

# En guide till koagulationsanalys med viskoelastiska instrument

## INSTRUMENTEN KAN GE VÄGLEDNING VID ALLVARLIG BLÖDNING

Det är inte alltid så enkelt att värdera hemostasen i akuta situationer. Det finns flera blodprov som kan vara till hjälp vid akut blödning. Ofta analyseras protrombinkomplex (PK), aktiverad partiell tromboplastintid (APTT), trombocytantal och fibrinogenkoncentration, vilka ger viss vägledning. Det tar ofta lång tid (30–60 minuter) att få svar på dessa analyser, vilket är en nackdel i en akut blödnings-situation där snabb handläggning är avgörande.

I ett icke-akut skede kan mer avancerade analyser av hemostasen göras som framför allt syftar till att ge svar på om orsaken till en blödning kan vara att patienten har en ärftlig blödningsrubbing.

Viskoelastiska hemostatiska instrument (viscoelastic homeostatic assays, VHA) kan ses som ytterligare en pusselbit i hemostasanalysen. Då analyserna utförs på helblod är en fördel att man kan få snabbare svar, vilket gör VHA användbara i akuta situationer, oftast pågående blödning. Här följer en uppdatering av kunskapsläget sedan föregående översikt [1].

VHA mäter förändringar i viskositet och elasticitet i ett koagulerande blodprov. Två av de vanligaste metoderna är tromboelastometri (ROTEM) och tromboelastografi (TEG), som har många likheter, men analysresultaten är inte direkt jämförbara. TEG har funnits längre, medan ROTEM är vanligare i Sverige.

För ROTEM/TEG-analys tillsätts en aktivator av koagulationen till helblod. Ett plaströr (»pin«) roterar i förhållande till blodprovet (som finns i en plastkyvett, »cup«). När blodet koagulerar ändras viskositet och elasticitet och det blir trögare för röret att rotera i förhållande till blodprovet. Detta registreras i form av amplitudökning i en kurva (Figur 1) [2]. Tillsats av olika aktivatorer och hämmare av hemostasen ger ytterligare information. I Tabell 1 ses de vanligaste analyserna. De olika parametrarna besvaras med numeriska värden som presenteras tillsammans med ROTEM/TEG-kurvan och kan jämföras med referensintervall. Helhetstolkningen av ett tromboelastogram kräver utbildning och metodförståelse. De senaste versionerna av ROTEM (Sigma) och TEG (6S) är helt automatiserade, det vill säga kräver inte pipettering av provmaterialet.

### Information som fås med ROTEM/TEG

I Figur 1 ses en klassisk ROTEM, ett tromboelastogram, med parametrarna:

- CT (clotting time) för ROTEM, vilket motsvaras av R för TEG. CT är tiden från koagulationsaktivering fram till start av koagulationen. Förlängd CT eller R beror oftast på brist på koagulationsfaktorer och/eller antikoagulantibehandling.

**Caroline Ulfsdotter Nilsson**, med dr, specialistläkare, Intensiv och perioperativ vård, Skånes universitetssjukhus Lund  
● caroline.nilsson@med.lu.se

**Vladimir Radulovic**, med dr, överläkare, Koagulationscentrum, sektionen för hematologi och koagulation, VO specialistmedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

**Anders Jeppsson**, professor, överläkare, avd för molekylär och klinisk medicin, institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; VO torax, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

**Karin Strandberg**, docent, överläkare, klinisk kemi och farmakologi, Medicinsk service, Region Skåne, Malmö

- MCF (maximum clot firmness) för ROTEM, vilket motsvaras av MA (maximum amplitude) för TEG. MCF är kurvans maximala amplitud. A5 och A10 för ROTEM är amplitud redan vid 5 respektive 10 min efter CT. Amplituden påverkas av fibrinogenkoncentrationen och trombocytantalet, men även av koncentrationen av koagulationsfaktor XIII. Låg hematokrit kan ge högre amplitud, men det är ett in vitro-fenomen [3].
- LI60 (lysis index 60; amplituden i procent av MCF) och ML (max lys) för ROTEM indikerar fibrinolys. Motsvarande variabler finns för TEG, till exempel LY30. Om kurvan smalnar av snabbt och mycket (amplitudsänkning efter maxamplitud) kan det vara ett tecken på ökad fibrinolys, det vill säga att koaglet löses upp. ML mäts kontinuerligt efter MCF, medan LI60 mäts 60 min efter CT. ML är hur många procent maxamplituden minskat. Till exempel: LI60 85 procent = ML 15 procent. Det finns fallgropar i tolkning av fibrinolys, se nedan.

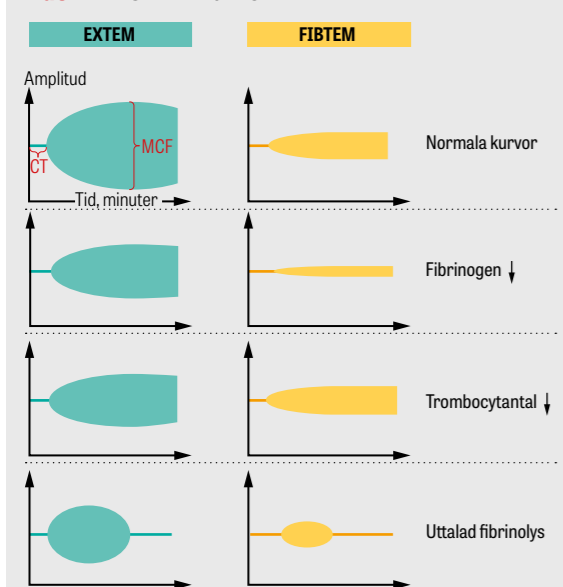
### Vilka patienter har nytta av VHA och när?

VHA är framför allt användbara vid stora pågående blödningar för att styra behandling med blodprodukter och koagulationsfaktorkoncentrat. Vid pågående allvarlig blodförlust rekommenderas empirisk behandling enligt 4:4:1-konceptet, med transfusion i kvoten 4 enheter erytrocytkoncentrat, 4 enheter plasma och 1 enhet trombocytkoncentrat [4, 5]. ROTEM/TEG kan användas för vidare finjustering [6]. Många användare rekommenderar en algoritm med beslutsgränser för att standardisera tolkningen av resultaten [7], och flera intensivvårdsavdelningar i landet har ta-

### HUVUDBUDSKAP

- Viskoelastiska hemostatiska instrument (VHA) är komplement i värderingen av hemostas, framför allt vid akuta blödnings-situationer då de ger snabb information.
- VHA har utvärderats vid blödning inom trauma, obstetrik och hjärt- och leverkirurgi, där VHA-styrda algoritmer kan optimera behandling med koagulationsfaktorer och transfusion av plasma och trombocyter.
- VHA har flera begränsningar, exempelvis låg precision. Effekter av antikoagulantia, trombocythämmande läkemedel och ärftliga blödningsrubbingar kan inte alltid detekteras.
- VHA bör kvalitetskontrolleras regelbundet. Elektronisk överföring av provresultat till patientjournal är önskvärd.

FIGUR 1. ROTEM-kurvor



De vanligaste ROTEM-variablerna är CT (clotting time, tiden från start av analys till 2 mm amplitud) och MCF (maximum clot firmness). Översta kurvorna visar normalfynd för EXTEM och FIBTEM. Kurvorna i mitten visar hur man kan skilja mellan låg fibrinogennivå och låg trombocytkoncentration genom att jämföra EXTEM och FIBTEM MCF. De nedersta kurvorna visar ett exempel på uttalad fibrinolys.

git fram egna algoritmer (Tabell 2) som inkluderar övrig provtagning.

För den akut blödande patienten (till exempel vid trauma och obstetrik) är det vanligen lämpligt att, för ROTEM, fokusera på EXTEM- och FIBTEM-analys. Om man misstänker en heparineffekt kan även INTEM och HEPTEM vara av värde, och om man vill närmare undersöka fibrinolys kan APTEM vara användbart.

Vid tolkning av ROTEM ligger starkt fokus på att optimera fibrinogennivåer, det vill säga att uppnå en adekvat amplitud på FIBTEM-kurvan. Genom att trombocytbidraget är hämmat i FIBTEM-analysen kan mängden funktionellt fibrinogen bedömas.

Det är viktigt att betona att behandling av allvarlig blödning med pågående blodförlust kräver flera hög-prioriterade åtgärder. VHA är av lägre prioritet, men kan vara ett komplement i handläggningen. Vid avstannad blödning gäller vanligen mer återhållsam korrektion av avvikande VHA-fynd. Upprepa gärna analysen vid fortsatt blödning och för att utvärdera insatta åtgärder. Vid långdragen blödning och försämrad hemostas, trots transfusioner av blodprodukter, fibrinogenkoncentrat, tranexamsyra och optimering enligt VHA-resultat, kan det bli aktuellt att ge andra faktorkoncentrat, se Tabell 2.

Det är osäkert om VHA kan vara användbara för att värdera trombosrisk. Hyperkoagulabilitet är bara en del av Virchows triad för trombosutveckling, och det kan vara svårt att bedöma en individs trombosrisk med en enskild analys [8]. VHA-metodiken förefaller känslig nog för att registrera hyperkoagulabilitet såsom en kort CT/R och en ökad MCF/MA. Det saknas dock uppgifter om beslutsgränser för exempelvis behandling med antikoagulantia och om metodernas användbarhet som prediktor av till exempel venös tromboembolism [8, 9].

TABELL 1. De vanligaste ROTEM- och TEG-analyserna

| ROTEM                   |  |
|-------------------------|--|
| EXTEM                   | Vävnadsfaktor aktiverar koagulationen (samma typ av aktivering som i rutinkoagulationsprovet PK)           |
| FIBTEM                  | Vävnadsfaktoraktivering + trombocythämning, vilket ger ett mått på fibrinogenets bidrag till koagelstyrkan |
| APTEM                   | Vävnadsfaktoraktivering + fibrinolys hämning   |
| INTEM                   | Kontaktaktivering av koagulationen (samma typ av aktivering som i rutinkoagulationsprovet APTT)            |
| HEPTEM                  | Kontaktaktivering + heparinas som tar bort heparineffekt   |
| TEG                     |  |
| Kaolin                  | Kontaktaktivering av koagulationen   |
| Rapid-TEG               | Kontaktaktivering + vävnadsfaktoraktivering  |
| Funktionellt fibrinogen | Vävnadsfaktoraktivering + trombocythämning   |
| HTEG                    | Kontaktaktivering + heparinas som tar bort heparineffekt   |

TABELL 2. ROTEM-algoritm

VHA är ett komplement i handläggning av blödning. Algoritmen nedan är ett förslag till hur ROTEM kan användas vid pågående allvarlig blödning med blodförlust [7, 28, 30, 50, 51]. Vid avstannad blödning gäller vanligen mer återhållsam korrektion av avvikande VHA-fynd. Upprepa VHA-analys vid fortsatt blödning och för att utvärdera insatta åtgärder. Generella råd för dosering av koagulationsfaktorkoncentrat inklusive fibrinogen finns beskrivet av bl a Görlinger et al [50].

| ROTEM vid allvarlig blödning  |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Initial strategi vid allvarlig blödning med blodförlust är oftast empirisk transfusion enligt 4:4:1-konceptet (kvot av mängden transfunderade blodprodukter erythrocyter:plasma:trombocyter), men kan sedan gärna finjusteras med ROTEM.</li> </ul>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Allmänna mål</li> </ul>  | Temperatur >36,5 °C, pH >7,2, Ca <sup>2+</sup> >1 mmol/l, Hb >90 g/l   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Mål för rutinkoagulationsprov</li> </ul>   | Fibrinogen >2-2,5 g/l, PK(INR) <1,5 och normaliserat APTT<br>Trombocyter >100 × 10 <sup>9</sup> /l vid pågående blödning, >50 × 10 <sup>9</sup> /l om hemostas uppnåtts. Vid hjärnblödning är mål >100 × 10 <sup>9</sup> /l. |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Tranexamsyra (1 g eller 15-20 mg/kg iv) ges (snarast inom 3 h) vid trauma. Ges i samråd med obstetrikern vid obstetrisk blödning.</li> <li>Normal ROTEM utesluter inte effekt av flera antihemostatiska läkemedel. Undersök alltid om patienten har behandling med antikoagulation/trombocythämning som kan reverseras.</li> </ul> |  |
| ROTEM-översikt vid pågående allvarlig blödning  |  |
| ROTEM-tolkning  | Åtgärd   |
| FIBTEM A5 <9 mm (A10 <10 mm)<br>FIBTEM A5 eller A10 <12 mm vid obstetrisk blödning  | Ge fibrinogenkoncentrat  |
| EXTEM A5 <35 mm (A10 <40 mm)<br><b>OCH</b><br>FIBTEM A5 ≥9 mm (A10 ≥10 mm)<br>FIBTEM A5 eller A10 ≥12 mm vid obstetrisk blödning  | Ge trombocytkoncentrat   |
| EXTEM-CT >80 s<br><b>OCH</b><br>FIBTEM A5 ≥9 mm (A10 ≥10 mm)<br>FIBTEM A5 eller A10 ≥12 mm vid obstetrisk blödning  | Överväg plasma och/eller protrombinkomplexkoncentrat (PCC)<br>Försiktighet med PCC speciellt vid trauma och obstetrisk blödning  |
| Max lys (ML) >15 procent eller EXTEM LI60 <85 procent   | Tyder på uttalad fibrinolys. Ge/överväg att ge mer tranexamsyra  |

Tänk även på: Vid långdragen blödning och försämrad hemostas trots bland annat transfusionspaket, fibrinogen, tranexamsyra etc kan det bli aktuellt att ge andra faktorkoncentrat (von Willebrand-faktor, FVIII, FXIII och som »rescue-behandling« rekombinant FVIIa, lämpligen i samråd med koagulationsjour). Det är även viktigt att interagera med kirurger/obstetrikern om graden av kirurgisk hemostas.

VHA kan i viss mån detektera koagulopatier (både hypo- och hyperkoagulopati) vid sepsis, men förändringar i VHA-parametrar har i metaanalyser visats vara heterogena [10, 11].

Covid-19 innefattar också en ökad trombosrisk. Ett vanligt fynd har varit ett hyperkoagulabelt tillstånd med markant förhöjd MCF (EXTEM och FIBTEM) redan tidigt i vårdförloppet, och mest uttalat hos patienter med svårast sjukdom [2, 12]. Det är dock oklart hur väl VHA faktiskt förutspår risken för trombos hos covid-sjuka och huruvida VHA kan hjälpa till att styra antikoagulantibehandlingen [12, 13].

VHA med tillverkarens egna reagens är inte känsliga för medfödda brister i hemostasen såsom hemofili och von Willebrands sjukdom [2, 14].

För att påvisa ärftliga trombocytdefekter behövs en särskild modul till ROTEM, så kallad ROTEM platelet analysis, som använder aggregometri på liknande sätt som i instrumentet Multiplate. Modulen möjliggör även mätning av effekten av trombocythämmande läkemedel [15].

Detekterar VHA antikoagulation/trombocythämning?

Svaret är delvis, men normal VHA utesluter inte effekt av flera av de antitrombotiska läkemedlen. Vid blödning, undersök alltid om patienten har behandling med antikoagulantia och/eller trombocythämning som kan reverseras. ROTEM-analys med INTEM och HEPTEM är användbar för att detektera effekt av ofraktionerat heparin, som ses som en förlängd CT i INTEM som korrigeras i HEPTEM. Låg molekylärt heparin påverkar i varierande omfattning VHA-resultaten beroende på preparat och dos [16, 17].

ROTEM EXTEM CT korrelerar till PK(INR) vid warfarinbehandling och har visats ha hög sensitivitet och specificitet för att detektera förhöjt PK(INR) >1,2 med Owren-metoden, som används i Norden [18]. Patienter med terapeutisk warfarinbehandling (PK(INR) 2-3) kan emellertid fortfarande ha CT inom referensintervallet, vilket begränsar användbarheten [19].

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) kan förlänga ROTEM CT, men kvantitativ monitorering av läkemedelseffekt är inte tillförlitlig med VHA [16]. Vid en akut blödning där frågeställningen är om DOAK kan vara orsak, kan ROTEM vara ett komplement genom att höga läkemedelsnivåer kan påvisas. Terapeutiska eller låga läkemedelsnivåer kan emellertid inte uteslutas [16, 20, 21].

Trombocytkomponenten (som bidrar till amplituden) i VHA är i huvudsak relaterad till *antalet* trombocyter. Koagulationsaktiveringen i VHA är i de flesta analyser stark, och stora mängder trombin genereras som gör att andra signalvägar för trombocytaktivering hamnar i skymundan. Detta är den huvudsakliga orsaken till att VHA är okänsliga för trombocythämmande läkemedel, vars verkningsmekanism är att hämma ADP-receptorer (till exempel klopidogrel, prasugrel och tikagrelor) eller tromboxan A2-syntes (till exempel acetylsalicylsyra) [22]. Det finns möjlighet att analysera trombocytfunktionen med tilläggsanalyser enligt ovan.

Fallgroparna vid tolkning av fibrinolys med VHA

För ROTEM anges ofta att EXTEM LI60 <85 procent indikerar fibrinolys; det motsvarar även ML ≥15 procent.

Det finns flera problem när man tolkar fibrinolys med VHA, bland annat kan de vara okänsliga för kliniskt signifikant fibrinolys [23].

Ett annat problem är att en liten amplitudsänkning från maxamplitud (EXTEM LI60 ca 85-99 procent) inte behöver tala för fibrinolys, utan kan vara en effekt på koaglet av trombocyter. Detta är omdebatterat i VHA-sammanhang [24], och möjliga orsaker är ett fenomen som kallas koagelretraktion [25], alternativt uttröttade kontraktila krafter hos trombocyterna [26]. Denna trombocytteffekt på koaglet syns inte i FIBTEM, där trombocyterna är starkt hämmade [25]. Vidare menar vissa att avsaknad av amplitudsänkning kan tyda på »shut-down« av fibrinolysystemet - men detta kan ifrågasättas [24].

Diagnostiken av fibrinolys med ROTEM kan bland annat skärpas om man jämför EXTEM med APTEM [27]. En normal ROTEM eller TEG ska inte utesluta behandling med tranexamsyra när det är kliniskt indicerat - till exempel tidigt vid trauma med blödning och vid obstetrisk blödning [7, 28-30].

Evidens för VHA i kliniken

VHA har framför allt undersökts vid blödning inom trauma, obstetrik, hjärtkirurgi och levertransplantation. Flera systematiska genomgångar och metaanalyser har visat att VHA som stöd vid blödning minskar behovet av transfusion av blodprodukter, och vissa indikerar även en del mått på förbättrad utgång för patienter, inklusive lägre dödlighet [31-35]. De flesta inkluderade studier avser elektiv hjärtkirurgi, och evidensgraden kan generellt betraktas som låg.

Vid trauma är bland annat hyperfibrinolys och låg amplitud sett med VHA associerade med ökad sjuklighet och dödlighet samt kan förutspå behov av massiv transfusion [36]. Aktuella europeiska riktlinjer för allvarlig blödning vid trauma rekommenderar användning av VHA (evidensklass 1C) [30]. Nyligen publicerades Itactic-studien, som undersökte VHA (ROTEM och TEG) jämfört med rutinkoagulationsprov för att styra behandling med plasma, trombocyter och fibrinogenkoncentrat vid trauma med blödningschock [37]. Den primära effektvariabeln var överlevnad (utan massiv pågående transfusion) vid 24 timmar. Det var ingen skillnad mellan grupperna vare sig i den primära eller i de sekundära effektvariablerna. Resultaten uteluter inte, på grund av ett flertal faktorer i studiedesignen, att VHA kan användas för optimering av transfusioner av blodprodukter och behandling med fibrinogenkoncentrat.

Under graviditet förändras VHA-variabler vanligtvis åt det hyperkoagulerande hållet [38]. Låg ROTEM FIBTEM MCF (A5 < 12 mm) vid pågående postpartumblödning förutspår progress till transfusionskrävande blödning [39]. Associationer mellan användandet av ROTEM-styrda algoritmer för obstetrisk blödning och minskat transfusionsbehov, färre hysterektomier och kortare sjukhusvistelse har observerats i retrospektiva studier [40, 41].

Hemostasrubning vid leversjukdom kan vara komplex. Trots till exempel förlängd PK och trombocytopeni kan patienten ändå vara hyperkoagulerande med risk för trombos. Stora randomiserade studier saknas, men mindre studier pekar på att VHA-användning vid levertransplantation och levercirros



kan minska antalet transfusioner utan påverkan på blödningsvolymen [42, 43].

VHA är mest välstuderade inom elektiv hjärkirurgi. Det finns dock få randomiserade studier, och de flesta har varit relativt små och av begränsad kvalitet. Resultaten har varierat från signifikant färre transfusioner i VHA-gruppen till ingen skillnad mellan grupperna. I en metaanalys inkluderades 8 randomiserade studier med totalt 1 035 hjärkirurgiska patienter. Sammantaget visade metaanalysen att signifikant färre transfusioner av blodprodukter gavs till patienter randomiserade till VHA, utan någon skillnad i mortalitet [34]. De europeiska specialistföreningarna för toraxkirurgi och toraxanestesi rekommenderar (klass 2A) att VHA-styrda algoritmer övervägs vid hjärkirurgi hos vuxna för att minska transfusioner [44].

### Kvalitetsaspekter

Validering och standardisering av VHA-metoder har varit föremål för diskussioner, liksom tillförlitligheten [45-47]. Mätprinciperna skiljer VHA från plasma-baserade metoder, så skillnader i resultat är förväntade. Det finns inga krav på att använda metoder som används vid sjukhuslaboratorier som referensmetod vid validering, utan metodvalideringen kan sägas uppfylla krav på »lämplighet för avsedd användning« i olika kliniska sammanhang [47].

Kvaliteten på sjukhuslaboratoriernas metoder kontrolleras regelbundet genom externt kontrollprogram. Det innebär att provmaterial sänds ut från ett externt kontrollorgan (till exempel Equalis i Sverige), och analyseras varpå resultaten rapporteras in. Precisionen är betydligt lägre för VHA än för plasmabaserade koagulationstest [48]. Genom att ta bort pipetteeringssteget i den automatiserade versionen av ROTEM (Sigma) blir precisionen förbättrad [49].

Ett rimligt krav för att upprätthålla kvaliteten i analysarbetet är att kliniker som dagligen använder VHA utför intern kontrollanalys en gång i veckan. Om instrumentet används mer sällan kan kontroller analyseras i samband med analys av patientprov. Delta-

gande i ett externt kvalitetskontrollprogram samt uppföljning av eventuella avvikelser är viktigt. Vid utplacering av patientnära analysinstrument i sjukvården bör resultat överföras elektroniskt till laboratoriedatasystem och/eller patientjournal för spårbarhet. Resultatet presenteras på bildskärm i realtid medan analysen pågår.

### Sammanfattning

Värdering av hemostasen kan vara svår. VHA är ett komplement och bör ses som ett ytterligare stöd framför allt i blödningsituationer. Analysen mäter förändringar i viskositet och elasticitet i helblod, och en kurva presenteras som ger en översiktlig helhetsbild av flera komponenter av hemostasen. Man kan få numeriska svar på ett flertal olika parametrar med hjälp av olika koagulationsaktivatörer och -hämmer. Analysresultaten kan exempelvis användas för att optimera fibrinogennivåer och styra trombocyt- och plasmotillförsel.

VHA har framför allt utvärderats vid blödning inom trauma, obstetrik, hjärt- och leverkirurgi, där en VHA-styrd algoritm kan individualisera och möjligen minska transfusionsbehovet. En begränsning utgörs av att effekter av antikoagulantia och trombocyt-hämmande läkemedel vid blödning inte alltid kan uteslutas. Mer automatiserade instrument minskar variationen i resultat till följd av handhavande.

Den stora fördelen med VHA är att analysen ger snabba svar och stöd i behandling i en akut blödnings-situation. God handläggning av allvarig blödning innefattar många viktiga åtgärder, och VHA kan vara ett givande komplement. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Vladimir Radulovic har erhållit föreläsararvode från Leo Pharma. Anders Jeppsson har erhållit konsultarvode från LFB Biotechnologies, Astra Zeneca och Werfen. Karin Strandberg har erhållit konsultarvode och föreläsningssarvoden från Novo Nordisk, Biomarin, Shire, Sobi och Octapharma.

Citera som: *Läkartidningen*. 2023;120:22153

### SUMMARY

**Analysis with viscoelastic hemostatic assays – a guide**  
Viscoelastic hemostasis analyses (VHA) are a complement in the evaluation of hemostasis in patients with major bleeding. The analysis measures viscoelastic changes in whole blood and the results give an overview of several components of hemostasis. VHA can be used to optimize fibrinogen levels, platelet and plasma substitution. The main clinical evidence supporting this strategy is in trauma, obstetric bleeding, heart and liver surgery, where algorithms based on VHA results facilitate individualized therapy. VHA measurement is of limited value to exclude treatment with anticoagulants and platelet inhibitors. Quality control aspects are also more cumbersome since whole blood with limited sustainability is used. Newer, more automated versions of the instruments have increased the reproducibility. The main advantage of VHA is the fast turn-around time and their role in guiding treatment in an emergency situation with bleeding.

### REFERENSER

- Zetterberg E, Svensson PJ. TEG och ROTEM – patientnära och snabba koagulationsanalyser. *Läkartidning*. 2013;110:CC9E.
- Volod O, Bunch CM, Zackariya N, et al. Viscoelastic hemostatic assays: a primer on legacy and new generation devices. *J Clin Med*. 2022;11(3):860.
- Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfus Med Rev*. 2012;26(1):1-13.
- Meneses E, Boneva D, McKenney M, et al. Massive transfusion protocol in adult trauma population. *Am J Emerg Med*. 2020;38(12):2661-6.
- Hemostas vid allvarlig blödning. Vårdprogram utarbetat av arbetsgrupp inom Svenska sällskapet för trombos och hemostas (SSTH). Version 3. Stockholm: Svenska sällskapet för trombos och hemostas; 2019.
- Gauss T, Moyer J, Bouzat P. Massive transfusion in trauma: an evolving paradigm. *Minerva Anestesiol*. 2022;88(3):184-91.
- Curry NS, Davenport R, Pavord S, et al. The use of viscoelastic hemostatic assays in the management of major bleeding: a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2018;182(6):789-806.
- Lim HY, Donnan G, Nandurkar H, et al. Global coagulation assays in hypercoagulable states. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;54(1):132-44.
- Thomas W, Samama CM, Greinacher A, et al. Subcommittee on Perioperative and Critical Care. The utility of viscoelastic methods in the prevention and treatment of bleeding and hospital-associated venous thromboembolism in perioperative care: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2336-40.
- Müller M, Meijers J, Vroom M, et al. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2014;18(1):R30.
- Boscolo A, Spiezia L, De Cassai A, et al. Are thromboelastometric and thromboelastographic parameters associated with mortality in septic patients? A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2021;61:5-13.
- Tsantes AE, Tsantes AG, Kokoris SI, et al. COVID-19 infection-related coagulopathy and viscoelastic methods: a paradigm for their clinical utility in critical illness. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10):817.
- Lodberg Hvas C, Brogaard Larsen J, Adelborg K, et al. Dynamic hemostasis and fibrinolysis assays in intensive care COVID-19 patients and association with thrombosis and bleeding – a systematic review and a cohort study. *Semin Thromb Hemost*. 2022;48(1):31-54.
- Schmidt DE, Majeed A, Bruzelius M, et al. A prospective diagnostic accuracy study evaluating rotational thromboelastometry and thromboelastography in 100 patients with von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2017;23(2):309-18.
- Kitchen S, Adcock DM, Daurer R, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for processing of blood samples for coagulation testing. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(6):1272-83.
- Pavoni V, Giansello L, Conti D, et al. »In less than no time«: feasibility of rotational thromboelastometry to detect anticoagulant drug activity and to guide reversal therapy. *J Clin Med*. 2022;11(5):1407.
- Thomas O, Lybeck E, Strandberg K, et al. Monitoring low molecular heparins at therapeutic levels: dose-responses of and correlations and differences between aPTT, anti-factor Xa and thrombin generation assays. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116835.
- Schmidt DE, Holmström MM, Majeed A, et al. Detection of elevated INR by thromboelastometry and thromboelastography in warfarin treated patients and healthy controls. *Thromb Res*. 2015;135(5):1007-11.
- Nilsson CU, Tynngård N, Reinstrup P, et al. Monitoring fibrinolysis in whole blood by viscoelastic instruments: a comparison of ROTEM and ReoRox. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73(6):457-65.
- Seyve L, Richarme C, Polack B, et al. Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thromboelastometry (ROTEM). *Int J Lab Hematol*. 2018;40(1):84-93.
- Henskens YMC, Gulpen AJW, van Oerle R, et al. Detecting clinically relevant rivaroxaban or dabigatran levels by routine coagulation tests or thromboelastography in a cohort of patients with atrial fibrillation. *Thromb J*. 2018;16:3.
- Ranucci M, Baryshnikova E. Sensitivity of viscoelastic tests to platelet function. *J Clin Med*. 2020;9(1):189.
- Raza I, Davenport R, Rourke C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):307-14.
- Tanaka KA, McNeil J, Abuelkasem E. Clot retraction: lost in interpretation? *Anesth Analg*. 2019;128(4):e53-4.
- Katori N, Tanaka K, Szlam F, et al. The effects of platelet count on clot retraction and tissue plasminogen activator-induced fibrinolysis on thrombelastography. *Anesth Analg*. 2005;100(6):1781-5.
- Tynngård N, Lindahl TL, Ramström S. Assays of different aspects of hemostasis – what do they measure? *Thrombosis J*. 2015;13:8.
- Nilsson CU, Strandberg K, Reinstrup P. Warfarin monitoring with viscoelastic hemostatic assays, thrombin generation, coagulation factors and correlations to Owren and Quick prothrombin time. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78(5):358-64.
- Dias JD, Butwick AJ, Hartmann J, et al. Viscoelastic haemostatic point-of-care assays in the management of postpartum haemorrhage: a narrative review. *Anaesthesia*. 2022;77(6):700-11.
- CRASH-2 trial collaborators; Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. 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(9734):23-32.
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019;23(1):98.
- Whiting P, Al M, Westwood M, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2015;19(58):1-228, v-vi.
- Wikkelse A, Wetterslev J, Möller AM, et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD007871.
- Dias JD, Sauaia A, Achneck HE, et al. Thromboelastography-guided therapy improves patient blood management and certain clinical outcomes in elective cardiac and liver surgery and emergency resuscitation: a systematic review and analysis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(6):984-94.
- Meco M, Montisci A, Giustiniano E, et al. Viscoelastic blood tests use in adult cardiac surgery: meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(1):119-27.
- Santos AS, Oliveira AJF, Barbosa MCL, et al. Viscoelastic haemostatic assays in the perioperative period of surgical procedures: systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2020;64:109809.
- Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, et al. Effect of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care*. 2014;18(5):518.
- Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2020;47(1):49-59.
- Karlssoon O, Sporrang T, Hillarp A, et al. Prospective longitudinal study of thromboelastography and standard hemostatic laboratory tests in healthy women during normal pregnancy. *Anesth Analg*. 2012;115(4):890-8.
- Amgalian A, Akken T, Othman M, et al. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in the obstetrics and recommendations from the women's SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1813-38.
- Snegovskikh D, Souza D, Walton Z, et al. Point-of-care viscoelastic testing improves the outcome of pregnancies complicated by severe postpartum hemorrhage. *J Clin Anesth*. 2018;44:50-6.
- McNamara H, Kenyon C, Smith R, et al. Four years' experience of a ROTEM-guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2019;74(8):984-91.
- Sakai T. Viscoelastic testing in liver transplantation. *Transfusion*. 2020;60(Suppl 6):S61-9.
- Hartmann J, Dias JD, Pivalizza EG, et al. Thromboelastography-guided therapy enhances patient blood management in cirrhotic patients: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Semin Thromb Hemost*. Epub 10 okt 2022. doi: 10.1055/s-0042-1758081.
- Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, et al. 2017 EACTS/EACTA guidelines on patient blood management guidelines for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):79-111.
- Chitlur M, Lusher J. Standardization of thromboelastography: values and challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(7):707-11.
- Chitlur M, Sørensen B, Rivard GE, et al. Standardization of thromboelastography: a report from the TEG-ROTEM working group. *Haemophilia*. 2011;17(3):532-7.
- Solomon C, Asmis LM, Spahn DR. Is viscoelastic coagulation monitoring with ROTEM or TEG validated? *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76(6):503-7.
- Kitchen DP, Kitchen S, Jennings I, et al. Quality assurance and quality control of thromboelastography and rotational thromboelastometry: the UK NEQAS for blood coagulation experience. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(7):757-63.
- Kitchen D, Jennings I, Kitchen S, et al. Letter in response to article »Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women's SSC of the ISTH.«. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2418-20.
- Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(4):297-322.
- Erdoes G, Koster A, Levy JH. Viscoelastic coagulation testing: use and current limitations in perioperative decision-making. *Anesthesiology*. 2021;135(2):342-9.