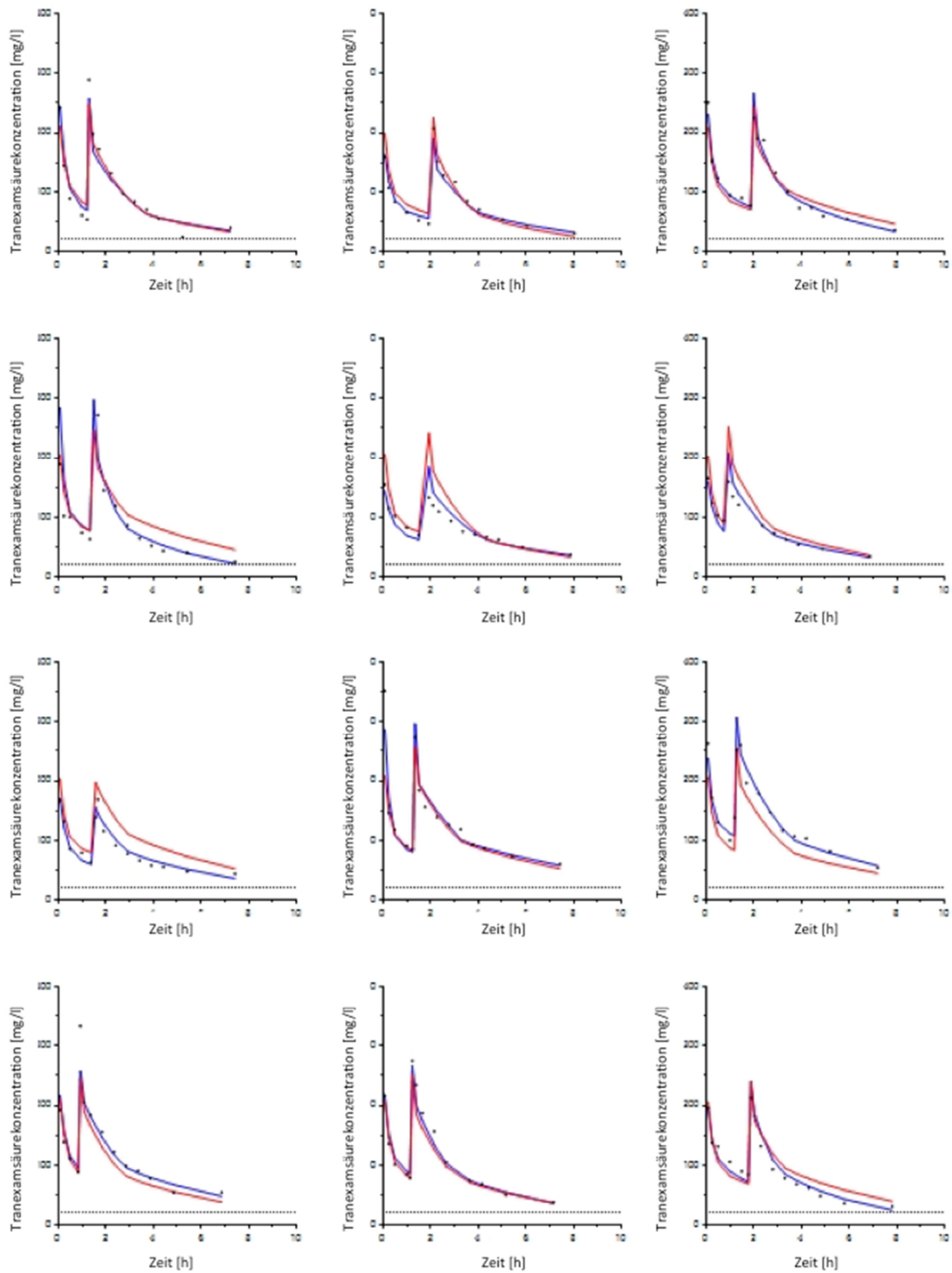


Abbildung 4 Plasmakonzentration von Tranexamsäure im Zeitverlauf bei den Patienten Nr. 1 - 12
 Die rote Linie stellt den populationsbasiert vorhergesagten Konzentrationsverlauf, die blaue Linie den individuell vorhergesagten Konzentrationsverlauf dar. Die Punkte stellen die tatsächlich gemessenen Konzentrationen dar.

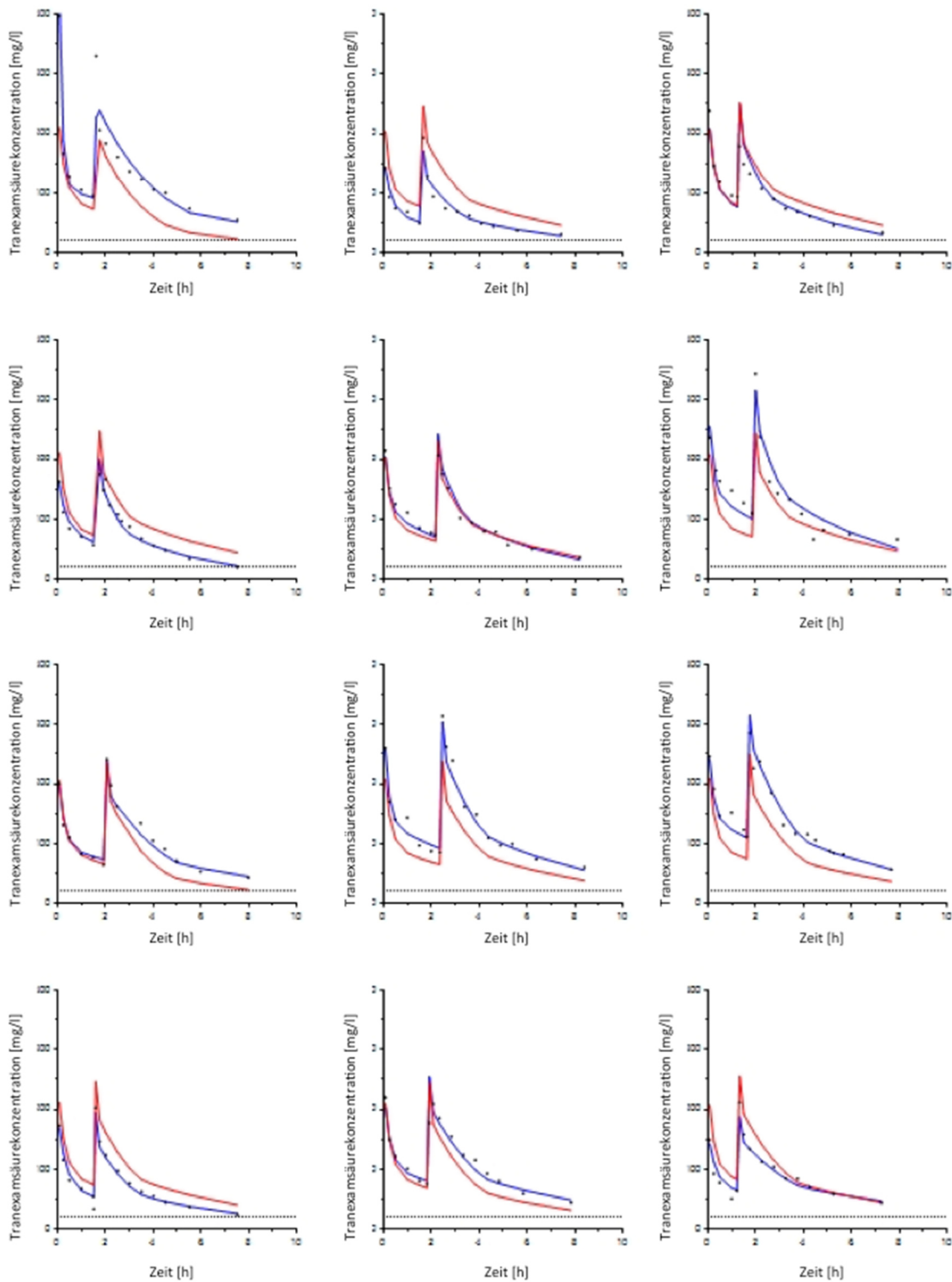


Abbildung 5 Plasmakonzentrationsverlauf von Tranexamsäure bei den Patienten Nr. 13 - 24
 Die rote Linie stellt den populationsbasiert vorhergesagten Konzentrationsverlauf, die blaue Linie den individuell vorhergesagten Konzentrationsverlauf dar. Die Punkte stellen die tatsächlich gemessenen Konzentrationen dar.

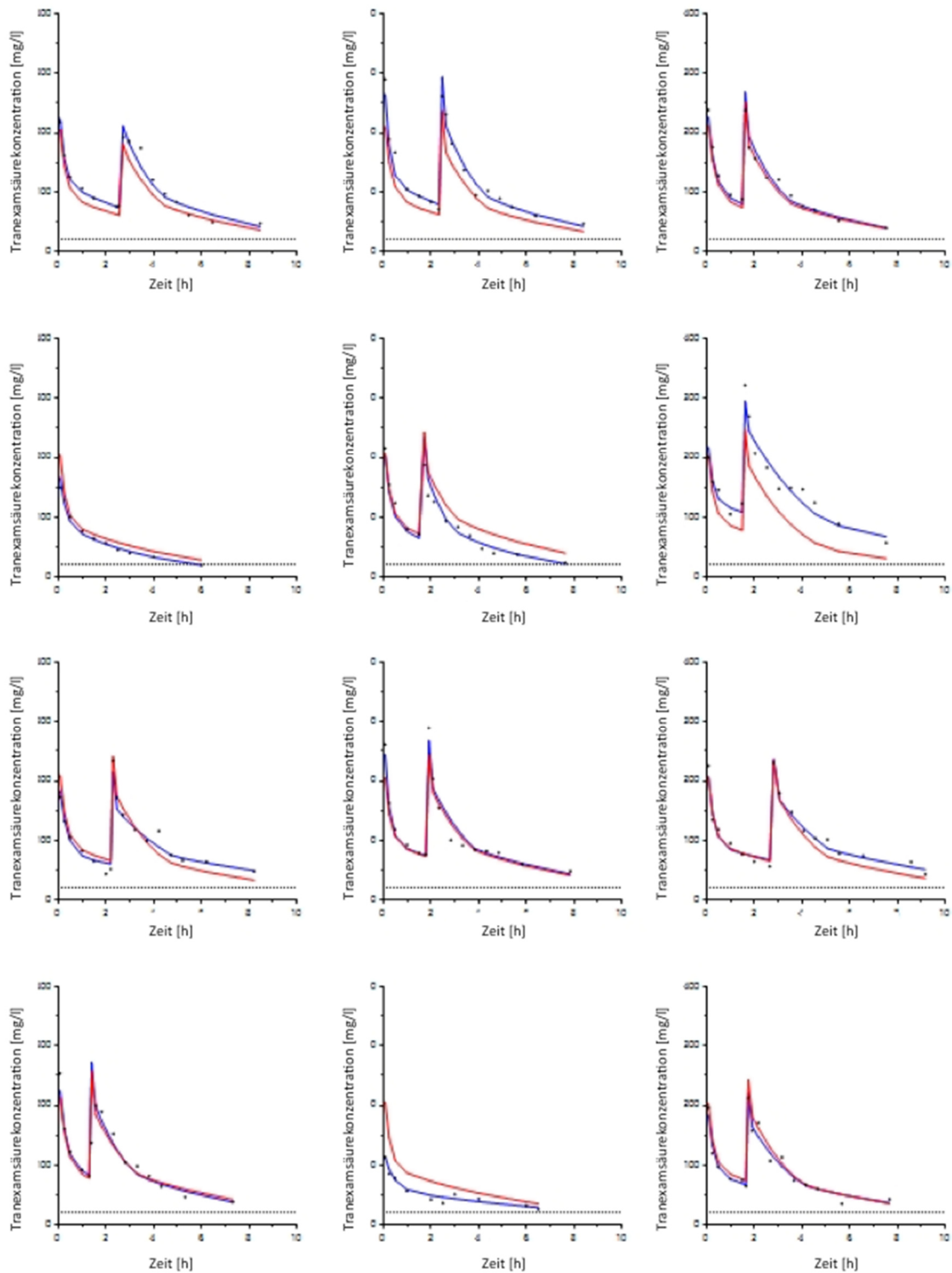


Abbildung 6 Plasmakonzentrationsverlauf von Tranexamsäure bei den Patienten Nr. 25 - 36
 Die rote Linie stellt den populationsbasiert vorhergesagten Konzentrationsverlauf, die blaue Linie den individuell vorhergesagten Konzentrationsverlauf dar. Die Punkte stellen die tatsächlich gemessenen Konzentrationen dar.

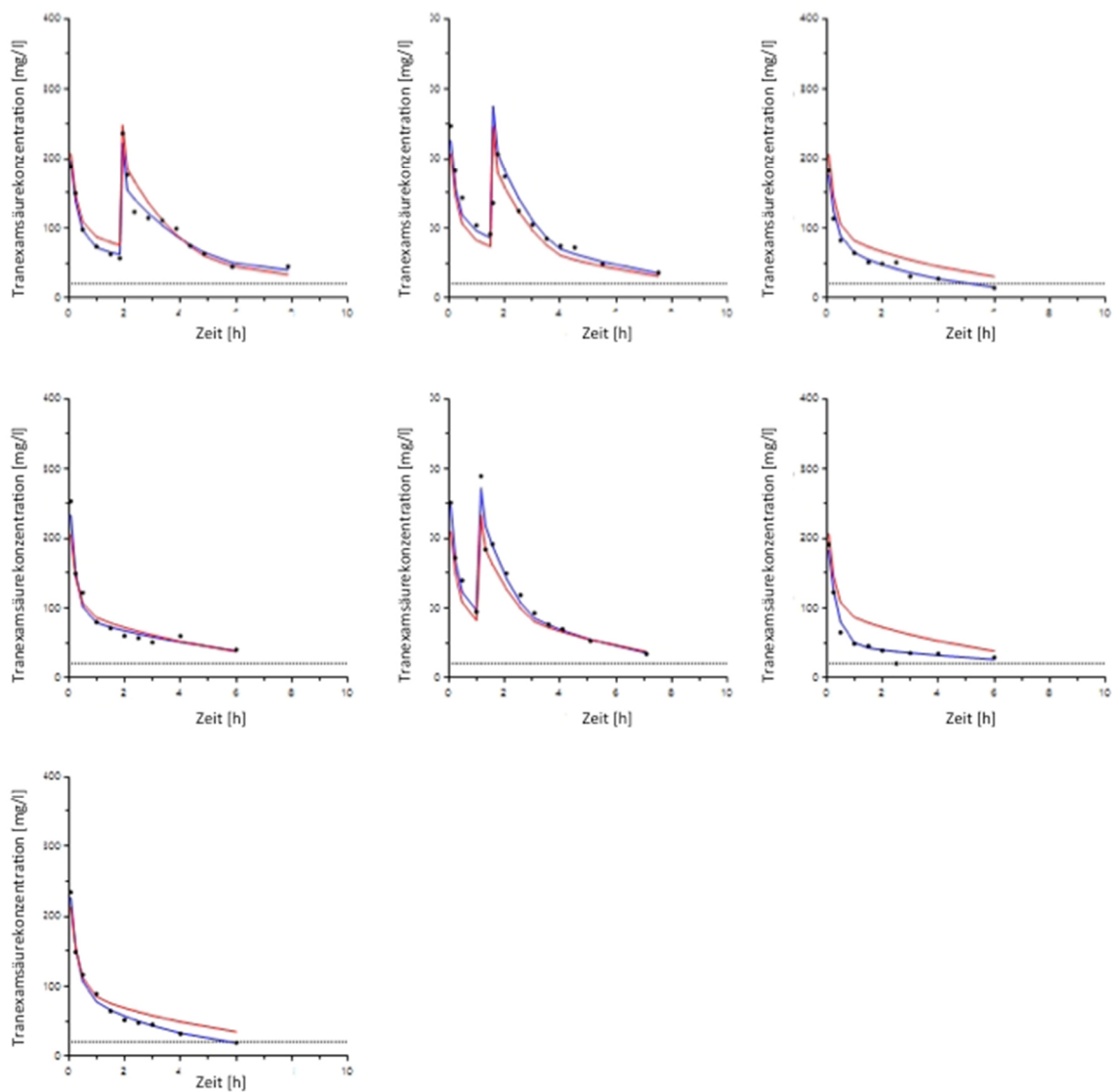


Abbildung 7 Plasmakonzentrationsverlauf von Tranexamsäure bei den Patienten Nr. 37 - 43
 Die rote Linie stellt den populationsbasiert vorhergesagten Konzentrationsverlauf, die blaue Linie den individuell vorhergesagten Konzentrationsverlauf dar. Die Punkte stellen die tatsächlich gemessenen Konzentrationen dar.

Fünf Minuten nach der ersten Bolusgabe betrug die Plasmakonzentration an Tranexamsäure $213 \pm 54 \mu\text{g/ml}$. Die niedrigste Plasmakonzentration trat unmittelbar vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation auf und betrug $75 \pm 19 \mu\text{g/ml}$. Durch die zweite Bolusgabe stieg die Konzentration auf $236 \pm 67 \mu\text{g/ml}$ und betrug auch $5,6 \pm 0,43$ Stunden danach noch $54 \pm 15 \mu\text{g/ml}$. Bei den 6 Patienten ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wurde nach 6 Stunden eine Restkonzentration von $26 \pm 10 \mu\text{g/ml}$ gemessen.

5.3) Pharmakokinetische Modellerstellung

Die Tabelle 4 zeigt die einzelnen Schritte bei der Erstellung des pharmakokinetischen Modells. Zunächst wurde ein offenes Zwei-Kompartiment Modell ohne Kovarianten an die Daten zur Tranexamsäure angepasst. Durch ein fortlaufendes Additionsverfahren wurden dann der Einfluss folgender Kovarianten mittels Bayesschen Informationskriterion (BIC), dem negativen, doppelten Logarithmus der Likelihood-Funktion (-2LL) und dem Akaikes Informationskriterium (AIC) geprüft: Körpergewicht (KG), Alter (PMA), Priming Volumen der HLM, Einsatz der HLM und Volumen der MUF. Alle Kovarianten wurden auf Erwachsenenwerte zentriert.

Zusätzliche Kovarianten	-2LL	AIC	BIC	Anzahl der Parameter
keine	5616	5636	5680	10
CPB (V2, V1)	5609	5633	5686	12
CPB (V2)	5613	5635	5684	11
CBP (V1)	5611	5633	5682	11
CPB (V2,V1), PMA (Cl)	5595	5621	5679	13
CPB (V2), PMA (Cl)	5600	5624	5677	12
CPB (V1), PMA (Cl)	5597	5621	5675	12
PMA (Cl)	5602	5624	5673	11
CPB (Q,V2)	5593	5617	5671	12
CPC (Q)	5595	5617	5666	11
CPB (Q,V2,V1)	5582	5608	5666	13
CPB (Q,V2), PMA (Cl)	5579	5605	5663	13
CPB (Q,V1)	5584	5608	5662	12
CPB (Q), PMA (Cl)	5580	5604	5658	12
CPB (Q,V2,V1), PMA (Cl)	5568	5596	5658	14
CPB (Q,V1), PMA (Cl)	5570	5596	5653	13
CPB (Cl)	5489	5511	5560	11
CPB (Cl), PMA (Cl)	5478	5502	5556	12
CPB (V1,Cl)	5467	5491	5544	12
CPB (V1,Cl), PMA (Cl)	5456	5482	5540	13
CPB (V2, Cl)	5448	5472	5526	12
CPB (V2,Cl), PMA (Cl)	5439	5465	5522	13
CPB (V2,V1,Cl)	5391	5417	5475	13
CPB (V1,V1,Cl), PMA (Cl)	5383	5411	5473	14
CBP (Q,V1,Cl)	5378	5404	5462	13
CPB (Q,V1,Cl), PMA (Cl)	5368	5396	5459	14
CPB (Q, Cl)	5379	5403	5456	12
CPB (Q,Cl), PMA (Cl)	5369	5395	5453	13
CPB (Cl2,V2,V1,Cl)	5348	5376	5438	14
CPB (Q,V2,V1,Cl), PMA (Cl)	5339	5369	5436	15
CPB (Q,V2,Cl)	5350	5376	5434	13
CPB (Q,V2,Cl), PMA (Cl)	5341	5369	5432	14

Tabelle 4 Übersicht der einzelnen Schritte bei der Erstellung des Pharmakokinetischen Modells (Kovarianten im Ausgangsszenario: allometrisch skaliertes Körpergewicht, Verteilungsvolumina (V_1 , V_2), Elimination und die interkompartimentale Clearance (Cl, Q), geordnet nach dem Bayesschen Informationskriterion (BIC), -2LL (negativer, doppelter Logarithmus der Likelihood-Funktion), AIC (Akaikes Informationskriterium), CPB (Cardio-Pulmonaler-Bypass), PMA (Patientenalter in Jahren). Das Modell mit dem niedrigsten BIC-Wert ist fett markiert und enthält die Kovarianten Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (CPB) für die Elimination, die interkompartimentale Clearance und dem Volumen des peripheren Kompartiments (Q, V_2 , Cl) sowie postmenstruelles Patientenalter (PMA) für die Clearance (Cl).

Signifikante Kovarianten des endgültigen Modells waren das allometrisch skalierte Körpergewicht, der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und das Patientenalter, nicht jedoch der Einsatz der MUF oder das Priming Volumen. Zunächst wurden drei Ansätze zur Standardisierung der pharmakokinetischen Daten an das Körpergewicht geprüft. Im Vergleich zu einem Modell ohne Kovarianten verbesserte die Gewichtsstandardisierung das Modell. Eine weitere Verbesserung konnte durch allometrische Skalierung erreicht werden. Ebenso führte die Berücksichtigung des Einflusses des Patientenalters auf die Clearance und des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine zu einer Weiterentwicklung des Modells. Das Hinzufügen von Priming- oder MUF-Volumina zeigte jedoch keinen Fortschritt. Das endgültige Modell mit dem niedrigsten BIC-Wert enthielt folgende Kovarianten:

- Allometrisch festgesetztes Körpergewicht mit dem Exponenten 0,75 für die Elimination und die interkompartimentale Clearance (Cl, Q) sowie dem Exponenten 1 für die Volumina des zentralen und peripheren Kompartiments (V_1, V_2)
- Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (CPB) für die Elimination, die interkompartimentale Clearance und dem Volumen des peripheren Kompartiments (Q, V_2 , Cl)
- Postmenstruelles Patientenalter (PMA) für die Clearance (Cl).

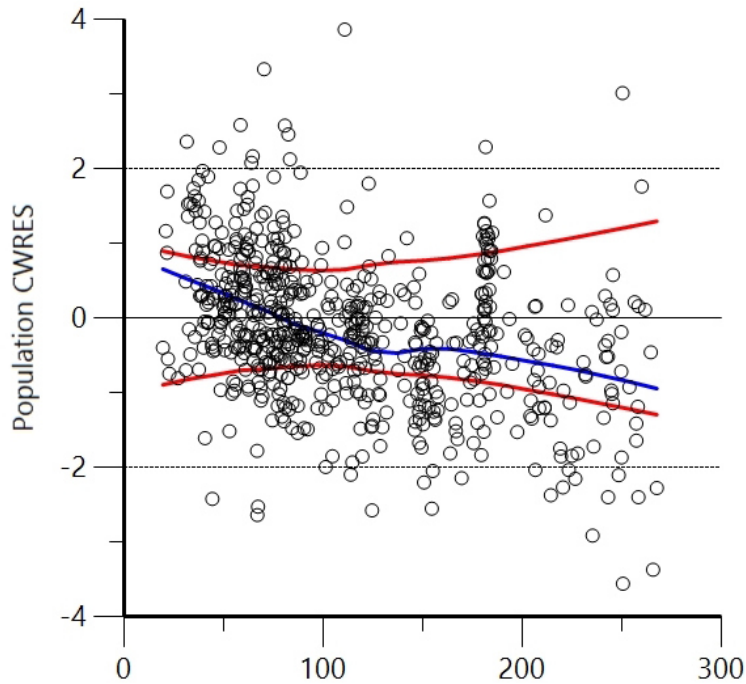
Die Tabelle 5 zeigt die populationsbasierten pharmakokinetischen Parameter des endgültigen Modells.

Die Abbildungen 8 - 11 vergleichen das Modell ohne Kovarianten mit dem endgültigen Modell.

	Alle 43 Patienten			
	Typical value (tv) Estimate (%RSE)	IIV (%RSE)	Bootstrap Median (%RSE)	IIV (%RSE)
$V_1 (L) = tvV_1 * (Gewicht/70)^{\theta_{Gewicht}} * \exp(\eta_{V1})$	13.58 (7.0)	0.101 (45.8)	13.77 (7.3)	0.105 (66)
θ_{weight}	1 (0)		1 (0)	
$V_2 (L) = tvV_2 * (Gewicht/70)^{\theta_{Gewicht}} * \exp(\theta_{CPB} * (CPB==1)) * \exp(\eta_{V2})$	17.99 (5.4)	0.090 (32.9)	17.92 (5.5)	0.092 (34.3)
θ_{CPB}	-0.153 (30.8)		-0.157 (31.8)	
$\theta_{Gewicht}$	1 (0)		1 (0)	
$CL (L \cdot h^{-1}) = tvCl * (Gewicht/70)^{\theta_{Gewicht}} * 1 / (1 + (PMA50/PMA)^{\theta_{PMA}}) * \exp(\theta_{CPB} * (CPB==1)) * \exp(\eta_{Cl})$	3.78 (12.6)	0.067 (18.3)	3.66 (25.3)	0.063 (19.3)
θ_{CPB}	0.842 (7.7)		0.843 (8.0)	
$\theta_{Gewicht}$	0.75 (0)		0.75 (0)	
θ_{PMA}	2.95 (46.0)		3.02 (619)	
PMA50	0.632 (14.5)		0.679 (42.0)	
$Q (L \cdot h^{-1}) = tvQ * (Gewicht/70)^{\theta_{weight}} * \exp(\theta_{CPB} * (CPB==1)) * \exp(\eta_Q)$	16.32 (8.7)	9.92 E-06 (6.3)	16.14 (8.8)	1.53E-05 (541)
θ_{CPB}	1.87 (13.0)		1.88 (14.9)	
$\theta_{Gewicht}$	0.75 (0)		0.75 (0)	
Standard Abweichung des multiplikativen Fehlermodells	0.128		0.127	

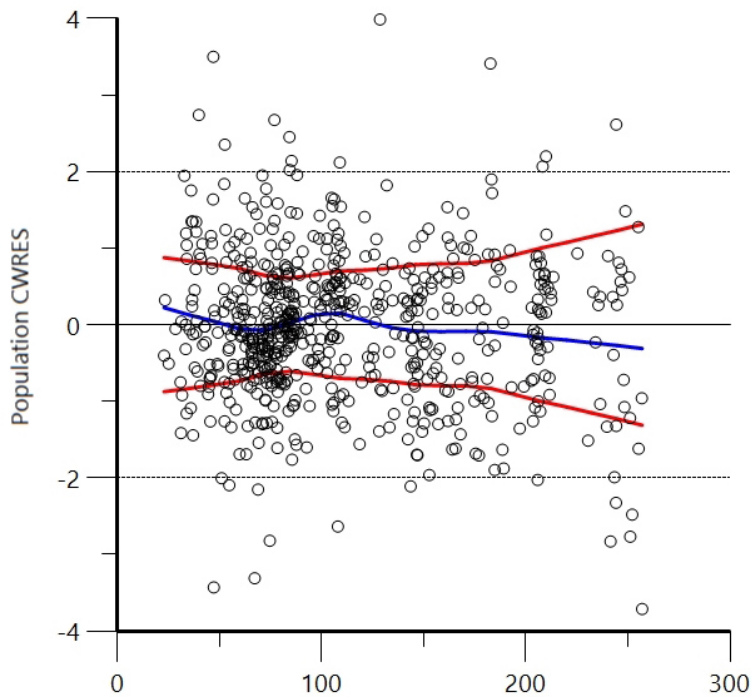
Tabelle 5 Populationsbasierte pharmakokinetische Parameter des endgültigen Modells

(CPB (Cardio-Pulmonaler-Bypass), IIV (η , Interindividuelle Variabilität), %RSE (Relativer Standardfehler in Prozent), PMA (Patientenalter in Jahren), gezeigt werden die Werte für das beste Modell für die jeweilige Patientengruppe.



Populationsbasiert vorhergesagte Tranexamsäurekonzentration

Abbildung 8 Conditional weighted residuals (CWRES) vs. populationsbasiert vorhergesagter Tranexamsäurekonzentration durch das Basismodell ohne Kovarianten



Populationsbasiert vorhergesagte Tranexamsäurekonzentration

Abbildung 9 Conditional weighted residuals (CWRES) vs. populationsbasiert vorhergesagter Tranexamsäurekonzentration durch das endgültige Modell

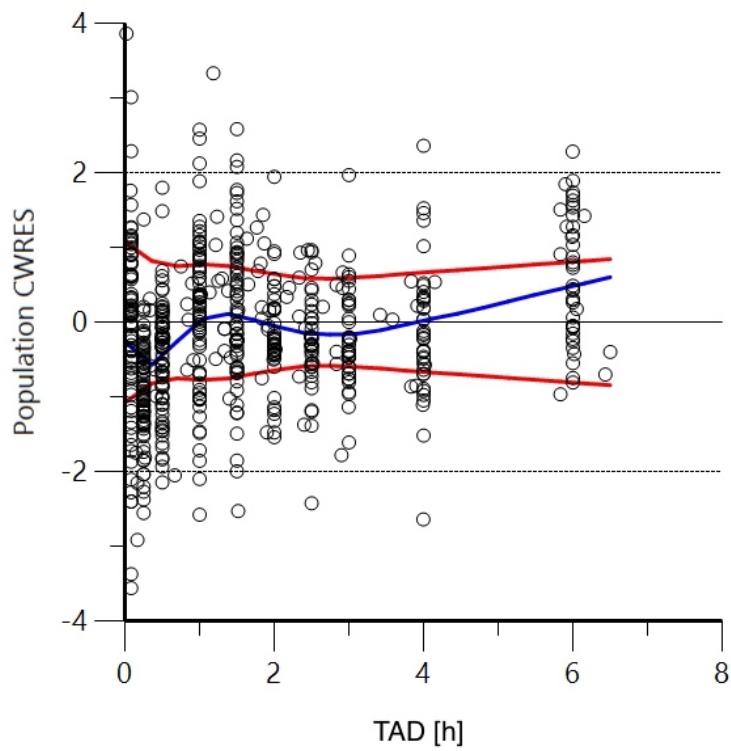


Abbildung 10 Conditional weighted residuals (CWRES) vs. Time after Dose (TAD) durch das Basismodell ohne Kovarianten

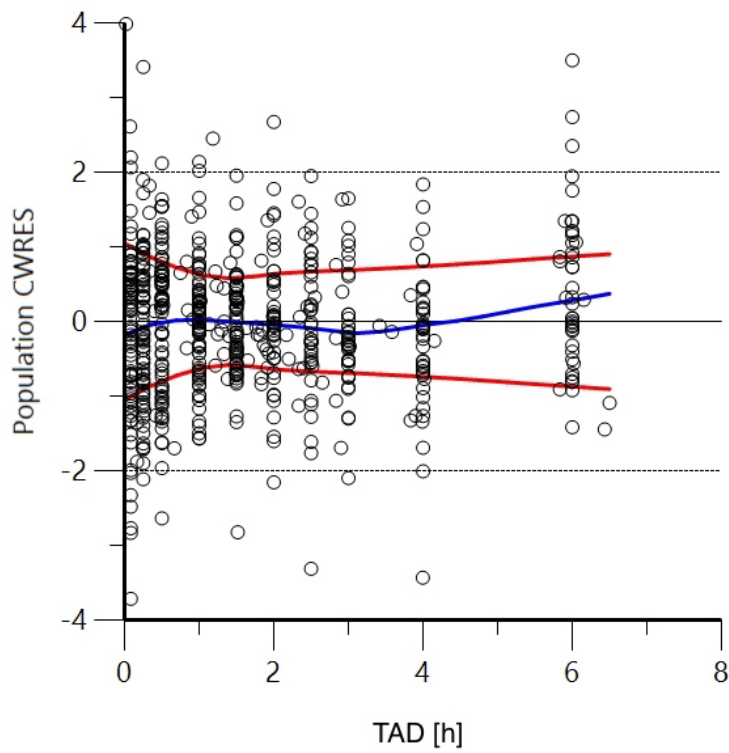


Abbildung 11 Conditional weighted residuals (CWRES) vs. Time after Dose (TAD) durch das endgültige Modell

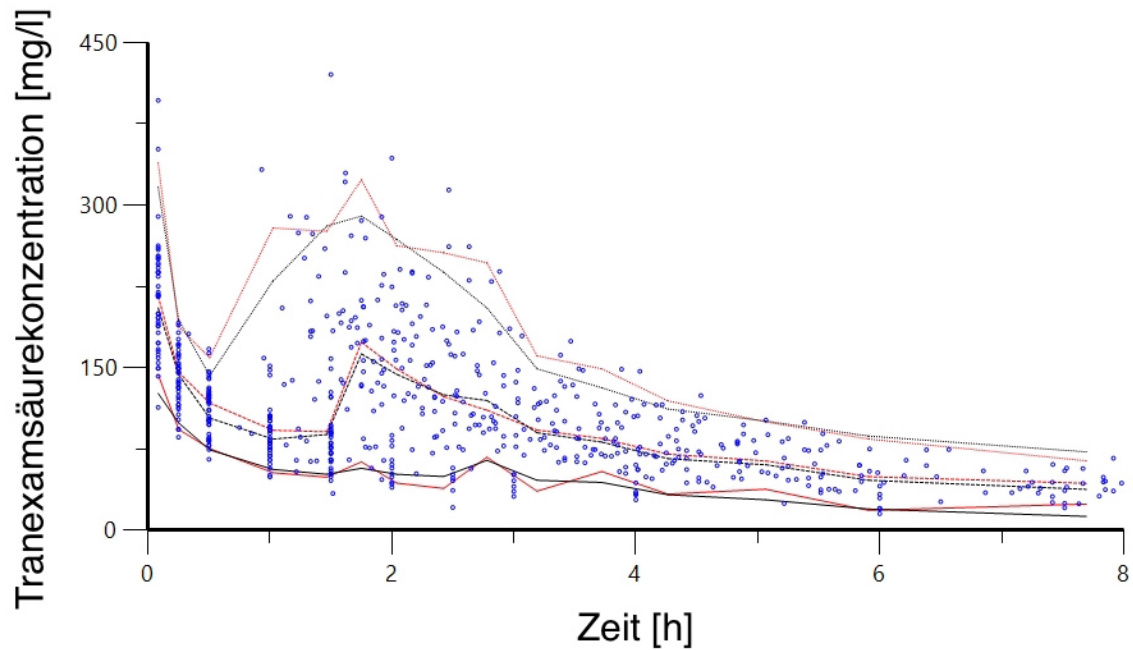


Abbildung 12 Prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) für das endgültige Modell aus einer Monte Carlo Simulation (n=1000)

Rohdatenpunkte, Vorhergesagte Werte (schwarz) und gemessene Werte (rot), 5-, 50- und 95-Perzentile

Die Streudiagramme in den Abbildungen 8 - 11 zeigen für das Modell ohne Kovarianten eine asymmetrische Verteilung. Im Vergleich dazu weist das endgültige Modell mit Berücksichtigung der Kovarianten eine homogenere Verteilung auf.

Abbildung 12 zeigt den prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) für das endgültige Modell. Hierbei werden die aus dem Modell vorhergesagten Werte aus 1000 Simulationen mit den tatsächlich gemessenen Werten nach Gewicht geschichtet verglichen.

5.4) Simulation der Tranexamsäurekonzentration

Da allometrisch skaliertes Körpergewicht, der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und das Patientenalter die wesentlichen Kovarianten darstellten, entwickelten wir ein an das Körpergewicht angepasstes Dosierungsschema (Tabelle 6).

Gewicht [kg]	CPB	CL [L/h]	V ₁ [L]	Q [L/h]	V ₂ [L]	t _{1/2} schnell [h]	t _{1/2} langsam [h]	Erster Bolus [mg/kg]	Laufrate vor EKZ Beginn [mg/kg/h]	Bolus in HLM [mg/kg]	Laufrate nach EKZ Beginn [mg/kg/h]
10	0	0.932	2.101	3.79	2.75	0.191	4.11	10	10	4	4
	1	2.16	2.101	24.7	2.36	0.028	1.54				
7.5	0	0.728	1.511	3.05	2.01	0.171	3.83	10	10	4	4
	1	1.691	1.511	19.9	1.72	0.025	1.43				
5	0	0.506	0.997	2.25	1.35	0.155	3.64	10	10	4	4
	1	1.177	0.997	14.7	1.16	0.023	1.36				
2.5	0	0.213	0.517	1.34	0.70	0.139	4.51	10	10	4	4
	1	0.494	0.517	8.74	0.60	0.020	1.72				

Tabelle 6 Dosierungsvorschlag und pharmakokinetische Parameter für Tranexamsäure bei Kindern während herzchirurgischer Eingriffe mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und für eine minimale Zielkonzentration von 20 µg/ml.

Cl (Clearance), Q (interkompartimentale Clearance), t_{1/2} schnell (Primäre Eliminationshalbwertszeit); t_{1/2} langsam (terminale Eliminationshalbwertszeit), V₁ (zentrales Verteilungsvolumen), V₂ (peripheres Verteilungsvolumen)

Trotz der durch die allometrische Skalierung beobachteten Verbesserungen im pharmakokinetischen Modell behielten wir ein gewichtsangepasstes Dosierungsschema basierend auf den allometrischen pharmakokinetischen Parametern für das Gewicht von Erwachsenen bei. Dies genügt in fast allen Situationen der perioperativen Medizin, da Medikamentendosierung anhand von Körpergewicht die verbreitete Methode des klinischen Alltags darstellt (Anderson and Meakin 2002). Daher wurden Simulationen des Verlaufs der Tranexamsäurekonzentration für Kinder unter 10 kg Körpergewicht nach einer Bolusgabe von 10 mg/kg, einer kontinuierlichen Infusion von 10 mg/kg/h bis zum Beginn der EKZ, einer Priming-Zugabe von 4 mg/kg gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe von 4 mg/kg/h zur Aufrechterhaltung eines Zielspiegels von 20 mg/l durchgeführt (Abbildung 13).

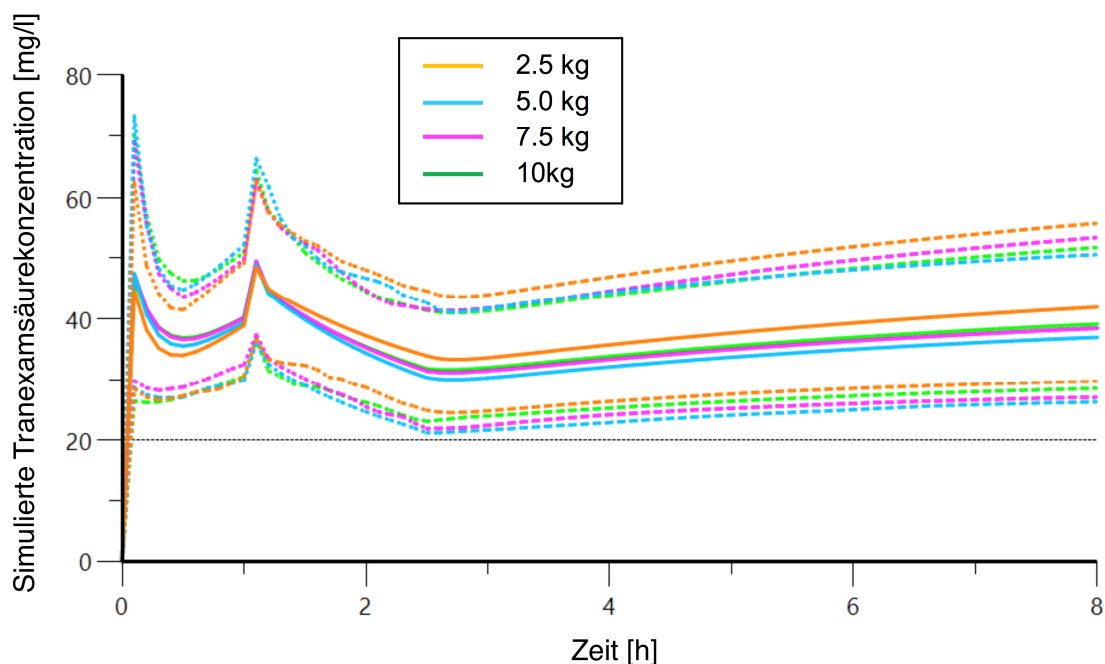


Abbildung 13 Simulierter Konzentrationsverlauf von Tranexamsäure bei Kindern mit 2,5 kg, 5,0 kg, 7,5 kg und 10,0 kg Körpergewicht

Mittelwerte (durchgezogene Linien) und 2,5- bzw. 97,5-Perzentile (gestrichelte Linien)

6) Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war die Beschreibung der Pharmakokinetik von Tranexamsäure bei Kindern im ersten Lebensjahr bei herzchirurgischen Operationen mit und ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Basierend auf diesen pharmakokinetischen Daten, sollte ein verbessertes Dosierungsschema für Tranexamsäure in diesem speziellem Kollektiv abgeleitet werden.

Dazu wurden bei 43 Kindern im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe Blutproben entnommen und mittels Gas-Chromatographie und Massenspektroskopie die Plasmakonzentration von Tranexamsäure im zeitlichen Verlauf bestimmt. Aus den gewonnenen Werten wurde ein pharmakokinetisches nichtlineares gemischte Effekte-Modell entwickelt.

Als wichtigste Kovarianten wurden das allometrisch skalierte Körpergewicht, der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und das Patientenalter (Neugeborene oder Säuglinge) identifiziert. Wir bestimmten die systemische Clearance mit 3,78 (CI 2,52 - 5,05) l/h, das zentrale Verteilungsvolumen mit 13,6 (CI 11,7 - 15,5) l und das periphere Volumen mit 18,0 (CI 16,1 - 19,9) l. Als verbessertes Dosierungsschema empfehlen wir einen Bolus von 10 mg/kg Tranexamsäure mit nachfolgend kontinuierlicher Infusion von 10 mg/kg/h und 4 mg/kg Zugabe zum Priming der Herz-Lungen-Maschine erforderlich. Mit Beginn der extrakorporalen Zirkulation wird die kontinuierliche Gabe auf 4 mg/kg/h vermindert. Dies kann als 10-10-4-4 Schema bezeichnet werden.

6.1) Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die Pharmakokinetik

Während der extrakorporalen Zirkulation wird die Pharmakokinetik hauptsächlich hinsichtlich der Umverteilung und der Elimination beeinflusst. Für Tranexamsäure konnte bei erwachsenen Patienten gezeigt werden, dass das zentrale Verteilungsvolumen (V_c) ansteigt während die Clearance sinkt (Dowd, Karski et al. 2002). Der Anstieg des V_c kann durch die Hämodilution, die durch das Priming der Herz-Lungen-Maschine auftritt, erklärt werden (Rosen and Rosen 1997). Dieser Effekt ist zu Beginn der extrakorporalen Zirkulation am stärksten ausgeprägt und kommt bei Neugeborenen und Säuglingen mehr zu tragen als bei Erwachsenen (Kern, Morana et al.

1992), da das Priming Volumen der HLM in Relation zum Blutvolumen der Patienten größer ist und dieses oftmals sogar übersteigt. Vor diesem Hintergrund ist eine zweite Bolusgabe Tranexamsäure zu Beginn der EKZ gerade in dieser Patientengruppe als sinnvoll zu erachten, um einen starken Abfall des Plasmaspiegels zu vermeiden. Aufgrund der hydrophilen Eigenschaften der Tranexamsäure verteilt sich diese vorrangig in der extrazellulären Flüssigkeit. Dementsprechend ist das relative Verteilungsvolumen (V_c / kg KG) bei Neugeborenen und Säuglingen größer als bei älteren Kinder oder Erwachsenen. In der hier vorliegenden Studie konnte keine Auswirkung der Herz-Lungen-Maschine auf die Verteilungsvolumina festgestellt werden. Lediglich die Interkompartimentale Clearance (Q) wurde beeinflusst, wie auch schon von Grassin-Delyle (Grassin-Delyle, Couturier et al. 2013) beobachtet. Eine andere Studie hingegen kam zu dem Ergebnis, dass Volumina und Clearance durch die EKZ beeinflusst werden (Wesley, Pereira et al. 2015). Diese abweichenden Ergebnisse können jedoch durch Unterschiede im untersuchten Patientenkollektiv, dem Einfluss tiefer intraoperativer Hypothermie und Ultrafiltration zustande kommen (van Saet, de Wildt et al. 2013). Die beobachtete signifikante Korrelation der Kreatinin-Clearance auf die Medikamenten-Clearance lässt sich durch den schnellen Anstieg der glomerulären Filtrationsrate (GFR) im ersten Lebensjahr erklären. So entspricht die GFR bei Geburt etwa 35 % der GFR eines Erwachsenen. Mit 48 Wochen postmenstruellem Alter beträgt diese bereits die Hälfte des Erwachsenenwertes und erreicht ein Jahr nach der Geburt 90 % (Rhodin, Anderson et al. 2009). Alle Patienten der vorliegenden Studie hatten vor dem operativen Eingriff gemäß der Berechnung mit der Schwartz Gleichung eine normale Kreatinin Clearance und lagen im Wertebereich herzgesunder Patienten (Goobie, Meier et al. 2013). Insgesamt lassen sich die Ergebnisse gut mit den Ergebnissen früherer Studien vereinbaren (Goobie, Meier et al. 2013, Grassin-Delyle, Couturier et al. 2013, Wesley, Pereira et al. 2015).

6.2) Effektiver Konzentrationsbereich

Der effektive Einsatz von Tranexamsäure zur Reduzierung des perioperativen Blutverlustes ist seit Langem Gegenstand zahlreicher Studien. Sowohl über den anzustrebenden Konzentrationsbereich, als auch über die dafür nötige Dosierung

herrscht Uneinigkeit. Durch eine schwedische Forschergruppe wurde in den 1960er Jahren gezeigt, dass eine Tranexamsäurekonzentration von 10 µg/ml die tPA - Aktivität um 80 % reduziert. Für eine Reduktion um 98 % ist eine Konzentration von 100 µg/ml erforderlich (Andersson, Nilsoon et al. 1968). Effektive Konzentrationen wurden im Bereich von 10 - 126 µg/ml beschrieben (Andersson, Nilsoon et al. 1968, Soslau, Horrow et al. 1991, Fiechtner, Nuttall et al. 2001, Dowd, Karski et al. 2002). In vivo sind höhere Dosen wahrscheinlich effektiver im Hinblick auf den blutsparenden Effekt (Karski, Dowd et al. 1998, Dowd, Karski et al. 2002), jedoch wird dadurch nicht das klinische Ergebnis verbessert (Sigaut, Tremey et al. 2014). Wird eine Konzentration von gerade über 100 µg/ml - wie von Andersson (Andersson, Nilsoon et al. 1968) bzw. Dowd (Dowd, Karski et al. 2002) vorgeschlagen - angestrebt, kann die zweite Bolusgabe reduziert werden. Gerade in Hinblick auf das steigende Risiko (2,5 - 3,5 %) für zerebrale Krampfanfälle bei Konzentrationen über 100 µg/ml erscheint dies sinnvoll (Murkin, Falter et al. 2010, Kalavrouziotis, Voisine et al. 2012, Lecker, Wang et al. 2012).

Betrachtet man die oben beschriebene Studie von Yee, in der die minimal nötige Konzentration an Tranexamsäure, die zur vollständigen Inhibierung der Fibrinolyse in vitro notwendig ist, bestimmt wurde (Yee, Wissler et al. 2013), darf nicht vergessen werden, dass hier von einer vollständigen Aktivierung der Fibrinolyse (Zugabe von 1000 IU/ml tissue type Plasminogenaktivator) ausgegangen wird. Während einer Operation mit Herz-Lungen-Maschine beträgt die Konzentration an tissue type Plasminogenaktivator bei Kindern lediglich 2,5 - 4,0 IU/ml (Eisses and Chandler 2008, Couturier, Rubatti et al. 2014). Es können also für den klinischen Einsatz kleinere Zielkonzentrationen veranschlagt werden. Die Studie bestätigt Spiegel über 20 µg/ml als sinnvolle Zielkonzentration. Der Kontakt mit der Oberfläche der Herz-Lungen-Maschine bedeutet den größten Stimulus für die Aktivierung der Fibrinolyse (Teufelsbauer, Proidl et al. 1992, Kojima, Gando et al. 2001), welche bis zu 6 Stunden nach der Operation anhält (Ignjatovic, Than et al. 2011). Durch das untersuchte Dosierungsschema werden auch nach diesem Zeitraum ausreichend hohe Plasmakonzentrationen erreicht, um eine vollständige Unterdrückung der Fibrinolyse zu gewährleisten (Yee, Wissler et al. 2013). Daraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass das Dosierungsschema mit zwei Bolusgaben eine einfache und effektive Vorgehensweise darstellt. Um allerdings Spitzenwerte und Gesamtmenge zu reduzieren wird ein Dosierungsschema entsprechend der oben genannten Empfehlung (Tabelle 6) vorgeschlagen. Dieses sieht

eine etwas höhere Dosierung von Tranexamsäure vor als im pharmakokinetischen Modell von Wesley (Wesley, Pereira et al. 2015), welches für Kinder mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 18 kg und einer Zielkonzentration von 20 µg/ml entwickelt wurde. Im Modell von Wesley erhalten die Patienten eine Anfangsdosis von 9 - 15 mg/kg, eine Erhaltungsdosis von 2,0 - 2,5 mg/kg/h und eine Zugabe zum Priming von 20 mg/l. Das Modell von Grassin-Delyle (Grassin-Delyle, Couturier et al. 2013) beinhaltet eine Anfangsdosis von 6,4 mg/kg, eine Erhaltungsdosis von 2,0 - 3,1 mg/kg/h und keine Zugabe zum Priming. Als Erklärung für diesen Unterschied lässt sich einerseits anführen, dass die Patienten in unserer Studie nur in milder Hypothermie operiert wurden, andererseits verwendeten wir einen unterschiedlichen Ansatz zur pharmakokinetischen Analyse. In unserer Simulation betrug die Zeit mit extrakorporaler Zirkulation lediglich 90 Minuten. In der Studie von Wesley wurde ein von Beginn der EKZ an andauernder Effekt der Herz-Lungen-Maschine angenommen. Diese beiden Unterschiede könnten die Clearance-Parameter beeinflussen. Daher scheint unser Modell für Operationen in milder Hypothermie und mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine genauer zu sein. Eine zweite Bolusgabe als Zusatz zum Priming der HLM wirkt dem starken Verdünnungseffekt durch die EKZ (Anderson and Holford 2013) entgegen und fällt in unserer Studie aufgrund höherer Priming-Volumina ebenfalls größer aus. Im Gegensatz zu der Studie von Wesley konnten wir nicht die Notwendigkeit für ein abweichendes Dosierungsschema für die Gruppe der Neugeborenen feststellen. In der Studie von Grassin-Delyle wurden außerdem lediglich 7 Proben zur Bestimmung des Konzentrationsverlaufs von Tranexamsäure entnommen, was zu einer größeren Ungenauigkeit des Modells führt.

6.3) Neurologische Komplikationen

Ein Patient dieser Studie erlitt eine Serie von mehreren Krampfanfällen 6 Stunden nach der zweiten Dosis Tranexamsäure (Gertler, Wiesner et al. 2014). Legt man ein Konzentrationsverhältnis für Plasma zu Liquor von 8,6 : 1 (Lecker, Wang et al. 2012) zugrunde, so errechnet sich für oben genannten Patienten eine Konzentration von 36 µg/ml im Liquor zum Zeitpunkt des ersten Krampfanfalles. Dieser Wert liegt deutlich über dem tierexperimentell festgestellten Schwellenwert für die Inhibition von Glycin-

Rezeptoren von 14,6 µg/ml. Als mögliche Ursache für das späte Auftreten von Krampfanfällen wird ein kompetitiver Antagonismus an Glycin- und GABA_A-Rezeptoren diskutiert (Lecker, Wang et al. 2012, Kratzer, Irl et al. 2014). Die Spitzenwerte der Tranexamsäurekonzentration im Liquor werden erst mit 5-6 Stunden Verzögerung erreicht (Lecker, Wang et al. 2012). Außerdem können Veränderungen an der Blut-Hirn-Schranke durch die Herz-Lungen-Maschine (Cavaglia, Seshadri et al. 2004) zu höheren Konzentrationen im Liquor führen als angenommen, zumal gerade Neugeborene und Säuglinge eine anfälligeren Blut-Hirn-Schranke aufweisen. Um Krampfanfälle zu vermeiden, sollte also die Dosierung von Tranexamsäure so gering wie möglich gewählt werden (Murkin, Falter et al. 2010, Lecker, Wang et al. 2012).

6.4) Einschränkungen durch das Studiendesign

Für eine exakte Berechnung der Pharmakokinetik sind möglichst viele Messzeitpunkte erforderlich. Diese Anzahl unterliegt jedoch praktischen Grenzen, so dass mit einem gewissen Fehler bei den errechneten Größen - vor allem bei der Halbwertszeit - gerechnet werden muss.

Zum Ende der extrakorporalen Zirkulation wurde bei allen Patienten eine modifizierte Ultrafiltration durchgeführt. Zu den pharmakokinetischen Auswirkungen der Anwendung dieser Technik kann diese Studie keine zuverlässige Aussage treffen, da keine Standardisierung erfolgte und auch keine zusätzlichen Proben vor und nach der MUF entnommen wurden. Allerdings zeigte die statistische Auswertung unter Berücksichtigung der MUF Volumina keine signifikanten Auswirkungen.

Ebenso kann der Einfluss von milder und tiefer intraoperativer Hypothermie auf die Pharmakokinetik nicht beurteilt werden. Es wurden nur Fälle mit milder Hypothermie (32 - 36 °C) betrachtet (van Saet, de Wildt et al. 2013). Inwieweit tiefe Hypothermie einen Einfluss auf die Pharmakokinetik hat, kann mit den Daten dieser Untersuchung nicht beurteilt werden. Die Tatsache, dass weder die MUF noch die Hypothermie relevante Kovarianten darstellen, steht im Einklang mit früheren Studienergebnissen (Wesley, Pereira et al. 2015).

7) Zusammenfassung

Trotz des verbreiteten Einsatzes von Tranexamsäure bei kinderherzchirurgischen Eingriffen existiert bislang für Patienten im ersten Lebensjahr kein verlässliches Dosierungsschema.

In unserer Studie wurden 43 Kinder mit herzchirurgischen Eingriffen im ersten Lebensjahr untersucht. Davon wurden 37 mit Herz-Lungen-Maschine (9 Neugeborene und 28 Säuglinge) und 6 ohne extrakorporaler Zirkulation operiert. Den Patienten wurde zum Beginn der Operation 50 mg/kg Tranexamsäure verabreicht. Dieselbe Dosis wurde dem Priming der Herz-Lungen-Maschine zugegeben. Aus den gewonnenen Blutproben wurde mittels Gas-Chromatographie und Massenspektroskopie die Plasmakonzentration an Tranexamsäure im zeitlichen Verlauf der Operation und bis 6 Stunden danach bestimmt. Die pharmakokinetischen Auswertung erfolgte durch nichtlineare gemischte Effekte-Modellierung.

Die wichtigsten Kovarianten waren das allometrisch skalierte Körpergewicht, der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und das Patientenalter (Neugeborene oder Säuglinge). Wir bestimmten die systemische Clearance mit 3,78 (CI 2,52 - 5,05) l/h, das zentrale Verteilungsvolumen mit 13,6 (CI 11,7 - 15,5) l und das periphere Volumen mit 18,0 (CI 16,1 - 19,9) l.

Um einen Schwellenwert von 20 µg/ml Tranexamsäure im Plasma zur effektiven Hemmung der Fibrinolyse aufrecht zu erhalten und hohe Spitzenkonzentrationen zu vermeiden ist mit dem von uns erarbeiteten pharmakokinetischen Modell unabhängig vom Alter ein Bolus von 10 mg/kg Tranexamsäure mit nachfolgend kontinuierlicher Infusion von 10 mg/kg/h und 4 mg/kg Zugabe zum Priming der Herz-Lungen-Maschine erforderlich. Mit dem Beginn der extrakorporalen Zirkulation kann die kontinuierliche Gabe auf 4 mg/kg/h vermindert werden (10-10-4-4-Schema).

Unsere Studie kommt zu dem Ergebnis, dass das bisherige Dosierungsschema mit zwei Bolusgaben ausreichend hohe Plasmakonzentrationen für über sechs Stunden nach der Operation gewährleistet. Durch kontinuierliche Gabe können jedoch Spitzenwerte, welche für Krampfanfälle verantwortlich gemacht werden, vermieden werden.

8) Literaturverzeichnis

Alderman, E. L., J. H. Levy, J. B. Rich, M. Nili, B. Vidne, H. Schaff, G. Uretzky, G. Pettersson, J. J. Thiis, C. B. Hantler, B. Chaitman and A. Nadel (1998). "Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial." J Thorac Cardiovasc Surg **116**(5): 716-730.

Anderson, B. J. and N. H. Holford (2013). "Understanding dosing: children are small adults, neonates are immature children." Arch Dis Child **98**(9): 737-744.

Anderson, B. J. and G. H. Meakin (2002). "Scaling for size: some implications for paediatric anaesthesia dosing." Paediatr Anaesth **12**(3): 205-219.

Andersson, L., I. M. Nilsson, S. Colleen, B. Granstrand and B. Melander (1968). "Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA." Ann N Y Acad Sci **146**(2): 642-658.

Bigelow, W. G., W. K. Lindsay and W. F. Greenwood (1950). "Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures." Ann Surg **132**(5): 849-866.

Cavaglia, M., S. G. Seshadri, J. E. Marchand, C. L. Ochocki, R. B. Mee and P. M. Bokesch (2004). "Increased transcription factor expression and permeability of the blood brain barrier associated with cardiopulmonary bypass in lambs." Ann Thorac Surg **78**(4): 1418-1425.

Comets, E., K. Brendel and F. Mentre (2008). "Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: the npde add-on package for R." Comput Methods Programs Biomed **90**(2): 154-166.

Couturier, R., M. Rubatti, C. Credico, V. Louvain-Quintard, V. Anerkian, S. Doubine, M. Vasse and S. Grassin-Delyle (2014). "Continuous or discontinuous tranexamic acid effectively inhibits fibrinolysis in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass." Blood Coagul Fibrinolysis **25**(3): 259-265.

Dowd, N. P., J. M. Karski, D. C. Cheng, J. A. Carroll, Y. Lin, R. L. James and J. Butterworth (2002). "Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass." Anesthesiology **97**(2): 390-399.

Dunn, C. J. and K. L. Goa (1999). "Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications." Drugs **57**(6): 1005-1032.

Eaton, M. P. (2008). "Antifibrinolytic therapy in surgery for congenital heart disease." Anesth Analg **106**(4): 1087-1100.

Eisses, M. J. and W. L. Chandler (2008). "Cardiopulmonary bypass parameters and hemostatic response to cardiopulmonary bypass in infants versus children." J Cardiothorac Vasc Anesth **22**(1): 53-59.

- Fiechtner, B. K., G. A. Nuttall, M. E. Johnson, Y. Dong, N. Sujirattanawimol, W. C. Oliver, Jr., R. S. Sarpal, L. J. Oyen and M. H. Ereth (2001). "Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass." *Anesth Analg* **92**(5): 1131-1136.
- Gertler, R., G. Wiesner, P. Tassani-Prell, K. Martin and M. Gruber (2014). "Measurement of tranexamic acid serum concentrations in a 7-month-old infant with clinical seizures after open heart surgery." *Pediatr Neurol* **51**(2): e1-2.
- Gibbon, J. H., Jr. (1954). "Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery." *Minn Med* **37**(3): 171-185; passim.
- Goobie, S. M., P. M. Meier, N. F. Sethna, S. G. Soriano, D. Zurakowski, S. Samant and L. M. Pereira (2013). "Population pharmacokinetics of tranexamic acid in paediatric patients undergoing craniostomy surgery." *Clin Pharmacokinet* **52**(4): 267-276.
- Grassin-Delyle, S., R. Couturier, E. Abe, J. C. Alvarez, P. Devillier and S. Urien (2013). "A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery." *Anesthesiology* **118**(4): 853-862.
- Grassin-Delyle, S., B. Tremey, E. Abe, M. Fischler, J. C. Alvarez, P. Devillier and S. Urien (2013). "Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass." *Br J Anaesth* **111**(6): 916-924.
- Henry, D. A., P. A. Carless, A. J. Moxey, D. O'Connell, B. J. Stokes, B. McClelland, A. Laupacis and D. Fergusson (2007). "Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD001886.
- Holford, N., Y. A. Heo and B. Anderson (2013). "A pharmacokinetic standard for babies and adults." *J Pharm Sci* **102**(9): 2941-2952.
- Ignjatovic, V., J. Than, R. Summerhayes, F. Newall, S. Horton, A. Cochrane and P. Monagle (2011). "Hemostatic response in paediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery." *Pediatr Cardiol* **32**(5): 621-627.
- Kalavrouziotis, D., P. Voisine, S. Mohammadi, S. Dionne and F. Dagenais (2012). "High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass." *Ann Thorac Surg* **93**(1): 148-154.
- Karski, J. M., N. P. Dowd, R. Joiner, J. Carroll, C. Peniston, K. Bailey, M. F. Glynn, S. J. Teasdale and D. C. Cheng (1998). "The effect of three different doses of tranexamic acid on blood loss after cardiac surgery with mild systemic hypothermia (32 degrees C)." *J Cardiothorac Vasc Anesth* **12**(6): 642-646.
- Kern, F. H., N. J. Morana, J. J. Sears and P. R. Hickey (1992). "Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass." *Ann Thorac Surg* **54**(3): 541-546.
- Kojima, T., S. Gando, Y. Morimoto, H. Mashio, Y. Goda, H. Kawahigashi and O. Kemmotsu (2001). "Systematic elucidation of effects of tranexamic acid on fibrinolysis and bleeding during and after cardiopulmonary bypass surgery." *Thromb Res* **104**(5): 301-307.

Kratzer, S., H. Irl, C. Mattusch, M. Burge, J. Kurz, E. Kochs, M. Eder, G. Rammes and R. Haseneder (2014). "Tranexamic acid impairs gamma-aminobutyric acid receptor type A-mediated synaptic transmission in the murine amygdala: a potential mechanism for drug-induced seizures?" Anesthesiology **120**(3): 639-649.

Lecker, I., D. S. Wang, A. D. Romaschin, M. Peterson, C. D. Mazer and B. A. Orser (2012). "Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors." J Clin Invest **122**(12): 4654-4666.

Lemmer, J. H., Jr., E. W. Dilling, J. R. Morton, J. B. Rich, F. Robicsek, D. L. Bricker, C. B. Hantler, J. G. Copeland, 3rd, J. L. Ochsner, P. O. Daily, C. W. Whitten, G. P. Noon and R. Maddi (1996). "Aprotinin for primary coronary artery bypass grafting: a multicenter trial of three dose regimens." Ann Thorac Surg **62**(6): 1659-1667; discussion 1667-1658.

Lemmer, J. H., Jr., M. T. Metzdorff, A. H. Krause, J. E. Okies, T. A. Molloy, J. G. Hill, W. B. Long, T. R. Winkler and U. S. Page (1996). "Aprotinin use in patients with dialysis-dependent renal failure undergoing cardiac operations." J Thorac Cardiovasc Surg **112**(1): 192-194.

Levy, J. H., R. Pifarre, H. V. Schaff, J. C. Horrow, R. Albus, B. Spiess, T. K. Rosengart, J. Murray, R. E. Clark and P. Smith (1995). "A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting." Circulation **92**(8): 2236-2244.

Mannucci, P. M. and M. Levi (2007). "Prevention and treatment of major blood loss." N Engl J Med **356**(22): 2301-2311.

Murkin, J. M., F. Falter, J. Granton, B. Young, C. Burt and M. Chu (2010). "High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients." Anesth Analg **110**(2): 350-353.

Pilbrant, A., M. Schannong and J. Vessman (1981). "Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid." Eur J Clin Pharmacol **20**(1): 65-72.

Rhodin, M. M., B. J. Anderson, A. M. Peters, M. G. Coulthard, B. Wilkins, M. Cole, E. Chatelut, A. Grubb, G. J. Veal, M. J. Keir and N. H. Holford (2009). "Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age." Pediatr Nephrol **24**(1): 67-76.

Ririe, D. G., R. L. James, J. J. O'Brien, Y. A. Lin, J. Bennett, D. Barclay, M. H. Hines and J. F. Butterworth (2002). "The pharmacokinetics of epsilon-aminocaproic acid in children undergoing surgical repair of congenital heart defects." Anesth Analg **94**(1): 44-49, table of contents.

Rosen, D. A. and K. R. Rosen (1997). "Elimination of drugs and toxins during cardiopulmonary bypass." J Cardiothorac Vasc Anesth **11**(3): 337-340.

- Sharma, V., J. Fan, A. Jerath, K. S. Pang, B. Bojko, J. Pawliszyn, J. M. Karski, T. Yau, S. McCluskey and M. Wasowicz (2012). "Pharmacokinetics of tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery with use of cardiopulmonary bypass." Anaesthesia **67**(11): 1242-1250.
- Sigaut, S., B. Tremey, A. Ouattara, R. Couturier, C. Taberlet, S. Grassin-Delyle, J. F. Dreyfus, S. Schlumberger and M. Fischler (2014). "Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass." Anesthesiology **120**(3): 590-600.
- Soslau, G., J. Horrow and I. Brodsky (1991). "Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation." Am J Hematol **38**(2): 113-119.
- Teufelsbauer, H., S. Proidl, M. Havel and T. Vukovich (1992). "Early activation of hemostasis during cardiopulmonary bypass: evidence for thrombin mediated hyperfibrinolysis." Thromb Haemost **68**(3): 250-252.
- van Saet, A., S. N. de Wildt, C. A. Knibbe, A. D. Bogers, R. J. Stolker and D. Tibboel (2013). "The effect of adult and pediatric cardiopulmonary bypass on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters." Curr Clin Pharmacol **8**(4): 297-318.
- Waldhier, M. C., K. Dettmer, M. A. Gruber and P. J. Oefner (2010). "Comparison of derivatization and chromatographic methods for GC-MS analysis of amino acid enantiomers in physiological samples." J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci **878**(15-16): 1103-1112.
- Wesley, M. C., L. M. Pereira, L. A. Scharp, S. M. Emani, F. X. McGowan, Jr. and J. A. DiNardo (2015). "Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates, infants, and children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass." Anesthesiology **122**(4): 746-758.
- Yee, B. E., R. N. Wissler, C. N. Zanghi, C. Feng and M. P. Eaton (2013). "The effective concentration of tranexamic acid for inhibition of fibrinolysis in neonatal plasma in vitro." Anesth Analg **117**(4): 767-772.

9) **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1	10
Lysin, ϵ -Aminocaprinsäure, Tranexamsäure (oben, von links), unten: Aprotinin (Eaton 2008)	
Abbildung 2	11
Gerinnungsaktivierung durch Herz-Lungen-Maschine (CPB) und pharmakologische Angriffspunkte (weiß: Aktivierung, schwarz: Inhibierung, TA: Tranexamsäure, EACA: ϵ -Aminocaprinsäure) (Eaton 2008)	
Abbildung 3	11
Pharmakologischer Angriffspunkt der Lysinanaloga (Mannucci and Levi 2007)	
Abbildung 4	26
Plasmakonzentration von Tranexamsäure im Zeitverlauf bei den Patienten Nr. 1 - 12	
Abbildung 5	27
Plasmakonzentrationsverlauf von Tranexamsäure bei den Patienten Nr. 13 - 24	
Abbildung 6	28
Plasmakonzentrationsverlauf von Tranexamsäure bei den Patienten Nr. 25 - 36	
Abbildung 7	29
Plasmakonzentrationsverlauf von Tranexamsäure bei den Patienten Nr. 37 - 43	
Abbildung 8	34
Conditional weighted residuals (CWRES) vs. populationsbasiert vorhergesagter Tranexamsäurekonzentration durch das Basismodell ohne Kovarianten	
Abbildung 9	34
Conditional weighted residuals (CWRES) vs. populationsbasiert vorhergesagter Tranexamsäurekonzentration durch das endgültige Modell	

Abbildung 10	35
Conditional weighted residuals (CWRES) vs. Time after Dose (TAD) durch das Basismodell ohne Kovarianten	
Abbildung 11	35
Conditional weighted residuals (CWRES) vs. Time after Dose (TAD) durch das endgültige Modell	
Abbildung 12	36
Prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) für das endgültige Modell aus einer Monte Carlo Simulation (n=1000)	
Abbildung 13	38
Simulierter Konzentrationsverlauf von Tranexamsäure bei Kindern mit 2,5 kg, 5,0 kg, 7,5 kg und 10,0 kg Körpergewicht	

Tabelle 1	23
Demographische Daten	
Tabelle 2	24
Operative Daten	
Tabelle 3	24
Präoperative Diagnosen	
Tabelle 4	31
Übersicht der einzelnen Schritte bei der Erstellung des Pharmakokinetischen Modells	
Tabelle 5	33
Populationsbasierte pharmakokinetische Parameter des endgültigen Modells	
Tabelle 6	37
Dosierungsvorschlag und pharmakokinetische Parameter für Tranexamsäure bei Kindern während herzchirurgischer Eingriffe mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und für eine minimale Zielkonzentration von 20 µg/ml.	

10) Anhang

10.1) Veröffentlichungen

Gertler, R., M. Gruber, S. Grassin-Delyle, S. Urien, K. Martin, P. Tassani-Prell, S. Braun, **S. Burg** and G. Wiesner (2017). "Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates and infants undergoing cardiac surgery." Br J Clin Pharmacol. **83** 1745-1757

10.2) Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med. Peter Tassani-Prell, Direktor des Instituts für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum München danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn PD Dr. med. Klaus Martin, Stellvertretender Direktor des Instituts für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum München danke ich im Besonderen für die herausragende fachliche wie persönliche Betreuung, seine unermüdliche Hilfsbereitschaft und seine stets motivierenden Worte.

Herrn Prof. Dr. med. Gunther Wiesner, Leitender Oberarzt am Institut für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum München und Herrn Dr. med. Ralph Gertler, Oberarzt am Institut für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum München danke ich für ihre beispiellose Unterstützung und ausgezeichnete Mitbetreuung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Dr. rer. nat. Michael Gruber, Leiter der Forschungsabteilung Anästhesiologie am Universitätsklinikum Regensburg und Mitarbeitern danke ich für die schnelle, präzise und zuverlässige Analyse der Proben sowie der stetigen, kritischen Hinterfragung aller Aspekte dieser Studie.

Herrn Stanislas Grassin-Delyle, Laboratoire de Pharmacologie, UPRES EA220, Hôpital Foch, Suresnes, France; Université Versailles Saint Quentin en Yvelines, UFR Sciences de la santé, Versailles, France und Herrn Saïk Urien CIC1419 Inserm Necker-Cochin, URC Paris Centre, AP-HP, Paris, France; EAU08, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, France danke ich für die internationale Kooperation bei der Auswertung der Daten und ihre beeindruckende Expertise für pharmakokinetische Modelle.

Herrn Dr. med. Siegmund Lorenz Braun, Kommissarischer Direktor des Instituts für Laboratoriumsmedizin und Mitarbeitern am Deutschen Herzzentrum München danke ich für die Verarbeitung und sichere Zwischenlagerung der Proben.

Frau Magdalena Waldhier, Institut für Funktionelle Genomik, Universität Regensburg danke ich für ihre methodischen Grundlagen für die quantitative Analyse der Proben.

Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Lange, Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum München danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Klinik durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. med. Peter Ewert, Direktor der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler am Deutschen Herzzentrum München danke ich ebenso für die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Klinik durchzuführen.