

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt  
operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einsatz von Tranexamsäure in der präklinischen  
Notfallmedizin - eine deutschlandweite Umfrage

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Volker Zickenrott

aus Laatzen

Datum der Promotion: 26.06.2022



## Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden unter dem Titel „Vorhaltung von Tranexamsäure im deutschen Rettungsdienst. Eine nationale Umfrage“ im April 2017 von V. Zickenrott, I. Greb, A. Henkelmann, F. Balzer, S. Casu, L. Kaufner, C. von Heymann, K. Zacharowski und C. F. Weber im Fachjournal der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) „Der Anaesthesist“ veröffentlicht [1].

Des Weiteren wurden Ergebnisse dieser Arbeit am 30.11.2016 auf dem 16. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Notfall- und Intensivmedizin präsentiert:

Tranexamsäure auf deutschen Rettungsmitteln - Eine Umfrage zur Behandlung der traumainduzierten Koagulopathie. Als Autoren zeichneten I. Greb, V. Zickenrott, A. Henkelmann, S. Casu, L. Kaufner, K. Zacharowski, C. von Heymann und C. F. Weber [2].

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im gesamten Text das generische Maskulinum verwendet.

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis .....	2
Abstracts .....	5
Abstract Deutsch.....	5
Abstract English .....	7
1. Einleitung .....	9
1.1 Blutgerinnung.....	9
1.2 Antikoagulation .....	10
1.3 Fibrinolyse .....	11
1.4 Hyperfibrinolyse .....	13
1.5 Trauma und Koagulopathie.....	14
1.6 Therapieoptionen.....	17
1.7 Präklinische Gabe von Blutprodukten .....	18
1.8 Antifibrinolytika.....	19
1.9 Tranexamsäure.....	19
1.9.1 Pharmakodynamik.....	21
1.9.2 Pharmakokinetik.....	22
1.9.3 Nebenwirkungen .....	22
1.9.4 Perioperativer Einsatz .....	23
1.9.5 Studien zu Tranexamsäure bei akutem Trauma .....	23
1.9.6 Leitlinien-Empfehlungen .....	24
1.9.7 Präklinische Gabe von Tranexamsäure.....	25
1.10 Rettungsdienst in der BRD.....	27
2. Fragestellung .....	28
3. Methode .....	29
3.1 Fragebogen .....	29
3.2 Statistik.....	32
4. Ergebnisse .....	34
4.1 Rücklaufquote.....	34
4.2 Strukturdaten .....	34
4.3 Vorhaltung und Einsatz von Tranexamsäure .....	38
4.4 Korrelation der Vorhaltung mit Standortfaktoren .....	42

5. Diskussion.....	42
5.1 Vorhaltung und Einführung von Tranexamsäure.....	43
5.2 Vorhaltung auf unterschiedlichen Rettungsmitteln .....	46
5.3 Indikationsstellung .....	47
5.4 SOPs und Indikationskataloge .....	50
5.5 Dosierung von Tranexamsäure.....	52
5.6 Repräsentativität der Ergebnisse .....	55
5.7 Limitationen der Studie .....	56
6. Zusammenfassung.....	57
7. Literaturverzeichnis .....	59
Eidesstattliche Versicherung .....	75
Lebenslauf .....	77
Publikationsliste .....	79
Danksagung.....	80

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Anzahl der NEF pro ÄLRD .....	35
Abb. 2: Anzahl der RTH pro ÄLRD .....	35
Abb. 3: Anzahl der ITW pro ÄLRD .....	36
Abb. 4: Anzahl der ITH pro ÄLRD.....	36
Abb. 5: Einsätze pro Jahr im RD-Bereich .....	37
Abb. 6: Prozentuale Verteilung der Vorhaltung von TXA auf Rettungsmitteln .....	38
Abb. 7: Anzahl der Rettungsdienstbereiche, die TXA vorhalten.....	39
Abb. 8: Anwendungshäufigkeit von TXA in 2013 .....	41

## Abkürzungsverzeichnis

$\alpha$ -2AP	Alpha-2-Antiplasmin
Abb.	Abbildung
ABC	Assesment of Blood Consumption
ADAC	Allgemeiner Deutscher Automobil Club
ÄLRD	Ärztlicher Leiter Rettungsdienst
AMCHA	4-Aminomethyl-Cyclohexane-1-Carboxylic-Acid
aPC	Aktiviertes Protein C
BAST	Bundesanstalt für Straßenwesen
BGA	Blutgasanalyse
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
Cal-PAT	Tranexamic Acid in Civilian Trauma Care in the California Prehospital Antifibrinolytic Therapy Study
COAST	Coagulopathy in Severe Trauma
CRASH-2	Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage-2
CRASH-3	Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage-3
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGU	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
DIN	Deutsches Institut für Normung
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMS	Emergency Medical System
ERC	European Resuscitation Council
et al.	Et alii
ETRAUSS	European Traumatic Shock Survey
EvaSYS®	Electric Paper Evaluationssysteme
€	Euro
FIIa	Aktivierter Faktor II
FV	Faktor V
FVa	Aktivierter Faktor V

FVIIa	Aktivierter Faktor VII
FVIII	Faktor VIII
FVIIIa	Aktivierter Faktor VIII
FIX	Faktor IX
FIXa	Aktivierter Faktor IX
FXa	Aktivierter Faktor X
FXIII	Faktor XIII
FFP	Gefrierplasma
g	Gramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GP-Ib-IX	Glykoprotein-Ib-IX-Rezeptor
h	Stunde
i.v.	intravenös
IL	Interleukin
ISS	Injury Severity Score
ITH	Intensivtransporthubschrauber
ITW	Intensivtransportwagen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Ly30	Clot lysis at 30 minutes after maximum clot strength
MATTERs	Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation
MCF	Maximum clot firmness
mg	Milligramm
ml	Milliliter
ML	Maximum lysis
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
µg	Mikrogramm
NACA	National Advisory Committee for Aeronautics
NAW	Notarztwagen
NEF	Notarzteinsatzfahrzeug
NICE	National Institute for Health and Care Excellence in the United Kingdom

OP	Operation
PAI-1	Plasmin-Aktivator-Inhibitor-1
PAI-2	Plasmin-Aktivator-Inhibitor-2
PAMBA	Para-Aminomethylbenzoesäure
PATCH	Prehospital Antifibrinolytics for Traumatic Coagulopathy and Haemorrhage
PPSB	Prothrombinkomplex Konzentrat
RDG	Rettungsdienstgesetz
ROTEM <sup>®</sup>	Rotationselastometrie
RTH	Rettungstransporthubschrauber
RTW	Rettungstransportwagen
SOP	Standard Operating Procedure
SOPs	Standard Operating Procedures
STAAMP	Study of Tranexamic Acid During Air Medical Prehospital Transport
TAFI	Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor
TAN	Transaktionsnummer
TASH	Trauma Associated Severe Haemorrhage
TCCC	Committee on Tactical Combat Casualty Care
TEG <sup>®</sup>	Thrombelastographie
TF	Tissue factor
TIC	Trauma induced coagulopathy
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
tPA	Tissue-plasminogen-activator
TXA	Tranexamsäure
uPA	Urokinase-plasminogen-activator
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
US\$	United States Dollar
vWF	Von-Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organisation

## Abstracts

### Abstract Deutsch

**Einführung:** Die posttraumatische Hyperfibrinolyse stellt ein bereits in der präklinischen Phase auftretendes Problem von Schwerverletzten dar.

Tranexamsäure (TXA) ist ein antifibrinolytisch wirkendes Medikament mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil. Leitlinien zur Behandlung Schwerverletzter empfehlen seit 2013 die frühestmögliche Gabe eines Antifibrinolytikums. Daten zur Umsetzung dieser Leitlinien im deutschen Rettungsdienst wurden bisher nicht erhoben.

**Methode:** Von Juli bis September 2015 erfolgte eine E-Mail-basierte Umfrage unter den Ärztlichen Leitern Rettungsdienst (ÄLRD) in Deutschland zum Einsatz von TXA. Ergebnisse wurden mittels deskriptiver Statistik dargestellt; Korrelationen wurden mit dem Spearman Rangkorrelationskoeffizienten ermittelt.

**Ergebnisse:** 336 ÄLRD nahmen an der Studie teil, 50 % (n=163) beantworteten den Fragebogen. Daten für insgesamt 1107 arztbesetzte Rettungsmittel konnten erhoben werden. In 52,8 % (n=86) der Rettungsdienstbereiche wurde TXA vorgehalten. Dabei erfolgte die Vorhaltung in 23,6 % (n=20) auch auf nicht-arztbesetzten Rettungsmitteln. Erfolgte keine Vorhaltung, so war in 28,6 % (n=22) der Bereiche die Einführung geplant, 44,2 % (n=34) der ÄLRD waren unentschlossen und 27,3 % (n=21) zogen die Einführung nicht in Erwägung. Die Vorhaltung stieg von 11 % im Jahr 2012 auf 52,6 % im Jahr 2015 an.

Gründe für die Einführung waren mehrheitlich Studienergebnisse und Leitlinienempfehlungen.

Sieben verschiedene Dosisempfehlungen wurden angegeben; als häufigste mit 81,8 % (n=54) 1 g intravenös (i.v.) als Bolus, gefolgt von 1 g i.v. über acht Stunden. Positiv korreliert war die Vorhaltung von TXA mit der Anbindung des Notarztstandortes an eine Universitätsklinik.

**Diskussion:** Die Rücklaufquote von 50 % ist im Vergleich zu anderen E-Mail-Umfragen zufriedenstellend. TXA wird in mehr als der Hälfte der Rettungsdienstbereiche in Deutschland vorgehalten. Der Einsatz wird dabei mehrheitlich als sinnvoll angesehen. Aktuelle Studienergebnisse stellen die unkritische Gabe an alle Traumapatienten zunehmend in Frage. Nur in wenigen

Rettungsdienstbereichen stehen Standard Operating Procedures (SOPs) zur Verfügung. Dosierungsempfehlungen richten sich mehrheitlich nach dem Studienprotokoll der „Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage-2“ (CRASH-2)-Studie. Limitationen ergeben sich durch nicht vollständige Erfassung aller Rettungsdienstbereiche und dem Studiendesign geschuldeter fehlender Überprüfbarkeit der Antworten.

**Zusammenfassung:** In der Mehrzahl der Rettungsdienstbereiche in Deutschland steht TXA zur Verfügung. Die Verbreitung steigt in Zukunft vermutlich noch an.

Eine Korrelation zwischen der Vorhaltung von TXA und Strukturdaten des Rettungsdienstes konnte mit Ausnahme der Anbindung des Notarztstandortes an eine Universitätsklinik nicht festgestellt werden.

Die Leitlinienadhärenz scheint trotz hoher Akzeptanz des Medikaments verbesserbar zu sein. Unklarheiten bestehen über optimale Dosis und Auswahl der Patienten, die von der Verabreichung profitieren.

Diese offenen Fragen sollten Anlass zu weiteren Forschungsaktivitäten geben.

## Abstract English

**Introduction:** Post-traumatic hyperfibrinolysis is a serious problem of severely injured patients, occurring as early as in the prehospital phase.

Tranexamic acid (TXA) is an antifibrinolytic agent with few side effects. Guidelines for the treatment of severely injured patients recommend the earliest possible application. So far, no data have been collected concerning the implementation of these guidelines in German prehospital treatment.

**Method:** From July until September 2015 an email based survey was conducted. A questionnaire was sent out to lead physicians of German Emergency Medical Systems (EMS).

Results were shown using descriptive statistics and correlations of parameters were calculated using Spearman's rank correlation coefficient.

**Results:** 50 % (n=163) of contacted physicians answered the survey. Data for 1107 physician-staffed EMS vehicles were collected. In 52,8 % (n=86) of EMS regions TXA was available, in 23,6 % (n=20) even on non-physician staffed vehicles. Where TXA was not available 28,6 % (n=22) regions planned the introduction, 44,2 % (n=34) were indecisive and 27,3 % (n=21) did not consider the usage. Availability had risen from 11 % in 2012 to 52,6 % in 2015.

Seven different dosages were reported. The majority (81,8 % (n=54)) were using 1 g intravenously (i.v.) followed by 1 g i.v. given over eight hours.

A positive correlation exists between the storage of TXA and the EMS being affiliated to an university medical center.

**Discussion:** A response rate of 50 % questionnaires is a satisfactory result compared to other email based surveys. Given clear guideline recommendations, TXA is being stored for prehospital use in more than half of German EMS.

Recent studies have put the uncritical use of TXA into question. Only a few EMS use SOPs for the usage of TXA. Dosing recommendations follow mostly the study protocol used in the "Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage-2" (CRASH-2)-study.

Limitations of the study are possibly missing EMS regions and the lack of verifiability of answers.

**Conclusion:** Study results show that the majority of German EMS use TXA. Usage is likely to increase in the future. A correlation between the availability of TXA and

structural data of the EMS region could, with the exemption of the EMS being affiliated to a university clinical center, not be shown.

Adherence to clinical guidelines could be improved, despite the high acceptance of TXA usage. Uncertainty exists about the right dosage and patient selection. Those unsolved questions should be the subject of further research.

# 1. Einleitung

## 1.1 Blutgerinnung

Das komplexe System der Blutgerinnung sichert den physiologischen Schutz des menschlichen Körpers vor einem Blutverlust. Insbesondere Traumata und damit verbundene Gefäßverletzungen stellen eine relevante Gefahr für das Überleben dar. Dem aktuellen Wissensstand zufolge existieren verschiedene Phasen und Reaktionsschritte der Gerinnung. Dieser steht eine körpereigene Antikoagulation und Fibrinolyse gegenüber, um eine überschießende Gerinnungsaktivierung zu verhindern und gebildete Thromben wieder aufzulösen [3].

Den In-vitro-Abläufen am nächsten kommend scheint das sogenannte zellbasierte Modell der Blutgerinnung zu sein [4].

Die Namensgebung dieses Erklärungsansatzes der Blutgerinnung beruht auf der Hypothese, dass sich die notwendigen Schritte der Gerinnungsaktivierung und Unterhaltung auf den Oberflächen von Zellen, insbesondere tissue-factor (TF)-tragenden Zellen (z.B. subendotheliale Fibrozyten, Monozyten) und intravasal auf Thrombozyten, ereignen.

Unterschieden wird eine primäre Hämostase von einer sekundären Hämostase. Dabei laufen diese parallel ab und interagieren miteinander. Bei der primären Hämostase lagern sich Thrombozyten an einen Gefäßwanddefekt an und bilden einen ersten instabilen sogenannten weißen Thrombus, der den Defekt abdeckt. Dabei kommt es zur Thrombozytenaktivierung, welche wiederum eine entscheidende Rolle in der sekundären Hämostase hat. Hierbei erfolgt die Bildung eines Fibrinnetzes, das den weißen Thrombus stabilisiert. Dabei läuft auch die sekundäre Hämostase nicht streng in Form einer Kaskade ab; vielmehr gibt es ein Ineinandergreifen verschiedenster Aktivierungsschritte und Rückkopplungen [3].

Das zellbasierte Modell teilt die sekundäre Hämostase in drei zeitlich aufeinanderfolgende Schritte ein.

In der ersten Phase, der sogenannten Initiation oder Aktivierungsphase, kommt es durch eine Verletzung, die sowohl von außen auf den Körper einwirken, als auch ihren Auslöser im Blutgefäß selbst haben kann, zu einem Gewebeschaden und zur Freisetzung von TF, der als integrales Membranprotein an der antiluminalen Seite

endothelialer Zellen lokalisiert ist [5]. TF katalysiert die proteolytische Spaltung von Faktor VII zum aktivierten Faktor VII (FVIIa) und bildet den TF/FVIIa-Komplex [6].

Nachfolgend wandelt dieser den Faktor X zu aktiviertem Faktor X (FXa) um, der wiederum Faktor V (FV) zu aktiviertem Faktor V (FVa), sowie Faktor IX (FIX) zu aktiviertem Faktor IX (FIXa) umwandelt. Daraufhin werden geringe Mengen des Faktors II (Prothrombin) zu Faktor IIa (FIIa, Thrombin) aktiviert.

In der darauffolgenden sogenannten Amplifikation oder Verstärkungsphase kommt es zur Aktivierung von Thrombozyten durch Thrombin nach Bindung an den Glykoprotein-Ib-IX-Rezeptor (GP-Ib-IX), der auf Thrombozyten exprimiert wird. Voraussetzung dafür ist der Kontakt von TF-tragenden Fibrozyten mit Thrombozyten [7].

Des Weiteren wird durch das initial gebildete Thrombin der Faktor VIII (FVIII), der als Komplex mit dem von-Willebrand-Faktor (vWF) vorliegt, zu aktiviertem Faktor VIII (FVIIIa) und freiem vWF gespalten, wobei der vWF über den thrombozytären GP-Ib-IX-Rezeptor die Adhäsion von Thrombozyten am Ort der Gefäßverletzung vermittelt [8].

Parallel dazu kommt es zu einer Komplexierung von FV, Kalzium (Faktor IV) und FXa zum sogenannten Prothrombinaktivator-Komplex.

Zusammengefasst kommt es in den ersten beiden Phasen der sekundären Hämostase zur Aktivierung von Thrombin, welches durch weitere Reaktionsschritte auf der Thrombozytenoberfläche im Sinne einer positiven Rückkopplung zur weiteren Aktivierung von Thrombin führt.

In der dritten Phase, der Propagation oder Ausbreitungsphase, kommt es daraus folgend zur massiven Thrombinbildung, dem sogenannten „Thrombin-Burst“.

Thrombin katalysiert letztlich die Umwandlung von Fibrinogen zu löslichem Fibrin und aktiviert den Faktor XIII (FXIII), der die Retraktion und Quervernetzung des Fibrins vermittelt und in der abschließenden Stabilisierungsphase lösliche Fibrinpolymere zu einem stabilen Gerinnsel werden lässt. Nachfolgend kommt es zur Anlagerung von Thrombozyten, die das Gerinnsel weiter stabilisieren [9].

## **1.2 Antikoagulation**

Um eine generalisierte und überschießende Gerinnungsaktivierung zu verhindern, wird freies Thrombin auf intakten endothelialen Zellen an Thrombomodulin gebunden. So gebundenes Thrombin kann einerseits Fibrinogen nicht mehr in Fibrin

umwandeln, andererseits wird eine weitere Thrombozytenaktivierung verhindert. Der Thrombin-Thrombomodulin-Komplex bindet zirkulierendes Protein C und aktiviert dieses zum aktivierten Protein C (aPC).

Im nächsten Schritt erfolgt die Bindung von Protein S. Dieser neue aPC-Protein-S-Komplex wiederum ist in der Lage FVa und FVIIIa zu inaktivieren [4].

Ein weiteres Element der körpereigenen Antikoagulation bzw. Hemmung der unkontrollierten intravaskulären Gerinnungsaktivierung ist das Protein Antithrombin. Dieses sogenannte Serpin (Serinprotease-Inhibitor) hemmt die Serinproteasen FVIIa, FXa, FIXa, aktivierter Faktor XI, aktivierter Faktor XII und insbesondere FIIa (Thrombin) durch Komplexierung und Proteolyse; ein Reaktionsschritt, der durch eine Konformationsänderung von Antithrombin nach Bindung an Heparin verstärkt werden kann [9].

### **1.3 Fibrinolyse**

Untrennbar verbunden mit dem komplexen Zusammenspiel der pro- und antikoagulatorischen Proteine ist das System der Fibrinolyse. Dessen physiologische Funktion ist die Auflösung eines Gerinnsels nach Abheilung der vaskulären Läsion, das Verhindern von Fibrinablagerungen im intakten Gefäßsystem und die Sicherstellung des nutritiven Blutflusses im betroffenen Blutgefäß.

Gemein haben beide Systeme die Initiation über zellständige Proteine, das Prinzip der limitierten Proteolyse durch Serinproteasen, die Möglichkeit der positiven Rückkopplung zur Verstärkung der fibrinolytischen Aktivität, sowie die negative Rückkopplung zur Beendigung des Vorgangs [10].

Schlüsselprotein der Fibrinolyse ist Plasmin, die aktive Form des Plasminogens.

In der Leber gebildetes und im Plasma zirkulierendes Plasminogen wird durch die im kapillären Endothel gebildete Serinprotease Gewebe-Plasminogenaktivator (tissue-plasminogen-activator (tPA)) nach Bindung an Fibrinogen durch Proteolyse gespalten. Die Freisetzung von tPA erfolgt nach Stimulation durch Hypoxie, Hypoperfusion und Inflammation aus den endothelialen Weibel-Palade-Körperchen [11].

Das entstandene Plasmin besitzt als Serinprotease ebenso proteolytische Fähigkeiten. Das Substrat von Plasmin ist Fibrin. Die Bindung an Fibrin wird dabei über Lysin-Bindungsstellen vermittelt. Plasmin überführt tPA aus einer einkettigen in eine zweikettige Proteinstruktur. Dieser zweikettige tPA wiederum besitzt eine

deutlich höhere enzymatische Aktivität und unterhält somit eine positive Rückkopplung der Plasminogenaktivierung [12].

Die Fibrinolyse erfährt dabei eine weitere positive Rückkopplung, da durch die Proteolyse zu Fibrinspaltprodukten am Fibrin weitere Lysin-Bindungsstellen freigelegt werden [13]. Die Bindung von Plasmin an Fibrin kann durch Lysin-Analoga wie  $\epsilon$ -Aminocapronsäure und Tranexamsäure oder den Proteaseinhibitor Aprotinin blockiert werden, welche dadurch ihre antifibrinolytischen Aktivitäten entwickeln [12]. Plasmin hat des Weiteren proinflammatorische Eigenschaften. In Monozyten wird durch Plasmin die Expression von Interleukin (IL) 1- $\alpha$ , IL1- $\beta$  und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) gesteigert. Ein Vorgang, der ebenfalls durch die Eigenschaft als Serinprotease vermittelt ist und durch Blockade von Lysin-Bindungsstellen verhindert werden kann [14].

Die physiologische Plasmininhibition erfolgt über alpha-2-Antiplasmin ( $\alpha$ -2AP), eine in der Leber gebildete und im Plasma zirkulierende Serinprotease. Die Bindung von  $\alpha$ -2AP an Plasmin erfolgt dabei wieder über eine Lysin-Bindungsstelle.

Da  $\alpha$ -2AP ebenso in den Alpha-Granula der Thrombozyten gespeichert und von aktivierten Thrombozyten in den Blutstrom abgegeben wird, resultiert eine effektive Fibrinolysehemmung am frischen Thrombus.

Eine weitere Kontrolle (negatives Feedback) der fibrinolytischen Aktivität, im Sinne einer Plasmininhibition, erfolgt über den Plasmin-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), ebenso ein Serpin, das im Endothel, Hepatozyten, Makrophagen und Adipozyten bei inflammatorischen Reaktionen gebildet wird und die Wirkung von tPa hemmt. Der weniger aktive Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-2 (PAI-2) wird nur während der Schwangerschaft gebildet [15].

Im Plasma zirkulierender tPA wird in freier Form intravasal innerhalb kürzester Zeit (die Plasmahalbwertszeit beträgt vier bis acht Minuten) durch PAI (unabhängig vom Subtyp) gespalten und eine überschießende Fibrinolyse damit verhindert. Unter physiologischen Bedingungen existiert dabei im Plasma ein Überangebot an Plasmininhibitoren [13] [10]. Verstärkt wird die Hemmung der Fibrinolyse durch Thrombin, welches nach Bindung an endotheliales Thrombomodulin den Thrombin-Activatable-Fibrinolysis-Inhibitor (TAFI) aktiviert, der als Carboxypeptidase in der Lage ist die Lysin-Bindungsstellen am Fibrinogen abzuspalten und so eine durch Plasmin vermittelte Fibrinolyse zu verhindern.

Neben der TAFI-induzierten Fibrinolysehemmung hat der Thrombin-Thrombomodulin-Komplex auch eine antikoagulatorische Funktion. Intravasal kommt es zur Aktivierung von Protein C und dessen Kofaktor Protein S, welche zusammen FVa und FVIIIa inaktivieren können [12] [16]. Diese antikoagulatorische Funktion wiederum kann durch proinflammatorische Mediatoren, wie IL-1, unterdrückt werden [17].

Damit ergibt sich unter physiologischen Bedingungen eine Balance von pro- und antikoagulatorischen Faktoren, sowie eine Regulation des Prozesses der Gerinnung über den Mechanismus der Fibrinolyse [10].

#### **1.4 Hyperfibrinolyse**

Übersteigt die Fibrinolyse die Bildung von Fibringerinnseln und gefährdet dadurch die Stabilität des Thrombus, spricht man von einer Hyperfibrinolyse [18].

Quantifiziert werden kann die Hyperfibrinolyse mittels Thrombelastographie (TEG<sup>®</sup>) oder Rotationsthrombelastometrie (ROTEM<sup>®</sup>). Dabei wird in vitro und bettseitig Patientenblut nach Gerinnungsaktivierung auf Zeichen der Auflösung des initialen Gerinnsels untersucht. Eine detaillierte Beschreibung des Verfahrens findet sich bei Ganter et al. [19].

Dabei gilt der Parameter maximum lysis (ML) von mehr als 15 % der maximalen Gerinnungsfestigkeit (maximum clot firmness (MCF)) in der ROTEM<sup>®</sup> [20] [21] und eine Thrombusauflösung größer als 3 % innerhalb von 30 Minuten nach Erreichen der maximalen Thrombusstärke (clot lysis at 30 minutes after maximum clot strength (Ly30)) in der TEG<sup>®</sup> als Definition der Hyperfibrinolyse [22] [23].

Ursächlich für eine Hyperfibrinolyse können unter anderem eine Verbrauchskoagulopathie, angeborener oder erworbener Mangel an körpereigenen antifibrinolytisch wirksamen Proteinen, ein nephrotisches Syndrom, starke Ausschüttung von Plasminaktivatoren beim Prostatakarzinom, übermäßige Aktivierung des Gerinnungssystems bei Kontakt mit Fremdoberflächen (kardiopulmonaler Bypass), eine Promyelozyten-Leukämie und ein Trauma mit massiver Gewebeverletzung sein [13] [12]. Die Therapie der Hyperfibrinolyse besteht in der Behandlung und Beseitigung der Ursache, der Gabe von antifibrinolytisch wirksamen Medikamenten, sowie schließlich der Substitution von Fibrinogen [24].

## 1.5 Trauma und Koagulopathie

Einer Schätzung der World Health Organisation (WHO) zufolge starben im Jahr 2000 insgesamt fünf Millionen Menschen (9 % der weltweiten Todesfälle) an einem schweren Trauma. Für das Jahr 2014 nennt die WHO nahezu die gleiche Zahl. Die führende Ursache in der Altersgruppe von 15 bis 29 Jahren ist der Verkehrsunfall; prognostiziert wird ein weiterer Anstieg [25]. In der Altersgruppe bis 45 Jahre ist das Trauma die zweithäufigste, bis zum 40. Lebensjahr die häufigste Todesursache weltweit [26] und ist damit für den höchsten Verlust an Lebensjahren aller Todesursachen verantwortlich [27].

Für Deutschland sammelt das „TraumaRegister DGU<sup>®</sup>“, eine Datenbank der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), Daten zur Schwerverletztenversorgung. In diesem Register wurden für das Jahr 2014 insgesamt mehr als 38000 Patienten, davon 16043 Schwerverletzte, mit einem Injury Severity Score (ISS) [28] von mindestens 16 Punkten registriert. Die Letalität nach erfolgter Klinikaufnahme betrug 10,7 % [29]. Da die Teilnahme am Traumaregister für Kliniken freiwillig ist, sind diese Daten nicht als Gesamterhebung anzusehen. Die tatsächliche Anzahl der schwer oder tödlich Verletzten liegt wahrscheinlich höher. Debus et al. schätzen für die Bundesrepublik Deutschland (BRD) eine Anzahl zwischen 18000 und 25000 Schwerverletzten pro Jahr [30]. Diese Daten unterstreichen neben dem persönlichen Leid der Betroffenen die hohe sozioökonomische Last, die Schwerverletzte für die Gesellschaft bedeuten. Alleine die Krankenhauskosten werden pro Patient mit ca. 35000 Euro (€) beziffert [31].

Amerikanischen Untersuchungen zufolge versterben 40 – 60 % der Patienten bereits an der Unfallstelle [32]. Eine retrospektive Erfassung aller durch ein Trauma Getöteten im Land Berlin aus dem Jahr 2010 berichtet über 58 % Verstorbener vor Klinikaufnahme [33]. Als Todesursachen sind dabei das unmittelbare Verbluten durch nicht beherrschbare Gefäßverletzungen, wie beispielsweise traumatische Aortenrupturen, ausgedehnte Weichteiltraumata, sowie schwerste Schädel-Hirn-Traumata beschrieben [32].

Die Hämorrhagie und deren Folgen auf den Organismus, insbesondere auf die Makro- und Mikrozirkulation, aber auch auf das Gerinnungssystem, wird für 30 bis 40 % der frühen Mortalität der Patienten verantwortlich gemacht. Dabei wird ohne eine funktionierende Hämostase der ohnehin schon erfolgte Blutverlust weiter

unterhalten und ein todbringender Circulus vitiosus entsteht. Bei bereits an der Unfallstelle Verstorbenen beträgt die Todesursache Verbluten dabei bis zu 80 % [27] [32].

Bei über 30 % der Patienten, die den Unfall primär überleben, lässt sich bei Klinikaufnahme, teilweise sogar schon am Unfallort, eine Koagulopathie und Hyperfibrinolyse nachweisen [34] [35] [36] [37] [38]. Diese Koagulopathie korreliert direkt mit der Verletzungsschwere gemessen am ISS, sowie der Ausprägung der durch den initialen Blutverlust verursachten Hypoperfusion und dem hämorrhagischen Schock [37] [39].

Postuliert werden sechs auslösende Faktoren für die akute Koagulopathie:

- Gewebetrauma
- Schock
- Hämodilution
- Hypothermie
- Azidose
- Inflammation [40]

Traumapatienten in Deutschland haben dem Traumaregister der DGU zufolge immer noch eine durchschnittliche prähospitalen Verweildauer von 71 Minuten [29]. Ergebnisse aus Traumakollektiven in anderen Rettungssystemen anderer Länder zeigen ebenfalls mittlere prähospitalen Verweilzeiten von über 70 Minuten [41]. In dieser Zeit auftretende Wärmeverluste, eine Volumensubstitution zur Kompensation der Hypoperfusion und die bereits eingetretene oder noch anhaltende Blutung münden in die sogenannte letale Trias aus Hypothermie, Azidose und Koagulopathie [42].

Im Gegensatz zu dieser „traditionellen“ Koagulopathie des Traumas wurde 2003 von Brohi et al. ein eigenständiges Krankheitsbild, die akute traumainduzierte Koagulopathie (Trauma induced coagulopathy (TIC)), definiert [36] [43]. Charakteristisch für diese frühe Gerinnungsstörung ist nicht der Verlust und Verbrauch an Gerinnungsfaktoren, sondern die Kombination aus Gewebetrauma und systemischer Hypoperfusion [44] und dass sie sich nicht durch den Ersatz von Blutprodukten ausreichend behandeln lässt [45].

Postuliert wird, dass durch Hypovolämie und die daraus folgende Hypotonie und Minderperfusion große Mengen an tPA aus den endothelialen Weibel-Palade-Körperchen freigesetzt werden [46].

Parallel kommt es durch die Hypotonie zur gesteigerten Expression von Thrombomodulin, welches freies Thrombin bindet und durch den gebildeten Thrombin-Thrombomodulin-Komplex Protein C aktiviert. Aktiviertes Protein C wiederum bewirkt einerseits eine endogene Antikoagulation über die Inaktivierung von FV und FVIII [47], andererseits eine Verstärkung der Fibrinolyse durch Inhibition von PAI-1 [48] [49].

Studien, die eine traumaassoziierte Fibrinolyse in der Frühphase nach Trauma untersuchten, berichten über eine schwere Hyperfibrinolyse bei 5 bis 16 % der Patienten und bei bis zu 57 % der Patienten über leichtere Verlaufsformen [50] [18] [35] [51].

Als Prädiktoren für die TIC konnten ein negativer Base Excess kleiner als -10 mmol/l bei Klinikaufnahme, Hypotension (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg) und eine Verletzungsschwere mit einem ISS größer als 16 identifiziert werden [52] [53].

Prognostisch hat das Auftreten der TIC eine erhebliche Bedeutung, da Traumapatienten, die mit einer manifesten Koagulopathie die Klinik erreichen, ein bis zu vierfach erhöhtes Risiko aufweisen zu versterben [36] [41] [37] [44], sodass die Maßnahmen der initialen Traumabehandlung auch die Aktivierung der TIC ansprechen müssen, um die Prognose der betroffenen Patienten zu verbessern.

Im weiteren Verlauf der Behandlung stellt sich innerhalb einiger Stunden eine Hyperkoagulabilität ein, die Traumapatienten einem hohen Risiko für thromboembolische Ereignisse aussetzt [54].

Eine sofortige Diagnose der Gerinnungsstörung bei Klinikaufnahme ist dabei schwer möglich, da Globaltests der Blutgerinnung zwar einen Hinweis auf manifeste Koagulopathie geben können, diese jedoch bis zu 75 Minuten nach Klinikaufnahme benötigen und methodenbedingt Faktoren, wie Hypothermie, Azidose, Fibrinolyse und Thrombozytenfunktion nicht berücksichtigen [45].

Der Standardtest zur Detektion der Hyperfibrinolyse ist die Bestimmung der Euglobulin-Lyse-Zeit. Hierbei wird thrombozytenfreies Plasma in vitro nach Bildung eines Thrombus beobachtet und die Zeit bis zur Auflösung des Gerinnsels

gemessen. Der Test ist allerdings mit mehreren Stunden Beobachtungszeit sehr zeitintensiv [55] und dadurch im klinischen Alltag nicht sinnvoll nutzbar.

Neuere Testverfahren, wie die viskoelastischen Testverfahren TEG<sup>®</sup> und ROTEM<sup>®</sup>, bei welchen in Citratblut nach Zusatz unterschiedlicher Gerinnungsaktivatoren die Bildung und Auflösung des Gerinnsels gemessen werden, weisen einen erheblich geringeren Zeitaufwand von ungefähr 15 bis 30 Minuten auf. Diese bettseitig (Point of Care) verfügbare Diagnostik kann so, je nach logistischen Voraussetzungen der Klinik, bereits in weniger als 30 Minuten eine Koagulopathie und deren Ursache detektieren [56]; vorläufige Ergebnisse stehen bereits nach wenigen Minuten zur Verfügung [57] [58] [59].

Der schnellst verfügbare, allerdings wenig spezifische Laborparameter, der einen Hinweis auf eine drohende oder manifeste traumainduzierte Koagulopathie gibt, ist ein in der Blutgasanalyse (BGA) gemessener negativer Base Excess von kleiner als - 5 mmol/l [60] [61].

Gemein ist allen Verfahren, dass sie präklinisch nicht zur Verfügung stehen.

## **1.6 Therapieoptionen**

Das Ziel der modernen Traumaversorgung ist, soweit möglich, die sofortige Blutstillung und die Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen; anschließend der zügige Transport in eine dem Verletzungsmuster angemessene Klinik, um dort die Vitalfunktionen zu stabilisieren, sekundäre Organversagen zu vermeiden und lebensrettende Operationen durchzuführen (sogenannte Damage Control Resuscitation [62]).

Zur Initialtherapie der Hämorrhagie stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. Dazu gehört die Volumentherapie mit der Infusion von kristalloiden oder kolloidalen Infusionslösungen. Ziel ist es dabei das zirkulierende Blutvolumen aufrechtzuerhalten. Als nachteilige Effekte sind allerdings eine längere Verweildauer am Notfallort, bedingt durch Anlage mehrerer Venenzugänge, sowie eine Dilutionskoagulopathie und Wärmeverluste durch die verwendeten Infusionen zu bedenken [63]. Eine forcierte Volumensubstitution wird daher präklinisch nicht mehr empfohlen, solange die Kreislauffunktion aufrechterhalten werden kann und kein Schädel-Hirn-Trauma vorliegt (Konzept der permissiven Hypotension) [64].

Ein effektiverer Ersatz des zirkulierenden Blutvolumens kann durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) und anderen Blutkomponenten erfolgen. Die

unkritische Anwendung von Blutprodukten wird jedoch zunehmend hinterfragt, da diese in retrospektiven Studien einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität darstellen [65] [66].

Da bei alleiniger Substitution eines schweren Blutverlusts mit Erythrozytenkonzentraten ebenfalls eine Dilutionskoagulopathie entsteht, müssen zur effektiven Behandlung auch gerinnungsaktive Plasmaderivate, wie Gefrierplasma (FFP), Thrombozytenkonzentrate (TK) und Gerinnungsfaktorenkonzentrate, wie Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB), Fibrinogen und FXIII verabreicht werden.

Um der Hämorrhagie, der Blutverlust-Koagulopathie und dem folgenden sekundären Organversagen adäquat zu begegnen, müssen all diese Therapien so schnell wie möglich nach dem Unfallereignis begonnen werden.

Daher scheint es sinnvoll Therapiestrategien zu entwickeln, die bereits an der Unfallstelle oder auf dem Transport durch den Rettungsdienst eingeleitet werden können.

### **1.7 Präklinische Gabe von Blutprodukten**

Blutprodukte in Form von EK, FFP, lyophilisiertem Plasma, TK oder Gerinnungsfaktorenkonzentraten stehen in Deutschland im präklinischen Rettungsdienst nicht zur Verfügung. Die Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutprodukten behandeln das Thema präklinische Gabe nicht [67]. Gründe dafür sind wirtschaftliche und logistische Probleme, wie Kosten, Lagerhaltung, Kühlung, der schnelle Verfall einiger Präparate, sowie transfusionsassoziierte Risiken, wie Blutgruppenunverträglichkeiten und Infektionsgefahren. Zudem besteht die Problematik der gesetzlich vorgeschriebenen Aufklärung der Patienten, welche aber aufgrund der lebensbedrohlichen Notfallsituation in den Hintergrund treten könnte. Der Einsatz von EK und FFP ist jedoch prinzipiell möglich und im Ausland in verschiedenen zivilen und militärischen Rettungsdiensten, unter anderem in Großbritannien, Norwegen, Dänemark, den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), Australien und Israel [68] [68] [69] [70] [6] sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern [71] bereits im klinischen Alltag etabliert.

Die Verwendung von Faktorenkonzentraten bzw. PPSB ist lediglich in einer Fallbeschreibung dokumentiert und nicht etabliert [72]. Die präklinische Gabe von Fibrinogenkonzentrat und FFP war Gegenstand einer österreichischen (RETIC) [73] und einer amerikanischen Studie (PAMPER) [74], die widersprüchliche Ergebnisse

zeigten. Den Empfehlungen der „European Guideline on management of mayor bleeding and coagulopathy following trauma“ zufolge sollen solche Präparate nur innerklinisch und bei nachgewiesenem Mangel an Faktoren verabreicht werden [64] [75].

### **1.8 Antifibrinolytika**

Eine weitere evidenzbasierte Option zur Therapie der traumainduzierten Koagulopathie besteht im Einsatz von Antifibrinolytika [26].

Durch Blockade der Fibrinogen-Bindungsstelle am Plasminogen [76] [77] bewirken diese eine Hemmung der körpereigenen Fibrinolyse und tragen somit zur Hämostase bei, womit diesem Therapieprinzip auch in der Zukunft, vor allem beim Polytrauma mit schweren Blutungen, eine große Bedeutung zukommen kann [78] [79].

Neben Tranexamsäure sind in Deutschland zwei weitere Antifibrinolytika auf dem Medikamentenmarkt verfügbar. Zum einen Aprotinin, welches ein natürlich vorkommender Serinproteaseinhibitor ist, der seine Wirkung über die Hemmung von Plasmin entfaltet. Die Zulassung dieser Substanz ruht jedoch, mit der Ausnahme der studienbegleiteten Anwendung in der aortokoronaren Bypass-Chirurgie [80], aufgrund von Studienergebnissen über erhebliche Nebenwirkungen [81] [82].

Zum anderen gibt es die para-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA), ein Lysin-Struktur analogon, dessen antifibrinolytische Wirkung über die Blockade von Lysin-Bindungsstellen am Plasminogen die Aktivierung zu Plasmin verhindert [83]. Diese Substanz ist nur in Tablettenform im Handel und eignet sich daher nicht für die Akutbehandlung von Schwerverletzten.

### **1.9 Tranexamsäure**

Mit dem Ziel eine potentere Substanz als die  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure zur in-vivo-Hemmung von Plasmin und somit zur Inhibition der Fibrinolyse zu finden, wurde 1961 ein Analogon der Aminosäure Lysin, die 4-Aminomethyl-Cyclohexane-1-Carboxylic-Acid (AMCHA) von Nagasawa et al. synthetisiert und patentiert [84]. Später konnte das Trans-Stereoisomer (Trans-4-Aminomethyl-Cyclohexane-1-Carboxylic-Acid (trans-AMCHA)) Tranexamsäure (TXA) (Summenformel  $C_{18}H_{15}NO_2$ , Molekulargewicht  $157,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) als die aktive Substanz identifiziert werden. Dabei wurde der Distanz zwischen der Amino- und der Karboxyl-Gruppe, die bei dem trans-Isomer eine sogenannte chair-Konfiguration hat und damit größer ist als beim cis-

Isomer mit boat-Konfiguration, die entscheidende Rolle für die Inhibition der Plasminwirkung zugesprochen. Bei Körpertemperatur findet keine Konfigurationsänderung von der fibrinolytisch aktiven trans-Form in die inaktive cis-Form statt. Die antifibrinolytische Aktivität von trans-AMCHA wird dabei in vivo als fünf- bis zehnfach stärker als die der  $\epsilon$ -Aminocapronsäure beschrieben [85].

Die Anwendung erfolgt seit 1968 bei einer Vielzahl von Indikationen, insbesondere in der Kardiochirurgie bei Operationen am kardiopulmonalem Bypass, in der Orthopädie bei endoprothetischen Operationen an Hüft- und Kniegelenk, bei urologischen Operationen, Lebertransplantationen, Zahnoperationen, zur Behandlung von gastrointestinalen Blutungen und bei Menorrhagie [86] [87].

Der frühestmögliche Zeitpunkt der Anwendung von TXA beim Traumapatienten ist präklinisch, also bereits am Unfallort durch den Rettungsdienst. Dem steht gegenüber, dass sowohl die präklinische Gabe, als auch die Indikation „schweres Trauma“ möglicherweise einen „Off-Label-Use“ außerhalb der zugelassenen Indikation darstellen. Die S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletztenbehandlung der DGU in der Fassung von 2011 erwähnte Tranexamsäure nicht im Bereich der präklinischen Versorgung. Lediglich in der Schockraumphase sollte gemäß dieser Leitlinie bei Verdacht auf Hyperfibrinolyse die Substanz verabreicht werden [88].

TXA wird in Deutschland in 500- und 1000-Milligramm (mg)-Ampullen, sowie in Tablettenform vertrieben. Die Substanz ist bei Raumtemperatur drei Jahre und unter starken Temperaturschwankungen mindestens zwölf Wochen stabil [89] und kann somit problemlos in Rettungsmitteln mitgeführt werden. Der Einsatz ist für Erwachsene und Kinder älter als ein Jahr zugelassen. Die Fachinformation nennt als zugelassene Indikationen für die Injektionslösung TXA (Cyklokapron®) die Behandlung einer lokalen oder generalisierten Hyperfibrinolyse, insbesondere Menstruations-, gastrointestinale- und Blutungen bei Harnwegserkrankungen, den intra- und postoperativen Einsatz bei urologischen, gynäkologischen und geburtshilfflichen Eingriffen, in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, sowie bei allgemein größeren chirurgischen Eingriffen. Des Weiteren ist die Behandlung von Blutungen unter fibrinolytischer Therapie eine zugelassene Indikation.

Gegenanzeigen laut Fachinformation sind die Frühschwangerschaft, sowie akute thromboembolische Erkrankungen und eine bekannte Epilepsie. Bei Niereninsuffizienz sollte eine Dosisreduktion vorgenommen werden [90].

Der Apothekenpreis liegt in der BRD bei ungefähr 5,- € pro Ampulle mit 500 mg Inhalt. In einer Kosteneffizienzstudie wird der Preis in den USA mit 5,70 United States Dollar (US\$) angegeben. Die Gesamtkosten für eine Gabe von 2 Gramm (g) im innerklinischen Bereich mit 30,- US\$. Unter Einrechnung aller Kosten für die Behandlung zeigte sich TXA dabei sowohl in westlichen Industrienationen, als auch in ärmeren Regionen als hoch kosteneffizient [91] [92].

Tranexamsäure wurde 2011 in die WHO-Liste der essentiellen Medikamente mit belegtem Nutzen und hoher sozioökonomischer Bedeutung aufgenommen [93].

### **1.9.1 Pharmakodynamik**

Die synthetische Aminosäure TXA bindet reversibel an Lysin-Bindungsstellen von Plasminogen und verhindert trotz weiter ablaufender Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin durch tPa die Bindung an Fibrinogen und bereits quervernetztem Fibrin und damit die Auflösung des Gerinnsels [94] [95].

Die Bindung von Plasminogen an Fibrin und Fibrinogen wird nicht-kovalent über Lysin-Bindungsstellen vermittelt. Das Plasminogen-Molekül verfügt über fünf spiralförmige, sogenannte Kringel (englisch kringle), an denen sich jeweils eine Bindungsstelle befindet. Tranexamsäure bindet dabei an Kringel 5 und verhindert damit die weitere Bindung und Degradation von Fibrin durch Plasmin. Diese Wirkung wird messbar durch Verringerung der D-Dimere als Spaltprodukte der Plasmin-induzierten Fibrinolyse im Blut [96].

Die Affinität von TXA zu Plasminogen ist sechs- bis zehnmal höher als die von  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure [87], was die höhere Potenz dieser Substanz im Vergleich zu anderen Lysin-Analoga erklärt [97].

Neben der Hemmung der Fibrinolyse über Interaktion mit Plasminogen wird TXA auch eine die Inflammation modulierende Wirkung zugeschrieben. D-Dimere als Produkt der Fibrinolyse vermitteln an Monozyten die gesteigerte Expression von proinflammatorischem Interleukin-6 (IL-6). Über eine TXA-vermittelte Verminderung der Fibrindegradation kann es so zu einer indirekten Abschwächung der proinflammatorischen Reaktion kommen [98].

In vivo wurde eine Verringerung der proinflammatorischen Reaktion nach kardiopulmonalem Bypass [99] und bei topischer Gabe eine reduzierte postoperative Gelenkschwellung nach Knieoperationen mit der Anwendung von TXA in Verbindung gebracht [100].

Ein TXA-Plasmaspiegel von 10 µg/ml reduziert die Fibrinolyse, gemessen an der tPa-Aktivität, um 80 % und wird als therapeutisch effektiv angesehen. Erhöht sich die Konzentration auf 20 µg/ml, kann die antifibrinolytische Wirkung um weitere 10 % gesteigert werden, ohne jedoch klinisch relevant zu werden. Der therapeutische Effekt hält in vitro für ca. acht Stunden an [97] [101].

An einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass eine Dosierung von initial 10 mg/kg Körpergewicht (KG), gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 1 mg/kg KG/h in der Lage ist einen Plasmaspiegel von über 10 µg/ml aufrecht zu erhalten [102].

### **1.9.2 Pharmakokinetik**

Tranexamsäure ist als Feststoff von gelblicher Farbe und gut wasserlöslich. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt ca. 30 - 50 %, die Plasmaproteinbindung ca. 3 %, wobei sich TXA hauptsächlich an Plasmin bindet. Die Substanz wird glomerulär filtriert und zu 95 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Eliminationskinetik ist nicht dosisabhängig [103]. Die Plasmahalbwertszeit beträgt zwei Stunden [104].

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird empfohlen nach einer unveränderten Initialdosis weitere Gaben in Abhängigkeit vom Serumkreatinin in einem verlängerten Dosisintervall zu verabreichen oder eine Dosisreduktion vorzunehmen [90] [105].

TXA überwindet die Blut-Hirn-Schranke und ist plazentagängig; sie findet sich in Knorpel und Synovialflüssigkeit wieder, geht jedoch nur unwesentlich in die Muttermilch über [106] [96].

### **1.9.3 Nebenwirkungen**

Die Rate an unerwünschten Wirkungen bei der Gabe von TXA wird insgesamt als sehr gering angesehen. Beschrieben sind unter anderem Krampfanfälle, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, eine Störung des Farbsehens und Hypotonie bei schneller Injektion. Aufgrund des Wirkungsmechanismus besteht das Risiko thromboembolische Ereignisse auszulösen [87] [76].

Generalisierte Krampfanfälle, insbesondere in den ersten postoperativen Stunden, werden in kardiochirurgischen Patientenkollektiven bei bis zu 7 % der Patienten beschrieben. Als Risikofaktoren hierfür gelten hohe Dosierungen von TXA, Zeitdauer der extrakorporalen Zirkulation und die aortale Crossclamp-Zeit, hohes Alter, sowie eine vorbestehende Niereninsuffizienz [107]. Als Ursache wird ein durch die

Struktur analogie von TXA und Glycin bedingter kompetitiver Antagonismus an Glycin-Bindungsstellen des  $\gamma$ -Aminobuttersäure(GABA)-A-Rezeptors im Gehirn und eine dadurch vermittelte verminderte Hemmung excitatorischer Neurone angesehen [108]. Dies erklärt die Tatsache, dass die Krampfanfälle insbesondere postoperativ zu einem Zeitpunkt, an dem der Einfluss von inhalativen oder intravenösen Anästhetika an GABA-A-Rezeptoren keine Wirkung mehr entfalten, beobachtet werden [107].

#### **1.9.4 Perioperativer Einsatz**

Metaanalysen und Cochrane Reviews kommen zu dem Schluss, dass Tranexamsäure bei elektiven und Notfalloperationen, sowie bei akutem traumatischem Blutverlust eine sichere Substanz darstellt, die den intraoperativen Blutverlust mindert und die Sterblichkeit reduziert. Dabei wird einhellig die frühestmögliche, bei elektiven Eingriffen die unmittelbar präoperative Gabe befürwortet [109] [26] [110] [111].

Die Effektivität und Sicherheit von TXA beschränkt sich Studienergebnissen zufolge nicht auf erwachsene Patienten; ebenso ist bei pädiatrischen Patientenkollektiven eine Reduktion des perioperativen Blutverlustes beschrieben [112].

#### **1.9.5 Studien zu Tranexamsäure bei akutem Trauma**

Im Jahr 2010 konnte in einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, doppelt verblindeten Studie an über 20000 Traumapatienten gezeigt werden, dass die Applikation des Antifibrinolytikums Tranexamsäure das Risiko, nach einem vermutetem schwerem Trauma zu versterben, senkt. Der primäre Endpunkt der Studie war Tod jedweder Ursache nach Trauma innerhalb von vier Wochen nach der Verletzung. Nach Erfüllen der Einschlusskriterien und Verblindung erfolgte die initiale Gabe von 1 g TXA i.v., gefolgt von einer Infusion von 1 g über die folgenden acht Stunden. Dabei konnte sowohl die Gesamtmortalität, als auch das Risiko an einer Hämorrhagie zu versterben, signifikant gesenkt werden. Die größte Reduktion der Mortalität wiesen dabei Patienten mit einem systolischen Blutdruck niedriger als 75 mmHg bei Aufnahme, die Patienten, die innerhalb von einer Stunde nach Trauma behandelt wurden, sowie der Anteil der am schwersten Verletzten auf. Zwischen den Patienten, die mit TXA oder Placebo versorgt wurden, gab es keinen Unterschied in der Rate an thromboembolischen Komplikationen. Ebenso unterschieden sich die

Kollektive nicht in der Anzahl an transfundierten Erythrozytenkonzentraten [113]. In einer retrospektiven Analyse der Daten fanden sich Hinweise darauf, dass insbesondere die frühe Applikation von TXA innerhalb der ersten drei Stunden nach Trauma die Letalität senkt. Am deutlichsten war die Reduktion der Mortalität mit 30 % in der Gruppe der Patienten, die innerhalb der ersten Stunde therapiert werden konnten [114]. Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass Tranexamsäure so früh wie möglich bei vermutetem schweren Trauma appliziert werden sollte und Patienten, die später als drei Stunden nach dem Trauma in die Klinik aufgenommen werden, das Medikament aufgrund einer möglichen Zunahme der unerwünschten Wirkungen nicht bekommen sollten.

Unter Zuhilfenahme von WHO-Mortalitätsstatistiken und den Daten der CRASH-2-Studie errechneten Ker et al., dass durch die Gabe von TXA an Schwerverletzte eine Reduktion der Anzahl der Traumatoten weltweit um bis zu 128000 zu erreichen wäre. Die Autoren ziehen hieraus den Schluss, dass es sinnvoll sei TXA präklinisch einzusetzen [115].

Korrespondierend zum Einsatz bei Erwachsenen ist TXA auch bei pädiatrischen Patienten Gegenstand einer Studie gewesen, die eine Senkung der Mortalität in einem Kollektiv mit mehrheitlich penetrierenden Traumata aufzeigen konnte [116].

Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2015 zur Gabe von TXA nach schwerem Trauma kommt ebenso zu dem Schluss, dass die Gabe bei Traumatopatienten die Mortalität senkt, sicher in der Anwendung ist und TXA so früh wie möglich eingesetzt werden sollte [26].

Eine aktuelle Metaanalyse, die über 40000 Patienten einschließt, kam zu dem Ergebnis, dass TXA ohne eine höhere Rate an thromboembolischen Komplikationen die Mortalität nach Trauma verringert. Im Einklang mit den Ergebnissen der CRASH-2-Studie war dabei der Effekt umso größer, desto früher TXA verabreicht wurde. Eine Mortalitätszunahme von 10 % wurde pro 15 Minuten Therapieverzögerung errechnet [117].

### **1.9.6 Leitlinien-Empfehlungen**

In der europäischen Leitlinie zur Behandlung von blutenden Traumatopatienten wird seit 2013 die frühestmögliche Gabe von TXA mit dem Empfehlungsgrad 1A (starke Empfehlung, hohe Evidenz) empfohlen. Als Dosierung wird 1 g i.v. über zehn Minuten, gefolgt von 1 g i.v. über acht Stunden angegeben. Die Gabe bereits in der

Präklinik ist mit dem Empfehlungsgrad 2C (schwache Empfehlung, moderate Evidenz) versehen [118]. Die aktualisierten Fassungen dieser Leitlinie haben in den Jahren 2016 und 2019 die Empfehlung unverändert übernommen [64] [75].

Die Leitlinie Polytrauma/Schwerverletztenbehandlung der DGU erwähnt 2011 die innerklinische Gabe von initial 2 g Tranexamsäure oder die Gabe von 1 g als Bolus, gefolgt von 1 g über acht Stunden als Therapieoption ohne einen Empfehlungsgrad auszusprechen. Eine Empfehlung zur prähospitalen Gabe wird nicht gegeben [88]. In der aktualisierten Fassung von 2016 wird die Gabe von 1 g TXA möglichst frühzeitig, gegebenenfalls gefolgt von 1 g über acht Stunden empfohlen (Empfehlungsgrad A); die präklinische Gabe kann in Erwägung gezogen werden (Empfehlungsgrad 0) und die Therapie sollte, außer bei nachgewiesener Hyperfibrinolyse, nicht später als drei Stunden nach Trauma begonnen werden (Empfehlungsgrad B) [119].

Das britische National Institute for Health and Care Excellence in the United Kingdom (NICE) empfiehlt 2016 in der Guidance 39 zur Traumaversorgung die frühestmögliche Gabe von TXA [120].

Dieses steht im Konsens zu den Empfehlungen weiterer Fachgesellschaften, wie der International Society of Thrombosis and Haemostasis, des British Committee for Standards in Haematology [121], des Committee on Tactical Combat Casualty Care (TCCC) der US-Army [122] und des European Resuscitation Council (ERC) in den Guidelines zur Behandlung des traumainduzierten Kreislaufstillstands [123].

### **1.9.7 Präklinische Gabe von Tranexamsäure**

Die präklinische Gabe von Tranexamsäure ist bereits in verschiedenen zivilen und militärischen Rettungsdiensten implementiert, unter anderem in Kanada [124], bei den Streitkräften der USA, Frankreichs, Großbritanniens und bei einem zivilen Luftrettungsdienst in Bergen, Norwegen [125].

Das israelische Militär führte 2011 die präklinische Gabe von TXA durch Ärzte und nicht-ärztliches Personal (Paramedics) ein. Der zivile Rettungsdienst folgte diesem Vorgehen. In einer Anwendungsbeobachtung wurde die Gabe von TXA als sicher und einfach durchführbar befunden; aufgrund von Protokollverletzungen mit einer hohen Rate an versäumten Gaben von TXA konnten allerdings keine Rückschlüsse auf ein verbessertes Outcome gezogen werden [126].

Im Jahr 2010 wurden in einem Feldhospital in Südafghanistan 293 Schwerverletzte mit TXA behandelt. Gegenüber dem Gesamtkollektiv von 896 Patienten ergab sich

eine signifikante Reduktion der Mortalität, trotzdem die Behandelten eine höhere Verletzungsschwere aufwiesen. Die Transfusionsrate war in der TXA-Gruppe erhöht; ebenso fand sich eine höhere Rate an venösen und pulmonal arteriellen Embolien, allerdings ohne Auswirkungen auf die Mortalität [127].

Ein Rettungsdienstbereich im Südwesten Englands verwendet TXA seit Dezember 2011. Dort wird in einer prospektiven Anwendungsstudie über eine stetige Zunahme der Anwendung berichtet. Daten zum Outcome sind nicht publiziert; die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Anwendung auch präklinisch praktikabel ist [128]. Vu et al. berichten vom routinemäßigen Einsatz gemäß eines standardisierten Protokolls in einem amerikanischen Luftrettungsdienst. Dabei konnte TXA bei Primäreinsätzen innerhalb von 32 Minuten nach erstem Patientenkontakt appliziert werden. Komplikationen wurden nicht beobachtet [129].

Für die BRD gibt es lediglich einzelne Berichte über die Vorhaltung auf Rettungshubschraubern [35] [130]. Das Traumaregister der DGU erfasste zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Erhebung die präklinische Gabe von Tranexamsäure nicht [130]. In einer Studie zur präklinischen Gabe von TXA im Luftrettungsdienst des Allgemeinen Deutschen Automobil Clubs (ADAC), die im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2014 5765 Traumapatienten der Verletzungsschwere 4 - 6 nach der Einteilung des National Advisory Committee for Aeronautics (NACA), entsprechend einer drohenden oder manifesten Lebensgefahr [131], untersuchte, erhielten insgesamt 258 präklinisch TXA. Von den 35 Rettungshubschraubern des ADAC führten der Studie zufolge 20 seit 2012 routinemäßig TXA mit. Ein standardisiertes Protokoll zur Applikationsweise existierte dabei nicht. Die frühe Mortalität konnte im Vergleich zu einem Kollektiv aus der Datenbank der DGU, das keine TXA erhalten hatte, gesenkt werden, ohne dass eine Zunahme von thromboembolischen Ereignissen verzeichnet wurde. Die Rate an Bluttransfusionen pro Patient wurde nicht gesenkt. Dies wird jedoch damit in Verbindung gebracht, dass einerseits das TXA-Kollektiv bei einem Überlebensvorteil ein insgesamt höheres Risiko für Transfusionen in der Folgezeit, z.B. bei weiteren Operationen, hatte und andererseits die früh verstorbenen Patienten noch vor dem Einleiten einer Transfusion verstarben. Neben der Hemmung der Fibrinolyse wurde die These aufgestellt, dass die antiinflammatorische Wirkung von TXA einen benefiziellen Einfluss auf den Verlauf hatte [130].

Eine Arbeitsgruppe aus Göttingen untersuchte das Auftreten einer bereits präklinisch existenten Hyperfibrinolyse und den Einfluss von TXA auf diese. In der Studie konnte gezeigt werden, dass eine mittels ROTEM<sup>®</sup> detektierbare Hyperfibrinolyse bereits Minuten nach dem Unfallereignis nachweisbar ist und deren Ausmaß durch die frühzeitige Gabe von TXA gemildert werden kann [35].

Weitere Studienergebnisse zur präklinischen TXA-Gabe sind derzeit nicht publiziert, allerdings wurden bereits weitere prospektive Studien hierzu begonnen.

Eine Arbeitsgruppe in Pittsburgh initiierte die auf die Luftrettung beschränkte „Study of Tranexamic Acid During Air Medical Prehospital Transport“ (STAAMP), während in Australien und Neuseeland für die Studie „Prehospital Antifibrinolytics for Traumatic Coagulopathy and Haemorrhage“ (PATCH) ein allgemein prähospitales Traumakollektiv untersucht wird. Endpunkte der Studien sind unter anderem Transfusionsraten, Mortalität und thromboembolische Ereignisse [125] [122]. Eine amerikanische Studie untersucht die präklinische Gabe durch nicht-ärztliche Rettungsdienstmitarbeiter bei Patienten im traumatisch-hämorrhagischen Schock (Tranexamic Acid in Civilian Trauma Care in the California Prehospital Antifibrinolytic Therapy Study (Cal-PAT-Study)) [132], während Nishijima et al. die Gabe bei schwerverletzten Kindern beobachten [133].

Zusammenfassend erscheint Tranexamsäure eine für die Präklinik problemlos zu verwendende Substanz zu sein, die einen erwiesenen Nutzen bei der Behandlung der traumainduzierten Koagulopathie hat.

### **1.10 Rettungsdienst in der BRD**

Die notfallmedizinische Versorgung der Bevölkerung als Teil der Gefahrenabwehr ist gemäß Artikel 70, Absatz 1, sowie Artikel 72 bis 74 des Grundgesetzes in der BRD föderal organisiert; unterliegt also der Gesetzgebung der jeweiligen Bundesländer. Die Finanzierung ist im Sozialgesetzbuch V § 133 „Versorgung mit Krankentransportleistungen“ geregelt [134].

Die Notfallrettung umfasst sowohl ärztliche, als auch nicht-ärztliche Versorgung, welche untrennbar miteinander verbunden sind und sich ergänzen [135]. Dabei geht der in der BRD etablierte Einsatz von Ärzten in der präklinischen Versorgung auf ein Credo des Chirurgen Kirschner zurück, der 1938 forderte, dass in der Notfallsituation nicht der Patient zum Arzt, sondern der Arzt zum Patienten kommen müsse [136].

Insgesamt ist von ca. 2,6 Millionen Notarzteinsätzen pro Jahr in der BRD auszugehen [137].

Die Ausstattung der verschiedenen eingesetzten Fahrzeuge Rettungstransportwagen (RTW), Notarztwagen (NAW), Notarzteinsatzfahrzeug (NEF), Intensivtransportwagen (ITW), Rettungstransporthubschrauber (RTH) und Intensivtransporthubschrauber (ITH) ist aufgrund der föderalen Organisation des Rettungsdienstes heterogen und wird durch die jeweiligen Rettungsdienstgesetze (RDG) der Bundesländer vorgegeben.

In diesen finden sich von Bundesland zu Bundesland verschiedene Formulierungen zur apparativen und medikamentösen Ausstattung der Fahrzeuge. Einzelne RDG verweisen auf die Norm 75079 des Deutschen Instituts für Normung e.V. (DIN) (DIN 75079:2009-11: Notarzt-Einsatzfahrzeuge – Begriffe, Anforderungen, Prüfung) [138] [139]. Die DIN 75059 wiederum nimmt bei der medikamentösen Ausstattung Bezug auf die DIN 13232 (Notfallkoffer) [140]; nennt allerdings nur Medikamentengruppen und keine spezifischen Wirkstoffe. Die Vorhaltung eines Antifibrinolytikums wird in der Norm nicht gefordert [141].

Gemäß einer Empfehlung der Bundesärztekammer sollen Details zur Vorhaltung von Medikamenten auf den Rettungsmitteln RTW, NEF, RTH, ITH und NAW durch den ÄLRD bestimmt werden [142].

Während sich bereits mehrere Studien mit der medikamentösen Ausstattung von Rettungsmitteln in der BRD beschäftigt haben [143] [140], existieren keine Daten über die bundesweite Verbreitung und Vorhaltung von TXA auf Rettungsmitteln.

## **2. Fragestellung**

Um zu ermitteln, ob und in welchem Umfang Tranexamsäure bereits im Rettungsdienst eingesetzt wird, erfolgte eine deutschlandweite Umfrage.

Ziel der Studie war die Überprüfung der Hypothesen, dass im deutschen Rettungsdienst TXA nur in Einzelfällen auf Rettungsmitteln vorgehalten wird und dass analog zur fehlenden Vorhaltung keine Therapiealgorithmen oder Dosierungsanweisungen für die präklinische Gabe vorliegen.

Eventuell existierende Indikationsempfehlungen und Dosierungsrichtlinien oder SOPs sollten abgefragt werden.

Weitere Fragestellungen waren, ob bestimmte Faktoren (hoher Anteil von Polytraumatisierten, Anbindung der Rettungsmittel an eine Universitätsklinik, luft- oder bodengebundene Rettungsmittel) mit der Vorhaltung oder Nicht-Vorhaltung von Tranexamsäure assoziiert sind. Hierzu sollten desweiteren der Zeitpunkt der Einführung in die Regelversorgung und die Gründe für die Einführung ermittelt werden. Außerdem interessierte, im Falle dessen TXA doch vorgehalten wird, auf welchen Rettungsmitteln und in welchem Umfang dies geschieht.

### **3. Methode**

Zur Überprüfung der dargestellten Fragestellung und Hypothesen erfolgte eine deutschlandweite Umfrage unter den ÄLRD, zu deren Aufgabengebiet die Bestimmung der medikamentösen Ausstattung der Rettungsmittel gehört.

Die Studie wurde geplant und durchgeführt als E-Mail-basierte Onlineumfrage mit der Option den Fragebogen auch schriftlich zu beantworten und zurückzusenden oder zu faxen. Der Fragebogen wurde zur Überprüfung der angeführten Hypothesen und Fragestellungen formuliert und danach mit der Onlineumfrage-Software EvaSys® Version 5.1. (Electric Paper Evaluationssysteme GmbH, Lüneburg, Deutschland) als digitale Version entwickelt.

Zusätzlich zum Fragebogen wurde ein Anschreiben erstellt, um den Empfängern Inhalt und Umfang der Studie zu erläutern.

#### **3.1 Fragebogen**

Der Fragebogen umfasst drei Seiten und insgesamt 22 Fragen.

Auf Seite 1 wurden in zwei Abschnitten zunächst Strukturdaten zum Rettungsdienstbereich erfragt.

Die Größe des Rettungsdienstbereiches wurde analog zu den rettungsdienstlichen Erhebungen der Bundesanstalt für Straßenwesen (BAST) in die drei Grundtypen des Bundesamtes für Bauwesen und Raumordnung (ländlicher Raum, verstädterter Raum und Agglomerationsraum) nach Einwohnerzahl unterteilt.

Diese Einteilung wurde gewählt, um mögliche Vergleiche mit der jährlich durch die BAST erfolgenden Umfrage zum Rettungswesen in der BRD zu ermöglichen.

In Verbindung mit der späteren Frage nach Vorhaltung sollten mögliche Einflüsse der Struktur des Rettungsdienstbereiches auf die Vorhaltung von Tranexamsäure abgebildet werden.

In der Folge wurde die Anzahl der Primär- und Sekundärrettungsmittel, unterteilt in bodengebundene Rettungsmittel (NEF, NAW, ITW) und Luftrettungsmittel (RTH und ITH), abgefragt.

Die Anzahl der nicht-arztbesetzten Rettungsmittel (RTW) wurde nicht gesondert erfasst.

Da einige ÄLRD die Aufsicht über mehrere Notarztstützpunkte und Rettungsmittel haben, sollte hier neben dem Vergleich unter den ermittelten ÄLRD die Möglichkeit bestehen die Gesamtzahl an erfassten Notarztstützpunkten zu ermitteln.

Auf der nächsten Seite erfolgte die Abfrage der Gesamteinsatzzahlen, der Anzahl der Einsätze mit Verdacht auf Polytraumatisierung, sowie die Frage nach der Anbindung des Notarztstandortes an eine medizinische Universität.

Diese Fragen zielten darauf ab eine Assoziation zwischen dem erwarteten Einsatzspektrum oder der Anbindung des Notarztstützpunktes an eine universitäre Einrichtung herauszufinden.

Seite 3 des Fragebogens fokussierte auf die Anwendung von Tranexamsäure. Neben der grundsätzlichen Frage der Vorhaltung sollte ermittelt werden, auf welchen Rettungsmitteln das Medikament vorgehalten wird, wann die Einführung erfolgte und ob bei Nicht-Vorhaltung eine Ausstattung mit Tranexamsäure in der Zukunft geplant ist. Mögliche Beweggründe, die Substanz vorzuhalten, komplettierten diesen Fragenkomplex.

Hinsichtlich der Beweggründe für die Vorhaltung interessierte vor allem, ob zuvor publizierte Studien, wie z.B. CRASH-2, die S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletztenbehandlung oder die Europäische Leitlinie zur Behandlung der schweren Blutung nach Trauma, direkten Einfluss auf die Einführung von Tranexamsäure genommen haben.

Die nächsten Fragen zielten darauf ab Informationen zu möglichen Anweisungen, Indikationskatalogen, SOPs oder Dosierungsrichtlinien zur Anwendung zu erhalten. Neben einer Auswahl an Dosierungsmöglichkeiten war hier auch die Möglichkeit zur Freitexteingabe gegeben. Übliche Dosierungen, die in der Fachinformation, der Literatur oder als Teile eines Studienprotokolls beschrieben wurden, waren als

Antwortmöglichkeit vorgegeben. Allerdings sollten auch noch nicht etablierte Dosierungsvorschläge im Freitext angegeben werden können.

Den Abschluss bildeten die Fragen, wie oft die Anwendung von Tranexamsäure in der Vergangenheit bereits erfolgte und ob die Vorhaltung insgesamt für sinnvoll erachtet wird.

Nach Erstellung von Fragebogen und Anschreiben wurde die Umfrage als Testumfrage an vier Ärzte verschickt, die einerseits Erfahrung in der präklinischen Notfallmedizin aufweisen, andererseits aber selbst keine Leitungsfunktion im Notarzdienst versehen und somit nicht Empfänger der eigentlichen Studie sein würden. Die Probanden dieser Testumfrage wurden nach Bearbeitung und Rücksendung der Fragebögen persönlich zu Praktikabilität und möglichen technischen Problemen befragt. Ebenso wurde ermittelt, ob der angestrebte Zeitaufwand zum Bearbeiten der Studie eingehalten werden konnte. Hierfür waren ohne möglicherweise erforderliche Datenbankrecherchen seitens der Adressaten zehn Minuten als Maximum veranschlagt worden, um die Rücklaufquote durch eine kurze Bearbeitungszeit zu erhöhen. Diese Zeit konnte von den Testpersonen eingehalten werden; auch ergaben sich bei den Probanden keine technischen Probleme beim Ausfüllen und Bearbeiten des Fragebogens.

Da zum Zeitpunkt der Umfrage kein vollständiges Verzeichnis aller Notarztstützpunkte in Deutschland bestand, wurde zur Ermittlung der Studienteilnehmer ein mehrstufiges Vorgehen gewählt.

Als Empfänger der Umfrage wurden die jeweiligen ÄLRD in Deutschland ausgewählt. Die E-Mail-Adressen wurden in Absprache mit der Bundesarbeitsgemeinschaft der ÄLRD (persönliche Kommunikation vom 09.09.2014) von der Homepage des Verbandes übernommen, auf Plausibilität und Vollständigkeit geprüft und in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel, Version 2010 (Microsoft, Redmont, USA) überführt.

In Bundesländern, in deren Rettungsdienstgesetzen zum Zeitpunkt der Umfrage kein ÄLRD verankert war, wurden hilfsweise die E-Mail-Adressen der jeweiligen Stützpunktleiter der Notarztstützpunkte ermittelt. Auch diese Adressen, soweit ermittelbar, wurden in die Excel-Tabelle eingefügt.

Nach Eingabe der E-Mail-Adressen in die EvaSys<sup>®</sup> Software erfolgte der Versand. In der E-Mail wurde durch die Software eine Transaktionsnummer (TAN) generiert,

mittels derer garantiert wurde, dass nur ein einmaliges Ausfüllen bzw. Absenden des Fragebogens möglich ist. Die Rücksendung erfolgte dabei automatisiert an das E-Mail-Postfach trar@charite.de. Bei Bedarf konnte der Fragebogen auch ausgedruckt und als Brief oder Fax an das Studienbüro versandt werden. Auch hierfür war eine TAN erforderlich.

Nach 14 Tagen und erneut nach 28 Tagen wurde jeweils eine Erinnerungsmail an alle Adressaten versandt, um die Antwortrate zu erhöhen.

Zum 01.09.2015 wurde die Studie für mögliche weitere postalische oder E-Mail-Antworten geschlossen.

Nach Fertigstellung der Studienplanung wurde das Studiendesign der Datenschutz-Kommission der Charité Universitätsmedizin Berlin vorgelegt. Ein positiver Prüfbescheid erging am 25.09.2014 mit dem Aktenzeichen 533/14.

Ebenso stimmte die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin der Studie am 21.01.2015 mit der Antragsnummer EA4/124/14 zu.

Unter der Registrierungsnummer DRKS00008857 und dem Titel „TRAR – Vorhaltung von Tranexamsäure auf deutschen Rettungsmitteln. Eine nationale Umfrage.“ wurde die Studie am 20.08.2015 im Deutschen Register Klinischer Studien registriert.

### **3.2 Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel<sup>®</sup> Version 2010 (Microsoft, Redmont, USA), sowie der Statistiksoftware R<sup>®</sup> Version 3.3.1. (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich).

Zunächst wurden die Antworten in eine Excel-Tabelle übernommen und eine Auswertung mittels deskriptiver Statistik erstellt.

Durch Auswertung der 22 Fragen des Fragebogens wurden Variablen ermittelt, die verschiedenen Skalierungen zugeordnet werden konnten.

Nominalskalierte Variablen (Fragen 2.3, 3.1 - 3.3, 3.5 - 3.9, 3.12 und 3.13) wurden als Häufigkeiten in absoluten Zahlen und Prozentsätzen dargestellt.

Ordinalskalierte Variablen (Fragen 1.1, 2.1, 2.2 und 3.11) und intervallskalierte Variablen (Fragen 1.2 - 1.6) wurden ebenso als Häufigkeiten und Prozentsätze dargestellt.

Korrelationen zwischen den Variablen wurden mittels Spearman Rang-Korrelationskoeffizienten ermittelt.

Da für die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman die Variablen mindestens ein ordinal-skaliertes Skalenniveau aufweisen müssen, wurden die Variablen, soweit erforderlich, zuerst einer Rangskala zugeordnet und anschließend die Korrelation nach folgender Formel errechnet:

$$rho = 1 - \frac{6 * \sum d_i^2}{(n^2 - 1) * n}$$

Dabei gilt:

rho = Spearman-Korrelationskoeffizient

n = Anzahl der Variablen

d = Differenz der Ränge der einzelnen Variablen

Wenn die den Rängen zuzuordnenden Variablen gleich sind, sogenannte Bindungen, so muss zur Ermittlung der Rangzahl das arithmetische Mittel gebildet werden.

Die so ermittelte Spearman-Korrelation (rho) kann entweder einen positiven oder negativen Wert zwischen 1 und -1 ergeben. Ein positiver Wert entspricht dabei einem Zusammenhang zwischen den beiden untersuchten Variablen (bei Vorliegen von Merkmal A liegt Merkmal B vor). Der ermittelte Zusammenhang der Merkmale ist dabei ungerichtet; es wird also keine abhängige oder unabhängige Variable untersucht. Eine direkte Kausalität lässt sich daher nicht ableiten.

Der Test wurde gewählt, da er bei kleinen Stichproben und normalverteilten, als auch nicht-normalverteilten Variablen durchführbar ist. Eine Untersuchung auf Normalverteilung kann daher entfallen.

Der ermittelte Korrelationskoeffizient wurde anschließend einer Signifikanzprüfung unterzogen. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) <0,05 wurde ein signifikantes Ergebnis angenommen.

Die Statistik wurde von Herrn Prof. Dr. Felix Balzer begleitet und geprüft.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Rücklaufquote

Insgesamt wurden 331 Empfänger ermittelt und am 01.07.2015 zur Umfrage eingeladen.

42 Adressen erwiesen sich zunächst als nicht zustellbar. Diese wurden einer erneuten Prüfung durch Internetrecherche bei den jeweiligen Rettungsdienstverwaltungen unterzogen und nach Korrektur neu versandt. Von diesen konnten auch nach nochmaliger Recherche fünf E-Mails nicht zugestellt werden und wurden endgültig aus der Liste der Empfänger gestrichen.

Somit nahmen 326 Adressaten an der Umfrage teil.

Bis zum Einsendeschluss der Erhebung am 01.09.2015 antworteten 50 % (n=163) der ÄLRD. 87,7 % (n=143) wählten als Antwortmedium eine E-Mail, 9,8 % (n=16) ein Fax und 2,5 % (n=4) antworteten per Briefpost. Alle erhaltenen Fragebögen waren vollständig beantwortet worden und konnten ausgewertet werden.

Die Ergebnisse im Detail sind nachfolgend in der Struktur des Fragebogens dargestellt.

### 4.2 Strukturdaten

#### **Frage 1.1 Wie groß ist der Bevölkerungsanteil in ihrem Rettungsdienstbereich?**

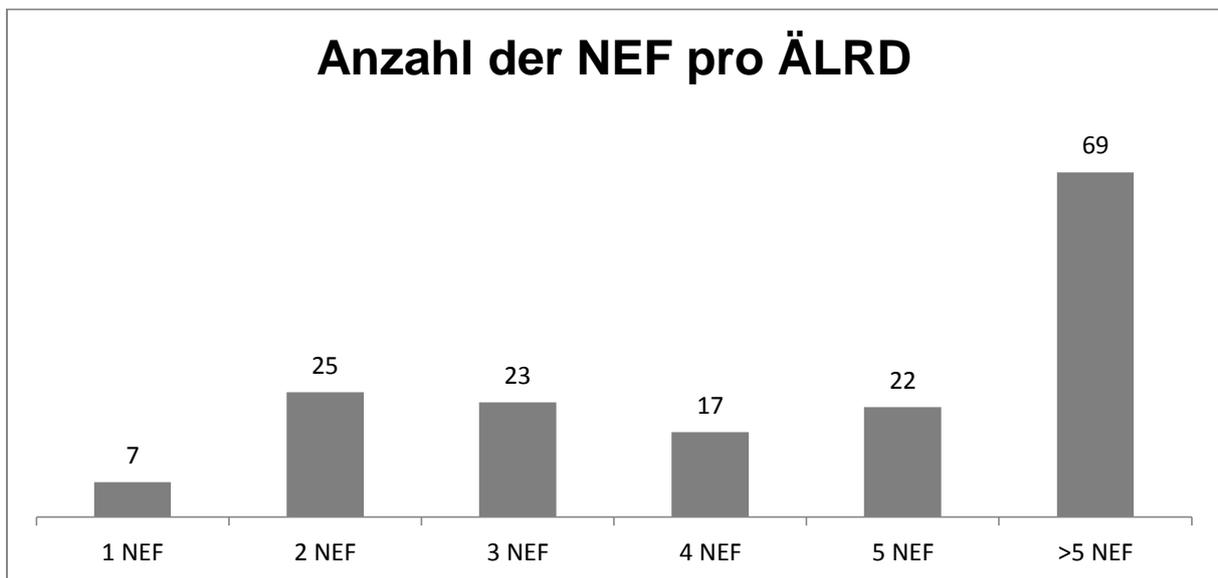
Die Rettungsdienstbereiche (RDB) wurden drei Regionsgrundtypen zugeordnet. Dabei entfielen 8 % (n=13) der Bereiche auf den Regionsgrundtyp 3 (ländlicher Raum, bis 100000 Einwohner), 49,7 % (n=81) auf den Regionsgrundtyp 2 (verstädterter Raum, 100000 bis 300000 Einwohner) und 41,1 % (n=67) auf den Regionsgrundtyp 1 (Agglomerationsraum, über 300000 Einwohner). 1,2 % (n=2) der ÄLRD konnten ihren Rettungsdienstbereich keinem der drei Regionsgrundtypen zuordnen.

91 % (n=148) der antwortenden ÄLRD versorgten städtische Rettungsdienstbereiche mit über 100000 Einwohnern. Davon 41,1 % (n=67) Bereiche mit über 300000 Einwohnern. 8 % (n=13) der ÄLRD versorgten ländliche Regionen mit bis zu 100000 Einwohnern.

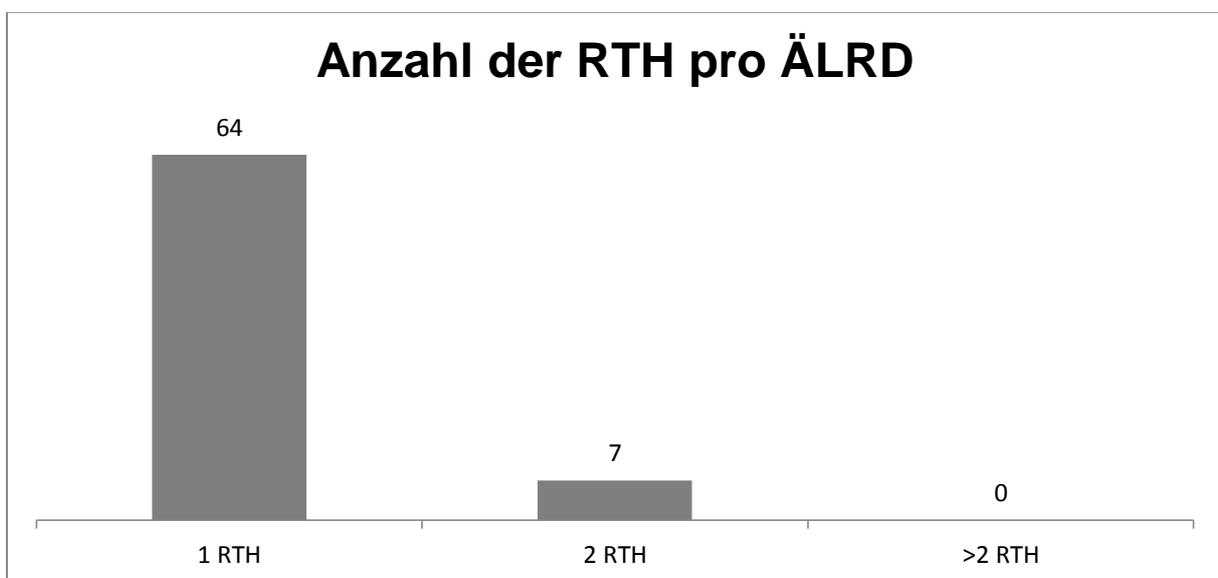
**Frage 1.2 - 1.6 Wie viele Notarzteinsatzfahrzeuge / Notarztwagen, Rettungshubschrauber oder Intensivtransporthubschrauber gibt es in ihrem Bereich?**

In der Summe waren die 163 ÄLRD medizinisch für 1107 arztbesetzte Primär- und Sekundärrettungsmittel verantwortlich. Hiervon waren 81,21 % (n=899) NEF/NAW, 7,04 % (n=78) RTH, 8,4 % (n=93) ITW und 3,34 % (n=37) ITH.

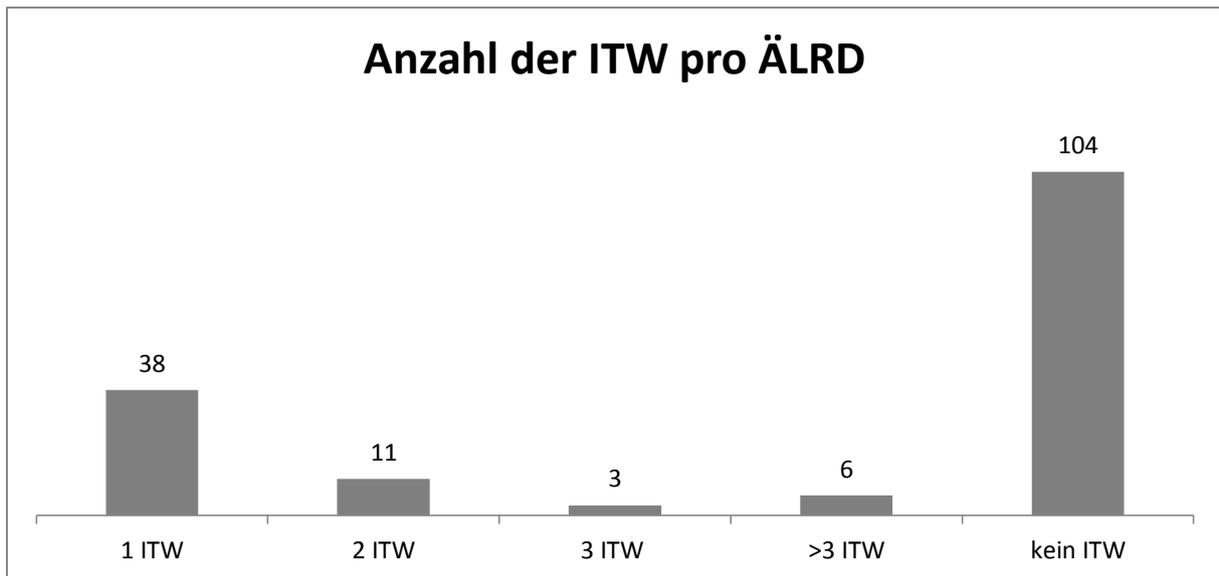
Die Abbildungen (Abb.) 1 - 4 zeigen die Verteilung der Anzahl der Rettungsmittel auf die jeweiligen ÄLRD:



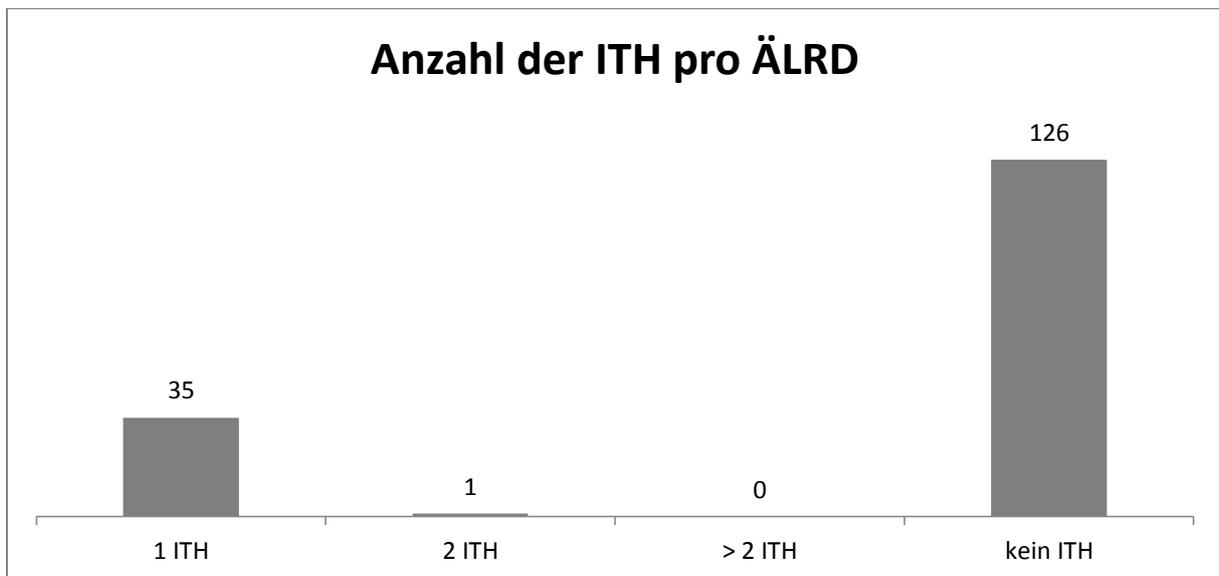
**Abb. 1:** Anzahl der NEF pro ÄLRD



**Abb. 2:** Anzahl der RTH pro ÄLRD



**Abb. 3:** Anzahl der ITW pro ÄLRD



**Abb. 4:** Anzahl der ITH pro ÄLRD

Wurde bei Frage 1.2 die Antwortmöglichkeit mehr als fünf NEF oder NAW ausgewählt, so konnte in einer Freitextantwort die Frage 1.3 mit der genauen Anzahl beantwortet werden.

In 6,52 % (n=4) der Fragebögen erfolgte die Angabe 0,5 NEF, die wiederum mit der nur saisonalen Vorhaltung von NEF begründet wurde. Diese NEF wurden zur Ermittlung der Gesamtzahl als jeweils ein NEF gewertet.

### Frage 2.1 Wie viele Einsätze werden von den notarztbesetzten Rettungsmitteln in ihrem Bereich pro Jahr absolviert?

Hier gaben 1,8 % (n=3) der ÄLRD eine Einsatzzahl bis 1000 Einsätze pro Jahr, 9,2 % (n=15) 1001 bis 3000 Einsätze, 19,6 % (n=32) 3001 bis 5000 Einsätze, und 67,5 % (n=110) mehr als 5000 Einsätze pro Jahr an. 1,8 % (n=3) konnten zu dieser Frage keine Angabe machen.

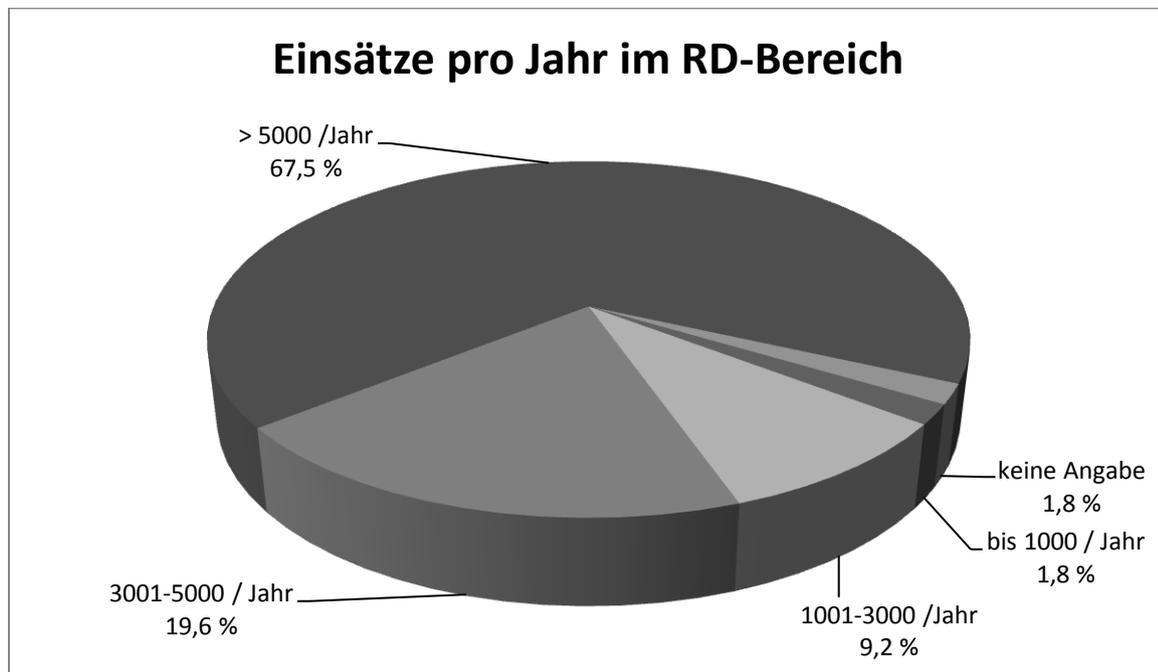


Abb. 5: Einsätze pro Jahr im RD-Bereich

### Frage 2.2 Bei wieviel Prozent der Notarzteinsätze pro Jahr liegt ein Polytrauma vor?

44,2 % (n=72) der ÄLRD konnten hierzu keine Angabe machen. 17,2 % (n=28) gaben bis zu 1 % der Einsätze, 19,6% (n=32) gaben 1 % bis 3 % der Einsätze, 14,7 % (n=24) gaben 3 % bis 6 % der Einsätze und 4,3 % (n=7) gaben 6 % bis 10 % der Einsätze an. Keiner der ÄLRD wählte die Antwortmöglichkeit von mehr als 10 % der Einsätze mit Behandlung von Polytraumata.

### Frage 2.3 Ist ein oder sind mehrere ihrer Notarztstandorte an eine Universitätsklinik angebunden?

Hier antworteten 19,6 % (n=32) mit ja und 80,4 % (n=131) verneinten die Anbindung ihres Standortes an eine universitäre Einrichtung.

### 4.3 Vorhaltung und Einsatz von Tranexamsäure

#### Frage 3.1 Wird auf den Rettungsmitteln in ihrem Bereich Tranexamsäure zur präklinischen Anwendung vorgehalten?

In insgesamt 52,8 % (n=86) der RD-Bereiche wurde zum Erhebungszeitpunkt TXA auf den Rettungsmitteln vorgehalten.

#### Frage 3.2 Wenn Sie Tranexamsäure vorhalten, auf welchen Rettungsmitteln?

Wird in dem betreffenden Bereich TXA auf den Rettungsmittel vorgehalten, so geschieht dies in 100 % (n=86) der Fälle auf NEF oder NAW, in 38,5 % (n=33) auf RTH, in 12,8 % (n=11) auf ITH, in 17,4 % (n=15) auf ITW und in 23,6 % (n=20) auf RTW.

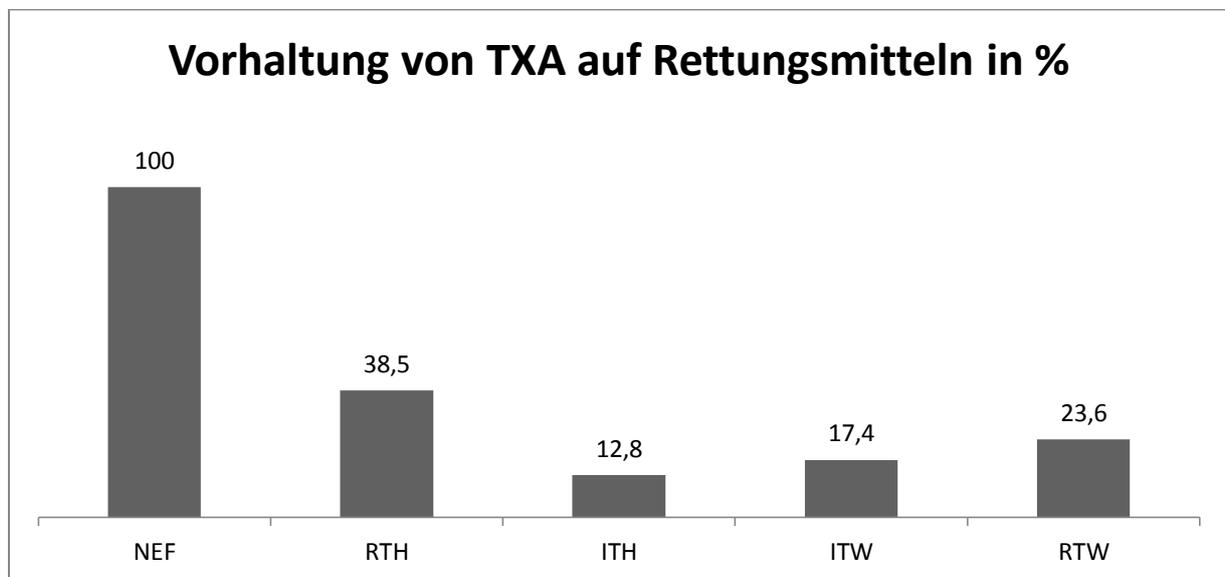


Abb. 6: Prozentuale Verteilung der Vorhaltung von TXA auf Rettungsmitteln

#### Frage 3.3 Falls Sie aktuell keine Tranexamsäure vorhalten: Ist die Vorhaltung von Tranexamsäure zur präklinischen Anwendung in ihrem Bereich geplant?

Zum Erhebungszeitpunkt planten von den 77 ÄLRD, die keine TXA auf ihren Rettungsmitteln vorhielten, 28,6 % (n=22) die Einführung von TXA. 44,2 % (n=34) zogen dies in Erwägung, waren aber noch unentschlossen. 27,3 % (n=21) verneinten die Frage.

### Frage 3.4 Wann haben Sie Tranexamsäure auf ihrem Rettungsmittel eingeführt?

Die Einführung in den Apothekenbestand der Rettungsmittel erfolgte in 2,3 % (n=2) der Bereiche bereits vor 2010, in 3,5 % (n=3) der Bereiche im Jahr 2011, in 15,1 % (n=13) der Bereiche im Jahr 2012, in 26,7 % (n=23) der Bereiche im Jahr 2013 und in 51,2 % (n=44) der Bereiche im Jahr 2014 (das Jahr 2010 gab keiner der ÄLRD als Einführungsjahr an). Ein ÄLRD machte zu dieser Frage keine Aussage.

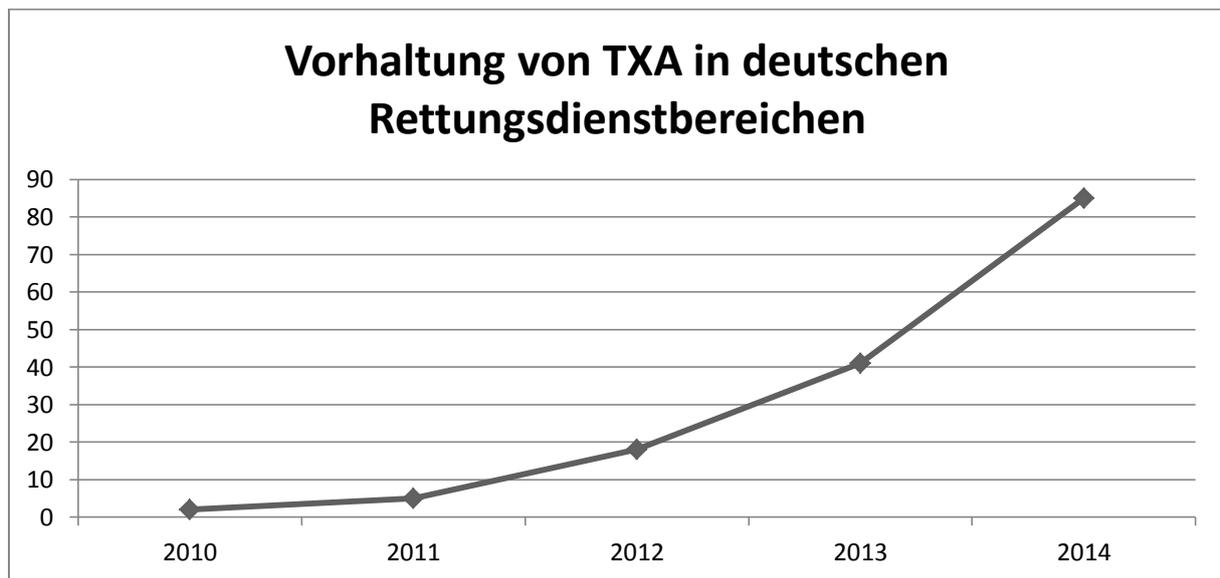


Abb. 7: Anzahl der Rettungsdienstbereiche, die TXA vorhalten

### Frage 3.5 Was hat Sie bewogen Tranexamsäure auf ihren Rettungsmitteln einzuführen?

Als Gründe für die Einführung von TXA nannten 76,7 % (n=66) der ÄLRD Studienergebnisse, 65,1 % (n=56) Leitlinienempfehlungen, 44,1 % (n=38) klinische Erfahrung und 36 % (n=31) kollegiale Empfehlungen. 5,81 % (n=5) wählten die Antwortmöglichkeit „Sonstiges“. Zu dieser Frage waren Mehrfachantworten zugelassen.

### Frage 3.6 Existiert in ihrem Rettungsdienstbereich ein expliziter Indikationskatalog für den präklinischen Einsatz von Tranexamsäure?

Hier gaben 46,5 % (n=40) das „schwere Trauma“ und 8,1 % (n=7) das „schwere Schädel-Hirn-Trauma“ als Indikation an, wobei beide Antwortmöglichkeiten gewählt

werden konnten. 58,1 % (n=50) der ÄLRD gaben an, dass die Anwendung nach Ermessen des behandelnden Arztes erfolgte.

Die Auswahl „schwere gynäkologische Blutung“ gab keiner der ÄLRD als Indikation an. Auch bei dieser Frage waren Mehrfachantworten zugelassen.

**Frage 3.7 Existiert in Ihrem Bereich eine Standard Operating Procedure (SOP) oder ein Anwendungsalgorithmus zur präklinischen Gabe von Tranexamsäure?**

Von den 86 RD-Bereichen, die TXA vorhalten, verwenden 17,4 % (n=15) eine SOP als Anwendungsempfehlung.

**Frage 3.8 Wenn ja, welche Kriterien tragen zur Indikationsstellung bei der Anwendung von Tranexamsäure bei?**

Von den 15 ÄLRD, die eine SOP verwenden, nannten 26,7 % (n=4) eine Hypotonie, 26,7 % (n=4) eine Tachykardie, 100 % (n=15) eine relevante oder vermutete schwere Blutung und 6,7 % (n=1) spezifische Scores als Indikationskriterium (hier waren als Beispiele der „COAgulopathy in Severe Trauma“ (COAST) Score [144], „Assessment of Blood Consumption“ (ABC) Score [145] und der „Trauma Associated Severe Hemorrhage“ (TASH) Score [146] angegeben). Eine präklinische BGA als Auswahlkriterium wurde von keinem ÄLRD angegeben. Mehrfachantworten waren bei dieser Frage möglich.

**Frage 3.9 Gibt es in Ihrem Bereich eine Dosisempfehlung für die präklinische Anwendung von Tranexamsäure?**

Eine Dosisempfehlung wurde von 76,7 % (n=66) der ÄLRD angegeben, die TXA auf den Rettungsmitteln vorhalten. Davon gaben 81,8 % (n=54) als empfohlene Dosis 1 g als Bolus, gefolgt von einer Gabe von 1 g über acht Stunden an; 7,6 % (n=5) empfahlen eine gewichtsadaptierte Dosierung.

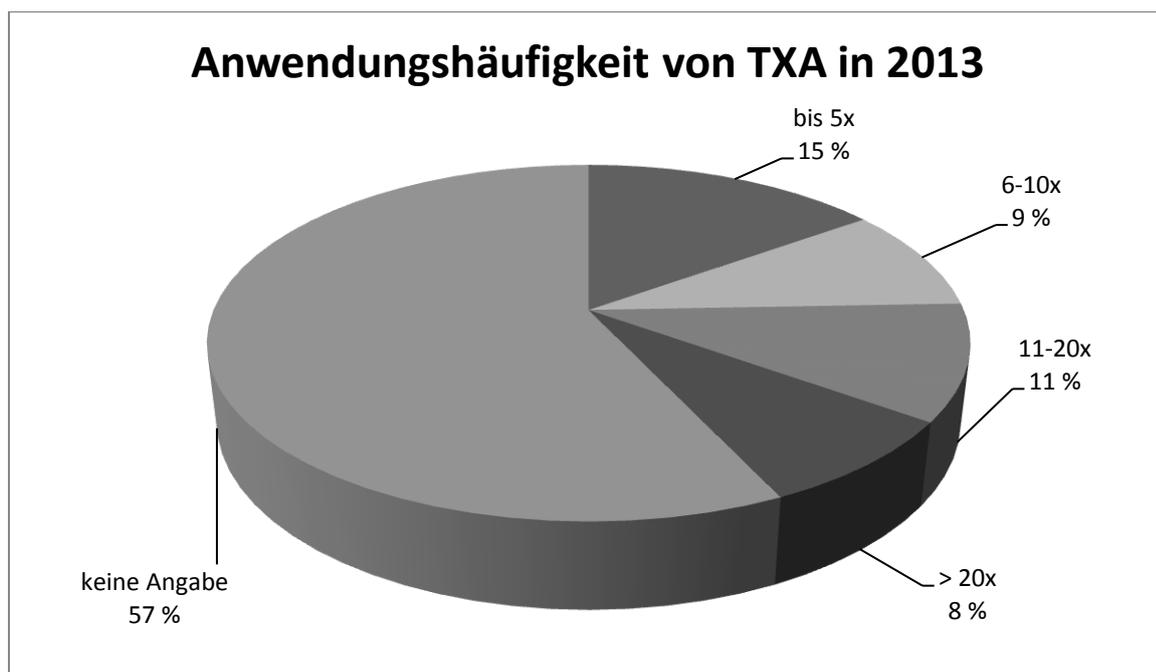
**Frage 3.10 Sofern Sie Frage 3.9 mit „Sonstiges“ beantwortet haben, welche Dosierempfehlung gibt es in Ihrem Bereich?**

10,6 % (n=7) der ÄLRD wählten die Freitexteingabe zur Dosierungsempfehlung und gaben dabei folgende Dosierungen an: 2 g als Bolus, 1 g als Bolus bei Erwachsenen,

1 - 2 g, 15 - 30 mg/kg KG, 1 g als Bolus bei Erwachsenen und 20 mg/kg KG bei Kindern, 1 g als Kurzinfusion.

**Frage 3.11 Wie häufig kam die präklinische Gabe von Tranexamsäure im Jahr 2013 in Ihrem Bereich zur Anwendung?**

In 15,1 % (n=13) der Rettungsdienstbereiche wurde TXA im Jahr 2013 in bis zu fünf Fällen verabreicht, in 9,3 % (n=8) der Bereiche in 6 bis 10 Fällen, in 10,5 % (n=9) der Bereiche in 11 bis 20 Fällen und in 8,1 % (n=7) der Bereiche in mehr als 20 Fällen. Zu dieser Frage konnten 57 % (n=49) der ÄLRD keine Angabe machen.



**Abb. 8:** Anwendungshäufigkeit von TXA in 2013

**Frage 3.12 Wird Tranexamsäure aktuell häufiger verwendet als in den zurückliegenden Jahren seit Einführung?**

Diese Frage bejahten 45,3 % (n=39) der ÄLRD, 15,1 % (n=13) verneinten und 39,5 % (n=34) konnten hierzu keine Angabe machen.

### Frage 3.13 Ist die präklinische Anwendung von Tranexamsäure ihrer Erfahrung nach als sinnvoll zu erachten?

88,4 % (n=76) der ÄLRD, die TXA auf den Fahrzeugen vorhielten, erachteten die präklinische Anwendung von Tranexamsäure als sinnvoll. 10,5 % (n=9) waren sich nicht sicher. Ein ÄLRD erachtete die Vorhaltung als nicht sinnvoll.

#### 4.4 Korrelation der Vorhaltung mit Standortfaktoren

Nach Analyse der Korrelation der Vorhaltung von TXA mit Standortfaktoren der einzelnen RD-Bereiche fanden sich nur für die Anbindung des Notarztstützpunktes an ein Universitätsklinikum eine signifikant positive Korrelation:

Korrelation der Vorhaltung von TXA mit:	Spearman's Rang Korrelationskoeffizient	p
Größe des Rettungsdienstbereiches	-0,1092875	p=0,1649
Anzahl der vorgehaltenen Rettungsmittel	-0,1007972	p=0,2005
Anzahl der Einsätze pro Jahr	-0,06029997	p=0,4445
Diagnosehäufigkeit Polytrauma	0,07220498	p=0,3597
Anbindung des Notarztstützpunktes an universitären Standort	0,2201673	p=0,00473

## 5. Diskussion

Nach Befragung von 326 ÄLRD über die Vorhaltung von TXA in der präklinischen Notfallmedizin zeigte sich, dass TXA von über 52 % der ÄLRD zum Zeitpunkt der Befragung auf verschiedensten Rettungsmitteln vorgehalten wurde und weitere ÄLRD die Einführung planten. TXA kommt dabei regelhaft auch zur Anwendung. Eine SOP hierzu haben allerdings nur wenige ÄLRD eingeführt. Unsicherheit scheint dabei in Bezug auf die Dosierung zu herrschen. Eine Korrelation der Vorhaltung zu erhobenen Strukturdaten des Rettungsdienstes konnte mit Ausnahme der Anbindung des Notarztstützpunktes an einen universitären Standort nicht aufgezeigt werden.

## 5.1 Vorhaltung und Einführung von Tranexamsäure

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass trotz bestehender Empfehlungen der S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletztenversorgung der DGU [88] und der „European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma“ [118] im Jahr 2015 nur an 52,8 % der Notarztstandorte TXA vorgehalten wird.

Dabei steigt seit dem Jahr 2011 die Anzahl der ÄLRD-Bereiche, die TXA vorhalten, kontinuierlich an. Dies geschieht mit einer zeitlichen Latenz zu der Publikation der CRASH-2-Studie im Juni 2010 [113], der Empfehlung der Polytraumaleitlinie der DGU im Juli 2011 [88] und der Europäischen Leitlinie zur Behandlung schwerer traumatischer Blutungen im April 2013 [118]. Die Empfehlung der DGU gilt allerdings nicht explizit für die Präklinik; es sind lediglich Dosisempfehlungen von 2 g initial, bzw. 15 - 20 mg/kg KG, alternativ 1 g Bolus, gefolgt von einer Infusion von einem weiteren Gramm über acht Stunden, angegeben.

Die zunehmende Verbreitung von TXA stützt sich augenscheinlich wesentlich auf die Daten der CRASH-2-Studie. Seit 2012 konnte in jedem Jahr eine nahezu Verdopplung der Rettungsdienstbereiche, die TXA einführten, verzeichnet werden. Die in den nachfolgenden Jahren aktualisierten Leitlinien beziehen sich ebenfalls auf die CRASH-2-Studie.

Dabei kam TXA im Jahr 2013 in mindestens 43 % der Rettungsdienstbereiche zur Anwendung; die Anwendungshäufigkeit steigt in den folgenden Jahren kontinuierlich an. Vergleichsdaten zu anderen Medikamenten liegen nicht vor. Unklar bleibt bei dieser Fragestellung, ob die ÄLRD Zugriff auf eine Einsatzdatenbank zur Abfrage der Zahlen hatten und ob sie diese dann auch genutzt haben. Über die Hälfte konnte hier keine Angabe machen. Eine Gabe von mehr als zehnmal pro Jahr in nahezu 20 % der Bereiche legt nahe, dass die Anwendung von TXA keine Seltenheit war. Genaue Rückschlüsse sind hierzu jedoch nicht möglich.

In Übereinstimmung mit den Antworten zum Zeitpunkt der Einführung und dem Erscheinen der zitierten Leitlinien, sowie der CRASH-2-Studie, wurden Empfehlungen der Fachgesellschaften und Leitlinien als wichtigste Gründe zur Vorhaltung von TXA genannt. Ein weiterer wichtiger Grund, den 44,1 % der ÄLRD nannten, war die klinische Erfahrung mit der Substanz. Augenscheinlich messen die

ÄLRD der Verzahnung von klinischer und präklinischer Tätigkeit einen hohen Stellenwert bei.

Der überwiegende Anteil der antwortenden Notarztstützpunkte war an nicht-universitäre Kliniken angebunden. Die Stationierung an einer Universitätsklinik korreliert dabei signifikant positiv mit der Vorhaltung von Tranexamsäure auf den Rettungsmitteln. Gründe hierfür könnten ein höherer Bekanntheitsgrad von aktuellen Studiendaten und Forschungsergebnissen zur Behandlung der Trauma-induzierten Koagulopathie einerseits und andererseits eine generell höhere Sensibilisierung gegenüber dem Krankheitsbild bei maximalversorgenden Traumazentren, die häufig an Universitätskliniken eingerichtet sind, sein. Einschränkend muss zu dieser Vermutung angemerkt werden, dass es auch eine relevante Zahl von nicht-universitären Traumazentren gibt; deren Anwendung von TXA war jedoch nicht Inhalt dieser Untersuchung.

Die Antworten auf die Frage nach einer zukünftigen Einführung von TXA zeigen, dass in nächster Zeit auf der weit überwiegenden Mehrheit der Rettungsmittel TXA zur Verfügung stehen wird. Allerdings haben immerhin 27,3 % der ÄLRD die Einführung von TXA verneint, was möglicherweise durch Unkenntnis der aktuellen Leitlinien verursacht ist oder aber die ÄLRD den Empfehlungen und Studienergebnissen zur Behandlung der traumainduzierten Koagulopathie skeptisch gegenüberstehen.

Im Gegensatz zu diesem Ergebnis ist das Resultat der „European Trauma Guideline Compliance Assessment“-Studie zur Leitlinien-Compliance bezüglich der innerklinischen Gabe von TXA an traumatisierte Patienten von 66 % zu interpretieren. In dieser Untersuchung war die Leitlinien-Compliance positiv korreliert mit der Behandlung in designierten Traumazentren, nicht aber mit dem universitären Status der Zentren. Allerdings erklärten auch hier 7 % der Befragten, dass sie nie TXA verabreichen [147].

Auch dass nur 88,4 % der ÄLRD, die TXA auf den Fahrzeugen vorhalten, sich der Sinnhaftigkeit dieses Vorgehens sicher sind, spiegelt wider, dass noch eine gewisse Unsicherheit gegenüber den Leitlinienempfehlungen besteht, was unter anderem an dem noch schwachen Grad der Empfehlung (2C) in der europäischen Leitlinie zur Behandlung von Blutung und Koagulopathie von 2013 liegen könnte. Likosky et al. konnten in einer Erhebung zu Transfusionsrichtlinien in der Kardiochirurgie

korrespondierend hierzu eine niedrige Leitlinien-Compliance bei schwacher Empfehlung durch die Fachgesellschaft aufzeigen [148]. Vor allem hinsichtlich der Outcomerelevanz der präklinischen Gabe von TXA scheint weiterer Forschungsbedarf zu bestehen.

Eine gesetzliche Verpflichtung, dieses Medikament vorzuhalten, besteht ebenfalls nicht.

Die Festlegung der Ausstattung der Fahrzeuge mit Medikamenten liegt nach Empfehlungen der Bundesärztekammer in Verantwortung der ÄLRD [149]. Ebenso sind die rechtlichen Vorgaben der jeweiligen Landesrettungsdienstgesetze und der DIN zu berücksichtigen.

Dass trotz bestehender Leitlinienempfehlungen bestimmte Medikamente auf Notarztstützpunkten nicht vorgehalten werden, ist keine neue Erkenntnis. So ermittelten Genzwürker et al. in einer Untersuchung von 2002, dass trotz einer bestehenden Klasse IIa Empfehlung nur 12,9 % der befragten Stützpunkte ein Fibrinolytikum vorhielten und in über 67 % der Fälle die Vorhaltung auch nicht geplant war [150]. Ursachen dafür mögen generell eine verzögerte Akzeptanz von Leitlinienempfehlungen und insbesondere vor dem Hintergrund eines sehr hohen Beschaffungspreises für ein Fibrinolytikum (mehrere hundert Euro) auch ökonomische Gründe sein. Bemerkenswert ist demgegenüber die deutlich höhere Quote von 52,6 % der Vorhaltung von TXA in der vorliegenden Studie. Noch 2009 wurde nach Ergebnissen einer Umfrage zu medikamentöser Ausstattung von Rettungsmitteln an keinem der befragten Standorte TXA vorgehalten [141].

Nachdem sowohl Schmid 2006 [140], als auch Genzwürker 2007 [151] die These aufgestellt haben, dass die Regelungen der DIN nicht geeignet scheinen den Notärzten eine leitliniengerechte Ausstattung der Rettungsmittel mit Medikamenten zu ermöglichen und Paschen schon 2002 die Forderung nach einer gesetzlichen Regelung aufgestellt hat [152], konnte Rörtgen 2011 [141] erneut darlegen, dass es nach wie vor an einer einheitlichen Mindestausstattung der arztbesetzten Rettungsmittel in der BRD mangelt.

Wie schon von den vorgenannten Autoren gefordert, scheint ein bundesweiter Konsens der Notärzteschaft mit dem Ergebnis einer gesetzlichen Regelung angezeigt.

## 5.2 Vorhaltung auf unterschiedlichen Rettungsmitteln

Die notärztliche Versorgung in der BRD ist zum weit überwiegenden Teil im sogenannten Rendezvous-System organisiert [153]. Dabei erfolgt die parallele Alarmierung eines RTW zusammen mit einem notarztbesetzten Rettungsmittel (NEF/RTH).

Da RTW-Stützpunkte zahlenmäßig überwiegen, trifft in der Mehrzahl der Fälle ein nicht-notarztbesetztes Rettungsmittel zuerst an der Unfallstelle ein und übernimmt die Erstversorgung. Das Zeitintervall zwischen dem Eintreffen des ersten Rettungsmittels und dem parallel alarmierten Notarzt beträgt dabei im bundesweiten Durchschnitt vier Minuten [154].

Der Patiententransport erfolgt anschließend entweder mit oder ohne Arztbegleitung im RTW, teilweise auch im RTH.

Leitlinienempfehlungen zufolge sollte TXA so bald als möglich nach dem Unfallereignis, z.B. auf dem Weg zum Krankenhaus, verabreicht werden. Die Gabe ausgewählter Medikamente durch Rettungsassistenten und Notfallsanitäter wird seit Langem diskutiert. Zunächst gab die Bundesärztekammer eine Stellungnahme und Empfehlung zur sogenannten Notkompetenz heraus. Mit der Einführung des Berufsbildes „Notfallsanitäter“ wurde die Medikamentengabe im § 4 Absatz 2 des Notfallsanitätergesetzes festgeschrieben. Welcher Art die Medikamente sein sollen, die den Notfallsanitätern zur Verfügung stehen, soll laut Gesetz durch die jeweiligen ÄLRD festgelegt werden [155].

Vor dem Hintergrund, dass die Gabe von TXA frühestmöglich nach dem eingetretenen Trauma erfolgen soll, scheint es sinnvoll, dass einerseits zur initialen Behandlung durch nichtärztliches Personal, andererseits zur Behandlung auf dem Transport TXA nicht nur auf NEF und RTH, sondern auch auf RTW vorgehalten werden sollte.

Der Skepsis der Verabreichung durch nicht-ärztliches Rettungsdienstpersonal stehen das günstige Nebenwirkungsspektrum und die hohe therapeutische Breite gegenüber. Verglichen mit der Gabe von Analgetika durch Notfallsanitäter erscheint die Applikation von TXA bei vermuteter schwerer Verletzung mit hohem Blutungsrisiko oder bereits manifester Blutung eine risikoärmere Maßnahme zu sein. Eine Erklärung für diese Zurückhaltung könnte bei einem ermittelten

Einführungsbeginn von TXA im Rettungsdienst im Jahr 2010 die insgesamt noch geringe Erfahrung mit TXA in der Präklinik sein.

Ebenso ist es vorstellbar, dass ITW und ITH TXA sinnvoll einsetzen könnten, wenn Schwerverletzte innerhalb von drei Stunden, z.B. aus einem regionalen in ein überregionales Traumazentrum, verlegt werden. Eine antifibrinolytische Therapie könnte so bei zuvor versäumter Gabe noch innerhalb des von den Leitlinien empfohlenen 3-Stunden-Zeitfensters nachgeholt werden.

Alle ÄLRD, die TXA vorhalten, tun dies auf NEF; auf RTH zu 38,4 %. RTW sind nur zu 23,6 % mit TXA ausgestattet. Sekundärrettungsmittel, wie ITW und ITH, verfügen demgegenüber zu einem geringeren Prozentsatz von 17 % und 12 % über TXA. Als Erklärung könnte hieraus abgeleitet werden, dass die ÄLRD davon ausgehen, dass die präklinische Gabe von TXA einerseits einer strengen ärztlichen Indikationsstellung bedarf und andererseits antizipieren, dass bei gegebener Indikation vor einem Verlegungstransport die Gabe bereits erfolgt ist.

### **5.3 Indikationsstellung**

Während TXA als ein relativ nebenwirkungsarmes und effizientes Medikament zur Behandlung von Schwerverletzten erscheint, werden zunehmend Stimmen laut, die sich gegen eine unselektierte Gabe an alle Traumapatienten aussprechen.

Kritiker der CRASH-2-Studie bemängeln, dass die Patienten zum größten Teil in Ländern mit völlig anderen Strukturen der Gesundheitsversorgung als beispielsweise in Deutschland rekrutiert wurden, es keinen Unterschied in der Transfusionshäufigkeit zwischen den mit TXA und Placebo behandelten Patienten gab, nur 50,8 % der Patienten überhaupt transfundiert wurden und weniger als 2 % aus Ländern mit hochentwickelten Strukturen der Akutmedizin stammten. Ebenso erfüllten nur ca. die Hälfte das Einschlusskriterium der Hypotonie bei Klinikaufnahme [156]. Als Ursache für die fehlende Reduktion der Transfusionshäufigkeit wird dabei die längere Behandlungszeit der Patienten, die überlebt haben und damit ein höheres Risiko aufwiesen im Verlauf ihrer Behandlung eine Transfusion zu benötigen, diskutiert [26]. Eine andere Erklärung wäre, dass bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung die Entscheidung zur Transfusion getroffen wurde [157]. Die Daten von CRASH-2 und anderen Studien zur traumainduzierten Koagulopathie, sowie die Übertragung der Erfahrungen mit TXA in der operativen Medizin legen den Schluss nahe, dass jeder Verletzte mit einer schweren Blutungsneigung von einer

traumainduzierten Koagulopathie und einer Hyperfibrinolyse bedroht ist. Eine logische Konsequenz wäre damit der Ansatz diesen Patienten ein Antifibrinolytikum bereits im präklinischen Rettungsdienst zu applizieren. Gegen diesen Ansatz einer unselektierte Gabe an alle Schwerverletzten sprechen die Ergebnisse der „Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation“ (MATTERs)-Studie, die im Gegensatz zu CRASH-2 und anderen Untersuchungen im zivilen Bereich einen signifikanten Anstieg der Rate von Lungenembolien und Venenthrombosen nach präklinischer Gabe von TXA im militärischen Umfeld aufzeigen konnte [127]. Anzumerken ist hierzu, dass die Übertragung der Ergebnisse präklinischer Studien aus dem militärischen Umfeld auf zivile Verhältnisse kritisch gesehen wird, da Patienten bei kriegerischen Auseinandersetzung zumeist penetrierende Traumata erleiden, wohingegen im zivilen Bereich, insbesondere in Westeuropa, stumpfe Verletzungen mit über 90 % dominieren [158] [159] [126].

Zwei weitere Studien aus dem zivilen Traumabereich konnten (bei allerdings anderen Einschlusskriterien als CRASH-2) keinen Überlebensvorteil für mit TXA behandelte Patienten zeigen [160] [161].

Eine mögliche Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen konnte in einer Studie an Schwerverletzten in den USA aufgezeigt werden. Moore et al. untersuchten ein Kollektiv von Schwerverletzten (ISS > 15) bei Aufnahme im Schockraum auf das Vorliegen einer pathologischen Fibrinolyse.

Nach dem durch TEG<sup>®</sup> ermittelten Grad der Fibrinolyse (Hyperfibrinolyse (LY30 > 3 %), physiologische Fibrinolyse (LY30 0,81 % - 2,9 %) und Hypofibrinolyse (LY30 < 0,81 %)) wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt. Es wurden drei Phänotypen der Fibrinolyse postuliert: Hyperfibrinolyse (18 % der Patienten), physiologische Fibrinolyse (18 % der Patienten) und Hypofibrinolyse (64 % der Patienten) mit einem schon 1979 beschriebenen hypofibrinolytischen Zustand, der sogenannten „Shutdown Fibrinolysis“ [162], der eine erhöhte Gefahr für thromboembolische Ereignisse birgt.

In dem untersuchten Kollektiv von 180 Traumapatienten mit einem mittleren ISS von 29 wurde die Hyperfibrinolyse bei Patienten mit ausgeprägter Hypotonie im hämorrhagischen Schock beobachtet, während die Patienten mit Hypofibrinolyse durch ein schweres Gewebetrauma gekennzeichnet waren. Sowohl die schwere

Hyperfibrinolyse, als auch der Fibrinolyse-Shutdown waren dabei mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden [22].

Abgeleitet aus Untersuchungen über eine Hyperfibrinolyse nach überlebtem Kreislaufstillstand stellen die Autoren die These auf, dass nur ein Teil der Patienten eine Hyperfibrinolyse nach Trauma zeigt und diese nicht durch die Schwere der Verletzung, gemessen am ISS, getriggert war, sondern durch eine Mikrozirkulationsstörung bei Hypotonie infolge der Hämorrhagie [22].

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass idealerweise vor Gabe eines Antifibrinolytikums eine Hyperfibrinolyse diagnostiziert werden bzw. zumindest eine klinische Symptomatik hierfür vorliegen sollte.

Die laborchemische Analytik der Hyperfibrinolyse ist jedoch in der Präklinik aktuell nicht möglich, sodass hier allein die klinische Symptomatik und Anamnese die Behandlung auslösen müsste. Ergebnisse prospektiv-randomisierter Studien zu diesem Therapieansatz sind derzeit noch nicht publiziert. Zudem ist auch ungeklärt, ob Traumapatienten, die keine Hyperfibrinolyse aufweisen und diese auch nicht entwickeln, durch eine einmalige Gabe eines Antifibrinolytikums einen Schaden erleiden könnten. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2015 kommt diesbezüglich zu dem Schluss, dass es kein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen durch die frühzeitige Gabe von TXA an Traumapatienten gibt [26].

Eine mögliche Erklärung für die Letalitätssenkung bei TXA-Gabe in den ersten drei Stunden wäre die differenzierte Interaktion von TXA, Plasmin, tPA und Urokinase-plasminogen-activator (uPA). Nach Bindung von TXA an Plasminogen erfährt dieses eine Konformationsänderung. Die Änderung der räumlichen Struktur bewirkt eine erhöhte Empfindlichkeit von Plasminogen gegenüber uPA. Im Plasma detektierbare uPA-Spiegel wiederum steigen erst einige Stunden nach einem Trauma an, sodass TXA bei steigender uPA-Aktivität die Fibrinolyse verstärken könnte. Dieser Mechanismus wurde als „TXA-Paradox“ im Nachgang zur CRASH-2-Studie diskutiert [163] [95].

Insgesamt zeigt sich, dass in verschiedenen Patientenkollektiven und bei gleicher Behandlungsstrategie deutliche Differenzen im Outcome vorliegen und eine genauere Definition der Patienten, die sicher von der TXA-Gabe profitieren, nötig ist. Zur Identifikation der Patienten, die eine traumainduzierte Hyperfibrinolyse entwickeln und daher von einer schnellstmöglichen Gabe von TXA profitieren würden, könnten

spezifische Scores herangezogen werden [164]. Laborparameter, die eine Hyperfibrinolyse detektieren, sind allerdings präklinisch nicht verfügbar. Auch sind einige Scores, die valide eine schwere Blutung mit dem Erfordernis einer Massivtransfusion vorhersagen, in Ermangelung der Erhebungsinstrumente nicht anwendbar. Der ABC-Score [145] könnte bei präklinischer Nutzung der Sonografie Verwendung finden. Der in einer retrospektiven Untersuchung zur Vorhersage der Notwendigkeit einer Massivtransfusion am besten geeignete TASH-Score [146] erfordert jedoch die Bestimmung von Hämoglobin und Base Excess, sowie eine Sonographie und ist somit bisher nur innerklinisch anwendbar.

Die Mehrzahl der befragten ÄLRD geht bei der Indikationsstellung zur Gabe von TXA von rein klinischen Kriterien, wie einem sichtbaren Blutverlust, der vermuteten Verletzungsschwere oder einfach zu erhebenden Kreislaufparametern aus. Lediglich ein Teilnehmer der Umfrage gibt die Verwendung eines Scores zur Abschätzung der Verletzungsschwere an. BGA wurden zur Indikationsstellung nicht verwendet. Dies spiegelt die Realität des Notfalleinsatzes wider, denn ein Blutverlust ist präklinisch nicht verlässlich messbar und in der BGA ermittelte Werte, wie z.B. der Hämoglobingehalt des Blutes, geben in der Frühphase der Verletzung keine Informationen zur Verletzungsschwere. Die vorhandenen Scoresysteme scheinen in der Präklinik nur eingeschränkt anwendbar zu sein, was möglicherweise auf den Zeitbedarf für die Erhebung und auch auf die zuvor erwähnten apparativen Erhebungsinstrumente, z.B. Ultraschalluntersuchungen und BGA, zurückzuführen ist [146].

In diesem Zusammenhang scheint die Empfehlung, dass in Ermangelung weiterer Studien, die Gabe von TXA bei Schwerverletzten auf die schnellstmögliche präklinische Gabe von 1 g i.v. begrenzt werden sollte und Repetitionsgaben nur erfolgen sollten, wenn klinisch eine Hyperfibrinolyse diagnostiziert wurde [122], den gegenwärtigen Wissensstand sinnvoll zusammenzufassen.

#### **5.4 SOPs und Indikationskataloge**

Gries et al. ermittelten 2005 in einer Studie zur „Einsatzrealität im Notarztdienst“, dass der bodengebundene Notarzt alle 14,5 Monate ein Polytrauma behandelt. Der in der Luftrettung tätige Notarzt demgegenüber alle 1,3 Monate [165]. In einer Analyse aus dem Jahr 2015 des DRK-Rettungsdienstes wird eine Einsatzinzidenz von 0,9 % Polytraumatisierter beschrieben [166].

In außerstädtischen Bereichen ist die Häufigkeit von polytraumatisierten Patienten der Literatur zufolge nahezu doppelt so hoch (6,3 % gegenüber 3,9 % innerstädtisch) [137].

In unserer Studie konnten überhaupt nur 44,2 % der ÄLRD zu dieser Frage eine Antwort geben. Die Ergebnisse der ÄLRD, die dazu Zahlen nennen konnten, zeigen unterstützend, dass die Diagnose „Polytrauma“ mit einer Häufigkeit von unter 5 % in über 95 % der Notarztstützpunkte ein seltenes Ereignis darstellt.

Ableitbar ist, dass der schwerverletzte Patient im Rettungsdienst eine Randerscheinung mit einer niedrigen Inzidenz ist. Damit scheint es gerade für diesen Notfall geboten Standards für eine einheitliche Versorgung auf hohem Niveau festzuschreiben. Einschränkend muss bemerkt werden, dass die Ergebnisse durch die fehlende Überprüfbarkeit dieser Zahlen spekulativ sind, da eine Abfrage über die tatsächlichen Diagnosen, z.B. über eine Datenbank, nicht gefordert war. Es zeigt sich, dass in Ermangelung von regions- oder bundeslandübergreifenden Datenbanken Zahlen zur Einsatzrealität schwierig zu ermitteln sind.

Niedrig frequentierte Notarztstandorte benötigen hypothetisch eher SOPs, um Hilfestellung bei seltenen Einsätzen zu geben, während hochfrequentierte Standorte sich eher um eine Standardisierung bemühen müssten. Um zu ermitteln, ob die Einsatzhäufigkeit der Rettungsdienstbereiche einen Einfluss auf die Aufstellung und Implementierung von SOPs hat, wurde die Einsatzfrequenz auf eine Korrelation mit der Vorhaltung einer SOP zur Gabe von TXA untersucht. Hier ergab sich eine nicht-signifikante negative Korrelation.

SOPs als Entscheidungshilfen bei spezifischen medizinischen Fragestellungen dienen unter anderem dem Zweck eine dem Stand der Wissenschaft entsprechende und ökonomisch effiziente Behandlung zu ermöglichen [167].

Die Implementierung von klinischen Standards verbessert einem Cochrane Review aus dem Jahre 2012 zufolge die Versorgungsqualität und senkt Behandlungskosten [168].

Vor diesem Hintergrund ist die geringe Zahl an SOPs von nur 15 % zur Gabe von TXA als ein Warnsignal zu sehen und bietet Potentiale zur Verbesserung.

## 5.5 Dosierung von Tranexamsäure

Da die aktuellen Leitlinien die frühestmögliche Gabe von TXA empfehlen und die präklinische Versorgungszeit Schwerverletzter in der BRD immer noch über 70 Minuten beträgt [119], erscheint die präklinische Verabreichung der Substanz nahezuliegen.

TXA ist in der BRD zugelassen als Antifibrinolytikum zur Behandlung von Blutungen aufgrund lokaler oder generalisierter Hyperfibrinolyse, sowie perioperativ. Die Zulassung erstreckt sich auf Patienten ab dem 1. Lebensjahr. Obwohl eine traumatische Blutung in der Fachinformation nicht explizit genannt ist, kann diese unter dem Begriff „allgemeine Hyperfibrinolyse“ als Anwendung innerhalb der formalen Zulassung gelten [90]. Für das isolierte Schädel-Hirn-Trauma besteht keine Zulassung. Weder eine Subgruppenanalyse von schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten der CRASH-2-Studie, noch die in 2019 publizierte CRASH-3-Studie (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Head Injury) zeigten einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Letalität durch intrazerebrale Hämorrhagien bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma [169] [170]. Eine kleinere Studie mit 238 Patienten mit intrakranieller Blutung nach Trauma und einer höheren TXA-Dosierung von einmalig 2 g i.v. kommt zu dem gleichen Ergebnis [171]. Insgesamt zeigt sich ein hoher Prozentsatz der von den ÄLRD vorgeschlagenen Indikationen, die mit der Zulassung und evidenzbasierten Erkenntnissen zur Anwendung der TXA übereinstimmen.

Insgesamt sieben verschiedene Dosierungen wurden als Empfehlung von den ÄLRD angegeben. Dabei empfiehlt die überwiegende Mehrheit der ÄLRD die in der CRASH-2-Studie gegebene Empfehlung von 1 g, gefolgt von einer Infusion von einem weiteren Gramm über acht Stunden.

Die in der Fachinformation für Cyklokapron<sup>®</sup>-Injektionslösung angegebene Dosierung beträgt 1 g bzw. 15 mg/kg KG i.v. über zehn Minuten in sechs- bis achtstündigen Abständen [90]. Diese Dosierung wurde auch in der CRASH-2-Studie gewählt [113] und findet sich ebenso in der Leitlinie Polytrauma/Schwerverletztenversorgung der DGU wieder [88] [119]. Hier ist allerdings, zumindest in der Langfassung der Leitlinie, auch ein alternatives Dosisschema angegeben (2 bis 4 g initial, gefolgt von 1 - 5 mg/kg KG/h). Die Europäische Leitlinie zur Behandlung von schweren Blutungen empfiehlt 1 g i.v. innerhalb der ersten drei Stunden nach Trauma, gefolgt von 1 g i.v.

über acht Stunden [75]. Korrespondierend dazu findet sich die gleiche Dosierung auch bei über 81 % der RD-Bereiche als Empfehlung. Ein kleiner Prozentsatz der Befragten spricht sich demgegenüber für eine gewichtsadaptierte Dosierung aus. Eine Empfehlung, die insbesondere bei der Verabreichung an pädiatrische Traumapatienten Vorteile bietet. In der Literatur existieren keine Dosisfindungsstudien, die speziell auf die präklinische Situation zugeschnitten sind. Insgesamt sind die Dosierungen für die verschiedensten Indikationen sehr heterogen:

In der Orthopädie sind Dosierungen von 10 bis 30 mg/kg KG, 1 bis 3 g als Bolus und wiederholt nach Ende der Operation bzw. drei Stunden nach Operationsende beschrieben [87].

Untersuchungen an Kindern berichten von Dosierungen zwischen 2 mg/kg KG und 100 mg/kg KG für den perioperativen Einsatz, gefolgt von Dauerinfusionen zwischen 3 mg/kg KG/h und 50 mg/kg KG/h. Für die Indikation Trauma empfiehlt das Royal College of Paediatrics and Child Health seit 2012 15 mg/kg KG über zehn Minuten, gefolgt von 2 mg/kg KG/h [172].

Eine Studie zur optimalen Dosierung von TXA bei herzchirurgischen Patienten fand keinen zusätzlichen Vorteil bei einer Dosiserhöhung über 10 mg/kg KG, gefolgt von einer Infusion von 1 mg/kg KG/h [101].

Ebenfalls wirksam ist die lokale oder orale Gabe von TXA [173] [174]. Diese ist für den Rettungsdienst allerdings nicht von Bedeutung, da die orale Resorption in der Akutsituation ungewiss und die lokale Gabe bei großen Wundflächen unpraktikabel ist.

Bei den beschriebenen durchschnittlichen Transportzeiten von Traumapatienten in der BRD [29] und einer empfohlenen Infusionsdauer von zehn Minuten laut Fachinformation kann die in der Literatur empfohlene Dosierung bereits während des Patiententransportes gegeben werden. Eine Dauerinfusion während des Patiententransports kann jedoch neben einer eventuell notwendigen Volumentherapie, der Gabe von Medikamenten zur Analgosedierung und gegebenenfalls einer Katecholamintherapie im präklinischen Setting zu einer logistischen Herausforderung werden. Dies drückt sich in der von 20 % der Befragten gewählten ausschließlichen Bolusgabe aus.

Nach intravenöser Gabe von 1 g TXA fand eine schweizer Arbeitsgruppe mittlere Plasmaspiegel von 28 µg/ml [175]. Älteren Untersuchungen im Tiermodell zufolge entspricht dies einer 90-prozentigen Hemmung der tPa-induzierten Fibrinolyse und kann als therapeutisch ausreichend angesehen werden [97].

Die initiale Infusion über zehn Minuten wird augenscheinlich favorisiert, um die beschriebenen Hypotension bei schneller Injektion zu vermeiden.

Da Tranexamsäure fast ausschließlich unverändert renal eliminiert wird, ist laut Fachinformation eine Anpassung der Dosis bei Niereninsuffizienz notwendig. Diese soll in Abhängigkeit vom Serum-Kreatininspiegel vorgenommen werden [90]. Das Vorhandensein einer Niereninsuffizienz und deren Ausmaß ist dem Notarzt im Rettungsdienst regelmäßig nicht bekannt; eine Kreatinin-Bestimmung aus logistischen Gründen nicht möglich.

Die Furcht vor einer Überdosierung und deren Folgen (thromboembolische Komplikationen oder Krampfanfälle) könnten eine zurückhaltende Gabe oder Unsicherheiten bezüglich der Dosis begründen. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz wird von keinem der Befragten angegeben, wurde jedoch auch nicht explizit abgefragt.

Eine solche Dosisanpassung, obwohl in der Fachinformation empfohlen, ist aus pharmakokinetischer Sicht bei der initialen oder einmaligen Gabe der Substanz ohne Relevanz, da eine Dosisreduktion nur bei repetitiver Verabreichung klinische Bedeutung erlangt [105].

Die unter TXA-Gabe auftretenden Krampfanfälle scheinen nur bei sehr hohen Dosierungen von bis zu 100 mg/kg KG, insbesondere bei nicht-sedierten Patienten und in der Kardiochirurgie aufzutreten [176] [108] [156] [177].

Die höchste Dosierung, die die befragten ÄLRD angegeben haben, war mit 30 mg/kg KG immer noch weit unter den Mengen, die zu den beschriebenen zerebralen Komplikationen führte.

Da die Gabe von GABA-A-Rezeptor-modulierenden Sedativa eine vorbeugende Maßnahme gegen TXA-induzierte Krampfanfälle darstellt und diese bei Schwerstverletzten ohnehin häufig Anwendung finden, ist diese Nebenwirkung bei der präklinischen Behandlung von untergeordneter Bedeutung. In keiner der zuvor angeführten Beobachtungsstudien zur präklinischen TXA-Gabe wurden konvulsive Ereignisse beschrieben. Ebenso waren in der CRASH-2- und CRASH-3-Studie

Krampfanfälle in der Verum-Gruppe nicht häufiger als in der Placebo-Gruppe [113] [170].

Ein weiterer Hinderungsgrund für eine präklinische kontinuierliche Gabe nach initialem Bolus könnte logistischer Natur sein, da im präklinischen Setting neben einer möglicherweise erforderlichen Analgosedierung und Volumengabe ein weiteres Medikament überwacht werden müsste. Unter der Beachtung der durchschnittlichen präklinischen Versorgungszeit und der Wirkdauer eines Bolus von 15 mg/kg KG ist bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten von einem ausreichenden Wirkspiegel bei Klinikaufnahme auszugehen.

Ein Argument gegen die Verwendung von TXA könnte jedoch die Verlängerung der präklinischen Behandlungszeit bei Applikation eines zusätzlichen Medikamentes sein. In zwei Studien wurde die Zeit vom Eintreffen des Rettungsdienstes bis zur Gabe von TXA angegeben und betrug dabei im Median 15 Minuten [35] bzw. 32 Minuten [129].

Ob eine höhere Dosierung einen möglichen Vorteil darstellt, bietet sich angesichts dieser Ergebnisse als Fragestellung für weitere Studien an.

## **5.6 Repräsentativität der Ergebnisse**

Die Rücklaufquote von 50 % war im Vergleich zu anderen auf E-Mail basierenden Umfragen als zufriedenstellend zu betrachten. Eine Umfrage zur Vorhaltung von Medikamenten im Rettungsdienst konnte eine Rücklaufquote von 69 % bei dreimaliger Erinnerung der Adressaten erzielen [141], eine bundesweiten Umfrage beim Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes eine Rücklaufquote von 39,5 % [166] und demgegenüber eine Umfrage zur Gerinnungstherapie beim Schwerverletzten eine Rücklaufquote von lediglich 5 % [178]; hier allerdings ohne nochmalige Erinnerung der Angeschriebenen. Eine Umfrage unter ärztlichen Leitern von Notarztstützpunkten zur nicht-invasiven Ventilation zeigte eine Rücklaufquote von 54 % [179]. Auf Briefpost basierenden Umfragen aus dem Jahr 2005 an NEF-Stützpunkten eines Bundeslandes konnten demgegenüber zwar Rücklaufquoten von 89 % [151] bzw. 81 % [140] erreichen, dies allerdings nur unter Zuhilfenahme von telefonischen Interviews im Anschluss an den Versand der Fragebögen.

Die hohe Rate an E-Mail-Antworten von 87,7 % gegenüber 2,5 % per Briefpost lässt darauf schließen, dass die Studienteilnehmer unter den heutigen Bedingungen die elektronische Antwortmöglichkeit klar bevorzugen.

Ein bundesweites Verzeichnis aller bodengebundenen Notarztstandorte war durch Literatur- und Internetrecherche nicht ermittelbar, sodass keine Aussage zur Erfassungsqualität der insgesamt 992 ermittelten NEF- und NAW-Stützpunkte gemacht werden kann.

Ein offizielles Verzeichnis aller deutschen Luftrettungsstützpunkte existiert zurzeit ebenso wenig. Zum Erhebungszeitpunkt wurden einer inoffiziellen Internetquelle zufolge in der BRD 80 Standorte von Luftrettungsmitteln betrieben, davon an 14 Standorten ITH (ADAC 35, Bundesinnenministerium 12, Deutsche Rettungsflugwacht 31, Johanniter-Unfall-Hilfe 2) [180]. Von diesen Standorten wurden 78 in der Studie erfasst.

Über die Antwort auf die Frage, warum nahezu alle Luftrettungsmittel in die Studie einbezogen werden konnten, lässt sich nur spekulieren. Möglicherweise ist der erhöhte Anteil von Traumapatienten im Kollektiv der Luftrettungsmittel gegenüber dem bodengebundenen Rettungsdienst [165] Grund für eine erhöhte Sensibilität gegenüber dem Thema.

Einer Aufstellung des BAST aus dem Jahr 2007 zufolge [137] entfallen auf den Regionsgrundtyp 1 47,3 %, auf den Regionsgrundtyp 2 30,72 % und auf den Regionsgrundtyp 3 21,97 % der Einwohner der BRD.

Angesichts der nahezu gleichen Verteilung der ermittelten ÄLRD auf die Regionsgrundtypen besteht hier die Annahme einer repräsentativen Auswahl.

### **5.7 Limitationen der Studie**

Aufgrund des Studiendesigns ergeben sich für die Interpretation der Ergebnisse Limitationen. Eine Totalerhebung über alle Notarztstandorte der BRD und deren verantwortliche Leiter konnte mangels eines bundesweiten Registers über die dem Gesundheitswesen zur Verfügung stehenden Notarztstandorte nicht erfolgen. Verschärft wird diese Problematik durch die fehlende Implementierung der ÄLRD in allen Rettungsdienstgesetzten; Stand 2015 waren nur in zehn von 16 Bundesländern ein ÄLRD im Rettungsdienstgesetz oder einer Verwaltungsvorschrift verankert [181]. Auch kann anhand des verwendeten Fragebogens die Richtigkeit der gegebenen Antworten nicht überprüft werden. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns können Kausalzusammenhänge zwar als naheliegend angesehen, aber nicht bewiesen werden und auch unter der Berücksichtigung der erwähnten mangelnden Totalerhebung könnte eine Stichprobenverzerrung auftreten [182].

## 6. Zusammenfassung

Die posttraumatische Hyperfibrinolyse stellt bereits in der präklinischen Versorgung von Schwerverletzten ein ernstzunehmendes Problem dar. Mit TXA steht ein hocheffektives und nebenwirkungsarmes Medikament zur Behandlung dieser Koagulopathie zur Verfügung. Das günstige Nebenwirkungsspektrum ist in einer großen Anzahl von Studien dargelegt worden. Nach Veröffentlichung der Daten der CRASH-2-Studie wurde in den folgenden Leitlinien zur Behandlung der Hämorrhagie und Koagulopathie nach Trauma die frühestmögliche Gabe eines Antifibrinolytikums empfohlen. Dabei wird mittlerweile auch explizit die präklinische Gabe befürwortet.

Die vorliegende Studie konnte per E-Mail-Befragung bisher unbekannte Daten zur Vorhaltung von TXA im deutschen Rettungsdienst erheben.

Aus den vorliegenden Daten lässt sich ein hoher Grad der Verfügbarkeit im deutschen Rettungsdienst ableiten. Insgesamt 1107 Rettungsmittel konnten erfasst werden. Die 163 befragten ÄLRD hielten dabei in 52,8 % der Fälle zum Zeitpunkt der Befragung TXA auf den Rettungsmitteln vor. Eine Steigerung dieser Zahl in der Zukunft ist zu erwarten, denn 28,2 % der ÄLRD, die aktuell keine TXA vorhielten, planten bereits die Einführung.

Trotz der Leitlinienempfehlung steht die Substanz an 47,2 % der Standorte den Notärzten nicht zur Verfügung. Hier zeigt sich noch Verbesserungspotential.

An Standorten, die TXA vorhalten, zeigt sich eine hohe Akzeptanz (88,4 % der ÄLRD halten die Vorhaltung für sinnvoll) und eine in den letzten Jahren zunehmende Verbreitung der Vorhaltung und des Einsatzes von TXA im Rettungsdienst.

Gründe für die Einführung waren in der überwiegenden Mehrheit Leitlinienempfehlungen (65,1 %) und Studienergebnisse (76,7 %).

Hinsichtlich der Dosierung und Indikationsstellung herrschen gleichwohl noch Unsicherheiten, was an insgesamt sieben verschiedenen Dosisempfehlungen, die durch die ÄLRD benannt wurden, ablesbar ist. Dabei befürworten 81,8 % der Antwortenden die Dosierung von 1 g i.v. als Bolus, gefolgt von 1 g über acht Stunden.

Bei 57,9 % der ÄLRD besteht allerdings noch Unsicherheit über die Sinnhaftigkeit der Vorhaltung von TXA.

Eine Verabreichung durch nicht-ärztliches Personal erscheint aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften der Substanz risikoarm möglich. TXA steht dem

nicht-ärztlichen Rettungsdienstpersonal jedoch nur auf 23,6 % der RTW zur Verfügung.

Als Indikationen werden das vermutete schwere Trauma, aber auch das isolierte Schädel-Hirn-Trauma angegeben. Eine SOP zur Anwendung von TXA haben nur 17,4 % der ÄLRD implementiert. Die Anwendungshäufigkeit nimmt allerdings in den letzten Jahren zu.

Standortfaktoren, wie die Größe des Rettungsdienstbereiches, die Einsatzhäufigkeit und Häufigkeit der Diagnose „Polytrauma“ korrelieren nicht mit der Vorhaltung von TXA.

Eine Ausnahme ist die positive Korrelation ( $\rho=0,22$ ,  $p>0,01$ ) zwischen der Vorhaltung von TXA und der Anbindung von Notarztstandorten an Universitätskliniken.

Limitiert werden die Ergebnisse durch die nicht vollständige Datenerhebung bei 50 % Rücklaufquote und nicht vollständige Erfassung aller Notarztstandorte Deutschlands, sowie die fehlende Überprüfbarkeit des Wahrheitsgehalts der Daten.

Offene Fragen zum optimalen Zeitpunkt der Verabreichung, der Dosierung und der Patientenselektion zur Indikationsstellung sind nicht abschließend geklärt und weiter Gegenstand der Diskussion und aktuell laufender prospektiver Studien. Dies und die fehlende übergeordnete Vernetzung der föderalen Strukturen im Rettungsdienst der BRD stehen zurzeit einer flächendeckenden Vorhaltung, gleichwohl diese geboten scheint, entgegen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Zickenrott V, Greb I, Henkelmann A, Balzer F, Casu S, Kaufner L, von Heymann C, Zacharowski K, Weber CF. Vorhaltung von Tranexamsäure im deutschen Rettungsdienst: Eine nationale Umfrage. *Anaesthesist*. 2017;66(4):249–55.
2. Greb I, Zickenrott V, Henkelmann A, Casu S, Kaufner L, Zacharowski K, von Heymann C, Weber CF. Tranexamsäure auf deutschen Rettungsmitteln - Eine Umfrage zur Behandlung der traumainduzierten Koagulopathie. Posterpräsentation. 16. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Notfall- und Intensivmedizin. Hamburg 30.11.2016.
3. Gale AJ. Current Understanding of Hemostasis. *Toxicol Pathol*. 2011;39(1):273–80.
4. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(6):958–65.
5. Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am J Pathol*. 1989;134(5):1087–97.
6. Camerer E, Kolstø A-B, Prydz H. Cell biology of tissue factor, the principal initiator of blood coagulation. *Thromb Res*. 1996;81(1):1–41.
7. Monroe DM, Hoffmann M, Roberts HR. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cells to platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7(4):459–64.
8. Sadler JE. Biochemistry and Genetics of Von Willebrand Factor. *Annu Rev Biochem*. 1998;67(1):395–424.
9. Huntington JA. Thrombin inhibition by the serpins. *J Thromb Haemost*. 2013;11:254–64.
10. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost*. 2015;13:S98–105.
11. Lowenstein CJ, Morrell CN, Yamakuchi M. Regulation of Weibel-Palade body exocytosis. *Trends Cardiovasc Med*. November 2005;15(8):302–8.
12. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2005;129(3):307–21.
13. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015;29(1):17–24.
14. Syrovets T, Jendrach M, Rohwedder A, Schüle A, Simmet T. Plasmin-induced expression of cytokines and tissue factor in human monocytes involves AP-1 and IKK $\beta$ -mediated NF- $\kappa$ B activation. *Blood*. 2001;97(12):3941–50.

15. Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood*. 1987;69(2):381–7.
16. Esmon CT. Thrombomodulin as a model of molecular mechanisms that modulate protease specificity and function at the vessel surface. *FASEB J*. 1995;9(10):946–55.
17. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone MA. Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med*. 1984;160(2):618–23.
18. Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoons C, Khan S, De'ATH HD, Allard S, Hart DP, Pasi KJ, Hunt BJ, Stanworth S, MacCALLUM PK, Brohi K. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients: *Fibrinolytic activation in trauma patients*. *J Thromb Haemost*. Februar 2013;11(2):307–14.
19. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation Monitoring: Current Techniques and Clinical Use of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Devices: *Anesth Analg*. Mai 2008;106(5):1366–75.
20. Lang T, Bauters A, Braun SL, Pötzsch B, von Pape K-W, Kolde H-J, Lakner M. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry: *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(4):301–10.
21. Schöchel H, Frietsch T, Pavelka M, Jámbor C. Hyperfibrinolysis After Major Trauma: Differential Diagnosis of Lysis Patterns and Prognostic Value of Thrombelastometry: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2009;67(1):125–31.
22. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Chapman MP, Chin TL, Silliman CC, Banerjee A, Sauaia A. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: The spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77(6):811–7.
23. Chapman MP, Moore EE, Ramos CR, Ghasabyan A, Harr JN, Chin TL, Stringham JR, Sauaia A, Silliman CC, Banerjee A. Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy: *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(6):961–7.
24. Kolev K, Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2016;175(1):12–23.
25. WHO. Injuries and violence the facts [Internet]. Injury and violence the facts. 2014 [zitiert 21. Mai 2017]. Verfügbar unter: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149798/1/9789241508018\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149798/1/9789241508018_eng.pdf)
26. Ker K, Roberts I, Shakur H, Coats TJ. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. In: The Cochrane Collaboration, Herausgeber. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [zitiert 16. Oktober 2017]. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004896.pub4>

27. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of Hemorrhage on Trauma Outcome: An Overview of Epidemiology, Clinical Presentations, and Therapeutic Considerations: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2006;60(Supplement):S3–11.
28. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974;14(3):187–96.
29. Traumaregister Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Traumaregister-DGU-Jahresbericht 2015 [Internet]. 2015 [zitiert 22. Juni 2016]. Verfügbar unter: [Http://www.traumaregister-dgu.de](http://www.traumaregister-dgu.de)
30. Debus, F., Lefering, R., Fink, M., Kühne, C. A., Mand, C., Bücking, B., Ruchholtz, S., TraumaRegister DGU. Anzahl der Schwerverletzten in Deutschland. *Aerzteblatt*. 112(49):823–9.
31. Grotz M, Schwermann T, Lefering R, Ruchholtz S, Graf v.d. Schulenburg JM, Krettek C, Pape HC. DRG-Entlohnung beim Polytrauma. *Unfallchirurg*. 2004;107(1):68–75.
32. Evans JA, van Wessem KJP, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. Epidemiology of Traumatic Deaths: Comprehensive Population-Based Assessment. *World J Surg*. Januar 2010;34(1):158–63.
33. Kleber C, Giesecke MT, Tsokos M, Haas NP, Schaser KD, Stefan P, Buschmann CT. Overall Distribution of Trauma-related Deaths in Berlin 2010: Advancement or Stagnation of German Trauma Management? *World J Surg*. 2012;36(9):2125–30.
34. Floccard B, Rugeri L, Faure A, Denis MS, Boyle EM, Peguet O, Levrat A, Guillaume C, Marcotte G, Vulliez A, Hautin E, David JS, Négrier C, Allaouchiche B. Early coagulopathy in trauma patients: An on-scene and hospital admission study. *Injury*. 2012;43(1):26–32.
35. Kunze-Szikszay N, Krack LA, Wildenauer P, Wand S, Heyne T, Walliser K, Spering C, Bauer M, Quintel M, Roessler M. The pre-hospital administration of tranexamic acid to patients with multiple injuries and its effects on rotational thrombelastometry: a prospective observational study in pre-hospital emergency medicine. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24(1):122–30.
36. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute Traumatic Coagulopathy: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. Juni 2003;54(6):1127–30.
37. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, Simanski C, Neugebauer E, Bouillon B. Early coagulopathy in multiple injury: An analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. März 2007;38(3):298–304.
38. Theusinger OM, Baulig W, Seifert B, Müller SM, Mariotti S, Spahn DR. Changes in Coagulation in Standard Laboratory Tests and ROTEM in Trauma

- Patients Between On-Scene and Arrival in the Emergency Department: *Anesth Analg*. 2015;120(3):627–35.
39. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, Pittet J-F. Acute Coagulopathy of Trauma: Hypoperfusion Induces Systemic Anticoagulation and Hyperfibrinolysis: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2008;64(5):1211–7.
  40. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, Mackway-Jones K, Parr MJ, Rizoli SB, Yukioka T, Hoyt DB, Bouillon B. The Coagulopathy of Trauma: A Review of Mechanisms: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2008;65(4):748–54.
  41. MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early Coagulopathy Predicts Mortality in Trauma: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2003;55(1):39–44.
  42. Schreiber MA. Coagulopathy in the trauma patient. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(6):590–7.
  43. Frith D, Brohi K. The pathophysiology of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(6):631–6.
  44. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet J-F. Acute Traumatic Coagulopathy: Initiated by Hypoperfusion: Modulated Through the Protein C Pathway? *Ann Surg*. Mai 2007;245(5):812–8.
  45. Kaczynski J, Wilczynska M, Fligelstone L, Hilton J. The pathophysiology, diagnosis and treatment of the acute coagulopathy of trauma and shock: a literature review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2015;41(3):259–72.
  46. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, Mackway-Jones K, Parr MJ, Rizoli SB, Yukioka T, Hoyt DB, Bouillon B. The Coagulopathy of Trauma: A Review of Mechanisms: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. Oktober 2008;65(4):748–54.
  47. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(6):680–5.
  48. Rezaie AR. Vitronectin Functions as a Cofactor for Rapid Inhibition of Activated Protein C by Plasminogen Activator Inhibitor-1: IMPLICATIONS FOR THE MECHANISM OF PROFIBRINOLYTIC ACTION OF ACTIVATED PROTEIN C. *J Biol Chem*. 2001;276(19):15567–70.
  49. Davenport RA, Guerreiro M, Frith D, Rourke C, Platton S, Cohen M, Pearse R, Thiemermann C, Brohi K. Activated Protein C Drives the Hyperfibrinolysis of Acute Traumatic Coagulopathy. *Anesthesiology*. Januar 2017;126(1):115–27.
  50. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, David J-S. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth*. 2008;100(6):792–7.

51. Stein P, Studt J-D, Albrecht R, Müller S, von Ow D, Fischer S, Seifert B, Mariotti S, Spahn DR, Theusinger OM. The Impact of Prehospital Tranexamic Acid on Blood Coagulation in Trauma Patients: Anesth Analg. 2018;126(2):522–9.
52. Napolitano LM, Cohen MJ, Cotton BA, Schreiber MA, Moore EE. Tranexamic acid in trauma: How should we use it? J Trauma Acute Care Surg. Juni 2013;74(6):1575–86.
53. Ives C, Inaba K, Branco BC, Okoye O, Schochl H, Talving P, Lam L, Shulman I, Nelson J, Demetriades D. Hyperfibrinolysis Elicited via Thromboelastography Predicts Mortality in Trauma. J Am Coll Surg. Oktober 2012;215(4):496–502.
54. Engelman DT, Gabram SGA, Allen L, Ens GE, Jacobs LM. Hypercoagulability following Multiple Trauma. World J Surg. 1. Januar 1996;20(1):5–10.
55. Kowalski E, Kopeć M, Niewiarowski S. An evaluation of the euglobulin method for the determination of fibrinolysis. J Clin Pathol. 1959;12(3):215–8.
56. Kupesiz A, Rajpurkar M, Warriar I, Hollon W, Tosun O, Lusher J, Chitlur M. Tissue plasminogen activator induced fibrinolysis: standardization of method using thromboelastography: Blood Coagul Fibrinolysis. 2010;21(4):320–4.
57. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, Kozek-Langenecker S, Solomon C. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM®)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. Crit Care. 2010;14(2):1.
58. Davenport R, Manson J, De’Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, Hart D, Pearse R, Pasi KJ, MacCallum P, Stanworth S, Brohi K. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy: Crit Care Med. 2011;39(12):2652–8.
59. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, Radwan ZA, Wade CE, Kozar RA, Gill BS, Albarado R, McNutt MK, Khan S, Adams PR, McCarthy JJ, Cotton BA. Admission Rapid Thrombelastography Can Replace Conventional Coagulation Tests in the Emergency Department: Experience With 1974 Consecutive Trauma Patients. Ann Surg. 2012;256(3):476–86.
60. Guth MC, Kaufner L, Kleber C, von Heymann C. Behandlung der traumainduzierten Koagulopathie–Was ist die Evidenz? AINS-Anästhesiol Intensivmed Notfallmedizin· Schmerzther. 2012;47(09):528–40.
61. Davis JW, Parks SN, Kaups K, Gladen HE, O’Donnell-Nicol s. Admission Base Deficit Predicts Transfusion Requirements and Risk of Complications. J Trauma Inj Infect Crit Care. 1996;41(5):769–74.
62. Ball CG. Damage control resuscitation: history, theory and technique. Can J Surg. 2014;57(1):55–60.

63. Driessen A, Maegele M. Traumaassoziierte Gerinnungsstörung: Mechanismen, Risikoeinschätzung und aktuelle Leitlinien. *Notf Rettungsmedizin*. 2015;18(2):146–52.
64. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer EAM, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent J-L, Spahn DR. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care [Internet]*. 2016 [zitiert 20. Juli 2016];20(1). Verfügbar unter: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1265-x>
65. Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB. Intraoperative Transfusion of 1 U to 2 U Packed Red Blood Cells Is Associated with Increased 30-Day Mortality, Surgical-Site Infection, Pneumonia, and Sepsis in General Surgery Patients. *J Am Coll Surg*. 1. Mai 2009;208(5):931-937.e2.
66. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk Associated with Preoperative Anemia in Noncardiac Surgery: A Single-center Cohort Study. *Anesthesiology*. 2009;110(3):574–81.
67. Bundesärztekammer, Herausgeber. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: mit 19 Tabellen. 4., überarb. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl; 2014. 272 S.
68. Holcomb JB, Donathan DP, Cotton BA, del Junco DJ, Brown G, Wenckstern T von, Podbielski JM, Camp EA, Hobbs R, Bai Y, Brito M, Hartwell E, Duke JR, Wade CE. Prehospital Transfusion of Plasma and Red Blood Cells in Trauma Patients. *Prehosp Emerg Care*. 2015;19(1):1–9.
69. Shlaifer A, Siman-Tov M, Radomislensky I, Peleg K, Shina A, Baruch EN, Glassberg E, Yitzhak A. Prehospital administration of freeze-dried plasma, is it the solution for trauma casualties?: *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83(4):675–82.
70. Brown JB, Sperry JL, Fombona A, Billiar TR, Peitzman AB, Guyette FX. Pre-Trauma Center Red Blood Cell Transfusion Is Associated with Improved Early Outcomes in Air Medical Trauma Patients. *J Am Coll Surg*. 2015;220(5):797–808.
71. Fahy AS, Thiels CA, Polites SF, Parker M, Ishitani MB, Moir CR, Berns K, Stubbs JR, Jenkins DH, Zietlow SP, Zielinski MD. Prehospital blood transfusions in pediatric trauma and nontrauma patients: a single-center review of safety and outcomes. *Pediatr Surg Int*. 2017;33(7):787–92.
72. Ocker LE, Leidel BA. Präklinische Gabe von Prothrombinkomplex-Konzentrat PPSB bei Schädel-Hirn-Trauma unter oraler Antikoagulation. *Notf Rettungsmedizin*. 2013;16(7):556–8.
73. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, Gruber G, Schmid S, Friesenecker B, Lorenz IH, Ströhle M, Rastner V,

- Trübsbach S, Raab H, Trembl B, Wally D, Treichl B, Mayr A, Kranewitter C, Oswald E. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(6):e258–71.
74. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, Yazer MH, Triulzi DJ, Early-Young BJ, Adams PW, Daley BJ, Miller RS, Harbrecht BG, Claridge JA, Phelan HA, Witham WR, Putnam AT, Duane TM, Alarcon LH, Callaway CW, Zuckerbraun BS, Neal MD, Rosengart MR, Forsythe RM, Billiar TR, Yealy DM, Peitzman AB, Zenati MS. Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med*. 2018;379(4):315–26.
  75. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele M, Nardi G, Riddez L, Samama C-M, Vincent J-L, Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care [Internet]*. Dezember 2019 [zitiert 6. April 2019];23(1). Verfügbar unter: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2347-3>
  76. Mannucci PM. Hemostatic Drugs. *N Engl J Med*. 23. Juli 1998;339(4):245–53.
  77. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2004;351(7):683–94.
  78. Maegele M. Unkritischer Gebrauch von Tranexamsäure bei Traumapatienten: Do no further harm! *Unfallchirurg*. November 2016;119(11):967–72.
  79. Maegele M, Gu Z-T, Huang Q-B, Yang H. Updated concepts on the pathophysiology and the clinical management of trauma hemorrhage and coagulopathy. *Chin J Traumatol*. 2017;20(3):125–32.
  80. Ortmann E, Besser MW, Klein AA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *Br J Anaesth*. 2013;111(4):549–63.
  81. Mangano DT. The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2006;354(4):353–65.
  82. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussières JS, Côté D, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R. A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2319–31.
  83. Verstraete M. Clinical Application of Inhibitors of Fibrinolysis. *Drugs*. 1985;29(3):236–61.
  84. Nagasawa, F, Okamoto, S. 4-aminomethyl-cyclohexane-1-carboxylic acid for inhibiting the activation of plasmin. [Internet]. 1961 [zitiert 17. April 2016]. Verfügbar unter: <https://www.google.com/patents/US3268405>

85. Okamoto S, Sato S, Takada Y, Okamoto U. An active stereo-isomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (anti-plasminic) action in vitro and in vivo. *Keio J Med.* 1964;13(4):177–85.
86. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol.* 1980;33(Suppl 14):41–7.
87. McCormack PL. Tranexamic Acid: A Review of its Use in the Treatment of Hyperfibrinolysis. *Drugs.* März 2012;72(5):585–617.
88. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. S3- Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten Behandlung 2011 [Internet]. 2011 [zitiert 9. Juni 2016]. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/012-019l\\_S3\\_Polytrauma\\_Schwerverletzten-Behandlung\\_2015-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-019l_S3_Polytrauma_Schwerverletzten-Behandlung_2015-01.pdf)
89. de Guzman R, Polykratis IA, Sondeen JL, Darlington DN, Cap AP, Dubick MA. Stability of Tranexamic Acid after 12-Week Storage at Temperatures from – 20°C to 50°C. *Prehosp Emerg Care.* 2013;17(3):394–400.
90. Pfizer GmbH. Fachinfo Cyklokapron [Internet]. Fachinformation Cyklokapron-Injektionslösung. [zitiert 12. Juli 2016]. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008797>
91. Goldstein M, Feldmann C, Wulf H, Wiesmann T. Tranexamic Acid Prophylaxis in Hip and Knee Joint Replacement. *Dtsch Aerzteblatt Online.* 1. Dezember 2017;114(48):824–31.
92. Guerriero C, Cairns J, Perel P, Shakur H, Roberts I, on behalf of CRASH 2 trial collaborators. Cost-Effectiveness Analysis of Administering Tranexamic Acid to Bleeding Trauma Patients Using Evidence from the CRASH-2 Trial. Eltzschig HK, Herausgeber. *PLoS ONE.* 2011;6(5):e18987.
93. WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. WHO. 2011 [zitiert 14. April 2016]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
94. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic Acid: A Review of its Use in Surgery and Other Indications. *Drugs.* 1999;57(6):1005–32.
95. Markus G, Priore R, Wissler F. The Binding of Tranexamic Acid to Native (Glu) and Modified (Lys) Human Plasminogen and its Effect on Conformation. *Jounal Biol Chem.* 1979;254(4):1211–6.
96. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic Acid: A Review of its Use in Surgery and Other Indications. *Drugs.* 1999;57(6):1005–32.
97. Andersson L, Nilsoon IM, Colleen S, Granstrand JB, Melander B. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann N Y Acad Sci.* 1968;146(2):642–56.
98. Robson SC, Shephard EG, Kirsch RE. Fibrin degradation product D-dimer induces the synthesis and release of biologically active IL-1 $\beta$ , IL-6 and

- plasminogen activator inhibitors from monocytes in vitro. *Br J Haematol.* 1994;86(2):322–6.
99. Jiménez JJ, Iribarren JL, Brouard M, Hernández D, Palmero S, Jiménez A, Lorente L, Machado P, Borreguero JM, Raya JM, Martín B, Pérez R, Martínez R, Mora ML. Safety and Effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: a randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial. *J Cardiothorac Surg.* 2011;6:138.
  100. Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, Kubo S, Matsumoto T, Matsushita T, Chin T, Iguchi T, Kurosaka M, Kuroda R. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2011;35(11):1639–45.
  101. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology.* 1995;82(2):383–92.
  102. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, Dong Y, Sujirattanawimol N, Oliver Jr WC, Sarpal RS, Oyen LJ, Ereth MH. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2001;92(5):1131–6.
  103. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, Butterworth J. Pharmacokinetics of Tranexamic Acid during Cardiopulmonary Bypass: *Anesthesiology.* 2002;97(2):390–9.
  104. Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20(1):65–72.
  105. Andersson L, Eriksson O, Hedlund P-O, Kjellman H, Lindqvist B. Special considerations with regard to the dosage of tranexamic acid in patients with chronic renal diseases. *Urol Res.* 1978;6(2):83–8.
  106. Åstedt B. Clinical Pharmacology of Tranexamic Acid. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22(sup137):22–5.
  107. Lecker I, Wang D-S, Romaschin AD, Peterson M, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors. *J Clin Invest.* 2012;122(12):4654–66.
  108. Furtmüller R, Schlag MG, Berger M, Hopf R, Huck S, Sieghart W, Redl H. Tranexamic Acid, a Widely Used Antifibrinolytic Agent, Causes Convulsions by a  $\gamma$ -Aminobutyric AcidA Receptor Antagonistic Effect. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;301(1):168–73.
  109. Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss: Tranexamic acid and surgical blood loss. *Br J Surg.* 2013;100(10):1271–9.
  110. Perel P, Ker K, Morales Uribe CH, Roberts I. Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery. In: *The Cochrane Collaboration,*

Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].  
Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [zitiert 17. Januar 2017].  
Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010245.pub2>

111. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012;344(may17 1):e3054–e3054.
112. Schouten ES, van de Pol AC, Schouten ANJ, Turner NM, Jansen NJG, Bollen CW. The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: A meta-analysis: *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(2):182–90.
113. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero M-A, Mejía-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Ollidashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S. 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*. 3. Juli 2010;376(9734):23–32.
114. Collaborators C-2, others. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9771):1096–101.
115. Ker K, Kiriya J, Perel P, Edwards P, Shakur H, Roberts I. Avoidable mortality from giving tranexamic acid to bleeding trauma patients: an estimation based on WHO mortality data, a systematic literature review and data from the CRASH-2 trial. *BMC Emerg Med*. 2012;12(1):3.
116. Eckert MJ, Wertin TM, Tyner SD, Nelson DW, Izenberg S, Martin MJ. Tranexamic acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting: The pediatric trauma and tranexamic acid study (PED-TRAX). *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77(6):852–8.
117. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron F-X, Roberts I, Kayani A, Geer A, Ndungu B, Fawole B, Gilliam C, Adetayo C, Barrow C, Beaumont D, Prowse D, l'Anson D, Balogun E, Miah H, Shakur H, Roberts I, Brooks I, Onandia J, Ker K, Javaid K, Suncuan L, Frimley L, Reid M, Arribas M, Benyahia M, Okunade O, Edwards P, Chaudhri R, Kostrov S, Kansagra S, Pepple T. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *The Lancet*. 2018;391(10116):125–32.
118. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, others. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17(2):R76.

119. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. S3 Leitlinie Polytrauma / Schwerverletztenbehandlung 2016 [Internet]. 2016 [zitiert 11. August 2018]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/012-019.html>
120. Major trauma: assessment and initial management | recommendations | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [zitiert 14. Januar 2017]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng39/chapter/recommendations>
121. Nishida T, Kinoshita T, Yamakawa K. Tranexamic acid and trauma-induced coagulopathy. *J Intensive Care* [Internet]. Dezember 2017 [zitiert 19. September 2018];5(1). Verfügbar unter: <http://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-016-0201-0>
122. Huebner BR, Dorlac WC, Cribari C. Tranexamic Acid Use in Prehospital Uncontrolled Hemorrhage. *Wilderness Environ Med*. Juni 2017;28(2):S50–60.
123. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GEA, Alfonzo A, Bierens JJLM, Brattebø G, Brugger H, Dunning J, Hunyadi-Antičević S, Koster RW, Lockey DJ, Lott C, Paal P, Perkins GD, Sandroni C, Thies K-C, Zideman DA, Nolan JP, Barelli A, Böttiger BW, Georgiou M, Handley AJ, Lindner T, Midwinter MJ, Monsieurs KG, Wetsch WA. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. Oktober 2015;95:148–201.
124. Mrochuk M, ÓDochartaigh D, Chang E. Rural Trauma Patients Cannot Wait: Tranexamic Acid Administration by Helicopter Emergency Medical Services. *Air Med J*. Januar 2015;34(1):37–9.
125. Napolitano LM. Prehospital tranexamic acid: what is the current evidence? *Trauma Surg Acute Care Open*. 2017;2(1):e000056.
126. Lipsky AM, Abramovich A, Nadler R, Feinstein U, Shaked G, Kreiss Y, Glassberg E. Tranexamic acid in the prehospital setting: Israel Defense Forces' initial experience. *Injury*. 2014;45(1):66–70.
127. Morrison JJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg*. 1. Februar 2012;147(2):113.
128. Paudyal P, Smith J, Robinson M, South A, Higginson I, Reuben A, Shaffee J, Black S, Logan S. Tranexamic acid in major trauma: implementation and evaluation across South West England. *Eur J Emerg Med*. 2017;24(1):44–8.
129. Vu EN, Schlamp RS, Wand RT, Kleine-Deters GA, Vu MP, Tallon JM. Prehospital Use of Tranexamic Acid for Hemorrhagic Shock in Primary and Secondary Air Medical Evacuation. *Air Med J*. 2013;32(5):289–92.
130. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Böhmer AB, Gäßler M, Ruppert M. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Crit Care*. 2016;20:143–51.
131. Weiss M, Bernoulli L, Zollinger A. Der NACA-Index. *Anaesthesist*. 2001;50:150–4.

132. Neeki MM, Dong F, Toy J, Vaezazizi R, Powell J, Jabourian N, Jabourian A, Wong D, Vara R, Seiler K, Pennington TW, Powell J, Yoshida-McMath C, Kissel S, Schulz-Costello K, Mistry J, Surrusco MS, O'Bosky KR, Van Stralen D, Ludi D, Sporer K, Benson P, Kwong E, Pitts R, Culhane JT, Borger R. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Prehospital Traumatic Hemorrhagic Shock: Outcomes of the Cal-PAT Study. *West J Emerg Med.* Juni 2017;18(4):673–83.
133. Nishijima DK, VanBuren J, Hewes HA, Myers SR, Stanley RM, Adelson PD, Barnhard SE, Bobinski M, Ghetti S, Holmes JF, Roberts I, Schalick WO, Tran NK, Tzimenatos LS, Michael Dean J, Kuppermann N. Traumatic injury clinical trial evaluating tranexamic acid in children (TIC-TOC): study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials [Internet].* 30. Oktober 2018 [zitiert 26. Januar 2021];19. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6208101/>
134. Gries A, Bernhard M, Helm M, Brokmann J, Gräsner J-T. Zukunft der Notfallmedizin in Deutschland 2.0. *Anaesthesist.* 2017;66(5):307–17.
135. Fachexperten der Eckpunktepapier-Konsensus-Gruppe, Fischer M, Kehrberger E, Marung H, Moecke H, Prückner S, Trentzsch H, Urban B. Eckpunktepapier 2016 zur notfallmedizinischen Versorgung der Bevölkerung in der Prähospitalphase und in der Klinik. *Notf Rettungsmedizin.* 2016;19(5):387–95.
136. Sikinger M, Bernhard M, Bujard M, Serf C, Sacconi T, Hillger K, Gries A. Notfallmedizin gestern, heute und morgen: 40 Jahre Notarztstandort Heidelberg. *Notf Rettungsmedizin.* 2005;8(2):133–8.
137. Schmiedel R, Behrendt H. Leistungen des Rettungsdienstes 2012/2013 [Internet]. Carl Schünemann Verlag; 2015. 73 S. (Berichtre der Bundesanstalt für Strassenwesen). Verfügbar unter: [http://bast.opus.hbz-nrw.de/volltexte/2015/1574/pdf/BAST\\_M\\_260\\_barrierefreies\\_Internet\\_PDF.pdf](http://bast.opus.hbz-nrw.de/volltexte/2015/1574/pdf/BAST_M_260_barrierefreies_Internet_PDF.pdf)
138. Deutsches Institut für Normung e.V. DIN 75079:2009-11Notarzt-Einsatzfahrzeuge (NEF) – Begriffe, Anforderungen, Prüfung. Beuth; Berlin 2009.
139. Becker T, Schomerus F, Hinkelbein J, Kerner T, Genzwürker H. Die Aussagen der deutschen Rettungsdienstgesetze zur Ausstattung arztbesetzter Rettungsmittel. *Notarzt.* 2016;32(01):24–9.
140. Schmid MC, Deisenberg M, Strauss H, Schüttler J, Birkholz T. Ausstattung bodengebundener Notarztrettungsmittel in Bayern: Eine Umfrage. *Anaesthesist.* 2006;55(10):1051–7.
141. Rörtgen D, Schaumberg A, Skorning M, Bergrath S, Beckers SK, Coburn M, Brokmann JC, Fischermann H, Nieveler M, Rossaint R. Vorgehaltene Medikamente auf notarztbesetzten Rettungsmitteln in Deutschland: Realität und Erfordernis nach Leitlinien. *Anaesthesist.* 2011;60(4):312–24.

142. Empfehlung der Bundesärztekammer zum Ärztlichen Leiter Rettungsdienst - Empf\_BAeK\_Rettungsdienst\_26052013.pdf [Internet]. [zitiert 14. September 2015]. Verfügbar unter:  
[http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/Empf\\_BAeK\\_Rettungsdienst\\_26052013.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Empf_BAeK_Rettungsdienst_26052013.pdf)
143. Genzwürker H, Lessing P, Ellinger K, Viergutz T, Hinkelbein J. Strukturqualität im Notarzdienst: Vergleich der Ausstattung arztbesetzter Rettungsmittel in Baden-Württemberg in den Jahren 2001 und 2005. *Anaesthesist*. Juli 2007;56(7):665–72.
144. Mitra B, Cameron PA, Mori A, Maini A, Fitzgerald M, Paul E, Street A. Early prediction of acute traumatic coagulopathy. *Resuscitation*. 2011;82(9):1208–13.
145. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early Prediction of Massive Transfusion in Trauma: Simple as ABC (Assessment of Blood Consumption)? *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2009;66(2):346–52.
146. Yücel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, Neugebauer EAM, Wappler F, Bouillon B, Rixen D, Polytrauma Study Group of the German Trauma Society. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma*. 2006;60(6):1228–36; discussion 1236-1237.
147. Hamada SR, Gauss T, Pann J, Dünser M, Leone M, Duranteau J. European trauma guideline compliance assessment: the ETRAUSS study. *Crit Care*. 2015;19(1):423–31.
148. Likosky DS, FitzGerald DC, Groom RC, Jones DK, Baker RA, Shann KG, Mazer CD, Spiess BD, Body SC. The Effect of the Perioperative Blood Transfusion and Blood Conservation in Cardiac Surgery Clinical Practice Guidelines of the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists upon Clinical Practices. *J Extracorpor Technol*. 2010;(42):114–21.
149. Bundesärztekammer. Empfehlung der Bundesärztekammer zum Ärztlichen Leiter Rettungsdienst. *Dtsch Aerzteblatt*. 2013;110(25):1281–2.
150. Genzwürker H, Isovich H, Finteis T, Hinkelbein J, Denz C, Gröschel J, Ellinger K. Ausstattung von Notarzt-besetzten Rettungsmitteln in Baden-Württemberg. *Anaesthesist*. 2002;51(5):367–73.
151. Genzwürker H, Lessing P, Ellinger K, Viergutz T, Hinkelbein J. Strukturqualität im Notarzdienst: Vergleich der Ausstattung arztbesetzter Rettungsmittel in Baden-Württemberg in den Jahren 2001 und 2005. *Anaesthesist*. 2007;56(7):665–72.
152. Paschen HR. Ausstattung von Rettungsmitteln. *Notf Rettungsmedizin*. 2002;5(6):410–410.

153. Deutscher Bundestag. Organisation der Notfallversorgung in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung des Rettungsdienstes und des Ärztlichen Bereitschaftsdienstes [Internet]. 2016 [zitiert 11. August 2018]. Verfügbar unter: <https://www.bundestag.de/blob/408406/0e3ec79bfb78d7dde0c659a2be0927ca/wd-9%E2%80%93105%E2%80%9314--pdf-data.pdf>
154. Bollinger M, Roessler M, Russo SG. Inzidenz invasiver ärztlicher Maßnahmen im Rettungsdienst: Eine Betrachtung mit Blick auf den Notfallsanitäter. *Notf Rettungsmedizin*. 2015;18(3):215–21.
155. NotSanG - Gesetz über den Beruf der Notfallsanitäterin und des Notfallsanitäters [Internet]. [zitiert 21. Mai 2017]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/notsang/BJNR134810013.html>
156. Pusateri AE, Weiskopf RB, Bebartha V, Butler F, Cestero RF, Chaudry IH, Deal V, Dorlac WC, Gerhardt RT, Given MB, Hansen DR, Hoots WK, Klein HG, Macdonald VW, Mattox KL, Michael RA, Mogford J, Montcalm-Smith EA, Niemeyer DM, Prusaczyk WK, Rappold JF, Rassmussen T, Rentas F, Ross J, Thompson C, Tucker LD. Tranexamic Acid and Trauma: Current Status and Knowledge Gaps With Recommended Research Priorities. *Shock*. 2013;39(2):121–6.
157. Cap AP, Baer DG, Orman JA, Aden J, Ryan K, Blackbourne LH. Tranexamic Acid for Trauma Patients: A Critical Review of the Literature: *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2011;71(supplement):S9–14.
158. Dzik WH, Blajchman MA, Fergusson D, Hameed M, Henry B, Kirkpatrick AW, Korogyi T, Logsetty S, Skeate RC, Stanworth S, MacAdams C, Muirhead B. Clinical review: Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products - Massive Transfusion Consensus Conference 2011: report of the panel. *Crit Care*. 2011;15(6):242.
159. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Traumaregister-DGU-Jahresbericht 2017 [Internet]. 2017 [zitiert 16. September 2018]. Verfügbar unter: [http://www.traumaregister-dgu.de/fileadmin/user\\_upload/traumaregister-dgu.de/docs/Downloads/TR-DGU-Jahresbericht\\_2017.pdf](http://www.traumaregister-dgu.de/fileadmin/user_upload/traumaregister-dgu.de/docs/Downloads/TR-DGU-Jahresbericht_2017.pdf)
160. Valle EJ, Allen CJ, Van Haren RM, Jouria JM, Li H, Livingstone AS, Namias N, Schulman CI, Proctor KG. Do all trauma patients benefit from tranexamic acid?: *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(6):1373–8.
161. Harvin JA, Peirce CA, Mims MM, Hudson JA, Podbielski JM, Wade CE, Holcomb JB, Cotton BA. The impact of tranexamic acid on mortality in injured patients with hyperfibrinolysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(5):905–9; discussion 909-911.
162. Griffiths NJ. Factors affecting the fibrinolytic response to surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 1979;61(1):12–6.
163. Medcalf RL. The traumatic side of fibrinolysis. *Blood*. 2015;125(16):2457–8.

164. Brockamp T, Nienaber U, Mutschler M, Wafaisade A, Peiniger S, Lefering R, Bouillon B, Maegele M. Predicting on-going hemorrhage and transfusion requirement after severe trauma: a validation of six scoring systems and algorithms on the TraumaRegister DGU®. *Crit Care*. 2012;16(4):R129.
165. Gries A, Zink W, Bernhard M, Messelken M, Schlechtriemen T. Einsatzrealität im Notarzteinsatz. *Notf Rettungsmedizin*. Oktober 2005;8(6):391–8.
166. Sefrin P, Händlmeyer A, Kast W. Leistungen des Notfall-Rettungsdienstes. *Notarzt*. 2015;31(04):S34–48.
167. Martin J, Schleppers A, et al. Entwicklung von Standard Operating Procedures in der Anästhesie und Intensivmedizin. *Anaesthesiol Intensivmed*. 2003;44(12):871–6.
168. Rotter T, Kinsman L, James E, Machotta A, Willis J, Snow P, Kugler J. The Effects of Clinical Pathways on Professional Practice, Patient Outcomes, Length of Stay, and Hospital Costs: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *Eval Health Prof*. 2012;35(1):3–27.
169. CRASH-2 Collaborators (Intracranial Bleeding Study). Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study). *BMJ*. 2011;343(jul01 1):d3795–d3795.
170. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. November 2019;394(10210):1713–23.
171. Yutthakasemsunt S, Kittiwatanagul W, Piyavechvirat P, Thinkamrop B, Phuenpathom N, Lumbiganon P. Tranexamic acid for patients with traumatic brain injury: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *BMC Emerg Med*. 2013;13(1):20.
172. Faraoni D, Goobie SM. The Efficacy of Antifibrinolytic Drugs in Children Undergoing Noncardiac Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Anesth Analg*. März 2014;118(3):628–36.
173. Fachinformation Cyklokapron 500mg Tabletten [Internet]. [zitiert 12. Dezember 2018]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007045>
174. Yue C, Kang P, Yang P, Xie J, Pei F. Topical Application of Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Arthroplasty*. 2014;29(12):2452–6.
175. Grassin-Delyle S, Theusinger OM, Albrecht R, Mueller S, Spahn DR, Urien S, Stein P. Optimisation of the dosage of tranexamic acid in trauma patients with population pharmacokinetic analysis. *Anaesthesia*. 2018;73(6):719–29.

176. Lecker I, Wang D-S, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment: TXA-Associated Seizures. *Ann Neurol.* 2016;79(1):18–26.
177. Sander M, Spies CD, Martiny V, Rosenthal C, Wernecke K-D, von Heymann C. Mortality associated with administration of high-dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: a retrospective analysis. *Crit Care.* 2010;14(4):R148.
178. Sektion NIS der DGU, Wafaisade A, Wyen H, Mutschler M, Lendemans S, Bouillon B, Flohe S, Paffrath T, Maegele M, Tjardes T, Probst C. Stand der Gerinnungs- und Transfusionstherapie beim Schwerverletzten: Eine deutschlandweite Online-Umfrage. *Unfallchirurg.* 2015;118(12):1033–40.
179. Sellmann T, Conty C, Treschan T, Kindgen-Milles D. Prähospitale nichtinvasive Ventilation in der Bundesrepublik Deutschland: Ergebnisse einer bundesweiten Befragung bodengebundener Rettungsdienste. *Anaesthesist.* 2014;63(3):217–24.
180. Team rth.info. Luftrettungs-Standort Infothek [Internet]. [zitiert 18. März 2018]. Verfügbar unter: <http://www.rth.info/stationen.db/stationen.php>
181. Lechleuthner A, Neupert M. Tätigkeit als Notfallsanitäter im öffentlichen Rettungsdienst: Anwendung von Maßnahmen zur Lebensrettung und zur Abwehr schwerer gesundheitlicher Schäden. *Notf Rettungsmedizin.* 2015;18(5):413–20.
182. Sessler DI, Imrey PB. Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error. *Anesth Analg.* 2015;121(4):1034–42.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Volker Zickenrott, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einsatz von Tranexamsäure in der präklinischen Notfallmedizin - eine deutschlandweite Umfrage (Usage of tranexamic acid in prehospital emergency medicine – a survey throughout germany) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

### **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Volker Zickenrott hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Zickenrott V, Greb I, Henkelmann A, Balzer F, Casu S, Kaufner L, von Heymann C, Zacharowski K, Weber CF. Vorhaltung von Tranexamsäure im deutschen Rettungsdienst: Eine nationale Umfrage. Anaesthesist. 2017;66(4):249–55.

Mitarbeit am Entwurf des Fragebogens, Mitarbeit an der Erstellung der Adressdatenbank, Auswertung der Daten, Erstellung von Grafiken, Literatur Recherche, Ausfertigung des Publikationstextes. Einreichung der Publikation.

Publikation 2:

Greb I, Zickenrott V, Henkelmann A, Casu S, Kaufner L, Zacharowski K, von Heymann C, Weber CF. Tranexamsäure auf deutschen Rettungsmitteln - Eine Umfrage zur Behandlung der traumainduzierten Koagulopathie. Posterpräsentation. 16. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Notfall- und Intensivmedizin. Hamburg 30.11.2016.

Mitarbeit am Entwurf des Fragebogens, Mitarbeit an der Erstellung der Adressdatenbank, Auswertung der Daten, Literaturrecherche, Mitarbeit an der Ausfertigung des Publikationstextes.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden

## **Lebenslauf**

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



## Publikationsliste

1. Zickenrott V, Greb I, Henkelmann A, Balzer F, Casu S, Kaufner L, von Heymann C, Zacharowski K, Weber CF. Vorhaltung von Tranexamsäure im deutschen Rettungsdienst: Eine nationale Umfrage. *Anaesthesist*. 2017;66(4):249–55.
2. Greb I, Zickenrott V, Henkelmann A, Casu S, Kaufner L, Zacharowski K, von Heymann C, Weber CF. Tranexamsäure auf deutschen Rettungsmitteln - Eine Umfrage zur Behandlung der traumainduzierten Koagulopathie. Posterpräsentation. 16. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Notfall- und Intensivmedizin. Hamburg 30.11.2016.
3. Zickenrott V, Veit S, Koennecke H-C. Bridging-Lyse und Thrombektomie der A. cerebri media nach Polytrauma. *Notf Rettungsmedizin*. März 2013;16(2):125–8.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank geht an Professor Dr. Christian von Heymann für die Überlassung des Themas und unermüdliche Unterstützung und Rat.

Ebenso Danke ich Prof. Dr. Felix Balzer für Rat und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung. Nicht zuletzt Linda und Lina für mehrfache kritische Durchsicht.