

Abgabe 01. Mai 2018

Einfluss der präklinischen Gabe von Tranexamsäure auf das Überleben von Polytraumatisierten

Diplomarbeit zur diplomierten Expertin
Anästhesiepflege NDS HF

Flavia Beeli
Altshoferstrasse 7
6252 Dagmersellen



Mentor: Sven von Niederhäusern
XUND Bildungszentrum
Gesundheit Zentralschweiz

Klasse 16H A

Abstract

Ziel der Diplomarbeit: Jährlich sterben weltweit 5 Millionen Menschen an den Folgen eines Traumas. Die zweithäufigste Todesursache sind mit 30-40% unkontrollierbare Massenblutungen. Im zivilen Bereich steht die Exsanguination an zweiter Stelle und im militärischen Bereich an erster. Aufgrund des Unfallereignisses kann das Opfer bereits an lebensbedrohlichen Blutungen leiden. Durch die Ersthilfemassnahmen, die Bergung und die Anfahrt ins nächstgelegene Spital kann das Unfallopfer weiter Blut verlieren und die Gerinnungsstörungen schreiten durch die kreislaufunterstützenden Massnahmen mit Kristalloiden / Kolloiden weiter fort.

Das Ziel dieser Arbeit liegt darin aufzuzeigen, welchen positiven Einfluss die präklinisch eingesetzte Tranexamsäure (TXA) auf das Überleben polytraumatisierter Verletzten hat. Zudem stellt sich die Frage, ob die flächendeckende präklinische Verabreichung von TXA den gewünschten Erfolg bringt oder ob die Nebenwirkungen von TXA das Überleben des polytraumatisierten Verletzten negativ beeinflussen. Daneben wird der Wirkmechanismus und die Nebenwirkungen von TXA beschrieben und eine mögliche Anwendungsempfehlung aufgezeigt.

Methodik: Die Literaturrecherche erfolgt unter der Verwendung der Studiendatenbank PubMed und mit Hilfe der virtuellen Bibliothek des Luzerner Kantonsspitals. Grundlagentheorien werden aus Fachbüchern entnommen und zusammengefasst. Die Studien werden miteinander verglichen und die Kernergebnisse fliessen in die Arbeit mit ein.

Ergebnisse: Eine gezielte Anwendungsempfehlung kann nicht gemacht werden, da viele verschiedene Anwendungen in den Studien zum Zuge kommen. Die meisten Studien, sowie die S3-Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung, empfehlen bei Hyperfibrinolyse so rasch als möglich 1g TXA und bei Bedarf ein weiteres Gramm als Infusion über 8h. Die Studienergebnisse zeigen deutlich auf, dass die Mortalität bei allen Gruppen mit TXA durch verschiedene Zeitfenster hindurch signifikant verringert ist. Thromboembolische Ereignisse als Nebenwirkung werden kaum beschrieben. Auffallend ist, dass die Hyperfibrinolyse nur bei 18% der Verletzten auftritt. Viel häufiger tritt die sogenannte "Shutdown"-Fibrinolyse (eine gehemmte/verminderte Fibrinolyse) auf. 64% der Verletzten haben eine solche "Shutdown"-Fibrinolyse. Sie ist mit Multiorganversagen und SHT vergesellschaftet.

Schlussfolgerung: Die liberale Gabe von TXA sollte kritisch hinterfragt werden. Sinnvoller wäre eine selektivere Verabreichung und zwar bei tranexamsäuresensitiven Gerinnungsstörungen. Um diese zu detektieren, sollte vor der Therapie ein ROTEM[®] durchgeführt werden. So kann bei einer allfälligen "Shutdown"-Fibrinolyse zurückhaltend mit Antifibrinolytika gearbeitet werden.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Themenwahl.....	4
1.2. Fragestellung	4
1.3. Zielsetzung.....	5
1.4. Themeneingrenzung	5
1.5. Methodik	5
2. Gerinnung	6
2.1. Die Fibrinolyse	6
2.2. Pathophysiologie der Hyperfibrinolyse.....	7
2.3. Klinik der Hyperfibrinolyse	8
3. Polytrauma	10
3.1. Ursachen und Verletzungsmuster	10
3.2. Überlebensrate und Rehabilitation	11
3.3. Komplikationen des Polytraumas	12
3.3.1. Traumainduzierte Koagulopahtie	12
3.3.2. Pathophysiologie der posttraumatischen Gerinnungsstörung.....	13
4. Präklinik und aktuelle Therapieansätze	15
5. Tranexamsäure	16
5.1. Pharmakodynamik der Tranexamsäure.....	16
5.2. Pharmakokinetik.....	17
5.3. Unerwünschte Wirkungen	17
5.4. Indikation der Tranexamsäure.....	18
5.5. Anwendungsempfehlung	18
6. Diskussion	19
7. Schlussfolgerung	22
8. Reflexion	23
9. Danksagung	25
Anhang I. Verzeichnisse	26
Anhang II: Glossar	29
Anhang III: Selbständigkeitserklärung	30

1. Einleitung

1.1. Themenwahl

Schon früh in meiner Ausbildung kam ich mit Tranexamsäure in Kontakt. Bei einer orthopädischen Operation verabreichte ich Cyklokapron®. Dieses Medikament kannte ich vorher nicht. Als ich mich nach der Art und Weise der Wirkung von Tranexamsäure erkundigte, wurde mir erklärt, dass es Blutungen minimieren würde. Der genaue Wortlaut ist mir nicht mehr bekannt. Bald darauf kamen diverse andere Informationen und Medikamente hinzu, welche ich neu kennenlernte, so dass die Tranexamsäure wieder in den Hintergrund geriet. Im Unterricht zur Gerinnung wurde die Tranexamsäure erneut angesprochen. Nun konnte ich mir auch mehr unter der früheren Erklärung vorstellen. Der Dozent erläuterte kurz die Wirkweise der Tranexamsäure. Dadurch verstand ich bereits mehr davon. Weiter lernte ich das Schockraummanagement und die Versorgung von polytraumatisierten Verletzten kennen. Ich erfuhr, dass viele Traumapatienten unter Koagulopathien leiden und grosse Blutverluste aufweisen können.

Die Zeit zwischen Unfallort und Spital kann je nach Art des Unfallhergangs, der Bergung sowie die Anfahrt zum Spital stark variieren. Diese Personen können unter Umständen bereits grosse Blutverluste erlitten haben. Der Kreislauf kann mit Kristalloiden oder Kolloiden gestützt worden sein. Dies begünstigt weitere Gerinnungsstörungen. Da erst im Schockraum mit der eigentlichen Therapie begonnen wird, geht wertvolle Zeit verloren. Die effiziente Nutzung dieser Zeit ist für mich von grossem Interesse. In der vorliegenden Diplomarbeit überprüfe ich die Wirkung einer präklinischen Gabe von Tranexamsäure. Meine Motivation besteht darin, zu erfahren, ob das Überleben von Verletzten verbessert werden kann, wenn bereits präklinisch am Unfallort oder in der Ambulanz Tranexamsäure verabreicht wird. Es interessiert mich, was über dieses Thema in der Fachwelt beschrieben wird und ob es nachteilige Vorkommnisse gibt, welche durch die Tranexamsäure entstehen.

1.2. Fragestellung

Meine Fragestellung zum Thema lautet:

Welchen Einfluss hat die präklinische Gabe von Tranexamsäure auf das Überleben des polytraumatisierten Verletzten?

1.3. Zielsetzung

Die Ziele der Arbeit sind:

- Der Wirkmechanismus und die Nebenwirkungen von Tranexamsäure sind beschrieben und eine Anwendungsempfehlung für die Präklinik ist aufgezeigt.
- Es wird erklärt, ob die präklinische Gabe von Tranexamsäure das Überleben von Polytraumatisierten positiv beeinflusst.
- Die Nachteile der präklinisch, flächendeckenden Gabe von Tranexamsäure auf das Überleben des polytraumatisierten Verletzten wird erläutert.

1.4. Themeneingrenzung

In der Diplomarbeit gehe ich auf die prähospitalen Gabe von Tranexamsäure bei polytraumatisierten Erwachsenen und auf deren damit zusammenhängendem Überleben ein. Bei der Tranexamsäure wird die Pharmakodynamik und -kinetik beschrieben. Zudem erläutere ich die Nebenwirkungen und Indikationen. Für die Bearbeitung meines Themas spielen für die Gerinnung nur die Fibrinolyse eine Rolle. Auf das Eingehen weiterer Aspekte wird deshalb verzichtet.

1.5. Methodik

Es handelt sich um eine Theoriearbeit, die mittels Literaturrecherche gestützt wird. Die Literatur wurde auf der Studiendatenbank PubMed und mit Hilfe der virtuellen Bibliothek des Luzerner Kantonsspitals gefunden. Die meisten Studien stammen aus anerkannten Fachzeitschriften aus der ganzen Welt. Zudem wurden einige Grundlagentheorien aus diversen Fachbüchern entnommen und zusammengefasst. Die Studien wurden miteinander verglichen und die Kernergebnisse in diese Arbeit mit einbezogen.

2. Gerinnung

Die Blutgerinnung hält die rheologische Eigenschaft des Blutes aufrecht, verhindert die Thrombosebildung, wo keine nötig ist und sichert bei Verletzungen von Blutgefäßen und Gewebe eine normale Blutstillung. An den komplexen Reaktionsvorgängen sind 4 Parameter beteiligt (Larsen, 2010):

- das Gerinnungssystem
- die Thrombozyten
- das fibrinolytische System und
- das Gefäßendothel

Somit sind in der Hämostase alle Vorgänge beinhaltet, um den Organismus vor Blutverlusten zu schützen (Larsen, 2010). Das Hämostasesystem ist durch vielfältige Wechselwirkungen miteinander gekoppelt (Madlener & Pötzsch, 2010).

Die für diese Arbeit und das Verständnis wichtigsten Aspekte sind die Fibrinolyse und die Hyperfibrinolyse, weshalb diese nachfolgend genauer erläutert werden.

2.1. Die Fibrinolyse

Das Ziel der Fibrinolyse ist der Abbau des gebildeten Fibrins in inaktive Fibrinolyseprodukte. Die intravasale Fibrinolyse ist verantwortlich dafür, dass die Fibrinbildung am 'Ort des Geschehens' stattfindet und ein komplettes Verlegen des Gefäßlumens verhindert wird (Madlener et al., 2010). Die Fibrinolyse läuft in zwei Schritten ab: die Aktivierung und die Thrombusauflösung.

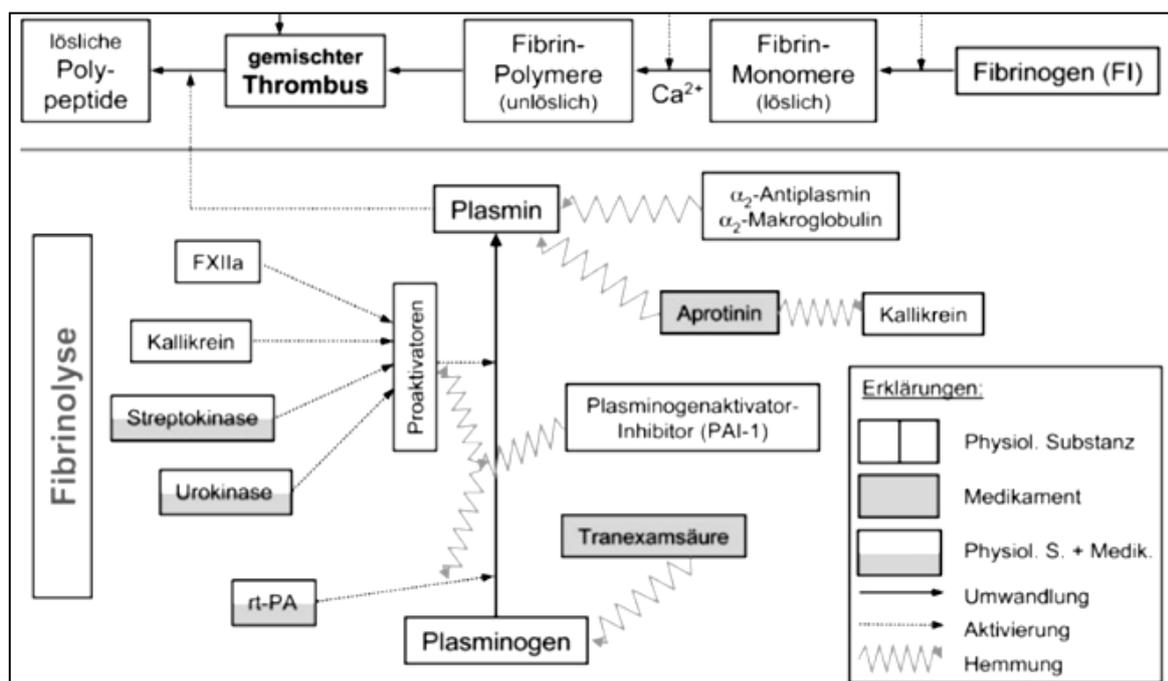


Abb. 1: Graphische Darstellung der Fibrinolyse (Heck & Fresenius, 2008, S. 482)

Plasmin ist in der inaktiven Form als Plasminogen im Blut vorhanden. Verschiedene Substanzen aktivieren das Plasminogen zu Plasmin. Vor allem ist dies der Faktor XIIIa und Kallikrein. Weitere Plasminogen aktivierende Substanzen sind der Gewebepasminogenaktivator (t-PA) und die Urokinase (u-PA) wie in Abb. 1 ersichtlich ist. Die t-PA wird im Sinne einer negativen Rückkopplung durch die Thrombinaktivierung aus Endothelzellen sezerniert. Die Urokinase wird in der Niere gebildet, um Thromben im Harntrakt aufzulösen (Voigt, Schmidt, Riss & Schmitz, 2016). Sie gehört zur extravasalen Fibrinolyse (Madlener et al., 2010). Dies gilt als Schritt 1 zur Aktivierung der Fibrinolyse.

Plasmin baut Fibrin in seine Spaltprodukte ab. Diese Spaltprodukte hemmen in einer negativen Rückkopplung die Thrombusbildung, damit keine weiteren Thromben entstehen. Der 2. Schritt in der Fibrinolyse ist somit die Thrombusauflösung. Plasmin kann zudem die Faktoren V, VIII, IX und XI inaktivieren (Voigt et al., 2016).

Die Regulation der Fibrinolyse (siehe Abb. 1) erfolgt durch den Plasmininhibitor α_2 -Antiplasmin (Larsen, 2010; Madlener et al., 2010; Voigt et al., 2016). Das α_2 -Antiplasmin blockiert irreversibel die Enzymaktivität des Plasmins (Madlener et al., 2010). Damit kein freies Plasmin auftritt, bindet α_2 -Antiplasmin im Verhältnis 1:1 an Plasmin. Die Konzentration von α_2 -Antiplasmin ist um die Hälfte geringer als Plasmin. Durch starke Plasminbildung wird α_2 -Antiplasmin aufgebraucht und es kommt neben dem Fibrinabbau auch zur Fibrinogenolyse, was eine Hyperfibrinolyse auslösen kann (Larsen, 2010). Weitere Regulationsmechanismen der Fibrinolyse sind die Plasminogenaktivatorinhibitoren (PAI), die die Plasminbildung regulieren und den thrombin activated fibrinolysis inhibitor (TAFI). Der TAFI reguliert die Fibrinolyse anhand der Thrombinkonzentration in dem der TAFI die Kofaktorfunktion der t-PA vermittelten Plasmingenerierung senkt (Voigt et al., 2016).

2.2. Pathophysiologie der Hyperfibrinolyse

Es gibt eine primäre und eine sekundäre Hyperfibrinolyse. Die primäre Form entsteht durch Regulationsstörungen des Fibrinolysesystems v.a. durch Freisetzung von viel t-PA. Die sekundäre Hyperfibrinolyse wird durch eine gesteigerte Gerinnungsaktivierung durch verstärkte Fibrinbildung ausgelöst (Pöttsch, 2010).

Die Freisetzung der Plasminogenaktivatoren t-PA und u-PA aktivieren das Fibrinolysesystem. Dadurch wird das inaktive Plasminogen zum aktiven Plasmin gespalten. Die Aktivität von t-PA und u-PA wird durch deren kurze Halbwertszeit und die Plasminogenaktivatorinhibitoren reguliert (Pöttsch, 2010).

Charakteristisch für eine Hyperfibrinolyse ist eine Dysbalance der Fibrinbildung und Fibrinolyse. Thromben, die für die Blutstillung nötig sind, werden vorzeitig aufgelöst. Dadurch neigen Verletzte zu einer höheren Blutungstendenz. Bei hohem Plasminvorkommen kommt es zudem zur Fibrinogenolyse. Dadurch entsteht eine Fibrinogenmangel und das wichtigste

Substrat für die Fibrinbildung fehlt. Plasmin lysiert des Weiteren die thrombozytären Glykoproteinrezeptoren und Faktor XIII. Störend wirkt das übermässige Plasmin auf die Thrombozyten-von-Willebrand-Faktor-Interaktion. Resultierend ist eine Thrombozytenfunktionsstörung. Der Faktor XIII ist für die Stabilität des Fibringerinnsels verantwortlich. Durch die Funktionsminderung von Plasmin auf den Faktor XIII wird die Quervernetzung des Fibrins beeinträchtigt (Pötzsch, 2010).

2.3. Klinik der Hyperfibrinolyse

Erst bei einer übermässigen Hyperfibrinolyse sind Spontanblutungen zu beobachten. Im Gegensatz zu kleinen Operationen entsteht bei grossen Operationen schneller ein hyperfibrinolytischer Zustand, da sie zum Verbrauch von Gerinnungskomponenten und Thrombozyten führen. Kennzeichnend für eine hyperfibrinolytische Blutung sind Petechien an Haut und Schleimhäuten als auch kleine bis grossflächige Blutungen. Vor allem Operationen an Organen, die reich an t-PA sind, wie Prostata, Uterus und Nierenbecken, können massive primäre Hyperfibrinolyse auslösen (Larsen, 2010).

- **Fibrinolyse nach Traumata**

Aus aktuellen Studien haben sich drei unterschiedliche Phänotypen der Fibrinolyse herauskristallisiert. Nach Traumata gibt es die Hyperfibrinolyse und die physiologische Fibrinolyse. Beide treten mit je einer Wahrscheinlichkeit von 18% auf. Daneben existiert die "Shutdown"-Fibrinolyse, welche unerwartete 64% der Verletzten aufweisen (Maegele, 2016; Moore et al., 2016). Die "Shutdown"-Fibrinolyse wurde definiert als eine Hypofibrinolyse mit einer relativen t-PA-Resistenz (Maegele, 2016; Moore et al., 2016). Die Hemmung der Fibrinolyse geschieht möglicherweise aus einer akuten posttraumatischen Hochregulation von Plasminogenaktivatorinhibitoren mit mikro- und makrovaskulärem thrombotischem Risiko. Dies bedeutet, dass die "Shutdown"-Fibrinolyse v.a. zu Gefässverschlüssen neigt und keine massiven Blutungen verursacht (Maegele, 2016).

Diskutiert wird, ob ein hämorrhagischer Schock (Ischämie und Reperfusion) eine Hyperfibrinolyse mit unkontrollierten Blutungen verursacht, wohingegen Gewebeverletzungen einen fibrinolytischen "Shutdown" mit mikrovaskulären Okklusionen provozieren könnte (Maegele, 2016; Moore et al., 2016). Maegele (2016) geht davon aus, dass präklinische REAs eine Hyperfibrinolyse begünstigen. Die Mechanismen der dysregulierten Fibrinolyse nach Traumata bleiben weiterhin unklar. Der wichtigste Marker für die posttraumatische Hyperfibrinolyse ist wahrscheinlich t-PA. Es wird durch das ischämische Endothel freigesetzt. Durch die verminderte hepatische Elimination wird der Effekt des t-PA verstärkt. Dies führt dazu, dass vermehrt Plasmin aktiviert und der Fibrinabbau beschleunigt wird. Beim Phänomen der "Shutdown"-Fibrinolyse scheint der wesentliche Mechanismus nach Traumata die Bindung

von t-PA mit Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) zu sein. Es wird kein Plasmin aktiviert, wodurch kein Fibrinabbau resultiert (Maegele, 2016).

Die Abb. 2 zeigt die Verteilung der Sterblichkeit nach den Phänotypen. Im "Shutdown"-Phänotyp sterben gleich viele Personen an einem Schädelhirntrauma (SHT) und an Organversagen. Die Sterblichkeit aufgrund von Blutungen ist gering.

Anders sieht es im hyperfibrinolytische Phänotyp aus. Die meisten Verletzten sterben aufgrund von Blutungen und weniger wegen einem SHT. Bei der Hyperfibrinolyse sterben die wenigsten Personen an einem Organversagen. Die "Shutdown"-Fibrinolyse hat demnach einen deutlichen Effekt auf die Mortalität (Maegele, 2016). Die tiefste Mortalitätsrate liegt bei der physiologischen Fibrinolyse mit 3%. Im Vergleich dazu liegt die Todesfallrate der Hyperfibrinolyse bei 44% und die der "Shutdown"-Fibrinolyse bei 17%.

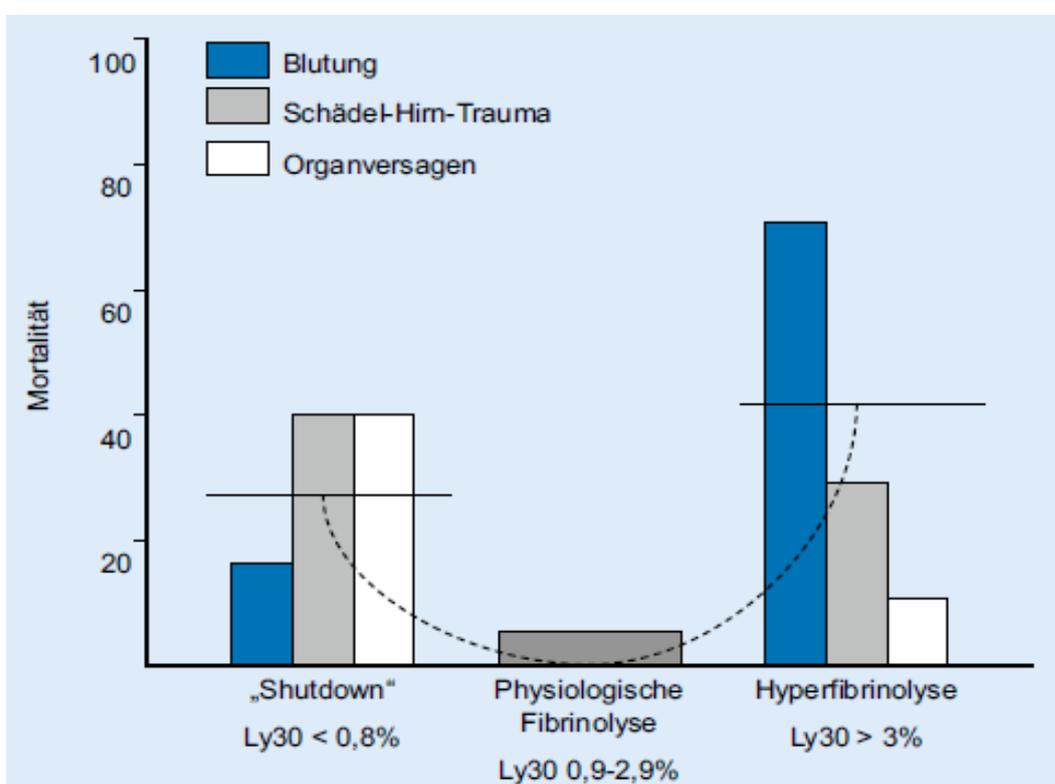


Abb. 2: Verteilung der Sterblichkeit nach dem jeweiligen Phänotyp (Maegele, 2016, S. 968)

In Abb. 3 wird ersichtlich, dass der Tod durch massiven Blutverlust der vorherrschende Reiter im hyperfibrinolytischen Phänotyp ist. Im Gegensatz ist die häufigste Todesursache bei der "Shutdown"-Fibrinolyse ein Multiorganversagen oder SHT (Moore et al., 2016).

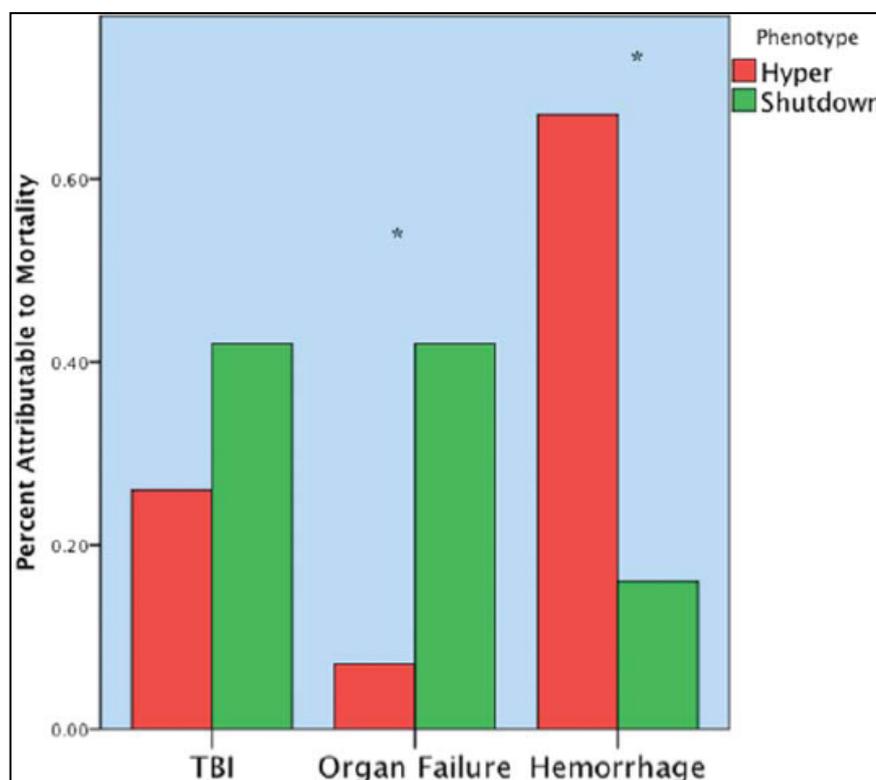


Abb. 3: Häufigste Todesursache zwischen den Phänotypen Hyperfibrinolyse und "Shutdown"-Fibrinolyse (Moore et al., 2016, S. 112).

(TBI= traumatic brain injury)

3. Polytrauma

In diesem Kapitel wird die Definition des Polytraumas aufgezeigt. Danach werden die Ursachen, Verletzungsmuster und die Komplikationen auf den menschlichen Organismus erläutert. Es gibt viele verschiedene Definitionen.

Eine mögliche Definition lautet wie folgt: Es besteht eine Verletzung von mehreren Körperregionen und / oder Organsysteme. Dabei ist mindestens eine Verletzung oder die Kombination von verschiedenen Verletzungen lebensbedrohend (Jakob & Weigel, 2011; Heck & Frensenius, 2010).

3.1. Ursachen und Verletzungsmuster

Die meisten Ursachen einer Polyblesse sind Verkehrs- und Arbeitsunfälle mit stumpfen Organ- und Gewebeerletzungen (Heck et al., 2010). Heck et al. (2010) bezeichnen Stürze oder Sprünge und Jakob et al. (2011) definieren die Sturzhöhe von > 3m als weitere Ursache

für ein Polytrauma. Jakob et al. (2011) unterscheiden weiter in detailliertere Punkte wie: Erfassung von Fussgänger und Radfahrer durch Fahrzeuge, Personen die im Fahrzeug eingeklemmt oder daraus herausgeschleudert wurden, Geschwindigkeitsunfälle von > 50 km/h, Explosionsverletzungen und Exitus eines weiteren Fahrzeuginsassen. Einig sind sich Heck et al. (2010) und Jakob et al. (2011) bei den Häufigkeiten der Verletzungsarten ersichtlich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Verletzungsmuster in absteigender Reihenfolge (Heck et al., 2010, S. 479).

Verletzungsart	Erwachsene (rel. %)	Kinder (rel. %)
Extremität	86	86
SHT	65	64
Thorax	49	30
Abdomen	25	44
Becken	31	13
HWS	6	–
BWS	6	–
LWS	4	–

3.2. Überlebensrate und Rehabilitation

Die Polytraumaversorgung kann anhand eines entscheidenden Parameters beurteilt werden: die Überlebensrate. Die Sterblichkeit in den Industrieländern mit funktionierender medizinischer Versorgung weist eine dreifache Verteilung auf (Kalenka, Schwarz & Frietsch, 2009):

- 1/3 der Verunfallten verstirbt am Unfallort durch mit dem Leben nicht vereinbare Verletzungen. Diesen Personen kann durch medizinische Massnahmen nicht geholfen werden.
- Von jenen Unfallopfern, die lebend das nächst gelegene Spital erreichen, sterben weitere 16%. Innerhalb der ersten 24 Stunden versterben 7% der Verletzten
- Weitere 9% versterben nach dem ersten Tag

Der nächste wichtige Parameter ist das Rehabilitationsergebnis. Auch Jahre später leiden die Verunfallten noch an den Folgen des Erlebnisses. Diese können körperlicher, sozialer oder psychischer Natur sein. Unzählige leiden unter chronifizierten Schmerzen und Angstzuständen. 68% der überlebenden Personen können ihr Leben ohne bleibende Schäden selbstständig weiterführen. Pflegebedürftig bleiben weitere 13% der polytraumatisierten Opfer (Kalenka et al., 2009).

3.3. Komplikationen des Polytraumas

Jährlich sterben weltweit 5 Millionen Menschen an Trauma bedingten Folgen (Grottke, Spahn & Rossaint, 2011). Unkontrollierbare Massenblutungen sind in 30-40% der Fälle die zweithäufigste Todesursache (Grottke et al., 2011; Lier, Krep, & Schöchel, 2009; Lier et al., 2017). Die Exsanguination ist die häufigste Todesursache und steht im zivilen Setting an zweiter Stelle und im militärischen Bereich an erster Stelle (Lier et al., 2017; Lier et al., 2009). Die meisten Personen versterben an einem Schädelhirntrauma. In Deutschland ist der charakteristische Polytraumapatient männlich und hat ein stumpfes Trauma bei einem Verkehrsunfall erlitten. Der Kopf ist bei der Hälfte der Verletzten mitbetroffen und Schockzustände zeigen 23% und Vigilanzverluste 37% der Verunfallten. Im Schnitt sind 72 Minuten bis zur Erreichung der Zielklinik verstrichen (Lier et al., 2009).

3.3.1. Traumainduzierte Koagulopathie

Die gestörte Hämostase kann durch die mannigfaltige Wechselwirkung zwischen Gerinnung und Inflammation entstehen. Diese kann für das Verbluten, sowie durch den begleitenden Schock auch für Organversagen verantwortlich sein. Die traumainduzierte Koagulopathie (TIK) wird als eigenständiges Krankheitsbild angesehen (Lier et al., 2009). Ein TIK kann Folgen für das weitere Schicksal haben, sind sich Lier et al., (2017) und Lier et al., (2009) einig. Uneinig sind sie bei der Anzahl der im Schockraum ankommenden TIKs. Lier et al., (2017) sprechen von 1/3 und Lier et al., (2009) von 1/4 der Verletzten.

Das alte Konzept, wodurch die frühe Dilutions- oder Verbrauchskoagulopathie durch eine Azidose und Hypothermie verstärkt wird, lässt sich nicht vollständig auf die traumainduzierte Koagulopathie ableiten. Stattdessen scheint die frühe Koagulopathie ein primäres Mysterium zu sein, bedingt durch antikoagulatorische und fibrinolytische Anteile (Lier et al., 2009; Bailey, Baker & Weant, 2014). Die frühe Koagulopathie konnte in Deutschland in mehreren Studien nachgewiesen werden. Sie korreliert mit einer 3- bis 4-fach höheren Gesamtsterblichkeit und innerhalb 24 Stunden mit einer 8-fach höheren Letalität (Lier et al., 2009; Kushimoto, Kudo & Kawazoe, 2017). Verletzte mit einer solchen TIK bleiben länger im Spital und auf der Intensivstation, wo sie länger beatmet werden müssen und zu einem höheren Risiko für Multiorganversagen neigen (Lier et al., 2009; Kushimoto et al., 2017). Lier et al., (2009) verweisen zudem darauf, dass Personen mit einer TIK ein höheres Risiko für Niereninsuffizienz und Lungenversagen haben. Kushimoto et al., (2017) beschreiben dies nicht, bestätigen aber, dass Personen mit einer TIK eine höhere Transfusionsrate aufweisen.

3.3.2. Pathophysiologie der posttraumatischen Gerinnungsstörung

Federführend bei einer TIK sind der Schock und die Minderperfusion. Die frühe Koagulopathie wird mit dem Beginn der Flüssigkeitstherapie gestartet. Dabei wird die Hämostase durch Dilution vermindert. Durch eine auftretende Hypothermie und die schockbedingte Azidose intensiviert sich die Koagulopathie. Zudem hat die traumabedingte Inflammation Einfluss auf die Gerinnung (Lier et al., 2009). Aus diesem Wissen lässt sich ableiten: " Somit ist die entstehende Koagulopathie eine Störung des Organsystems "Gerinnung" " (Lier et al., 2009, S. 1013). Die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ist definiert als eine ganzheitliche Aktivierung der Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie. Dies führt zur Bildung von intravaskulärem Fibrin und thrombotischen Gefässverschlüssen sowie zu grossem Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren. Es wird vermutet, dass aufgrund pathophysiologischen und klinischen Eigenschaften einer DIC, eine Unterscheidung in einen frühen fibrinolytischen und einen späten antifibrinolytischen Phänotypen gibt (Kushimoto et al., 2017). Die Charaktereigenschaften einer TIK ähneln der DIC mit fibrinolytischem Phänotyp (Kushimoto et al., 2017; Nishida, Kinoshita & Yamakawa, 2017). Bei der frühen Koagulopathie handelt es sich nicht um eine DIC, da es zu keinen Thromben und keiner Verbrauchskoagulopathie kommt (Lier et al., 2009).

Weitere patientenspezifische Einflüsse sind bestehende Erkrankungen, regelmässig eingenommene Medikamente und genetische Faktoren (Lier et al., 2009).

Hauptverantwortlich für das Auftreten einer TIK scheinen folgende sechs Faktoren zu sein (Lier et al., 2009):

- Verletzung von Gewebe
- Dilution
- Schock
- Hypothermie
- Azidose
- Inflammation

- **Verletzung von Gewebe**

Jede Endothelbeschädigung führt zur Freisetzung diverser Gewebe- und Gerinnungsfaktoren, die den Mechanismus der Gerinnung zum Starten bringen (Lier et al., 2009; Nishida et al., 2017). Durch die Verletzung entsteht eine erhöhte Produktion von Gewebefaktor (Faktor III), Thrombinfreisetzung und dessen Aktivierung (Nishida et al., 2017). Mehr als 40% der Verunfallten mit einem Injury Severity Score (ISS) über 30 Punkten leiden an einer frühen Koagulopathie. Die Schwere der Verletzung korreliert also mit der Häufigkeit der TIK. Unfallopfer mit hohen ISS-Punkten weisen ohne Schock oft normale Gerinnungswerte auf (Lier et al., 2009).

- **Dilution**

Mit dem Start der Volumentherapie, seien es Kristalloide, Kolloide oder Erythrozytenkonzentrate (EK), ist die Verdünnung ein nicht zu vermeidendes Problem starker Hämorrhagien. Die Flüssigkeitsbehandlung ist unumgänglich um eine adäquate Gewebepfusion zu erhalten (Lier et al., 2009). Zusätzlich kommt es physiologischer Weise zu einer Translokalisierung von interstitieller Flüssigkeit nach intravasal, was ein Koagulopathie verstärkt. Bei Polytraumata führt ein starker Verbrauch von Fibrinogen zu einem Mangel. Was besonders problematisch ist, da Fibrinogen im Körper nur in kleinen Mengen bevorratet wird. Somit korreliert eine Hypofibrinogenämie signifikant mit der Sterblichkeit (Lier et al., 2009).

- **Schock**

Schock und Minderperfusion können zu einer massiven Gerinnungsstörung führen. Ein fibrinolyseverstärkender Faktor ist die verminderte Leberperfusion im Schock. Die Leber kann ihrer Filterfunktion nicht mehr nachkommen, wodurch Gewebefibrinolyseaktivator (t-PA) nicht entfernt wird und dadurch eine Hyperfibrinolyse triggert (Lier et al., 2009). Zudem führt eine Hypoperfusion zur Aktivierung von endogenen Antikoagulanzen (Protein C). Dies führt zu weiterem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, die an der Fibrinbildung mitwirken sollten. Dies führt zu einer Dysbalance zwischen Fibrinnetzwerkbildung und -abbau (Bailey et al., 2014). Eine Gewebehypoxie und Ischämie, induziert durch einen hämorrhagischen Schock, erhöht die Freisetzung von t-PA aus dem Endothel. Dies führt zu einer vermehrten Fibrinolyse (Nishida et al., 2017).

- **Hypothermie**

60% der im Notfall ankommenden Patienten weisen eine Hypothermie auf. Ursachen dafür können unter anderem der Wärmeverlust am Unfallort, Reanimationsmassnahmen, nicht gewärmte Infusions- oder Blutprodukte (Bailey et al., 2014) und schlecht beheizte Rettungswagen oder der Nichtgebrauch von Wärmedecken sein (Lier et al., 2017). Bei einer Temperatur von $< 35^{\circ}\text{C}$ kommt es durch ein vermehrtes Pooling in Leber und Milz zur Abnahme zirkulierender Thrombozyten. Primär ist die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten bis 33°C behindert (Grottke et al., 2011; Lier et al., 2009). Unterhalb von 33°C reagieren die einzelnen Gerinnungsfaktoren unterschiedlich sensibel. Man kann sagen, dass die Aktivität um 10% pro einem $^{\circ}\text{C}$ abnimmt. Durch die Hypothermie wird in der Initiationsphase die Thrombinbildung gebremst und eine beeinträchtigte Fibrinogenbildung herrscht vor (Lier et al., 2009). Auch Bailey et al., (2014) stellten fest, dass eine Hypothermie die Thrombozytenfunktion und die Funktion der Gerinnungsenzyme beeinträchtigt und nicht zuletzt die Initiation der Gerinnselbildung beeinflusst.

- **Azidose**

Die Aktivität der Gerinnung wird direkt durch die Azidose reduziert. Die Faktorenaktivität bei einem pH von ≤ 7.15 oder einem BE von ≤ -12 mmol/l wird fast halbiert. Die Thrombozytenquantität wie auch -qualität wird beträchtlich beeinträchtigt. Die Azidose führt zur Verminderung der Gesamtthrombinmenge und zu einem beschleunigten Abbau von Fibrinogen. Die Gerinnung wird additiv beeinträchtigt, wenn Hypothermie und Azidose in Verbindung auftreten (Lier et al., 2009). Liegt der pH-Wert ausserhalb der physiologischen Range, können sich die Funktionen und Fähigkeiten der Gerinnungsenzyme (Bailey et al., 2014) und der Gerinnungsproteasen ändern (Bailey et al., 2014; Lier et al., 2017). Um einen anaeroben Metabolismus und metabolische Azidose zu vermeiden, muss eine ausreichende Oxygenation des verletzten Gewebes erfolgen (Bailey et al., 2014; Lier et al., 2017). Die Oxygenierung und Ventilation mit einem FiO_2 von 100% bietet eine gute Möglichkeit, um eine funktionierende Blutgerinnung zu unterstützen (Lier et al., 2017).

- **Inflammation**

Zwischen Gerinnung und Inflammation besteht eine Wechselwirkung. Aktive Gerinnungsfaktoren führen mit verschiedenen Prozessen zu einer Aktivierung der Entzündungsreaktion. Die klinische Beurteilung ist (noch) nicht möglich (Lier et al., 2009).

4. Präklinik und aktuelle Therapieansätze

Das Ziel ist, die kritische Zeitspanne von der Präklinik über den Schockraum zur operativen- und intensivmedizinischen Behandlung so kurz wie möglich zu halten. Die Stabilisierung der Blutgerinnung hat dabei einen hohen Stellenwert. Da die früh einsetzende Therapie als sinnvoll erscheint, beschäftigen sich aktuell eine Vielzahl internationaler Studien mit dem Thema der präklinischen Gerinnungstherapie (Lier et al., 2017).

Diese Therapieansätze wurden anhand der aktuellen S3-Leitlinie Polytrauma/Schwer-
verletzten-Behandlung erarbeitet. Als erste Massnahme gilt das unmittelbare stoppen aktiver, komprimierbarer Blutungen. Dies erfolgt mittels manueller Kompression, Druckverband oder bei stark blutenden Extremitäten mit einem Tourniquet. Das Tourniquet soll in jedem Fall eine arterielle Abbindung erzielen. Unter den Druckverband oder Tourniquet sollen sogenannte Hämostyptika appliziert werden. Sie verstärken die Thrombozytenadhäsion am verletzten Gewebe, induzieren eine Vasokonstriktion und verursachen dadurch ein optimierteres Vorkommen von EC, TC und Gerinnungsfaktoren. Eine weitere Massnahme für die Behandlung von nicht komprimierbaren Blutungen ist die permissive Hypotension. Dabei wird ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) von ± 65 mmHg angestrebt. Weiter wird die Applikation von Tranexamsäure empfohlen, sowie die Verabreichung von prähospitalen Transfusionen von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren. Die logistische Herausforderung

von mitgeführten Blutprodukten (Lagerung, Kühlkette etc.) ist durchaus bereits leistbar. Die Datenlage zu prähospitalen Transfusionen ist noch sehr uneinheitlich. Neben all diesen Massnahmen ist, wie im vorherigen Kapitel bereits beschrieben, einer Hypothermie vorzubeugen. Mittel der Wahl in der Prälinik sind warme Decken, gewärmte Infusionen und beheizte Rettungswagen. Um eine Azidose in der Prälinik zu verhindern, nützt v.a. eine ausreichende Gewebeoxygenierung. Die einzige Möglichkeit dafür besteht in der Gabe von einem FiO_2 von 100%, um eine Azidose zu verhindern (Lier et al., 2017). Eine Hypokalzämie sollte wenn möglich verhindert werden, da Calcium für die Gerinnungsabläufe essenziell ist. Das freie ionisierte Calcium wird durch die im Transfundat enthaltenen Zitratreduziert (Grottke et al., 2011).

5. Tranexamsäure

Nach dem in den vorangegangenen Kapiteln die Gerinnung, das Polytraumata und die Prälinik genauer erläutert wurden, folgt in diesem Kapitel die genauere Betrachtung der Tranexamsäure (TXA, von tranexamic acid). Die Wirkungsweise und Nebenwirkungen von Tranexamsäure werden dargelegt. Zusätzlich werden die Indikationen von Tranexamsäure aufgezeigt und mögliche Anwendungsempfehlungen werden notiert.

5.1. Pharmakodynamik der Tranexamsäure

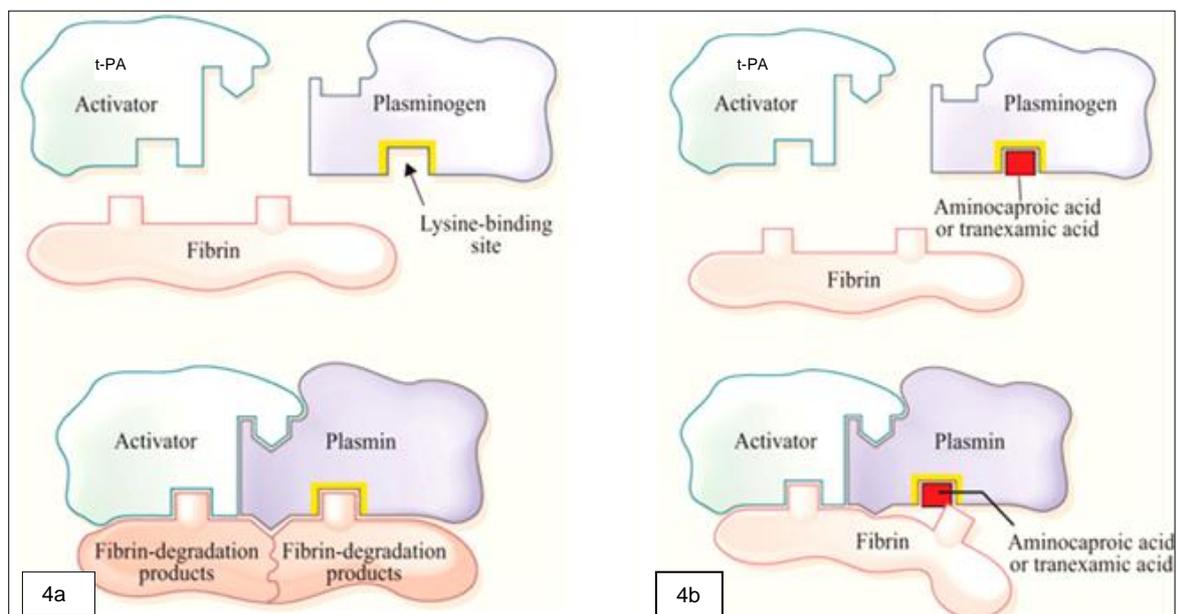


Abb. 4: Wirkung der Tranexamsäure (Rosencher M., Ozier Y., Samama C., & Godier A., 2015, S. 34-42)

TXA ist ein synthetisches Lysinanaloga und bindet reversibel an Plasminogen. Lysin ist eine Aminosäure und vermittelt die Bindung von Plasminogen an Fibrin (Abb. 4a). Die Interaktion zwischen dem Plasminogen - t-PA - Komplex und dem Fibrin wird durch TXA verhindert. Dies bedeutet, dass Plasminogen weiterhin in Plasmin umgewandelt wird, die Bindung sowie

Spaltung des Fibrins jedoch verunmöglicht wird, wie in Abb. 4b zu erkennen ist (Singbartl et al., 2016). Zudem stabilisiert und hemmt TXA den Abbau des bereits bestehenden Fibrinnetzes (Bailey et al., 2014).

5.2. Pharmakokinetik

TXA kann entweder oral oder intravenös (i.v.) verabreicht werden. Bei oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit zwischen 30-50% (Koscielny & Jámbor, 2008). Bei i.v.-Gabe wird rasch eine maximale Plasmakonzentration erreicht (Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2016). Die Halbwertszeit beträgt 2-3h (Koscielny et al., 2008). Die Plasmaeiweissbindung beträgt 3% bei therapeutischem Plasmaspiegel. Diese geringe Proteinbindung ist auf die Komplexbildung mit Plasminogen zurückzuführen (Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2016). TXA wird zu 95% unverändert renal eliminiert. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist erforderlich (Koscielny et al., 2008). TXA ist zentralnervensystem- und plazentagängig (Singbartl et al., 2016).

5.3. Unerwünschte Wirkungen

Wie bei allen Medikamenten können allergische Reaktionen auftreten. Muskelkrämpfe, Gelenk- und Rückenschmerzen werden beschrieben (Bailey et al., 2014). Daneben können gehäuft gastrointestinale Beschwerden wie Nausea, Emesis und Diarrhoe beobachtet werden. Es kann bei zu rascher i.v.-Verabreichung zu Hypotonien kommen (Koscielny et al., 2008; Singbartl et al., 2016; Bailey et al., 2014). Es wird empfohlen, die Infusionslaufrate auf max. 100mg pro min. zu beschränken (Bailey et al., 2014). TXA bindet an GABA-Rezeptoren und blockiert diese. GABA-Rezeptoren sind für eine hemmende Signalübermittlung im ZNS zuständig. Durch topische oder versehentliche intrathekale Applikation können epileptische Anfälle auftreten (Singbartl et al., 2016). Sehr selten konnten postoperativ zerebrale Krämpfe vor allem nach kardiochirurgischen Eingriffen festgestellt werden. Dies ist vermutlich auf die höheren Dosen und die längere Anwendung zurückzuführen (Bailey et al., 2014). Im Arzneimittelkompendium der Schweiz steht unter dem Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen geschrieben, dass eine DIC nicht mit TXA therapiert werden sollte, es sei denn, es liegen akute schwere Blutungen vor oder die Aktivierung des Fibrinolysesystems überwiegt. TXA sollte auch nur dann erwogen werden, wenn geeignete hämatologische Laborkapazitäten und Wissen vorliegen (Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2016).

5.4. Indikation der Tranexamsäure

TXA kann bei vielen elektiven oder notfallmässigen Eingriffen angewendet werden. Zudem ist auch ein prophylaktischer Einsatz von TXA möglich, um den perioperativen Blutverlust zu verkleinern (Koscielny et al., 2008). Neben der Kardiochirurgie wird TXA unter anderem bei diversen orthopädischen Operationen, in der Urologie sowie in der Leber- und Gefässchirurgie und Traumata eingesetzt (Koscielny et al., 2008; Singbartl et al., 2016). Zudem wird die Tranexamsäure bei gynäkologischen Eingriffen oder geburtshilflichen Blutungen eingesetzt (Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2016).

5.5. Anwendungsempfehlung

In der für diese Arbeit hinzugezogenen Literatur, wurde die Dosierung der TXA aus der CRASH-2 Studie übernommen. Die Dosisempfehlung ist 1g TXA in 100ml NaCl 0.9% als Bolus über 10 min. Dem ersten Bolus folgt eine weitere Dosis von 1g TXA in 100ml NaCl 0.9% über 8h im Spital (The CRASH-2 trial Collaborators, 2010; Zickenrott et al., 2017; Levi, 2012; Maegele, 2016; Bailey et al., 2014; Brown et al., 2017). Auch die im Jahr 2016 aktualisierte S3-Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung schlägt bei stark blutenden Verletzten vor, möglichst rasch 1g TXA in einer Infusion und evtl. gefolgt von einem weiteren Gramm TXA über 8h zu verabreichen (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie [DGU], 2016).

Über die Dosierung und Verabreichung bestehen allerdings weitere unterschiedliche Meinungen. Lipsky et al., (2017) geben 1g TXA über 5-10 min. aus der Hand oder als Infusion und ein weiteres Gramm 3h nach der ersten Gabe. Wafaisade et al., (2016) geben nur einmalig 1g TXA während der Erstversorgung als Empfehlenswert an. 10-15mg/kgKG als Bolus in einer Infusion und 1-5mg/kg KG/h als kontinuierliche Infusion empfiehlt Grottke et al., (2011). Dabei führen sie aus, dass die Dosis noch nach oben korrigiert wird, wenn erst die Ergebnisse der CRASH-2 Studie öffentlich sind. Lier et al., (2009) schlagen vor, 2-3g TXA zu applizieren. Es liegen jedoch keine klaren Therapierichtlinien vor. Napolitano, Cohen, Cotton, Schreiber & Moore (2013); Maegele, (2016); Brown et al., (2017) und Nishida, Kinoshita & Yamakawa, (2017) schreiben alle, dass eine möglichst frühe Gabe von TXA innerhalb 1h nach Verletzung sinnvoll ist, da es das Sterblichkeitsrisiko senkt. Drei Stunden nach Verletzung nimmt gemäss den Autoren obengenannter Studien dieser vorteilhafte Effekt ab und ist mit einem schlechteren Outcome verbunden. Napolitano et al., (2013) und Nishida et al., (2017) meinen, dass die späte Gabe von TXA durchaus schädlich sein könnte. Dies aus dem einfachen Grund, weil sich die Gerinnungsstörung bei einem Trauma dynamisch verhält. Die Gerinnungsanomalien verändern sich vom frühen fibrinolytischen Phänotyp in den späten Phänotyp der "Shutdown"-Fibrinolyse.

6. Diskussion

Die CRASH-2 Studie (The CRASH-2 trial Collaborators, 2010) ist randomisiert, placebo-kontrolliert und im zivilen Setting angewendet. Im Vergleich zu den anderen wissenschaftlichen Arbeiten hat sie die meisten mitwirkenden Spitäler und die meiste Probandenanzahl, 20'211 Personen. 10'060 Personen erhielten TXA und 10'067 Personen ein Placebo. Die CRASH-2 trial Collaborators (2010) fanden heraus, dass die Gesamtsterblichkeit und die Sterblichkeit aufgrund von Blutungen signifikant reduziert ist. 33 Todesfälle in der TXA-Gruppe und 48 Todesfälle in der Placebogruppe sind durch Gefässverschlüsse entstanden. Die Gefässverschlüsse wurden unterteilt in Myokardinfarkte, cerebrovaskuläre Insulte und Lungenembolien (LE). Die Gefässverschlüsse, ob tödlich oder nicht, unterschieden sich nicht signifikant von der TXA-Gruppe (168) zur Placebogruppe (201). Auch die Menge an Erythrozytenkonzentraten (EK) ist wenig signifikant. In der TXA-Gruppe erhielten 50.4% und in der Placebogruppe 51.3% der Personen eine oder mehrere Transfusionen. Napolitano et al., (2013) schreiben, dass die Gesamtmortalität nach 4 Wochen bei 14.5% in der TXA-Gruppe zu 16% in der Placebogruppe auftrat. Die Gesamtsterblichkeit reduzierte sich um 1.5%, was eine Number needed to treat (NNT) von 67 Personen ergibt. Angesichts des Vorteils der geringeren Sterblichkeit durch Blutungen und das Fehlen von Evidenz, die auf ein Schadenrisiko hinweisen, ist dies ein signifikantes Ergebnis.

Allerdings gibt es auch einige Lücken in der CRASH-2 Studie. Napolitano et al., (2013), benennen diese Fehler. Es wurden keine standardisierten EK-Transfusionsprotokolle geführt. Die Studie wurde in Ländern mit kleinem bis mittlerem Einkommen geführt, diese haben keine routinemässigen Massentransfusionsprotokolle und hämostatische Ersthilfemassnahmen zur Verfügung. Weiter sind keine Daten zur Verabreichung von weiteren Blutprodukten, Anzahl und Ergebnisse der Massentransfusionen (MT) sowie keine Informationen zu speziellen Daten wie ISS oder Gerinnungsstatus ersichtlich.

Dem gegenüber steht eine zweite grössere Studie, welche jedoch in einem militärischen Setting stattfand. In der Studie von Morrison, Dubose, Rasmussen & Midwinter (2012), die sogenannte MATTERs Studie, waren 896 Personen mit Kriegsverletzungen beteiligt. Diese wurden gruppiert in TXA (293) und nicht TXA (603). Zusätzlich erhielten von der TXA-Gruppe 125 Verletzte eine Massentransfusion. Von der nicht TXA-Gruppe erhielten 196 Personen eine Massentransfusion. Der Gesamtblickpunkt der Studie war eine 24h, 48h und innerklinische Sterblichkeitsrate. Zusätzliche Blickwinkel waren TXA Dosen und Zeitpunkt der Verabreichung als auch die Inzidenz von thrombotischen Ereignissen (LE, TVT). Morrison et al. (2012) fanden heraus, dass die Sterblichkeit (24/48/ innerklinisch) bei der Gruppe mit TXA geringer ausfiel. Die Gesamtsterblichkeitsreduktion ist in der TXA-Gruppe 6.5% und in der TXA-Gruppe mit MT sogar um 13.7% gesunken. Die Autoren vermuten, dass der Benefit von

TXA grösser ist, wenn mehrere schwere Verletzungen vorliegen. Die Kriegsverletzten in der TXA-Gruppe mit MT wiesen alle einen höheren ISS auf, als die restlichen Probanden. Die MATTERs Studie zeigt eine NNT von 7 auf, wohingegen die NNT in der CRASH-2 Studie bei 67 lag. Thrombotische Ereignisse waren in der MATTERs Studie vermehrt bei den Kohorten mit TXA zu beobachten. Die TXA-Gruppe und die TXA mit MT-Gruppe wiesen deutlich mehr TVT und LE auf als jene Kohorte ohne TXA. Morrison et al. (2012) vermuten, dass dies im Zusammenhang mit den schwereren verletzten Personen steht. Es ist durchaus plausibel, dass aufgrund der TXA die höheren Raten an thrombotischen Ereignissen entstanden.

In der Studie von Wafaisade et al., (2016) wurden Daten des ADAC Luftrettungsdienstes mit dem deutschen Traumaregister verknüpft. Primär zugelassene Personen, die prähospital TXA erhielten, wurden mit Personen, welche kein TXA erhielten, verglichen. Dazu wurde ein spezielles Matchingsystem verwendet, welches Personen mit den gleichen Werten verglich. Dies ergab 258 Personen pro Gruppe (258 mit TXA, 258 ohne TXA). Auch Wafaisade und Kollegen (2016) schlussfolgerten aus ihrer Studie, dass die 24h-Sterblichkeit in der TXA-Gruppe signifikant tiefer ist (5.8% mit TXA vs. 12.4% ohne TXA). Die Gesamtsterblichkeit im Spital zeigt jedoch kaum Unterschiede. Sie beschrieben keine thromboembolischen Ereignisse oder negative Auswirkungen der TXA-Gabe.

Die Autoren der Cal-PATH Studie (Neek et al., 2017) machten eine prospektiv beobachtende Kohortenstudie mit rückblickenden Diagrammen. Es ist eher eine kleine Studie mit gesamt-462 Probanden. Diese wurden in eine Interventionsgruppe (128) und in eine Kontrollgruppe (333) eingeteilt. Die Interventionsgruppe wurde nochmals in zwei Untergruppen geteilt. Jene, die TXA präklinisch und solche die TXA im Spital erhielten. Die Cal-PATH Studie fokussiert sich auf die präklinische TXA-Gruppe mit der Kontrollgruppe. Die Spitalinterventionsgruppe wird zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht. Die prähospitalen Interventionsgruppe wies eine wenig signifikant tiefere 24h-Sterblichkeit (3.9% vs. 7.2%), 48h-Sterblichkeit (6.3% vs. 7.2%) und 28-Tage-Sterblichkeit (6.3% vs. 10.4%) auf. Die TXA-Gruppe erhielt auch weniger Blutprodukte (4.9 Units vs. 6.95 Units). Auffallend ist, dass in der Cal-PATH-Studie die Kontrollgruppe einen höheren ISS-Wert aufwies als die Interventionsgruppe. In der CRASH-2 und MATTERs Studie war die TXA-Gruppe jeweils diese mit den schwereren Verletzungen. Die Autoren der Cal-PATH Studie fanden keine statistische Signifikanz für thromboembolische Ereignisse zwischen den beiden Gruppen. In jeder Kohorte sind zwei TVT aufgetreten. Keine LE, CVI und Myokardinfarkte wurden detektiert. Dies bedeutet, dass TXA das thromboembolische Risiko nicht signifikant erhöhte. Dieses Ergebnis ist deckungsgleich mit der CRASH-2 Studie, jedoch nicht mit der MATTERs Studie. Die Autoren der MATTERs Studie meinen, dass die Inzidenz für thromboembolische Ereignisse

erhöht ist, v.a. wenn die Traumaopfer mehrfach und schwer verletzt sind. Auch in der Cal-PATH-Studie gibt es Limitierungen. Das Studiendesign selber ist schon limitierend, da es keine verblindete Form der Verabreichung von TXA gab. Die Autoren glauben, dass dies nur minimal einen Effekt auf den Outcome hat. Das kreuzkonforme Studiendesign und als wichtigstes Einteilungskriterium das Verletzungsmuster führte in der Kontrollgruppe zu einem signifikant höheren ISS-Wert. Die Autoren glauben, dass sich diese Diskrepanz verringern liesse, wenn sich die Stichprobengrösse während der Studie nicht vergrössert hätte. Die menschliche Fehlerquote verursachte weitere Abweichungen.

Seit kurzem gibt es mehrere Studien, die die sehr liberale Gabe von TXA stark in Frage stellen. Wie im Abschnitt 2.3. beschreiben, gib es verschieden Arten der traumabedingten Gerinnungsstörung. Da der fibrinolytische Shutdown häufiger auftritt als die Hyperfibrinolyse, meinen Maegele (2016), Moore et al. (2016) und Nishida et al. (2017), dass die Verabreichung von TXA eine selektivere Durchführung erfordert. Die frühe Verabreichung von TXA bei einer "Shutdown"-Fibrinolyse kann sich kritisch auf die Pathogenese von Organversagen und venösen Thromboembolien auswirken (Moore et al., 2016). Moore et al. (2016) und Maegele (2016) empfehlen, mittels viskoelastischer Testverfahren die TXA-sensitiven Fibrinolysestörungen zu ermitteln. Maegele (2016) erörterte anhand von Daten des deutschen Traumaregisters, dass in Deutschland für Traumaopfer die Rettungszeit im Durchschnitt 71min. beträgt. Mittels einem ROTEM[®] kann eine TXA-sensitive frühe Hyperfibrinolyse innerhalb 30-60min erkannt werden. Bei Nachweis einer "Shutdwon"-Fibrinolyse kann umgekehrt die TXA-Gabe zurückhaltend erfolgen. Das Einhalten des therapeutischen Zeitfensters von 3h nach Verletzung ist somit erreicht. Nishida et al. (2017) schlussfolgern, dass weitere Forschung betrieben werden muss, um das optimale Traumaopfer zu finden. Es ist noch zu wenig bekannt, bei welchen Verletzten die TXA-Verabreichung den grössten Vorteil mit dem kleinsten Risiko für thromboembliche Komplikationen mit sich führt. Moore et al. (2017) leiten her, dass fibrinolytische Gerinnungsstörungen bei schwer verletzten Traumaopfern ein weites Spektrum aufweist. Anhand der pathologischen Extreme (Hyperfibrinolyse oder "Shutdown"-Fibrinolyse) können innerhalb von 60min unter Verwendung einer rapid Thromboelastographie (rTEG) die ungefähre Mortalitätsursache und -zeitpunkt vorhergesagt werden. Tatsache ist, dass die "Shutdown"-Fibrinolyse die häufigste Ursache nach schweren Polytraumatas ist. Dies bedeutet, dass erneut eine sorgfältige Überprüfung der wissenschaftlichen Anwendung von Antifibrinolytika bei Traumatatas notwendig ist. Zudem kann dies eine Begründung sein, weshalb in neueren Studien unter Verwendung von TXA kaum verbesserte Überlebenschancen dokumentiert werden konnten (Moore et al., 2017).

Es gibt verschiedene Darlegungen, weshalb die TXA-Gabe nach 3h ihren Vorteil auf die Gerinnung verliert. Nishida et al. (2017) und Moore et al. (2017) begründen dies dadurch, dass sich während den Ersthilfemassnahmen die Phänotypen vom frühen hyperfibrinolytischen zum späten "Shutdown"-Phänotyp mit erhöhtem PAI-1-Level ändern können. Auf der anderen Seite sieht Maegele (2016) einen Zusammenhang mit der immuninflammatorischen Antwort von Zellen gegen Stress. Die Zellen besitzen Plasminogenrezeptoren. Dadurch ist es naheliegend, dass TXA unabhängig von der Regulation der Fibrinolyse Effekte zeigt. Auch Wafaisade et al. (2016) erklären sich die niedrige Sterblichkeitsrate mit dem möglicherweise antiinflammatorischen Effekt von TXA.

7. Schlussfolgerung

Das ganze Thema TXA bei Polytraumata in der wissenschaftlichen Welt ins Rollen gebracht hat zu einem grossen Teil die CRASH-2 Studie. Sie kann mit Abstand die meisten Probanden verzeichnen. Seit der Veröffentlichung sind allerdings bereits acht Jahre vergangen. Die CRASH-2, MATTERs, Cal-PATH Studien und die Studie von Wafaisade et al. (2016) verzeichneten alle eine signifikante Erhöhung der Überlebensrate mit der Gabe von Tranexamsäure.

In der CRASH-2 Studie sinkt die Gesamtsterblichkeit um 1.5%. Dies entspricht einer NNT von 67. Angesichts dieser Zahl ist dies eine sehr hohe NNT. Es müssen 67 Personen behandelt werden, damit eine Person von der TXA profitieren kann. Die Autoren der CRASH-2 Studie sind überzeugt, dass es trotz dieser hohen NNT, ein signifikantes Ergebnis ist. In Morrison et al. (2012) MATTERs Studie sinkt die Gesamtsterblichkeit um 6.5% und in der Gruppe mit TXA und MT sogar um 13.7%. Dies ist eine NNT von 7. Der Benefit von TXA ist grösser je schwerer die Person verletzt ist (höherer ISS-Wert). Die MATTERs-Studie ist im militärischen Setting abgelaufen, fraglich ist jedoch, ob das militärische Setting auf das zivile übertragbar ist. Wafaisade et al. (2016) und die Cal-PATH Studie von Neek et al. (2017) sind beides kleine, wenig aussagekräftige Studien, die beide auch eine tiefere Gesamtmortalität mit TXA nachweisen konnten. Einzig in der Cal-PATH Studie haben die Personen ohne TXA einen höheren ISS-Wert. Dies ist widersprüchlich zur CRASH-2 und MATTERs Studie. Die Autoren gehen davon aus, dass dies auf Messfehler zurückzuführen ist.

In der CRASH-2, Cal-PATH und Wafaisade et al. (2016) Studie gibt es keine wesentlichen Unterschiede auf vermehrte thrombotische Ereignisse in den verschiedenen Gruppen. Alle gehen davon aus, dass kein signifikantes Risiko für thromboembolische Ereignisse durch TXA entsteht. Ausschliesslich in der MATTERs Studie weisen die Probanden, welche TXA erhielten, höhere thrombotische Ereignisse auf. Deutlich mehr TVT und LE waren in der TXA-Kohorte zu beobachten. Die Anzahl aufgetretener thrombotischer Ereignisse ist zu gering, um unabhängig zu beurteilen, ob dies durch die Tranexamsäure entstanden ist.

Die flächendeckende Gabe von TXA wird durch Maegele (2016), Moore et al. (2016), Nishida et al. (2017) und Moore et al. (2017) als kritisch betrachtet. Alle diese neuerlichen Studien kristallisierten heraus, dass die Hyperfibrinolyse weniger häufig auftritt als bisher angenommen. Die häufigere Gerinnungsstörung nach Traumata ist die "Shutdown"-Fibrinolyse. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die TXA-Gabe selektiver erfolgen sollte als bisher angewendet. Am sinnvollsten wäre es, die Gerinnungsstörung anhand einer Thromboelastographiemessung zu identifizieren und bei TXA-sensitiven Fibrinolysestörungen die Anwendung von Antifibrinolytika in Betracht zu ziehen. In Deutschland beträgt die durchschnittliche Rettungszeit bei Traumatas 71min. Mit einem ROTEM® kann innerhalb 30-60min die Gerinnungsstörung interpretiert werden. Dadurch können TXA-sensitive Störungen erkannt und innerhalb des therapeutisch wirksamen Zeitfensters von 3h die Antifibrinolytika verabreicht werden (Maegele, 2016). Es benötigt nach wie vor weitere und vor allem grössere Studien mit mehr Probanden, um die Erkenntnisse zu stärken. Weitere Erfahrungen sind nötig, um die optimalen Traumaopfer für den grössten TXA-Vorteil und das kleinste thromboembolische Risiko herauszufiltern.

Anhand der erarbeiteten und den oben aufgeführten Studienergebnissen konnte die Fragestellung beantwortet werden. Die positiven wie auch negativen Einflüsse der präklinisch verabreichten Tranexamsäure konnten herauskristallisiert und auf das Überleben des polytraumatisierten Verletzten bewertet werden.

8. Reflexion

In meiner Arbeit konnte ich den Wirkmechanismus sowie die Nebenwirkungen der Tranexamsäure aufzeigen. In der Literatur gibt es viele unterschiedliche Anwendungs- und Dosierungsempfehlungen für TXA in der Präklinik. Daher konnte ich keine explizite Anwendungsempfehlung dazu erarbeiten. Ich denke, dass 1g Tranexamsäure so bald wie möglich und innerhalb des kritischen Zeitfensters von 3h verabreicht werden kann. Wenn es der Zustand des Unfallopfers zulässt, sollte mit der Gabe von TXA zugewartet werden bis die Sensitivität der Gerinnungsstörung auf TXA mittels ROTEM® bestätigt ist. Ist dies der Fall, kann ein weiteres Gramm über 8h infundiert werden. Diese Dosierungsangabe steht so auch in den S3 Leitlinien Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung.

Bei meinem zweiten Ziel wollte ich einen Blick auf die Überlebensrate der Polytraumatisierten werfen. Können sie von einer präklinischen Gabe von TXA profitieren? Anhand der diversen bearbeiteten Literatur kann ich diese Frage mit Ja beantworten. In vielen Studien ist dieser Vorteil von TXA beschrieben. Es wurden verschiedene Mortalitätszeitfenster untersucht und die Gruppe mit TXA überlebte in allen Zeitfenstern häufiger. Dieses Erkenntnis überraschte mich nicht, sondern bestätigte meine Annahme. Ich vermutete in der TXA ein Medikament mit mehr Vor- als Nachteilen, mit kaum bedeutsamen Nebenwirkungen und mit

der Chance die Überlebensrate von Schwerverletzten zu erhöhen. Ich konnte dadurch nachvollziehen, warum die liberale Gabe von TXA ein zu beobachtender Trend darstellt. Auf mein drittes Ziel, die Nachteile der flächendeckenden Gabe von TXA auf das Überleben des polytraumatisierten Verletzten zu erläutern, fand ich kaum Antworten. In den meisten Studien hiess es, dass kaum thromboembolische Ereignisse oder andere Nebenwirkungen nachgewiesen wurden. Andere beobachteten zwar thromboembolische Vorkommnisse, jedoch war die Menge zu klein, um Rückschlüsse auf die TXA zu machen. Mit diesem Ergebnis gab ich mich jedoch nicht zufrieden. Ich ging mehr in die Tiefe und suchte weitere Studien. Meine Suche wurde belohnt, denn ich fand einige aktuelle Studien, die die flächendeckende Anwendung von TXA kritisch betrachten. Durch den Fortschritt in der Wissenschaft konnte aufgezeigt werden, dass die Hyperfibrinolyse viel weniger auftritt als bisher angenommen. Viel häufiger wurde die "Shutdown"-Fibrinolyse festgestellt. Durch die herabgesetzte Fibrinolyse entstehen im Verlauf viele mikrovaskuläre Okklusionen, wodurch es zu Organversagen kommen kann. Wenn dann noch mit Antifibrinolytika therapiert wird, wird dies die Fibrinolyse noch weiter hemmen und das Problem verstärkt sich. Dies ist als solches keine Nebenwirkung von TXA, beeinflusst das Überleben der Polytraumatisierten jedoch erheblich. Meines Erachtens sollte die Tranexamsäure erst nach einer Thromboelastographiemessung angewendet werden. Ich denke, dass das Zeitfenster für die TXA-Gabe von 3h auch in der Schweiz eingehalten und zuerst ein Labor abgenommen werden kann. Leider ist noch immer vieles über diese ganze Thematik unklar und es benötigt sicherlich noch einiges an Forschung und vor allem grössere Probandenpopulationen, um genauere und aussagekräftigere Ergebnisse zu erzielen.

Obwohl der Zeitaufwand für meine Diplomarbeit enorm war, konnte ich sehr vieles zum Thema dazulernen. Vertiefen konnte ich vor allem das Thema Gerinnung, genauer die Fibrinolyse. Es ist und bleibt ein komplexer Bereich, doch ich konnte mehr Klarheit für mich schaffen. Zudem war ich über das Ergebnis des dritten Ziels überrascht. Das Schreiben als solches verlief im Grossen und Ganzen gut und zügig. Wenn ich im Flow war, konnte ich viel Text zu Papier bringen. Es gab durchaus auch Zeiten, da lief es überhaupt nicht und ich konnte innerhalb von Stunden kaum etwas Produktives erarbeiten.

Ich habe sehr viele Studien gefunden. Dies ist grundsätzlich nicht schlecht, jedoch hat es mich teilweise auch verwirrt, da durch die jeweilige Fragestellung auch andere Ergebnisse beleuchtet wurden. Vor lauter Bäumen sah ich teilweise den Wald nicht mehr. Dabei half mir ein Tipp meines Mentors, dass ich jedes Ergebnis mit meiner Fragestellung vergleichen soll. Was nicht passte, habe ich nicht in meiner Diplomarbeit berücksichtigt.

Ich persönlich habe durch diese Diplomarbeit gelernt, wie man Studien sucht und bewertet. Es war sehr herausfordernd die englischen Studien zu lesen und die Bedeutung der Aussa-

gen richtig zu verstehen und zu interpretieren. Dadurch konnte ich mein englisches Vokabular auffrischen und erweitern.

9. Danksagung

Ich bedanke mich recht herzlich bei allen Personen, welche mich während dem Schreibprozess dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben. Namentlich ist dies mein Mentor Sven von Niederhäusern. Er hat mich immer wieder auf den richtigen Pfad geführt und mit seinem grossen Erfahrungsschatz konnte er mich immer wieder motivieren. Des Weiteren möchte ich ein Danke aussprechen an die gegenlesende Person, welche mich bei der Rechtschreibung und Grammatik beraten hat. Zudem danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich in der sehr intensiven Zeit des Schreibens entlastet haben, Geduld zeigten oder mir durch ihre Anwesenheit Gelegenheit boten, den Kopf zu "lüften". Zum Schluss bedanke ich mich bei allen Personen, die in irgendeiner Weise ihren Beitrag zu dieser Arbeit leisteten, sei es mit Gesprächen oder indem sie mir Studien zukommen liessen.

Anhang I. Verzeichnisse

Literaturverzeichnis

Fachzeitschriften

- Arzneimittelkompendium der Schweiz. (2016). *Tranexam OrPha*. Abgefragt am 04.01.2018 von <https://compendium.ch/mpro/mnr/27459/html/de>
- Bailey A., Baker S., Weant K. (2014). Tranexamic acid for trauma-related hemorrhage. *Advanced Emergency Nursing Journal*, 36(2), S. 123-131
- Brown J., Neal M., Guyette F., Peitzman A., Billiar T., Zuckerbraun B., Sperry J. (2017). Design of the Study of Tranexamic Acid during Air Medical Prehospital Transport (**STAAMP**) Trial: Addressing the Knowledge Gaps. *Prehospital Emergency Care*, 19(1), S. 79-86
- Grottko O., Spahn D., Rossaint R. (2011). Behandlung von polytraumatisierten Patienten. *Der Anästhesist*, 60, S. 546-554
- Koscielny J., Jámbor C. (2008). Perioperativer Einsatz von Antifibrinolytika. *Vascular Care*, 15 (2), S. 32 - 51
- Kushimoto S., Kudo D. & Kawazoe Y. (2017). Acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy: an overview. *Journal of Intensive Care*, 5:6,
- Levi M. (2012). Should antifibrinolytics be given in all patients with trauma? *Current Opinion Anesthesiology*. 25, S. 385-388
- Lier H., Krep H., Schöchel H. (2009). Gerinnungsmanagement bei der Polytraumaversorgung. *Der Anaesthesist*, 58, S. 1010-1026
- Lier H., Bernhard M., Knapp J., Buschmann C., Bretschneider I., Hossfeld B. (2017). *Ansätze zur prähospitalen Gerinnungstherapie: Aktuelle Übersicht für die zivile Notfallmedizin*. Abgefragt am 14.09.2017, von https://link.springer.com/search?query=Ansätze_zur_prähospitalen_Gerinnungstherapie
- Lipsky A., Abramovich A., Nadler R., Feinstein U., Shaked G., Kreiss Y., Glassberg E. (2014). Tranexamic acid in the prehospital setting: Israel Defense Forces initial experience. *Injury, International Journal Care Injured*, 45, S. 66-70
- Maegele M. (2016). Unkritischer Gebrauch von Tranexamsäure bei Traumapatienten. *Der Unfallchirurg*. 119, S. 967 - 972
- Moore E., Moore H., Gonzalez E., Sauaia A., Banerjee A., Silliman C. (2016). Rationale for the selective administration of tranexamic acid to inhibit fibrinolysis in the severely injured patient. *Transfusion*, 56 (2), S. 110-114

- Moore E., Moore H., Liras I., Gonzales E., Harvin J., Holcomb J., Sauaia A., Cotton B. (2017). Acute Fibrinolysis Shutdown after Injury Occurs Frequently and Increases Mortality: A Multicenter Evaluation of 2'450 Severely Injured Patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 222(4). S. 347-355
- Morrison J., Dubose J., Rasmussen T., Midwinter M. (2012). Military Application of tranexamic acid in trauma Emergency Resuscitation (**MATTERS**) Study. *Archives of Surgery*, 147 (2), S. 113-119
- Napolitano L., Cohen M., Cotton B., Schreiber M., Moor E. (2013). Tranexamic Acid in trauma: How should we use it? *Journal of Trauma Acute Care Surgery*, 47 (6), S. 1575-1586
- Neek M., Dong F., Toy J., Vaezazizi R., Powell J., Jabourian N., Jabourian A., Wong D., Vara R. & additional authors. (2017). Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Pre hospital Traumatic Hemorrhagic Shock: Outcomes of the **Cal-PATH Study**. *The Western Journal of Emergency Medicine*, 18(4), S. 673-683
- Nishida T., Kinoshita T. & Yamakawa K. (2017). *Tranexamic acid and trauma-induced coagulopathy. Journal of Intensive Care*, 5:5
- The CRASH-2 trial Collaborators (2010). Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (**CRASH-2**): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 376 (9734), S. 23-32
- Wafaisade A. Lefering R., Bouillon B., Böhmer A., Gässler M. and Traumaregister DGU (2016) Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Critical Care*, 20 (143)
- Zickenrott V., Greb I., Henkelmann A., Balzer F., Casu S., Kaufner L., von Heymann C., Zacharowski K., Weber C. (2017) Vorhaltung von Tranexamsäure im deutschen Rettungsdienst: Eine nationale Umfrage. *Der Anaesthetist*, 66, S. 249-255

Bücher

- Heck M., Fresenius M. (2010). *Repetitorium Anästhesiologie - Für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom*. Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag
- Jakob W., Weigel B. (2011). Polytrauma. In Weigel B., Nehrlich M., Michael L. (Hrsg.) *Praxisbuch Unfallchirurgie*. (S. 885-908). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag
- Kalenka A., Schwarz A., Frietsch T., (2009). Interdisziplinäres Management-Polytrauma. In Frietsch T., Weiler-Lorentz A. (Hrsg.) *Anästhesie in der Traumatologie und Orthopädie*. (S. 329-349). München: Elsevier-Verlag
- Larsen R. (2010). *Anästhesie*. München: Urban und Fischer in Elsevier-Verlag
- Madlener K., Pöttsch B. (2010). Hämostasesystem. In Pöttsch B., Madlener K. (Hrsg.) *Hämostaseologie (2. Auflage)*. (S. 27-33). Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag

- Pötzsch B. (2010). Hämorrhagische Diathesen. In Pötzsch B., Madlener K. (Hrsg.) *Hämostaseologie (2. Auflage)*. (S. 304-388). Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag
- Singbartl G., Singbartl K., Todt H., Schindler E., Martin K., Tassani-Prell P. (2016) Antifibrinolytika - Tranexamsäure und Aprotinin. In Singbartl G., Singbartl K. (Hrsg.) *Transfusionsassoziierte Pharmakotherapie*. (S. 71-150). Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag
- Voigt J., Schmidt J., Riss R., Schmitz M. (2016). Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung. In Kneser U., Horch R., Lehnhardt M. (Hrsg.). *Grundkurs Mikrochirurgie* (S. 15-24). Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag

Leitlinie

- Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie [DGU] (2016). *S3 - Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung*. Berlin: DGU

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen auf dem Titelblatt:

- *Tranexamsäure*. (n.d.). Abgefragt am 1. Oktober 2017, von <https://de.wikipedia.org/wiki/Tranexamsäure>
- *Rezeptpflichtige Medikamente*. (n.d.). Abgefragt am 1. Oktober 2017, von <https://www.pfizer.de/medikamente-produkte/rezeptpflichtige-medikamente/pfizer-produkte/detailansicht/cyklokapronR/>

Abb. 1: Heck M., Fresenius M. (2008). *Repetitorium Intensivmedizin - Vorbereitung auf die Prüfung Intensivmedizin*. (S. 482): Berlin-Heidelberg: Springer - Verlag

Abb. 2: Maegele M. (2016). Unkritischer Gebrauch von Tranexamsäure bei Traumapatienten. *Der Unfallchirurg*. 119, S. 967-972

Abb. 3: Moore E., Moore H., Gonzalez E., Sauaia A., Banerjee A., Silliman C. (2016). Rationale for the selective administration of tranexamic acid to inhibit fibrinolysis in the severely injured patient. *Transfusion*, 56 (2), S. 110-114

Abb. 4: Rosencher M., Ozier Y., Samama C. & Godier A. (2015). Tranexamic acid is not expensive, no more thrombotic contraindication, no reason for not using it. *Sang Thrombos Vaisseaux*, 27 (1), S. 34-42

Tabelle 1: Heck M., Fresenius M. (2010). *Repetitorium Anästhesiologie - Für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom*. (S. 479). Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag

Anhang II: Glossar

Analoga	Chemische Verbindungen, die ähnliche Strukturen wie natürliche Stoffe aufweisen
BE	Base Excess
Hämostase	Beendigung einer Blutung
Injury Severity Score	kurz ISS, Punktesystem zur Erfassung des Verletzungsgrades. Punkte werden zwischen 0-75 vergeben. Je höher die Punktezahl desto schwerer verletzt ist der Verunfallte.
Kovalente Bindung	Beide Bindungspartner tragen zur einer Bindung bei
pH	Lateinisch für potentia Hydrogenii
BE	Base Excess

Anhang III: Selbständigkeitserklärung

Erklärung zur Diplomarbeit

Ich bestätige,

dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbstständig verfasst habe und dass fremde Quellen, welche in der Arbeit enthalten sind, deutlich gekennzeichnet sind.

dass alle wörtlichen Zitate als solche gekennzeichnet sind.

dass ich die Bereichsleitung Weiterbildung vorgängig informiere, wenn die Arbeit als Ganzes oder Teile davon veröffentlicht werden.

Ich nehme zur Kenntnis, dass das Bildungszentrum Xund über die Aufnahme der Diplomarbeit in der Bibliothek, einer Aufschaltung auf der Homepage des Bildungszentrums Xund oder auf Homepages von Fachgesellschaften entscheidet. Sie kann ebenso zu Schulungszwecken für den Unterricht in den NDS Studien AIN verwendet werden.

Ort und Datum:

Dagmersellen, 25. März 2018

Vorname, Name:

Flavia Beeli

Unterschrift:

