



Pertti Hakala

LT, erikoislääkäri
Hyks, ATEK, Töölön sairaala
pertti.hakala[a]hus.fi

Damage control traumavuodon hoidossa

Damage control resuscitation (DCR) on nykyajan hoitostrategia runsaasti vuotavan traumapotilaan hoidossa.

Vakava vammautuminen on keskeinen terveysongelma. Vuosittain trauman seurauksena menehtyy maailmanlaajuisesti arvion mukaan yli 5 miljoonaa ihmistä (1). Tärkein mahdollisesti estettävissä olevan kuoleman syy on massiivinen kontrolloimaton verenvuoto (2). Runsaaseen verenvuotoon liittyvä hätätila on harvinainen. Massiivisen verensiirron insidenssi sairaaloiden traumapotilailla on vaihdellut muutamasta prosentista runsaaseen kymmeneen prosenttiin (3, 4). Näissä arvioissa massiivinen verensiirto on määritelty tilanteeksi, jossa potilaalle annetaan vähintään 10 yksikköä punasoluja 24 tunnissa. Tämä on yleisin määritelmä massiiviselle verensiirrolle. HUS kirurgian klinikan massiivin verensiirron hoito-ohjeessa massiivi vuoto on tilanne, jossa potilaan arvioidaan menettäneen lyhyessä ajassa veritilavuutensa tai potilaalle annetaan yli 10 yksikköä punasoluja ja verenkierron ylläpito vaatii verensiirron ylipaineella. Punasolujen lisäksi annetaan Octaplasia® ja verihiutaleita. Traumapotilaan hoidossa käsitteellä ”massiivinen verensiirto” on kuitenkin vain vähän merkitystä. Painopisteen tulee olla vuotavan potilaan ja akuutin traumaattisen hyytymishäiriön tunnistamisessa (5).

Vuotavien potilaiden hoito noudattaa yleisiä ABCDE-hoitoperiaatteita. Nestehoidon osalta

on luovuttu aiemmasta runsaasta kristalloidien käytöstä. Tilalle on tullut ns. hemostaattinen resuskitaatio (osa DCR-käsitettä), jossa keskeisenä ajatuksena on hyytymisen tukeminen. Traumapotilaan sairaalaan tulovaiheen hyytymishäiriö korreloi itsenäisesti kuolleisuuteen (6). Viime vuosina asiasta on julkaistu runsaasti tutkimuksia, jotka tulevat paljolti USA:sta. Sotakokemukset Irakissa ja Afganistanissa ovat vaikuttaneet nykyiseen hoitokäytäntöön. Octaplas®-liuos ei näissä tutkimuksissa ole ollut mukana. Jääplasma on hyytymistekijöiden suhteen jonkin verran vähemmän tasalaatuista kuin Octaplas®.

Verenvuodon tunnistaminen

Verenvuoto tulee pyrkiä tunnistamaan ja hallitsemaan nopeasti. Massiivisenkin verenvuodon tunnistaminen voi vamman jälkeen alkuvaiheessa olla haastavaa. Perinteisesti on ajateltu ja opetettu (Advanced Trauma Life Support system, ATLS), että fysiologiset muuttujat, mm. pulssitason nousu ja verenpaineen lasku, ovat hyödyllisiä verenvuotopotilaan tunnistamisessa ja vuodon määrän arvioinnissa. Fysiologiset muuttujat ovat kuitenkin vuotopotilaalla epäluotettavia mittareita (5, 7). Isossa Britanniassa analysoitiin traumarekisteriaineisto vuosilta 1989–2007. Analyysissä todettiin >>



Hemoglobiinipitoisuus ei nopeassa ja runsaassa vuodossa ehdi laskea ja voi massiivisen vuodon yhteydessä olla alkuvaiheessa harhaanjohtavan korkea.

ATLS-käsityksen vastaisesti mm., että yli kahden litran verenvuodossa syketaajuuden mediaani oli 95/minuutti (vaihteluväli 80–114/min), systolisen verenpaineen mediaani oli 120 mmHg (vaihteluväli 98–140 mmHg), hengitystaajuus ja Glasgow Coma Score eivät muuttuneet vuodon määrän mukana (8). 404 potilaan retrospektiivisessä tutkimuksessa sairaalaan tulovaiheen matalaan hemoglobiiniin ei systemaattisesti liittynyt hypotensiota ja/tai takykardiaa (9). Potilaan ikä, perussairaudet ja lääkitys (beeta- ja kalsiumsalpaajat) vaikuttavat oirekuvaan. Vaste nestehoidolle kertoo verenvuodon asteesta. Viive vuotavan potilaan tunnistamisessa ja DCR:n aloittamisessa lisää kuolleisuutta (7).

Kuvantamismenetelmät, thorax-kuva, ultraääni, vartalon tietokonetomografia (standardi traumatutkimus), paljastavat mahdollisen verenvuodon ja auttavat arvioimaan vuodon määrää. Verikokeista hemoglobiinipitoisuus ei nopeassa ja runsaassa vuodossa ehdi laskea ja voi massiivisen vuodon yhteydessä olla alkuvaiheessa harhaanjohtavan korkea. Verikaasuanalysissä pH:n ja emäsymäärän lasku kertovat vuodosta. Myös veren laktaattipitoisuus on hyödyllinen tutkimus arvioitaessa mahdollista sokkia eli kudosten metaboliseen tarpeeseen nähden riittämätöntä hapentarjontaa.

Traumaattisen verenvuodon tunnistamisessa ja vuodon määrän arvioimisessa tulee yhdistää fysiologiset muuttujat, vammamekanismi, vamma- ja kuvantamislöydökset, mitattu ja arvioitu ulkoinen vuoto, laboratorioarvot ja vaste nestehoidolle.

Damage control resuscitation (DCR)

DCR:n kohderyhmä ovat traumapotilaat, joilla epäillään runsasta verenvuotoa. Tässä tilanteessa arvioidaan potilaan tarvitsevan yli neljän

punasoluyksikön siirtoa 2–4 tunnin aikana (10). ”Damage control resuscitation”- hoitoperiaate on lähtöisin USA:n armeijasta. DCR tarkoittaa hoitolinjoja, jotka kehitettiin vuotavien sotavammapotilaiden hoitoon Irakissa ja Afganistanissa (11). DCR jaetaan seuraaviin osiin: 1. Damage control -kirurgia (verenvuodon lopettaminen), 2. Permissiivinen hypotensio (hypovolemia), 3. Hemostaasia tukeva nestehoito.

Damage control -kirurgia

Nopea verenvuodon hallinta parantaa potilaan ennustetta (12). Vuodon nopea kirurginen kontrollointi on DCR-hoitofilosofian keskeinen ja laajasti hyväksytty osa (13). Damage control -kirurgiassa verenvuoto pyritään vammaan mukaan lopettamaan kirurgisesti (mukaan lukien vuodon tyrehtyttäminen liinoilla pakkaamalla, paikallisilla hemostaateilla tai aortan sululla) tai suoraan angioembolisaatiolla. DCR-hoitoon kuuluu myös puristussiteiden käyttö raajavammoissa (14) ja vuotokohdan kompressio. Lähinnä damage control-kirurgiaa käytetään abdominaalivammoissa. Vuodon lisäksi hoidetaan kontaminaation estämiseksi suoliperforaatiot. Toimenpide pyritään tekemään mahdollisimman nopeasti. Henkeä uhkaavien vammojen korjauksen jälkeen potilas siirretään teho-osastolle jatkostabilointia varten. Vuotavilla traumapotilailla esiintyvä letaali triadi, koagulopatia, hypotermia ja asidoosi, pyritään estämään ja korjaamaan. Mahdollisesti tarvittavat jatko-operaatiot (esim. vatsanpeitteiden sulku, luunmurtuminen operatiivinen hoito) tehdään homeostaasin palaututtua.

DCR:n kohderyhmä ovat traumapotilaat, joiden arvioidaan tarvitsevan yli neljän punasoluyksikön siirtoa 2–4 tunnin aikana.

Permissiivinen hypotensio

Permissiivinen hypotensio -käsite tarkoittaa nesteiden määrien rajoittamista, kunnes verenvuoto on hallinnassa. Käsite koskee lähinnä kristalloideja, mutta myös pidättyväisyyttä punasolujen annossa, kunnes vuoto on hallinnassa. Oletuksena on, että nesteiden anto verenpaineen nousun myötä lisää vuotoa. Kristalloidit laimentavat hyytymistekijöiden ja hemoglobiinin pitoisuutta. Kohonnut verenpaine voisi myös irrottaa jo muodostuneet hyytymät. Nesteytykseen voi myös liittyä hypotermia, joka puolestaan huonontaa hyytymistä.

Permissiivisen hypotension mahdollisesta hyödystä on ristiriitaista näyttöä. Asiasta innostuttiin 1990-luvulla. Penetroivien vartalovammojen yhteydessä niukka nesteytys ennen kirurgista vuodon hallintaa vaikutti parantavan potilaiden ennustetta (15). Myöhemmässä prospektiivisessä tutkimuksessa (julkaistu 2002), jossa mukana oli sekä läpäiseviä että tylppiä vammoja saaneita potilaita, tukea tällä käsitykselle ei saatu (16). Tuoreammassa retrospektiivisessä tutkimuksessa vuodelta 2011 varhainen runsas nesteytys liittyi lisääntyneeseen kuolleisuuteen. Tässä tutkimuksessa analysoitiin yli 770 000 potilaan aineisto (17).

Systolisen verenpaineen tavoitetasona on käytetty systolista painetta 90 mmHg ennen vuodon hallintaa, jos potilaalla ei epäillä aivovammaa. Hypotensioon liittyy riskejä: mahdollinen hypovolemiaan liittyvä sydänpysähdys ja pitkittyneeseen kudosten hypoperfuusioon liittyvät elinvauriot. Elimistö ei pysty kompensoimaan hypovolemista anemiaa. USA:ssa analysoitiin Kansallista Traumatietopankkia käyttäen yli 81 000 traumapotilaan tapaturma-asetamalla mitatun verenpaineen yhteys kuolleisuuteen ja emäsalimäärän kasvuun. Kuolleisuuden havaittiin lisääntyvän, kun systolinen verenpaine oli 110 mmHg tai matalampi. Lisäksi löydöksenä oli emäsalimäärän

lisääntyminen kudosten hypoperfuusioon sopien verenpaineesta 118 mmHg alaspäin (18).

Ainakin aivovamman yhteydessä verenpaine-tavoitteen on syytä olla korkeampi. Yli 15 000 traumaattisen aivovamman saaneen potilaan aineistoanalyysissä alle 110 mmHg systolinen verenpaine korreloi kuolleisuuteen (19). Paremmen neurologisen ennusteen kannalta voi korkeampi verenpaine-tavoite, n. 120 mmHg, kahden ensimmäisen posttraumaattisen vuorokauden aikana olla hyödyllinen (20).

Kliinisessä tilanteessa runsaan verenvuodon yhteydessä ei verenpainetta pystytä ”hallitsemaan”. Järkevää on välttää korkea verenpaine vuototilanteen aikana. Vuodon aikana tärkeintä on ylipäätään pitää yllä verenkiertoa, kunnes vuoto on kontrollissa. Nopean ja runsaan tarvittaessa ylipaineella toteutettavan nesteytyksen lisäksi voidaan joutua käyttämään vasoaktiiveja (adrenaliini) boluksina ja/tai infuusiona. Metabolinen asidoosi huonontaa sydämen toimintaa ja tämän takia pH:n nostamiseksi käytetään syvässä asidoosissa (esim. pH alle 7.2) bikarbonaattiboluksia.

Nesteytystä ja painetavoitteita mietittäessä on vammojen lisäksi pyrittävä huomioimaan potilaan ikä, perussairaudet, hypoperfuusion kesto ja arvioitu aika verenvuodon hallintaan.

Hemostaasia tukeva nestehoito

Traumapotilaista n. kolmanneksella on hyytymishäiriö sairaalaan tulovaiheessa. Näillä potilailla on lisääntynyt riski monielinvauriolle ja kuolemalle verrattuna samantyyppisesti loukkaantuneisiin, joilla ei ole koagulopatiaa (6, 21). Hyytymishäiriön kriteerinä on käytetty laboratoriotutkimuksia: TT, APTT, INR, PT ja trombosyyttimäärä. Koagulopatian syy on monitekijäinen ja liittyy mm. hypoperfuusioon (22).

>>

Nopea verenvuodon hallinta parantaa potilaan ennustetta.

Hemostaasia tukevasta nestehoidosta on viime vuosina julkaistu lukuisia artikkeleita, jotka tukevat runsasta vuotoa epäiltäessä nopeaa verituohteiden (punasolut, jääplasma, trombosyytit) aloittamista vähintään suhteessa 1:1:1 (11, 23). Samalla kirkkaiden liuosten käyttöä on pyritty minimoimaan. Tämä hoitoperiaate on näyttänyt vähentävän potilaiden kuolleisuutta. Monitekiäisyyden takia asiaa kuitenkin on vaikea tutkia. Tutkimukset ovat pääsääntöisesti retrospektiivisiä aineistoanalyysijä ja seurantatutkimuksia. Julkaisuille on tyypillistä erittäin lupaava otsikko. Itse tekstissä näytön heikkous ja kirjoittajien epävarmuus paljastuvat. On myös julkaistu tutkimuksia, joiden mukaan paljon punasoluja, jääplasmaa ja trombosyyttejä saaneet potilaat ovat vähemmän vammautuneita, ja näin olen ehtineet saamaan enemmän verituohteita (24, 25). Meta-analyysi vuodelta 2011 suosittelee massiivissa vuodossa jääplasman ja punasolujen suhteeksi 1:2-1:1 (26). Jääplasman käyttöön tilanteissa, joissa punasoluja annettiin alle 10 yksikköä, liittyi n. 1 700 traumapotilaan aineistossa lisääntynyt ARDS-riski (27).

Tuoreen (julkaisuvuosi 2013) prospektiivisen kymmenen USA:n Level I -traumakeskuksen kohorttitutkimuksen mukaan potilaiden kuolemanriski oli 3–4 kertaa suurempi ensimmäisen kuuden tunnin aikana sairaalassa, jos jääplasmaa tai verihutaleita oli annettu suhteessa punasoluihin vähemmän kuin 1:2 verrattuna potilaisiin, jotka saivat näitä verituohteita vähintään suhteessa 1:1 (11). Vuorokauden jälkeen mortaliteetti ei enää korreloinut annettujen verituohteiden antosuhteisiin. Tilanteessa, jossa jääplasman ja punasolujen suhde on alle 1:4, yksi litra kristalloidia yhtä punasoluyksikköä kohden näyttää traumapotilailla vähentävän kuolleisuutta (28).

Hemostaattisen nestehoidon toteuttamista varten massiivisen verensiirron yhteydessä laadittu hoito-ohje parantaa potilaiden ennustetta

retrospektiivisesti arvioituna (29). Protokollan käyttöä tukee myös v. 2011 julkaistu meta-analyysi (26). Töölön sairaalassa ohjeistus, ”Massiivi verensiirtoprotokolla (MTP), on ollut käytössä vuodesta 2009. Protokolla käynnistetään, kun sairaalaan ennakkoon ilmoitetaan potilas, jonka systolinen verenpaine on alle 90 mmHg tai radialisulssi ei tunnu ja matalan verenpaineen syyksi epäillä verenvuotoa tai sairaalaan tulon jälkeen todetaan massiivi verenvuoto tai voimakas epäily vuodosta. Ensimmäisessä verituohtepaketissa on neljä yksikköä O-punasoluja ja kaksi yksikköä Octaplasia®. Jatkossa punasoluja, Octaplasia® ja verihutaleita pyritään antamaan yksikkösuhteessa 4:4:4, mikäli protokollaa päätetään jatkaa.

Muita traumaattisen verenvuodon yhteydessä käytettyjä lääkkeitä ovat ainakin traneksaamihappo, rekombinantti faktori VIIa (rVIIa), fibrinogeeni, kalsium ja protrombiinikonsentraatti (PCC). Traumaattista vuotoa epäiltäessä on perusteltua (Crash-2 Trial -tutkimuksen mukaan mortaliteetti vähenee) aloittaa traneksaamihappo suonensisäisesti mahdollisimman nopeasti vaman jälkeen (alle 3 tuntia). Annostusohje on 1 g 10 minuutissa ja jatkossa 1 g kahdeksassa tunnissa (30). Control-tutkimuksessa pyrittiin selvittämään rekombinantti faktori VIIa tehoa traumaattisen vuodon hoidossa. Tutkimus keskeytettiin oletettua matalamman kuolleisuuden takia. rVIIa:n käyttöön liittyi vähäisempi verituohteen tarve, mutta kuolleisuus ei vähentynyt (31). Retrospektiivisesti todettiin tromboelastometrillä ohjatun fibrinogeenin ja protrombiinikonsentraatin käytön vähentävän verituohteiden käyttöä (32). Nopeassa Octaplasin® (jääplasman) siirrossa sitraattiantikoagulantti ei ehdi metaboloitua ja sitoo kalsiumia. Hypokalsemia heikentää hyytymistä ja sydämen toimintaa.

Nestehoitoa ohjataan seuraamalla fysiologisia muuttujia, laboratorioarvoja ja arvioimalla

Hyytymistasapainon häiriöt voivat olla erilaisia tylyissä kuin läpäisevissä vammoissa.

kliinisesti veren hyytymistä. Viime vuosina on enenevässä määrin otettu käyttöön tromboelastografia tai -metria. Niiden avulla voidaan antaa puuttuvaa komponenttia ja samalla välttää turhaa verituotteiden antoa (33). Erittäin runsaan verenvuodon aikana mikään laboratoriotutkimus ei ole reaaliaikainen.

Cochrane-analyysin (v. 2013) mukaan hydroksietyylitärkkelysluokset saattavat lisätä vammaopotilailla kuolleisuutta (34). Hypertoninen keittosuola hypovoleemisilla traumapotilailla ei näytä parantavan ennustetta (35). Traumapotiilailla perusneste on kristalloidi.

Yhteenvedo ja pohdinta

Damage control resuscitation -hoitolinja koskee runsaasti vuotavia traumapotilaita. Massiivisesti vuotavan potilaan tunnistaminen on alkuvaiheessa haastavaa. Verenvuodon tunnistamisessa ja vuodon määrän arvioimisessa yhdistetään fysiologiset muuttujat, vammamekanismi, vamma- ja kuvantamislöydökset, mitattu ja arvioitu ulkoinen vuoto, laboratorioarvot ja vaste nestehoidolle. Mahdollisen runsaan verenvuodon riskiä tulee pyrkiä ennakoimaan.

DCR koostuu kolmesta osasta: verenvuodon tyrehtyttäminen, permissiivinen hypotensio ja hyytymistä tukeva nestehoito. Pyrkimys verenvuodon hallintaan on kiistaton hoitostrategia. Permissiivinen hypotensio on sen sijaan ristiriitainen, vaarallinen ja vaikeasti toteutettavissa oleva hoitomodality. Sitä ei pidä ainakaan aivo- vammoissa yrittää käyttää. Vuotoa lisäävä korkea verenpaine pitää estää. Mikäli verituotteita on saatavilla, nestehoidossa on luovuttu aiemmasta runsaasta kristalloidien käytöstä. Massiivisen vuodon yhteydessä tai sitä epäiltäessä pyritään aloittamaan nopeasti punasolujen, hyytymiskijöiden (Octaplas®, jääplasma) ja verihiihtaleiden

anto. Punasoluja annetaan suhteessa 1:1-2:1 Octaplasin® ja trombosyytteihin. Laadukasta näyttöä tälle antosuhteelle ei kuitenkaan ole. Kaksi randomoitua kliinistä tutkimusta on käynnissä. Hyytymistasapainon häiriöt voivat olla erilaisia tylyissä kuin läpäisevissä vammoissa. Verituotteiden siirron toteutusta helpottaa yksikkökohtaisesti laadittu massiivisen verensiirron ohjeistus (verituotteiden ”paketoiminen”, protokollan käynnistyskriteerit). Massiivin vuodon yhteydessä mitään ohjeistusta ei kuitenkaan pystytä tarkasti noudattamaan. Ns. kirkkaista nesteistä lähtökohtaisesti käytetään kristalloideja (Ringer-tyyppinen liuos). Hydroksietyylitärkkelysluosta ei tule käyttää. Traneksaamihappo tulee nykykäsityksen mukaan aloittaa nopeasti kaikilla traumapotilailla, joilla epäillään runsasta vuotoa. Fibrinogeeni ja protrombiinikompleksi voidaan liittää hoitoon. Huomattavaa on, että koagulopatia ei ole irreversiibeli tila. Kliinistä tilaa ja näkyvää, mitattavaa vuotoa seuraamalla sekä toistuvilla laboratorioarvoilla seurataan ja ohjataan potilaan hoitoa. Nestehoidossa pyritään tietysti välttämään verituotteiden yli- ja alikäyttö.

Anestesia- ja analgeesia-aineilla on DCR-hoitokentässä muun traumapotilaan hoitoon osallistuvan moniammatillisen ryhmän osana keskeinen rooli riittäväksi arvioitun verenkierron ylläpitäjänä ja hemostaasia tukevan nestehoidon toteuttajana. ■

Viitteet

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
2. World Health Organisation. Cause-specific mortality and morbidity. 2009. www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Table2.pdf
3. Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, ym. Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion* 2004; 44: 809-13.

>>

Nopeassa Octaplasin® siirrossa sitraattiantikoagulantti ei ehdi metaboloitua ja sitoo kalsiumia.

- Huber-Wagner S, Qvick M, Mussack T, ym. Massive blood transfusion and outcome in 1062 polytrauma patients: a prospective study based on the Trauma Registry of the German Trauma Society. *Vox Sanguinis* 2007; 92: 69-78.
- Stanworth SJ, Morris TP, Gaarder C, ym. Reappraising the concept of massive transfusion in trauma. *Crit Care Med* 2010; 14: R239.
- Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003; 54: 1127-30.
- Larson CR, White CE, Spinella PC, ym. Association of shock, coagulopathy, and vital signs with massive transfusion in combat casualties. *J Trauma* 2010; 69: 26-32.
- Guly HR, Bouamra O, Spiers M, ym. Vital signs and estimated blood loss in patients with major trauma: Testing the validity of the ATLS classification by hypovolaemic shock. *Resuscitation* 2011; 82: 556-9.
- Bruns B, Lindsey M, Rove K, ym. Hemoglobin drops within minutes of injuries and predicts need for an intervention to stop hemorrhage. *J Trauma* 2007; 63: 312-5.
- Harris T, Thomas GOR, Brohi K. Early fluid resuscitation in severe trauma. *BMJ* 2012; 345: e5752.
- Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, ym. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMTTT) study. *JAMA* 2013; 148: 127-36.
- Martin M, Oh J, Currier H, ym. An Analysis of in-hospital deaths at a modern combat support hospital. *J Trauma* 2009; 66: 551-60.
- Cirocchi R, Abraha I, Montedori A, ym. Damage control surgery for abdominal trauma. *Cochrane database Syst Rev* 2010; 20: CD007438.
- Kragh JF, Walters TJ, Baer DG, ym. Survival with emergency tourniquet use to stop bleeding in major limb trauma. *Ann Surg* 2009; 249: 1-7.
- Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, ym. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994; 331: 1105-9.
- Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma* 2002; 52: 1141-6.
- Haut ER, Kalish BT, Cotton BA, ym. Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients: a National Trauma Data Bank Analysis. *Ann Surg* 2011; 253: 371-7.
- Eastridge BJ, Salinas J, McManus JG, ym. Hypotension begins at 110 mm Hg: Redefining "hypotension" with data. *J Trauma* 2007; 63: 291-9.
- Berry C, Ley EJ, Bukur M, ym. Redefining hypotension in traumatic brain injury. *Injury* 2012; 43: 1833-7.
- Brenner M, Stein DM, Hu PF, ym. Traditional systolic blood pressure underestimate hypotension-induced secondary brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 1135-9.
- Maegerle M, Lefering R, Yucel N, ym. Early coagulopathy in multiple injury: An analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007; 38: 298-304.
- Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, ym. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008; 64: 1211-7.
- Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, ym. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusion at a combat support hospital. *J Trauma* 2007; 63: 805-13.
- Snyder CW, Weinberg JA, MvGwin G, ym. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias. *J Trauma* 2009; 66: 358-62.
- Magnotti LJ, Zarzaun BL, Fischer PE. Improved survival after hemostatic resuscitation: does the emperor have no clothes? *J Trauma* 2011; 70: 97-102.
- Lier H, Böttiger BW, Hinkelbein J, ym. Coagulation management in multiple trauma: a systematic review. *Intensive Care Med* 2011; 37: 572-82.
- Inaba K, Branco BC, Rhee P, ym. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 957-65.
- Spoerke N, Michalek J, Schreiber M, ym. Crystalloid resuscitation improves survival in trauma patients receiving low ratios of fresh frozen plasma to packed red blood cells. *J Trauma* 2011; 71: S380-3.
- Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, ym. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 2009; 66:1616-24.
- Crash-2 Trial collaborators. 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* 2010; 376: 23-32.
- Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, ym. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma* 2010; 69: 489-500.
- Schöchl H, Nienaber U, Maegerle M, ym. Transfusion in trauma. thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* 2011; 15: R83.
- Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Current management of massive hemorrhage in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012; 20: 47.
- Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Feb 28; 2: CD000567.
- Bulger EM, May S, Kerby JD. Out-of-hospital hypertonic resuscitation after traumatic hypovolemic shock: a randomized, placebo controlled trial. *Ann Surg* 2011; 253: 431-41.