

Notfall Rettungsmed 2023 · 26:259–268
<https://doi.org/10.1007/s10049-023-01147-8>
 Angenommen: 15. Februar 2023
 Online publiziert: 20. April 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2023

Redaktion

G. Matthes, Potsdam
 Ch. Waydhas, Düsseldorf



Die Kapitel „Stop the Bleed – Prähospital“ sowie „Gerinnungsmanagement und Volumentherapie (Schockraum)“ in der neuen S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwererletzten-Behandlung“

H. Lier^{1,2} · K. Gooßen³ · H. Trentzsch⁴

¹ Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; ² Sektion „Klinische Hämotherapie und Hämostasemanagement“ der Deutschen Gesellschaft für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Berlin, Deutschland; ³ Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Universität Witten/Herdecke, Köln, Deutschland; ⁴ Institut für Notfallmedizin und Medizinmanagement (INM), Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland

Zusammenfassung

Die S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwererletzten-Behandlung“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wurde zwischen 2020 und 2022 aktualisiert und überarbeitet. Der vorliegende Beitrag beschreibt die Kernaussagen des neuen Kapitels „Stop the Bleed – Prähospital“ sowie des komplett überarbeiteten Kapitels „Gerinnungsmanagement und Volumentherapie“.

Schlüsselwörter

Prähospitale Notfallversorgung · Blutungskontrolle · Massivtransfusion von Blutkomponenten · Tranexamsäure · Point-of-care-Tests

In diesem Beitrag– **Methodik**– **Ergebnisse**

Pathophysiologie · Blutungskontrolle in der prähospitalen Phase · Gerinnungstherapie im Schockraum · Thromboseprophylaxe · Anlage zentraler Zugänge

Die Hämorrhagie, also eine anhaltende, starke Blutung, ist unverändert nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) die zweithäufigste Todesursache in der Frühphase der Versorgung und gleichzeitig die häufigste vermeidbare Todesursache bei schwer verletzten Patienten [46]. In der Aktualisierung der S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwererletzten-Behandlung“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) führte dies zur Erstellung des neuen Kapitels „Stop the Bleed – Prähospital“ (StBp). Der Kenntnisstand über die Möglichkeiten zur Beeinflussung des Gerinnungssystems bei einer schweren Verletzung, genauer bei der sogenannten traumainduzierten Koagulopathie (TIK), hat sich seit der

letzten Version der AWMF-S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwererletzten-Behandlung“ von 2016 [10] deutlich erweitert, was die komplette Überarbeitung des Kapitels „Gerinnungsmanagement und Volumentherapie (Schockraum)“ nach sich zog. Der vorliegende Beitrag fokussiert auf die Kernaussagen der beiden genannten Kapitel [4].

Methodik

Eine systematische Literaturrecherche durch das Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM) bei MEDLINE (via Ovid) und Embase (via Elsevier) ergab am 23.06.2021 für das Kapitel „StBp“ 797 und am 07.05.2021 für das Kapitel

„Gerinnungsmanagement und Volumentherapie“ 3226 Artikel. Die Auswahl der Evidenz mittels vorab festgelegter Selektionskriterien im PICOS-Format („population, intervention, comparison, outcome, study design“; [66]) führte zu 15 [9, 20, 33, 41, 42, 49, 52, 53, 56, 57, 77, 78, 94, 102, 104] bzw. 59 berücksichtigten Publikationen [1, 3, 6–8, 12, 14–16, 18, 21, 24–26, 28, 30–32, 34, 35, 37–40, 43, 45, 48, 50, 51, 54, 58, 59, 63, 64, 68, 69, 71–74, 76, 79–85, 88, 89, 95, 97, 99–101, 105–108]. Entsprechend der methodischen Qualität der vorliegenden Publikationen sowie ihrer klinischen Bewertung durch die Leitlinien-gruppe wurden die Aussagen mit einem Empfehlungsgrad („grade of recommendation“ [GoR]) A („soll“), B („sollte“) oder O („kann“) versehen [5]. In die Festlegung des GoR wurden, neben der zugrunde liegenden Evidenz, auch Nutzen-Risiko-Abwägungen; die Direktheit und Homogenität der Evidenz sowie klinische Expertise einbezogen. „Mortalität“ ist in dieser Systematik der wichtigste patientenrelevante Endpunkt; das Vorliegen einer Studie, die einen Überlebensvorteil nachweist, führt unter Berücksichtigung der oben

Anmerkung

Die Literaturrecherche, Auswahl und Datenextraktion für das Kapitel „Stop the Bleed – Prähospital“ führten durch (in alphabetischer Reihenfolge): K. Gooßen und B. Prediger.

Die Literaturrecherche, Auswahl und Datenextraktion für das Kapitel „Gerinnungsmanagement und Volumentherapie“ führten durch (in alphabetischer Reihenfolge): K. Gooßen und C. Kugler.

Die Autoren des Kapitels „Stop the Bleed – Prähospital“ waren (in alphabetischer Reihenfolge) G. Achatz, D. Bieler, D. Gümbel, H. Hancken, P. Hilbert-Carius, D. Hinck, B. Hossfeld, H. Lier, U. Schweigkofler, A. Suda und H. Trentzsch (Kapitelverantwortlicher).

Die Autoren des Kapitels „Gerinnungsmanagement und Volumentherapie“ waren (in alphabetischer Reihenfolge) P. Hilbert-Carius, B. Hußmann, H. Lier (Kapitelverantwortlicher), M. Maegele und E. Strasser.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

genannten Aspekte in der Regel zu einer GoR-A-Bewertung. Fehlte eine (direkte) Evidenz, wurden Empfehlungen auf Basis einer konsentierten Expertenmeinung als „good (clinical) practice points“ (GPP) mit der Graduierung „soll/sollte/kann“ formuliert.

Ergebnisse

Pathophysiologie

Die TIK ist ein eigenständiges Krankheitsbild mit deutlichem Einfluss auf das Überleben. Aus diesem Grund sollen Gerinnungsdiagnostik und -therapie spätestens im Schockraum eingeleitet werden (GoR A). Hypoxie setzt den „tissue plasminogen activator“ (tPA) aus Endothelzellen frei [55]; somit kann ein Schock eine Koagulopathie auslösen.

» Ein Schock kann eine Koagulopathie auslösen

Nach jedem Trauma kommt es physiologisch zu einer *kurzfristigen Aktivierung der Fibrinolyse*, die schnell reduziert wird (physiologische Fibrinolyse, Häufigkeit ~20%, geringe Mortalität). Abhängig von der Schwere des Schocks und dem Ausmaß der Gewebeerstörung (sowie von weiteren Faktoren) können sich jedoch weitere Formen entwickeln ([70];

■ **Abb. 1):**

- die Hyperfibrinolyse (anhaltende und überschießende Aktivierung, Häufigkeit ~20%, Mortalität >40%),
- der „shutdown“ (aktuell niedrige fibrinolytische Aktivität nach ehemaliger Aktivierung, „shutdown“ und Hypofibrinolyse zusammen haben eine Häufigkeit von 60% und Mortalität von <20%) oder
- die Hypofibrinolyse (aktuell niedrige fibrinolytische Aktivität ohne Hinweis auf vorherige Aktivierung).

Diese Phasen sind zeitabhängig; die Hyperfibrinolyse ist verantwortlich für die Todesfälle innerhalb der ersten Stunden, der „shutdown“ korreliert mit dem Auftreten eines Multiorganversagens und mit der späten Sterblichkeit innerhalb von Tagen bis Wochen. Die thrombozytäre Dysfunktion ist ein obligater Bestandteil der TIK.

Blutungskontrolle in der prähospitalen Phase

Die „resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta“ (REBOA) und die „prehospital and emergency department resuscitative thoracotomy“ (PERT) werden in den Kapiteln zur Schockraumversorgung und ersten operativen Phase behandelt. Die Empfehlungen gelten für die Versorgung einzelner Patienten. Für Massenanfälle und die Katastrophenmedizin wird auf das Kapitel zum Massenanfall von Verletzten (MANV) verwiesen.

Die frühe Blutungskontrolle dient der Prävention einer TIK [22]. Aktive Blutungen sollen, soweit sie im prähospitalen Setting einer Blutstillung zugänglich sind, immer gestoppt werden (GPP).

Manuelle Kompression

Auch wenn es keine hochwertige Evidenz für die Anwendung der manuellen Kompression zur Blutungskontrolle gibt, zeigt die Praxis, dass die einfache Regel „Druck stoppt jede Blutung“ uneingeschränkt Gültigkeit besitzt. Daher ist die manuelle Kompression unter Zuhilfenahme von Kompressen oder ähnlichem Verbandmaterial das Mittel der ersten Wahl.

» Die einfache Regel „Druck stoppt jede Blutung“ besitzt uneingeschränkt Gültigkeit

Wenn andere Möglichkeiten zur Blutungskontrolle bestehen, kann die manuelle Kompression, auch wenn sie suffizient ist, zugunsten eines anderen Verfahrens aufgegeben werden. Repetitive Kontrollen, ob die Blutung zum Stillstand gekommen ist, sollten bei manueller Kompression nicht durchgeführt werden (GPP). Kompressionsverbände sollten bei penetrierendem Trauma mit nach außen blutenden Verletzungen am Torso und an den Extremitäten angelegt werden (GoR B; [102]) und in gleicher Weise auf akute Blutungen am Torso und an den Extremitäten nach stumpfem Trauma angewendet werden (GPP).

Hämostyptika

Zur Unterstützung der Maßnahmen des Stufenschemas können Hämostyptika auf jeder Stufe ergänzend angewendet wer-

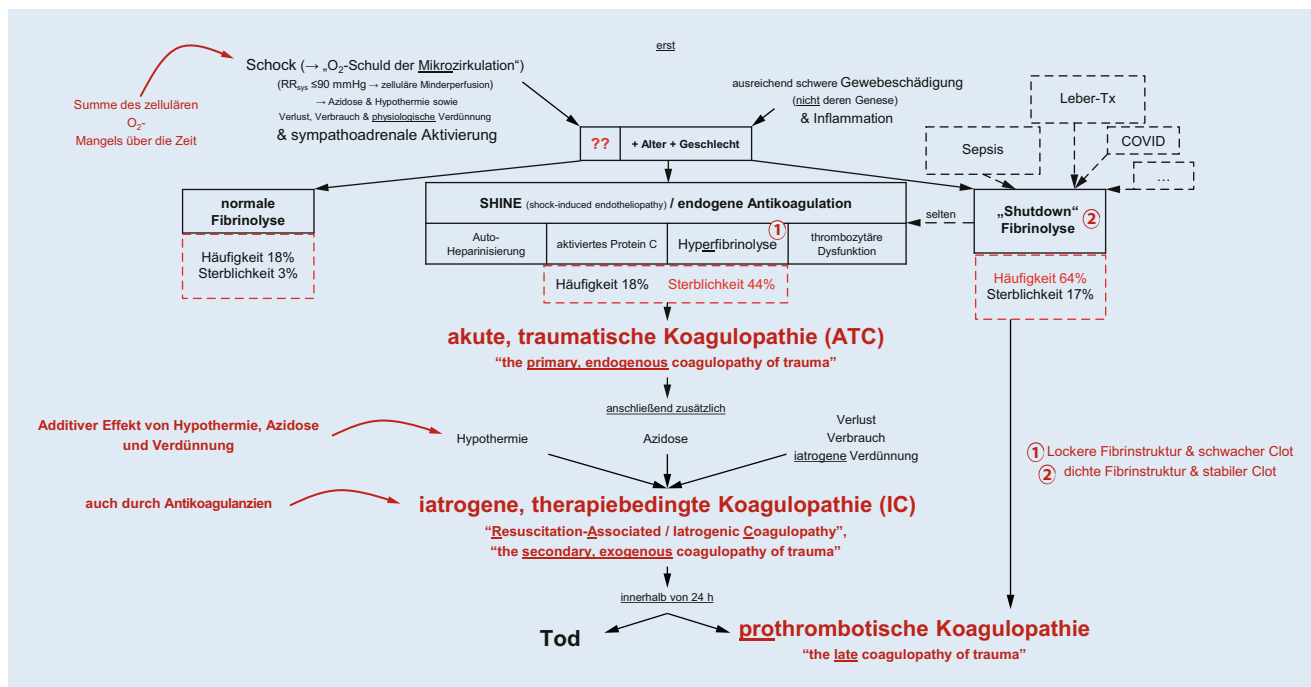


Abb. 1 Pathophysiologische Mechanismen der traumainduzierten Koagulopathie. COVID „coronavirus disease“, RR_{sys} systolischer Blutdruck, Tx Transplantation. Modifiziert nach [60] und [62]

den (GoR 0; [104]). Es liegen bisher nur wenige vergleichende Studien zur Wirksamkeit von Hämostyptika beim schwer verletzten Patienten vor. Die beste Evidenzlage gibt es bisher zur Wirksamkeit von Chitosan, weshalb dazu einige Kernempfehlungen formuliert werden konnten: Bei blutenden Stichwunden, aus denen der Fremdkörper bereits wieder entfernt wurde und die eine Länge von mindestens 3 cm aufweisen, soll eine direkte Wundtampnade mit Chitosan erfolgen (GoR A; [39]). Bei Schuss- und Explosionsverletzungen mit aktiver Blutung sollten Verbände mit Chitosan eingesetzt werden (GoR B; [99]). Bei Kopfschwartenverletzungen mit aktiver Blutung sollten Chitosanwundaufgaben verwendet werden, weil damit eine schnellere und effektivere Blutungskontrolle erzielt wird (GoR B; [50]).

Vergleichende Studien an schwer verletzten Patienten zur Wirksamkeit anderer Hämostyptika fehlen bisher. Da deren Wirksamkeit somit nicht ausgeschlossen werden kann, gilt weiterhin die allgemeine Empfehlung, dass hämostatische Verbände additiv eingesetzt werden können.

Tourniquet

Ein Tourniquet soll angewendet werden, wenn eine lebensgefährliche Blutung mit

anderen Maßnahmen nicht zeitgerecht gestoppt werden kann (GoR A; [42, 102]). Potenziell geht von Tourniquets ein erhöhtes Risiko für Nerven- und Gefäßschäden aus. Ziel sollte daher stets der Wechsel vom Tourniquet zu anderen blutstillenden Maßnahmen sein. Dies gilt vor allem, wenn sich zeigt, dass die Verletzung mit schonenderen Methoden der Blutstillung suffizient versorgt ist, beispielsweise wenn die Blutung initial nicht zugänglich war (etwa bei Einklemmung) und sich später (nach Befreiung des Patienten) als weniger gravierend herausstellt als zunächst angenommen.

Wurde bei unzugänglichem Blutungsort zur Erstversorgung ein Tourniquet angelegt, sollten – nachdem der Patient gerettet wurde und wenn die Situation es erlaubt – die Fortsetzung der Maßnahme und ein möglicher Verfahrenswechsel kritisch geprüft werden (GPP). Wenn die Blutung mit dem Tourniquet suffizient kontrolliert ist, sollte der Zeitpunkt der Anlage dokumentiert und das Tourniquet bis zur chirurgischen Versorgung belassen werden. Da es unter der weiteren Therapie zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Drucks (MAP) kommen kann, müssen Tourniquets immer engmaschig kontrol-

liert werden. Nur so ist gewährleistet, dass es nicht zu Nachblutungen kommt.

Beckenverletzung

Das Becken gehört zu den relevanten Blutungsräumen des Schwerverletzten. Verletzungen des Beckenrings bleiben in der Prähospitalphase oft unerkannt. Das Becken soll während der Prähospitalphase klinisch untersucht werden (GPP). Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf Spontanschmerzen, Druckschmerzen bei vorsichtiger Palpation sowie sichtbare äußere Verletzungen als indirekte Hinweise auf eine Beckenringverletzung geachtet werden (GoR B; [94]). Ein weiterer Teil der körperlichen Untersuchung ist die mechanische Stabilitätstestung mit Kompression des Beckenrings von lateral und in anterior-posteriorer Richtung. Das Manöver ist umstritten. Die Sensitivität der Untersuchung ist gering und wird mit 26,5–59% angegeben [75, 93, 96]. Gleichzeitig wird dadurch der verletzte Bereich mechanisch belastet. Daher wird oft davon abgeraten, die mechanische Stabilitätsprüfung unnötig (beim Vorliegen anderer klinischer Hinweise) oder gar repetitiv durchzuführen. Studienergebnisse, die zeigen, dass durch die mechanische Stabilitätstestung eine bereits zum Stillstand gekommene Blu-

tung wieder an Intensität gewinnt, oder die zeigen, dass dies Auswirkungen auf das Überleben der Patienten hat, wurden nicht gefunden. Für das Erkennen von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko wiederum scheint das Manöver wichtig. Wie Pehle et al. zeigten, weist nicht die radiologische Klassifikation auf Blutungskomplikationen hin, sondern die tastbare Instabilität. Patienten mit einer solchen Instabilität haben erhöhte Transfusions-, Operations- und Letalitätsraten [75].

» Die mechanische Stabilitätstestung mit Kompression des Beckenrings ist umstritten

Patienten mit klinischen Anhaltspunkten für eine Beckenringverletzung oder mit instabiler Beckenringverletzung und hämodynamischer Instabilität sollten einen Beckengurt erhalten (GPP). Von besonderer Bedeutung für den Behandlungserfolg sind vor Anlage des Gurts die Reposition des Beckenrings mit leichter Einwärtsrotation der Beine, die korrekte Lage des Gurts auf Höhe der Trochanteren und gegebenenfalls das vorsichtige Ausgleichen einer Beinlängendifferenz [92].

Blutung im Mittelgesicht

Bei Blutungen im oberen Mittelgesichts- bzw. Nasenbereich können, alternativ zu posterioren Tamponaden, pneumatische Tamponaden verwendet werden (GoR 0; [33]).

Prähospitale Gerinnungstherapie

Die GoR-0-Empfehlung von 2016 zur prähospitalen Gabe von Tranexamsäure (TXA) bei entsprechender Verletzung ([10]; siehe unten) wurde auf GoR A angehoben [38].

Die prähospitalen Gabe von Plasma ergab einen Überlebensvorteil (adjustierte Hazard Ratio [HR] 0,65; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,47–0,90; $p=0,01$), insbesondere wenn die Transportzeit >20 min lag (HR 0,78; 95%-KI 0,40–1,51; $p=0,46$; [79]). Da in dieser Analyse im Durchschnitt 2 Einheiten gefrorenes Frischplasma („fresh frozen plasma“ [FFP]) transfundiert wurden, scheint es sich eher nicht um einen Gerinnungseffekt (sondern gegebenenfalls um einen Volumeneffekt) zu handeln [65]. Weiterhin ergab sich ein 32% niedrigeres

28-Tage-Sterberisiko für stumpfe Traumata bei Gabe von Plasma verglichen mit Kristalloiden (HR 0,68; 95%-KI 0,47–0,96; $p=0,03$), aber nicht für penetrierende Traumata (HR 1,16; 95%-KI 0,43–3,10; $p=0,78$; [81]).

Gerinnungstherapie im Schockraum

Ein Massivtransfusions- und Gerinnungstherapieprotokoll sollte lokal etabliert sein (GoR B). Zur Basisdiagnostik bei blutenden Schwerverletzten sollen frühzeitige und wiederholte Untersuchungen mit Blutgasanalyse (BGA), Messung von Quick-Wert (Prothrombinzeit), aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), Fibrinogen und Thrombozytenzahl sowie eine Blutgruppenbestimmung erfolgen (GoR A). Trotz der im Folgenden geschilderten sogenannten Point-of-care(POC)-Diagnostik bleiben BGA und Standardlaborparameter (SLP) also wichtig.

Point-of-care-Diagnostik

Die Mehrzahl der verblutenden Patienten verstirbt innerhalb der ersten 3–6 h; diese dynamische Blutungssituation erfordert somit eine schnellstmögliche Diagnostik und Therapie. SLP sind dafür zu langsam. Die patienten- und zeitnahe POC-Analytik mit fertigen Reagenzien, beispielsweise für viskoelastische Tests (VET), ist dafür in den letzten Jahren intensiv untersucht worden, was zu einer Neubewertung entsprechender Verfahren geführt hat. Die Mehrzahl der Arbeiten befasste sich mit der Thrombelastographie (TEG, Haemonetics, Boston, Massachusetts) und der Rotations-thrombelastometrie (ROTEM, Werfen, München). Neuere Geräte zur Elastic-motion-Thrombelastographie und Sonic-estimation-of-elasticity-via-resonance(SEER)-Sonorheologie wurden bisher nur in kleineren Studien untersucht. Zu beachten ist: VET sollen die klinische Beurteilung der aktuellen Situation des Patienten unterstützen, diese aber nicht ersetzen [11]; behandelt wird immer der blutende Patient in der jeweiligen klinischen Situation, nicht ein Referenzwert.

Im Vergleich zu SLP konnte durch Nutzung der TEG bei 111 Traumapatienten im Schock (Injury Severity Score [ISS] 30, 67% stumpfes Trauma, 18% schweres SHT) ein Überlebensvorteil nachgewiesen

werden (Tod: 40,4% vs. 18,7%; $p=0,011$; Tod innerhalb von 6 h: 23,4% vs. 6,2%; $p=0,01$; Tod durch Verbluten: 23,4% vs. 7,8%; $p=0,02$; [35]). In der RETIC-Studie war der Überlebensvorteil durch Faktorenkonzentrate nur nachweisbar, wenn sich die Gabe an ROTEM-Analysen orientierte [48]. Bei 808 Patienten mit Trauma zeigten ROTEM-Amplituden nach 5 min (EXTEMA5 und FIBTEM-A5) für die Vorhersage sowohl einer Gerinnungsstörung (International Normalized Ratio [INR] >1,2) als auch einer Massivtransfusion (≥ 10 Erythrozytenkonzentrate [EK]) eine gute Erkennungsrate (66,3–77,5%) und einen hervorragenden negativen prädiktiven Wert (95,2–98,2%; [39]). Die Nutzung einer tPA-TEG ermöglichte die Prädiktion einer Massivtransfusion innerhalb von 16 min, in Kombination mit der INR ergab sich ein negativer prädiktiver Wert von 0,98 [68]. Für hypotensive, transfusionspflichtige Traumapatienten sind VET zur Überwachung der Gerinnung und Vorhersage von Transfusionen besser geeignet als SLP; TEG und ROTEM zeigen eine Zunahme der Clot-Festigkeit nach Gabe von Fibrinogen, ROTEM zusätzlich Veränderungen der Gerinnungseinitiation und Lyse [76]. ROTEM-MCF (MCF „maximum clot firmness“) und TEG-MA (MA maximale Amplitude) zeigten bei Patienten mit stark blutenden Verletzungen eine akzeptable Vorhersagegenauigkeit für Mortalität und Plasmatransfusion sowie eine große Genauigkeit für jegliche bzw. eine Massivtransfusion [82]. Der Edinburgh-ED-Algorithmus für ROTEM sigma (Werfen, München) ermöglichte eine deutlich schnellere Diagnostik und somit auch Intervention bei Traumata [97].

» Viskoelastische Tests unterstützen die klinische Beurteilung, ersetzen diese aber nicht

Die Gerinnungsdiagnostik und -therapie sollte durch eine Diagnostik der Thrombozytenfunktion ergänzt werden (GoR B). Im Vergleich verschiedener Geräte zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion zeigten die Acetylsalicylsäure-induzierten Tests von Multiplate™ (Roche-Diagnostics, Mannheim), TEG Platelet Mapping™ und VerifyNow™ (beide: Werfen, München)

eine gute Genauigkeit bei der Erkennung einer thrombozyteninhibierenden Medikation wie auch einer traumabedingten Plättchendysfunktion; die besten Ergebnisse zeigte VerifyNow™ [24].

„Damage control resuscitation“ (DCR)

Das Prinzip der „damage control resuscitation“ (DCR) wurde zur Verhinderung einer TIK bei aktiv blutenden Patienten entwickelt [44]. Es beinhaltet eine permissive Hypotension, die Verhinderung von Azidämie, Hypokalzämie und Hypothermie sowie die Gabe gerinnungsaktiver Präparate. Dabei sollen Ausmaß und Behandlung des Schocks durch wiederholte Messung von Laktat und/oder Basenüberschuss („base excess“ [BE]) überprüft und gesteuert werden (GoR A). Laktat (Odds Ratio [OR] 1,17; 95 %-KI 1,12–1,23; $p < 0,00001$) und Basendefizit (OR 1,04; 95 %-KI 1,01–1,07; $p < 0,005$) sind prädiktiv für die Gesamtsterblichkeit. Zumindest bei Patienten nach stumpfem Trauma ist die initiale Messung von Laktat aber der des BE überlegen, dies gilt sowohl für Patienten mit wie auch für solche ohne Schock sowie bei unterschiedlichen Schweregraden eines SHT [32]. Mögliche Zielwerte sind: BE > -6 mEq/l; Laktat < 4 mmol/l; „pCO₂ gap“ < 6 mmHg; die Steuerung der Volumentherapie erfolgt anhand des zeitlichen Verlaufs dieser Parameter [61].

Permissive Hypotension. Die permissive Hypotension strebt – durch reduzierte Flüssigkeitssubstitution mit Erhalt einer ausreichenden Endorganperfusion – einen MAP von ~ 65 mmHg und systolischen arteriellen Druck von ~ 90 mmHg [GoR B] an. Neu spezifiziert wird dies mit einem Ziel-MAP von ~ 65 mmHg für Patienten ohne kardiopulmonale Vorerkrankungen [37] im hämorrhagischen Schock in der prä-, intra- [37] und frühen (3–6 h [63]) postoperativen Phase (GoR B). Durch einen MAP um 60 mmHg senkten Gu et al. die Mortalität (6,3 % vs. 16,3 %; $p = 0,045$) sowie die Inzidenz eines „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS; 12,5 % vs. 27,5 %; $p = 0,018$) und eines „multiorgan dysfunction syndrome“ (MODS; 8,8 % vs. 22,5 %; $p = 0,017$) signifikant [37]. Mit einem noch niedrigeren MAP um 50 mmHg senkten Lu et al.

die Mortalität (2,4 % vs. 18,3 %; $p = 0,041$) sowie das Auftreten von Gerinnungsstörungen (2,4 % vs. 17,1 %; $p = 0,039$), ARDS (12,2 % vs. 30,5 %; $p = 0,006$) und MODS (12,2 % vs. 29,3 %; $p = 0,027$; [63]). Beachtet werden muss, dass beide Studien kardiopulmonal gesunde Patienten in der Mitte der vierten Lebensdekade untersuchten! Daten für Patienten mit anamnestischer Hypertonie sowie für den weiteren Verlauf fehlen. Nicht verändert hat sich die Aussage, dass bei der Kombination von hämorrhagischem Schock und SHT (Glasgow Coma Scale < 9) und/oder spinalem Trauma mit neurologischer Symptomatik ein MAP von ~ 85 mmHg angestrebt werden sollte (GoR B).

Rahmenbedingungen. Die Vermeidung von Hypothermie und -kalzämie sowie das Anstreben von Normothermie und -kalzämie sollten erfolgen; durch eine geeignete und frühzeitige Schocktherapie sollte eine Azidämie vermieden werden (alle GoR B). Wird prähospital Plasma transfundiert, führt dies zu einer deutlichen Zunahme der Patienten mit Hypokalzämie ≤ 1 mmol/l bei Aufnahme und diese ist signifikant mit reduziertem Überleben (adjustierte HR 1,07; 95 %-KI 1,2–1,13; $p = 0,01$) und Massivtransfusion (adjustiertes relatives Risiko [RR] 2,70; 95 %-KI 1,13–6,46; $p = 0,03$) verbunden [71]. Die Änderung der Formulierung hinsichtlich der Azidose soll betonen, dass diese eine Folge der Perfusionsstörung ist und nur durch die Therapie des Schocks behandelt werden kann [29]. Eine Pufferung ist somit nur supportiv und vor allem vor Gabe von gerinnungsaktiven Medikamenten sinnvoll.

Transfusion

Bei einem aktiv blutenden Patienten sollte die Indikation zur Transfusion immer individuell und durch ständige Reevaluation des aktuellen klinischen Zustands gesteuert sowie ein Zielhämoglobinwert von 7 bis 9 g/dl (4,3 bis 5,6 mmol/l) angestrebt werden (GoR B); diese Empfehlung entspricht auch der Gesamtnovelle der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer (BÄK; [13]).

Wenn bei Massivblutungen Plasmavolumen (~ 40 ml/kgKG [13]) ersetzt werden muss, sollte der Einsatz von therapeutischem Plasma möglichst frühzeitig erfol-

gen (GoR B). Unter dem Begriff „therapeutisches Plasma“ subsumiert die BÄK

- quarantänegelagertes Plasma ohne Behandlung zur Pathogenreduktion (Q-Plasma; früher FFP),
- zur Pathogenreduktion mit Methyleneblau/Rotlicht bzw. mit Amotosalen/UV-A-Strahlung behandeltes Plasma (PR-Plasma),
- aus einem Pool von blutgruppen-gleichen, leukozytenreduzierten Einzelspenderplasmen hergestelltes, lyophilisiertes (gefriergetrocknetes) Humanplasma (LHP) und
- zur Virusinaktivierung mit Solvens/Detergens behandeltes Pool-Plasma (SD-Plasma).

Basierend auf einer Arbeit aus dem Jahr 2004, in der der Anstieg von Gerinnungsfaktoren durch FFP nach 12,2 ml/kg ($n = 10$) vs. 33,5 ml/kg ($n = 12$) verglichen wurde [19], gab die BÄK 2020 erstmals die Formulierung „wenn bei Massivblutungen Plasmavolumen (~ 40 ml/kg) ersetzt werden muss“ als Indikation zur Gabe von therapeutischem Plasma an und empfahl eine Dosierung von „mindestens 30 ml/kg“ (30–50 ml/min) [13]. Die frühzeitige Transfusion einer niedrigen Dosis von 5 ml/kgKG FFP wirkte sich bei SHT-Patienten nachteilig auf das Wachstum des Hämatoms aus [106]. Wird die Gerinnungstherapie bei Massivtransfusion durch die Gabe von therapeutischem Plasma durchgeführt, sollte bei der innerklinischen Gerinnungstherapie ein Verhältnis von therapeutischem Plasma zu EK zu Thrombozytenkonzentrat (TK) im Bereich von 4:4:1 angestrebt werden. Ansonsten sollte die Gabe von therapeutischem Plasma restriktiv erfolgen (GoR B). Mehrere eingeschlossene Studien zeigten die Vorteile eines EK:FFP-Verhältnisses, das sich 1:1 nähert, auf [12, 59, 73, 85, 100].

Die fünfte Auflage der europäischen Traumaleitlinie betont, dass die verhältnismäßig gesteuerte Gabe von Blutprodukten nur dann eine sinnvolle Option ist, wenn eine patientennahe POC-Gerinnungsdiagnostik nicht vorhanden ist [98]. Außerhalb der Massivtransfusion bleibt somit (neben der Substitution bei singulärem Mangel an Faktor V oder XI sowie der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura) keine Indikation für die Gabe von the-

Tab. 1 Eskalierende Therapieoptionen bei koagulopathischen Blutungen für das Vorgehen <i>ohne</i> viskoelastische Tests		
1.	Stabilisierung der Rahmenbedingungen (Prophylaxe und Therapie!)	Kerntemperatur $\geq 34\text{ C}$ (möglichst Normothermie) pH-Wert $\geq 7,2$ ionisierte Ca^{2+} -Konzentration $> 0,9\text{ mmol/l}$ (möglichst Normokalzämie)
2.	Frühestmögliche Hemmung einer potenziellen (Hyper-)Fibrinolyse (immer vor Gabe von Fibrinogen!)	Tranexamsäure, initial 1 g (15–30 mg/kgKG), ggf. 1 g in 10 min +1 g über 8 h
3.	Substitution von Sauerstoffträgern	EK: hämostaseologisches Ziel bei massiver Blutung: Hämoglobin $\sim 7\text{--}9\text{ g/dl}$ (4,3–5,5 mmol/l)
4.	Substitution von Gerinnungsfaktoren (bei fortbestehender schwerer Blutungsneigung) Patienten, die Massivtransfusionen benötigen (werden) oder einen blutungsbedingten, lebensbedrohlichen Schock erleiden und bei denen die Gerinnungstherapie bei Massivtransfusionen durch die Gabe von therapeutischem Plasma durchgeführt wird, können von einem hohen Plasma:EK:TK-Verhältnis im Bereich von 4 (bis 6) zu 4 (bis 6) zu 1 oder der kombinierten Gabe von therapeutischem Plasma und Faktorenkonzentraten sowie TK profitieren	Fibrinogen 3–6 g (30–60 mg/kgKG; Ziel: 2–2,5 g/l) Und ggf. PPSB , initial 25 IE/kgKG Ggf. Faktor XIII 20 IE/kgKG Ziel: Faktor-XIII-Aktivität $> 60\%$
	Und (bei Verdacht auf Thrombozytopathie) verstärkte Thrombozytenadhäsion an das Endothel + Freisetzung von Von-Willebrand-Faktor und Faktor VIII aus Lebersinusoiden (\rightarrow Agonist für Vasopressinrezeptor Typ 2)	DDAVP = Desmopressin 0,3 $\mu\text{g/kgKG}$ über 30 min („1 Ampulle pro 10 kgKG über 30 min“)
5.	Zum Ersatz des Plasmavolumens	FFP $\geq 30\text{ ml/kgKG}$
6.	Substitution von Thrombozyten für die primäre Hämostase	TK: Ziel bei transfusionspflichtigen Blutungen und/oder Schädel-Hirn-Trauma $> 100.000/\mu\text{l}$
7.	Ggf. Thrombin-Burst mit Thrombozyten- und Gerinnungsaktivierung („Rahmenbedingungen“ beachten! „Off label use“!)	Im Einzelfall und bei Erfolglosigkeit aller anderen Therapieoptionen ggf. rFVIIa , initial 90 $\mu\text{g/kgKG}$
Cave: Innerhalb von 24 h nach Beendigung der zur Blutung führenden Störung ist eine Thromboseprophylaxe obligat!		
DDAVP 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin, EK Erythrozytenkonzentrate, FFP „fresh frozen plasma“ (gefrorenes Frischplasma), PPSB Prothrombinkomplexkonzentrat, rFVIIa rekombinanter aktivierter Faktor VIIa, TK Thrombozytenkonzentrat		

rapeutischem Plasma. Bei Patienten, die Thrombozyten erhielten, zeigten sich eine signifikant erniedrigte 24 h- (5,8 % vs. 16,9 %; $p < 0,05$) und 30-Tages-Mortalität (9,5 % vs. 20,2 %; $p < 0,05$) sowie weniger blutungsbedingte Todesfälle (1,5 % vs. 12,9 %; $p < 0,01$; [15]).

Tranexamsäure. Die grundsätzliche Empfehlung zur frühzeitigen Gabe von TXA sowie die Begrenzung auf 3 h nach Trauma ist im Vergleich zur Leitlinienversion von 2016 geblieben [83, 84]. Spezifiziert wurden die Zielklientel „Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen und/oder im Schock“ und die Gabe bereits prähospital (beides jetzt GoR A). Durch 1 g TXA in 100 ml NaCl 0,9 % über 10 min wurde die 30-Tages-Mortalität gesenkt, wenn TXA (verglichen mit Placebo) innerhalb einer Stunde nach Unfall appliziert wurde (4,6 % vs. 7,6 %; Differenz $-3,0\%$; 95 %-KI $-5,7\%$ bis $-0,3\%$; $p < 0,002$) oder wenn die Patienten im schweren Schock (systolischer Blutdruck $\leq 70\text{ mm Hg}$) waren (18,5 % vs. 35,5 %; Differenz -17% ; 95 %-KI $-25,8\%$

bis $-8,1\%$; $p < 0,003$; [38]). Bei nachgewiesener Hyperfibrinolyse (TEG Lyse nach 30 Minuten [Ly30] $> 3\%$) senkt TXA signifikant die 6 h-Sterblichkeit (34 % vs. 13 %; $p = 0,04$), nicht aber die 12 h- ($p = 0,24$), 24 h- ($p = 0,25$) oder 30-Tages-Mortalität ($p = 0,82$; [54]). Eine Sekundärauswertung der 20.211 CRASH-2-Patienten [27] zeigte, wie wichtig die möglichst frühzeitige Gabe von TXA zur Vermeidung eines blutungsbedingten Tods ist: Bei TXA $\leq 1\text{ h}$ beträgt das RR 0,68 (95 %-KI 0,57–0,82), 1–3 h nach Unfall liegt das RR bei 0,79 (95 %-KI 0,64–0,97) und $> 3\text{ h}$ nach Verletzung bei 1,44 (95 %-KI 1,12–1,84; [83]). Die unterschiedlichen Phänotypen der TIK wurden bereits erwähnt [70]. Bei Patienten ohne Hyperfibrinolyse ist die Gabe von TXA ein signifikanter Prädiktor für die Sterblichkeit; dies gilt sowohl für die physiologische Lyse (adjustiert an ISS, $p = 0,018$; [69]) als auch für den „shutdown“ (adjustiertes RR 1,35; 95 %-KI 1,10–1,64; $p = 0,004$; [67]). Bei Polytraumatisierten kann TXA dosisabhängig ein unabhängiger Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse sein [2, 99]. Wie

jedes andere Medikament muss auch das Antifibrinolytikum TXA somit selektiv und individuell appliziert werden [87, 103]. Als Faustregel gilt: Je schwerer die Verletzung, je ausgeprägter der Schock, desto wahrscheinlicher ist eine Hyperfibrinolyse [38, 86, 103].

Faktorenkonzentrate. Laut BÄK sollen Einzelfaktorenmängel besser mit Faktorenkonzentraten als mit therapeutischem Plasma behandelt werden; Fibrinogen erreicht bei Massivblutungen als erster Gerinnungsfaktor eine kritische Konzentration [13]. Die entscheidenden Faktoren für die Gerinnung bei Traumata sind Fibrinogen und Prothrombin [7]. Voraussetzung für die Substitution von Faktorenkonzentraten ist ein, beispielsweise mit VET, nachgewiesener oder zumindest vermuteter Mangel.

Bei betroffenen Patienten soll zusätzlich die Gabe von Fibrinogen (initial 3–6 g bzw. 30–60 mg/kg) erfolgen (GoR A). Die zusätzliche Gabe von Fibrinogen führte (verglichen mit FFP) bei transfusions-

pflichtigen Polytraumatisierten mit einem Fibrinogenmangel ($< 200 \text{ mg/dl}$) zu signifikant besseren Ergebnissen bezüglich Mortalität (10 % vs. 36 %; $p = 0,029$), Sepsis (16 % vs. 53 %; $p = 0,001$), Notwendigkeit einer Aufnahme auf die Intensivstation (63 % vs. 93 %; $p = 0,020$), Transfusionsbedarf ($p = 0,044$), Volumenbedarf in den ersten 24 h ($p = 0,022$) und Dauer des Krankenhausaufenthalts ($p = 0,045$) sowie zur Reduktion eines Multiorganversagens auf ein Viertel (6 % vs. 26 %; $p = 0,106$; [1]). Die RETIC-Studie verglich die primäre, ROTEM-gesteuerte Gabe von Fibrinogen (50 mg/kg, wenn FIBTEM-Amplitude nach 10 Minuten [A10] $< 9 \text{ mm}$) und Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB; 20 IE/kg, wenn EXTEM-CT $> 90 \text{ s}$) mit FFP (15 ml/kg); bei nicht ausreichender Wirkung der einen Medikation war ein Wechsel zur anderen geplant, alle Patienten erhielten TXA. Die Studie wurde nach einer geplanten Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen, da die FFP-Gruppe signifikant häufiger die Rescue-Medikation (52 % vs. 4 %; OR 25,34; 95 %-KI 5,47–240,03; $p < 0,0001$) und Massivtransfusionen (30 % vs. 12 %; OR 3,04; 95 %-KI 0,95–10,87; $p = 0,042$) benötigte. Die FFP-Gruppe benötigte signifikant länger bis zur Stabilisierung der Blutungssituation (128,0 min; range 48,3–186,3 min vs. 22,5 min; 13,5–40,0 min; Differenz -97 min ; $-126 \text{ bis } -60 \text{ min}$; $p < 0,0001$; [48]). Die Gabe von 6 g Fibrinogen ist schnell möglich und steigert die Plasmakonzentration um etwa 1 g/l [72]. Die Wirksamkeit der Gabe von Fibrinogen bezüglich der Begrenzung des Blutverlusts scheint bei Patienten mit TIK deutlich von einer frühzeitigen Gabe und dem Erreichen eines Spiegels $> 2 \text{ g/l}$ abhängig zu sein [47]. Da es nach Fibrinogengabe (unabhängig von der Menge) keine erhöhten Plasmaspiegel an den folgenden Tagen gibt, ist ein Thromboserisiko unwahrscheinlich [90].

» Die entscheidenden Faktoren für die Gerinnung bei Traumata sind Fibrinogen und Prothrombin

Bei Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen und/oder im Schock sollte zusätzlich zur Gabe von Fibrinogen die Gabe von PPSB erfolgen (GoR B). Während die eingeschränkte Thrombingeneration lan-

ge nicht als Problem der frühen Phase einer TIK angesehen wurde [17, 36], scheint dies bei Traumapatienten im Schock doch der Fall zu sein [23]. In der RETIC-Studie wurde Fibrinogen + PPSB mit FFP verglichen; dabei wurden 20 IE/kg PPSB gegeben, wenn EXTEM-CT $> 90 \text{ s}$ lag [48]. Im Vergleich zu FFP allein zeigte die Kombination von PPSB + FFP eine reduzierte Mortalität (17,5 % vs. 27,7 %; $p = 0,01$) sowie weniger ARDS (1,3 % vs. 4,7 %; $p = 0,04$) und Nierenversagen (2,1 % vs. 7,3 %; $p = 0,01$; [105]). Im Gegensatz zu Fibrinogen bleibt nach PPSB-Gabe das endogene Thrombinpotenzial für 3 Tage signifikant erhöht, somit ist ein theoretisches Thromboserisiko gegeben [91].

Thromboseprophylaxe

Innerhalb von 24 h nach Blutungsstopp soll über Art und Beginn der Thromboseprophylaxe entschieden werden (GPP).

Anlage zentraler Zugänge

Die Anlage zentraler Zugänge soll, sofern sofort verfügbar, ultraschallgesteuert erfolgen (GPP). Für die neu aufgenommene Frage nach der besten Methode zur Anlage zentraler Zugänge konnte eine Studie gefunden werden, bei der nur 12 von 70 Patienten polytraumatisiert waren [58]; somit wurde nur ein GPP vergeben.

In **Tab. 1** sind die geschilderten eskalierenden Therapieoptionen bei koagulopathischen Blutungen für das Vorgehen *ohne* VET zusammengefasst. Ein VET-basierter Algorithmus muss einzeln für die jeweiligen Geräte definiert werden [82].

Eine weitere Tabelle im Text der Leitlinie zeigt Möglichkeiten zur Antagonisierung gebräuchlicher Antithrombotika (GPP; [4, S. 211]).

Fazit für die Praxis

- Der zelluläre Sauerstoffmangel scheint der entscheidende Faktor bei der Initiierung der traumainduzierten Koagulopathie (TIK) und der Entstehung einer Hyperfibrinolyse zu sein.
- Aktive Blutungen der Extremitäten sollen nach folgendem Stufenschema behandelt werden: 1. manuelle Kompression, 2. Kompressionsverband, wenn möglich in Kombination mit einem Hämostyptikum, 3. Tourniquet.

- Bei blutenden Schwerverletzten sollen Diagnostik und Therapie der TIK sowohl in Schockraum als auch in Operationsaal/Intensivstation mittels viskoelastischer Tests erfolgen.
- Ein dezentes Thrombozytenkonzentrat (TK; hergestellt aus 4–6 Einzelspenden, gepoolt oder aus Apherese eines Spenders) entspricht 4–6 amerikanischen Einzelspender-TK; bei Massivtransfusionen sollte deshalb nach jedem 4.–6. Paar aus Erythrozytenkonzentrat und „fresh frozen plasma“ ein TK substituiert werden, um das 1:1:1-Verhältnis amerikanischer Studien zu erreichen.
- Tranexamsäure (TXA) soll nur der Patient (dann aber jeder) erhalten, der vital bedrohlich blutet und/oder im blutungsbedingten Schock ist. Da nur bei $\sim 20 \%$ der Traumapatienten eine Hyperfibrinolyse auftritt und Tranexamsäure (TXA) bei Fehlen einer Hyperfibrinolyse schädlich ist, sollte TxA nicht automatisch jedem Verletzten appliziert werden.
- Wie bei TXA wurde auch bei den Empfehlungen zu Faktorenkonzentraten die Formulierung „Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen und/oder im Schock“ zur eindeutigen Definition der Zielklientel verwendet.

Korrespondenzadresse

Dr. med. H. Lier

Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universität zu Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Deutschland
heiko.lier@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Lier: Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von Bayer Vital, CSL Behring, Blutspendedienst West (Deutsches Rotes Kreuz [DRK]), Ferring, Mitsubishi Pharma, Novo Nordisk, Welfen. H. Trentzsch: Lehrtätigkeit in Advanced-Trauma-Life-Support(ATLS)-Kursen als ATLS-Kursdirektor und -Instruktor sowie als Instruktor in Hand-Over-Team-Training(HOTT)-Kursen für die Akademie der Unfallchirurgie (AUC) GmbH, Lehrtätigkeit für die Bayerische Landesärztekammer; Mitherausgeber der Zeitschrift *Notfall + Rettungsmedizin*, Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) e. V. und stellvertretender Leiter der Sektion Notfall-, Intensivmedizin und Schwerverletztenversorgung (Sektion NIS). K. Gooßen gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Akbari E, Safari S, Hatamabadi H (2018) The effect of fibrinogen concentrate and fresh frozen plasma on the outcome of patients with acute traumatic coagulopathy: a quasi-experimental study. *Am J Emerg Med* 36:1947–1950. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.02.018>
2. Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K et al (2021) Efficacy and safety of tranexamic acid in emergency trauma: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/jcm10051030>
3. Albert V, Subramanian A, Pati HP et al (2019) Efficacy of thromboelastography (TEG) in predicting acute trauma-induced coagulopathy (ATIC) in isolated severe traumatic brain injury (ISTBI). *Indian J Hematol Blood Transfus* 35:325–331. <https://doi.org/10.1007/s12288-018-1003-4>
4. Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (2023) AWMF-Leitlinie 187–023: überarbeitete S3-Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung. https://register.awmf.org/assets/guidelines/187-023l_S3_Polytrauma-Schwerverletzten-Behandlung_2023-02.pdf. Zugegriffen: 14. Febr. 2023
5. Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (2020) Ständige Kommission Leitlinien AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>. Zugegriffen: 4. Juli 2022
6. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J et al (2021) Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* 47:49–59. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06266-1>
7. Balendran CA, Lovgren A, Hansson KM et al (2017) Prothrombin time is predictive of low plasma prothrombin concentration and clinical outcome in patients with trauma hemorrhage: analyses of prospective observational cohort studies. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 25:30. <https://doi.org/10.1186/s13049-016-0332-2>
8. Barrett CD, Moore HB, Vigneshwar N et al (2020) Plasmin thrombelastography rapidly identifies trauma patients at risk for massive transfusion, mortality, and hyperfibrinolysis: a diagnostic tool to resolve an international debate on tranexamic acid? *J Trauma Acute Care Surg* 89:991–998. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002941>
9. Berger-Groch J, Rueger JM, Czorlich P et al (2021) Evaluation of pelvic circular compression devices in severely injured trauma patients with pelvic fractures. *Prehosp Emerg Care*. <https://doi.org/10.1080/10903127.2021.1945717>
10. Bouillon B, Marzi I (2018) The updated German “Polytrauma—Guideline”: an extensive literature evaluation and treatment recommendation for the care of the critically injured patient. *Eur J Trauma Emerg Surg* 44:1. <https://doi.org/10.1007/s00068-018-0949-0>
11. Bugaev N, Como JJ, Golani G et al (2020) Thromboelastography and rotational thromboelastometry in bleeding patients with coagulopathy: practice management guideline from the eastern association for the surgery of trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 89:999–1017. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002944>
12. Bui E, Inaba K, Ebadat A et al (2016) The impact of increased plasma ratios in massively transfused trauma patients: a prospective analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg* 42:519–525. <https://doi.org/10.1007/s00068-015-0573-1>
13. Bundesärztekammer (BÄK) (2020) Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten – Gesamtnovelle 2020. <https://www.bundesaeztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapietransfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/>. Zugegriffen: 10. Jan. 2021
14. Byrne JP, Mason SA, Gomez D et al (2016) Timing of pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis in severe traumatic brain injury: a propensity-matched cohort study. *J Am Coll Surg* 223:621–631.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.06.382>
15. Cardenas JC, Zhang X, Fox EE et al (2018) Platelet transfusions improve hemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial. *Blood Adv* 2:1696–1704. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018017699>
16. Carrick MM, Morrison CA, Tapia NM et al (2016) Intraoperative hypotensive resuscitation for patients undergoing laparotomy or thoracotomy for trauma: early termination of a randomized prospective clinical trial. *J Trauma Acute Care Surg* 80:886–896. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001044>
17. Cerny V, Maegele M, Agostini V et al (2021) Variations and obstacles in the use of coagulation factor concentrates for major trauma bleeding across Europe: outcomes from a European expert meeting. *Eur J Trauma Emerg Surg*. <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01563-2>
18. Chehab M, Dittilo M, Obaid O et al (2021) Never-frozen liquid plasma transfusion in civilian trauma: a nationwide propensity-matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 91:200–205. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003116>
19. Chowdhary P, Saayman AG, Paulus U et al (2004) Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 125:69–73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.04868.x>
20. Clasper JC, Brown KV, Hill P (2009) Limb complications following pre-hospital tourniquet use. *J R Army Med Corps* 155:200–202. <https://doi.org/10.1136/jramc-155-03-06>
21. Cohen J, Scorer T, Wright Z et al (2019) A prospective evaluation of thromboelastometry (ROTEM) to identify acute traumatic coagulopathy and predict massive transfusion in military trauma patients in Afghanistan. *Transfusion* 59:1601–1607. <https://doi.org/10.1111/trf.15176>
22. Cole E, Weaver A, Gall L et al (2021) A decade of damage control resuscitation: new transfusion practice, new survivors, new directions. *Ann Surg* 273:1215–1220. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003657>
23. Coleman JR, Moore EE, Samuels JM et al (2021) Whole blood thrombin generation in severely injured patients requiring massive transfusion. *J Am Coll Surg* 232:709–716. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.12.058>
24. Connelly CR, Yonge JD, McCully SP et al (2017) Assessment of three point-of-care platelet function assays in adult trauma patients. *J Surg Res* 212:260–269. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.01.008>
25. Cooper DJ, Nichol AD, Bailey M et al (2018) Effect of early sustained prophylactic hypothermia on neurologic outcomes among patients with severe traumatic brain injury: the POLAR randomized clinical trial. *JAMA* 320:2211–2220. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17075>
26. Crash-2 Trial Collaborators (2019) 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. *Lancet* 394:1713–1723. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32233-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32233-0)
27. Crash-2 Trial Collaborators, Shakur H, Roberts I et al (2010) Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 376:23–32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60835-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60835-5)
28. Curry N, Foley C, Wong H et al (2018) Early fibrinogen concentrate therapy for major haemorrhage in trauma (E-FIT 1): results from a UK multi-centre, randomised, double blind, placebo-controlled pilot trial. *Crit Care* 22:164. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2086-x>
29. Darlington DN, Kheirabadi BS, Scherer MR et al (2012) Acidosis and correction of acidosis does not affect rFvIIa function in swine. *Int J Burns Trauma* 2:145–157
30. de Roulet A, Kerby JD, Weinberg JA et al (2020) Group A emergency-release plasma in trauma patients requiring massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg* 89:1061–1067. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002903>
31. Fligor SC, Love KM, Collier BR et al (2017) Parathyroid hormone as a marker for hypoperfusion in trauma: a prospective observational study. *J Trauma Acute Care Surg* 83:1142–1147. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001656>
32. Gale SC, Kocik JF, Creath R et al (2016) A comparison of initial lactate and initial base deficit as predictors of mortality after severe blunt trauma. *J Surg Res* 205:446–455. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.06.103>
33. Garcia Callejo FJ, Munoz Fernandez N, Achiques Martinez MT et al (2010) Nasal packing in posterior epistaxis. Comparison of two methods. *Acta Otorinolaringol Esp* 61:196–201. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2009.11.005>
34. Garrigue D, Godier A, Glacet A et al (2018) French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost* 16:481–489. <https://doi.org/10.1111/jth.13929>
35. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB et al (2016) Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy: a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Ann Surg* 263:1051–1059. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001608>
36. Gratz J, Schlimp CJ, Honickel M et al (2020) Sufficient thrombin generation despite 95 % hemodilution: an in vitro experimental study. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/jcm9123805>
37. Gu X, Wang S, Chen J et al (2020) Restricted fluid resuscitation improves the prognosis of patients with traumatic hemorrhagic shock. *Int J Clin Exp Med* 13:5319–5327
38. Guyette FX, Brown JB, Zenati MS et al (2020) Tranexamic acid during prehospital transport in patients at risk for hemorrhage after injury: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *JAMA Surg*. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.4350>
39. Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ et al (2015) Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of

- rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. *Crit Care* 19:97. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0823-y>
40. Han J, Ren HQ, Zhao QB et al (2015) Comparison of 3% and 7.5% hypertonic saline in resuscitation after traumatic hypovolemic shock. *Shock* 43:244–249. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000303>
 41. Hatamabadi HR, Asayesh Zarchi F, Kariman H et al (2015) Celox-coated gauze for the treatment of civilian penetrating trauma: a randomized clinical trial. *Trauma Mon* 20:e23862. <https://doi.org/10.5812/traumamon.23862>
 42. Henry R, Matsushima K, Ghafil C et al (2021) Increased use of prehospital tourniquet and patient survival: Los Angeles countywide study. *J Am Coll Surg* 233:233–239.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2021.03.023>
 43. Hifumi T, Kuroda Y, Kawakita K et al (2017) Therapeutic hypothermia in patients with coagulopathy following severe traumatic brain injury. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 25:120. <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0465-y>
 44. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P et al (2007) Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma* 62:307–310. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3180324124>
 45. Hutchings SD, Naumann DN, Hopkins P et al (2018) Microcirculatory impairment is associated with multiple organ dysfunction following traumatic hemorrhagic shock: the MICROSSHOCK study. *Crit Care Med* 46:e889–e896. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003275>
 46. Imach S, Wafaisade A, Lefering R et al (2021) The impact of prehospital tranexamic acid on mortality and transfusion requirements: match-pair analysis from the nationwide German TraumaRegister DGU(R). *Crit Care* 25:277. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03701-7>
 47. Innerhofer N, Treichel B, Rugg C et al (2021) First-line administration of fibrinogen concentrate in the bleeding trauma patient: searching for effective dosages and optimal post-treatment levels limiting massive transfusion—further results of the RETIC study. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/jcm10173930>
 48. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M et al (2017) 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* 4:e258–e271. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(17\)30077-7](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(17)30077-7)
 49. Irajpour A, Kaji NS, Nazari F et al (2012) A comparison between the effects of simple and traction splints on pain intensity in patients with femur fractures. *Iran J Nurs Midwifery Res* 17:530–533
 50. Jones AR, Bush HM, Frazier SK (2017) Injury severity, sex, and transfusion volume, but not transfusion ratio, predict inflammatory complications after traumatic injury. *Heart Lung* 46:114–119. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2016.12.002>
 51. Jones AR, Frazier SK (2014) Increased mortality in adult patients with trauma transfused with blood components compared with whole blood. *J Trauma Nurs* 21:22–29. <https://doi.org/10.1097/JTN.0000000000000025>
 52. Kabeer M, Venugopalan PP, Subhash VC (2019) Pre-hospital hemorrhagic control effectiveness of Axiostat(R) dressing versus conventional method in acute hemorrhage due to trauma. *Cureus* 11:e5527. <https://doi.org/10.7759/cureus.5527>
 53. Kauvar DS, Miller D, Walters TJ (2018) Tourniquet use is not associated with limb loss following military lower extremity arterial trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 85:495–499. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002016>
 54. Khan M, Jehan F, Bulger EM et al (2018) Severely injured trauma patients with admission hyperfibrinolysis: Is there a role of tranexamic acid? Findings from the PROPPR trial. *J Trauma Acute Care Surg* 85:851–857. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002022>
 55. Kolev K, Longstaff C (2016) Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol* 175:12–23. <https://doi.org/10.1111/bjh.14255>
 56. Kragh JF Jr., Dubick M, Aden JK et al (2015) Military use of tourniquets from 2001 to 2010. *Prehosp Emerg Care* 19:184–190. <https://doi.org/10.3109/10903127.2014.964892>
 57. Kragh JF Jr., Nam JJ, Berry KA et al (2015) Transfusion for shock in US military war casualties with and without tourniquet use. *Ann Emerg Med* 65:290–296. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.10.021>
 58. Kunhahamed MO, Abraham SV, Palatty BU et al (2019) A comparison of internal jugular vein cannulation by ultrasound-guided and anatomical landmark technique in resource-limited emergency department setting. *J Med Ultrasound* 27:187–191. https://doi.org/10.4103/JMU.JMU_2_19
 59. Kutcher ME, Kornblith LZ, Vilardi RF et al (2014) The natural history and effect of resuscitation ratio on coagulation after trauma: a prospective cohort study. *Ann Surg* 260:1103–1111. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000366>
 60. Lier H, Maegele M (2019) Blutungsmanagement: Tranexamsäure in der Präklinik. Pro und Kontra. *Notfall Rettungsmed* 22:685–695. <https://doi.org/10.1007/s10049-018-0471-2>
 61. Lier H, Bernhard M, Hossfeld B (2018) Hypovolämisch-hämorrhagischer Schock. *Anaesthesist* 67:225–244. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0411-z>
 62. Lier H et al (2019) Tranexamic acid for acute hemorrhage: a narrative review of landmark studies and a critical reappraisal of its use over the last decade. *Anesth Analg* 129:1574–84. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004389>
 63. Lu Y, Liu L, Wang J et al (2018) Controlled blood pressure elevation and limited fluid resuscitation in the treatment of multiple injuries in combination with shock. *Pak J Med Sci* 34:1120–1124. <https://doi.org/10.12669/pjms.345.15465>
 64. Maekawa T, Yamashita S, Nagao S et al (2015) Prolonged mild therapeutic hypothermia versus fever control with tight hemodynamic monitoring and slow rewarming in patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Neurotrauma* 32:422–429. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3197>
 65. Makris M, Iorio A (2019) Prehospital fresh frozen plasma: universal life saver or treatment in search of a target population? *Res Pract Thromb Haemost* 3:12–14. <https://doi.org/10.1002/rth2.12172>
 66. McKenzie JE, Brennan SE, Ryan RE et al (2022) Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (Hrsg) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.3
 67. Meizoso JP, Dudaryk R, Mulder MB et al (2018) Increased risk of fibrinolysis shutdown among severely injured trauma patients receiving tranexamic acid. *J Trauma Acute Care Surg* 84:426–432. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001792>
 68. Moore HB, Moore EE, Chapman MP et al (2017) Viscoelastic tissue plasminogen activator challenge predicts massive transfusion in 15 minutes. *J Am Coll Surg* 225:138–147. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.02.018>
 69. Moore HB, Moore EE, Huebner BR et al (2017) Tranexamic acid is associated with increased mortality in patients with physiological fibrinolysis. *J Surg Res* 220:438–443. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.04.028>
 70. Moore HB, Moore EE, Neal MD et al (2019) Fibrinolysis shutdown in trauma: historical review and clinical implications. *Anesth Analg* 129:762–773. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004234>
 71. Moore HB, Tessmer MT, Moore EE et al (2020) Forgo calcium? Admission ionized-calcium in two civilian randomized controlled trials of prehospital plasma for traumatic hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg* 88:588–596. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002614>
 72. Nascimento B, Callum J, Tien H et al (2016) Fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma (FiIRST): a randomized feasibility trial. *Br J Anaesth* 117:775–782. <https://doi.org/10.1093/bja/aew343>
 73. Nederpelt CJ, El Hechi MW, Kongkaewpaisan N et al (2020) Fresh frozen plasma-to-packed red blood cell ratio and mortality in traumatic hemorrhage: nationwide analysis of 4,427 patients. *J Am Coll Surg* 230:893–901. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2019.10.012>
 74. Nishijima DK, Kuppermann N, Roberts I et al (2019) The effect of tranexamic acid on functional outcomes: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 74:79–87. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.11.018>
 75. Pehle B, Nast-Kolb D, Oberbeck R et al (2003) Significance of physical examination and radiography of the pelvis during treatment in the shock emergency room. *Unfallchirurg* 106:642–648. <https://doi.org/10.1007/s00113-003-0629-2>
 76. Peng HT, Nascimento B, Tien H et al (2019) A comparative study of viscoelastic hemostatic assays and conventional coagulation tests in trauma patients receiving fibrinogen concentrate. *Clin Chim Acta* 495:253–262. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.04.066>
 77. Pierrie SN, Seymour RB, Wally MK et al (2021) Pilot randomized trial of pre-hospital advanced therapies for the control of hemorrhage (PATCH) using pelvic binders. *Am J Emerg Med* 42:43–48. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.082>
 78. Pizanis A, Pohlemann T, Burkhardt M et al (2013) Emergency stabilization of the pelvic ring: clinical comparison between three different techniques. *Injury* 44:1760–1764. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2013.07.009>
 79. Pusateri AE, Moore EE, Moore HB et al (2020) Association of prehospital plasma transfusion with survival in trauma patients with hemorrhagic shock when transport times are longer than 20 minutes: a post hoc analysis of the PAMPer and COMBAT clinical trials. *JAMA Surg* 155:e195085. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.5085>
 80. Quine EJ, Murray L, Trapani T et al (2021) Thromboelastography to assess coagulopathy in traumatic brain injury patients undergoing therapeutic hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag* 11:53–57. <https://doi.org/10.1089/ther.2020.0025>

81. Reitz KM, Moore HB, Guyette FX et al (2020) Prehospital plasma in injured patients is associated with survival principally in blunt injury: results from two randomized prehospital plasma trials. *J Trauma Acute Care Surg* 88:33–41. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002485>
82. Rizoli S, Min A, Sanchez AP et al (2016) In trauma, conventional ROTEM and TEG results are not interchangeable but are similar in clinical applicability. *Mil Med* 181:117–126. <https://doi.org/10.7202/MILMED-D-15-00166>
83. Roberts I, Edwards P, Prieto D et al (2017) Tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploration of benefits and harms. *Trials* 18:48. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1750-1>
84. Roberts I, Prieto-Merino D, Manno D (2014) Mechanism of action of tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of data from the CRASH-2 trial. *Crit Care* 18:685. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0685-8>
85. Roquet F, Neuschwander A, Hamada S et al (2019) Association of early, high plasma-to-red blood cell transfusion ratio with mortality in adults with severe bleeding after trauma. *JAMA Netw Open* 2:e1912076. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.12076>
86. Rossetto A, Vulliamy P, Lee KM et al (2022) Temporal transitions in fibrinolysis after trauma: adverse outcome is principally related to late hypofibrinolysis. *Anesthesiology* 136:148–161. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004036>
87. Rowell SE, Meier EN, Mcknight B et al (2020) Effect of out-of-hospital tranexamic acid vs placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe traumatic brain injury. *JAMA* 324:961–974. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8958>
88. Schellenberg M, Benjamin E, Inaba K et al (2021) When is it safe to start pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis after pelvic fractures? A prospective study from a level I trauma center. *J Surg Res* 258:272–277. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.08.077>
89. Schellenberg M, Inaba K, Biswas S et al (2019) When is it safe to start VTE prophylaxis after blunt solid organ injury? A prospective study from a level I trauma center. *World J Surg* 43:2797–2803. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05096-7>
90. Schlimp CJ, Ponschab M, Voelckel W et al (2016) Fibrinogen levels in trauma patients during the first seven days after fibrinogen concentrate therapy: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 24:29. <https://doi.org/10.1186/s13049-016-0221-8>
91. Schochl H, Voelckel W, Maegele M et al (2014) Endogenous thrombin potential following hemostatic therapy with 4-factor prothrombin complex concentrate: a 7-day observational study of trauma patients. *Crit Care* 18:R147. <https://doi.org/10.1186/cc13982>
92. Schweigkofler U, Winchering D, Holstein J et al (2022) How effective are different models of pelvic binders: results of a study using a pelvic emergency simulator. *Eur J Trauma Emerg Surg* 48:847–855. <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01406-0>
93. Schweigkofler U, Wohlrath B, Trentsch H et al (2018) Diagnostics and early treatment in prehospital and emergency-room phase in suspicious pelvic ring fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg* 44:747–752. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0860-0>
94. Schweigkofler U, Wohlrath B, Trentsch H et al (2021) Is there any benefit in the pre-hospital application of pelvic binders in patients with suspected pelvic injuries? *Eur J Trauma Emerg Surg*

The chapters “Stop the bleed—prehospital” and “Coagulation management and volume therapy (emergency department)” in the new S3 guideline “Polytrauma/severe injury treatment”

The S3 guideline on the treatment of patients with severe/multiple injuries by the German Association of the Scientific Medical Societies was updated between 2020 and 2022. This article describes the essence of the new chapter “Stop the bleed—prehospital” and the revised chapter “Coagulation management and volume therapy”.

Keywords

Prehospital emergency care · Hemorrhage control · Blood component transfusion, massive · Tranexamic acid · Point-of-care testing

- 47:493–498. <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01239-6>
95. Shea SM, Staudt AM, Thomas KA et al (2020) The use of low-titer group O whole blood is independently associated with improved survival compared to component therapy in adults with severe traumatic hemorrhage. *Transfusion* 60(3):S2–S9. <https://doi.org/10.1111/trf.15696>
96. Shlamovitz GZ, Mower WR, Bergman J et al (2009) How (un)useful is the pelvic ring stability examination in diagnosing mechanically unstable pelvic fractures in blunt trauma patients? *J Trauma* 66:815–820. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31817c96e1>
97. Spagnolello O, Reed MJ, Dauncey S et al (2020) Introduction of a ROTEM protocol for the management of trauma-induced coagulopathy. *Trauma* 23:308–321. <https://doi.org/10.1177/1460408620957919>
98. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al (2019) The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 23:98. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2347-3>
99. Spinella PC, Thomas KA, Turnbull IR et al (2020) The immunologic effect of early intravenous two and four gram bolus dosing of tranexamic acid compared to placebo in patients with severe traumatic bleeding (TAMPITI): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center trial. *Front Immunol* 11:2085. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02085>
100. Stanworth SJ, Davenport R, Curry N et al (2016) Mortality from trauma haemorrhage and opportunities for improvement in transfusion practice. *Br J Surg* 103:357–365. <https://doi.org/10.1002/bjs.10052>
101. Stevens WT, Morse BC, Bernard A et al (2017) Incompatible type A plasma transfusion in patients requiring massive transfusion protocol: outcomes of an eastern association for the surgery of trauma multicenter study. *J Trauma Acute Care Surg* 83:25–29. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001532>
102. Taghavi S, Maher Z, Goldberg AJ et al (2021) An eastern association for the surgery of trauma multicenter trial examining prehospital procedures in penetrating trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 91:130–140. <https://doi.org/10.1097/TA.00000000000003151>
103. Vigneshwar NG, Moore EE, Moore HB et al (2022) Precision medicine: clinical tolerance to hyperfibrinolysis differs by shock and injury severity. *Ann Surg* 275:e605–e607. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004548>
104. Winstanley M, Smith JE, Wright C (2019) Catastrophic haemorrhage in military major trauma patients: a retrospective database analysis of haemostatic agents used on the battlefield. *J R Army Med Corps* 165:405–409. <https://doi.org/10.1136/jramc-2018-001031>
105. Zeeshan M, Hamidi M, Feinstein AJ et al (2019) Four-factor prothrombin complex concentrate is associated with improved survival in trauma-related hemorrhage: a nationwide propensity-matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 87:274–281. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002262>
106. Zhang LM, Li R, Sun WB et al (2019) Low-dose, early fresh frozen plasma transfusion therapy after severe trauma brain injury: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *World Neurosurg* 132:e21–e27. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.09.024>
107. Zhou H, Zhang N, Zhou H et al (2018) Influence of phased body temperature management for severe abdominal traumatic patients with hemorrhagic shock. *Int J Clin Exp Med* 11:4056–4063
108. Zielinski MD, Schragger JJ, Johnson P et al (2015) Multicenter comparison of emergency release group A versus AB plasma in blunt-injured trauma patients. *Clin Transl Sci* 8:43–47. <https://doi.org/10.1111/cts.12206>