



HÉMOSTASE DÉLOCALISÉE ET COAGULOPATHIE

Jean-Stéphane David (1, 2), Xavier-Jean Taverna (1), Cécile Guth (3), Pascal Incagnoli (1)

(1) Service d'Anesthésie Réanimation, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 69495 Pierre Bénite cedex. E-mail : js-david@univ-lyon1.fr

(2) Faculté de Médecine Lyon Est, Université Claude Bernard – Lyon 1, 69003 Lyon

(3) Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital d'Instruction des Armées Desgenette, 69003 Lyon

INTRODUCTION

Lors de la prise en charge d'un patient en état de choc hémorragique, que celui-ci soit en relation avec un traumatisme, une hémorragie du post-partum ou une complication chirurgicale, la correction précoce de la coagulopathie est l'une des priorités thérapeutiques au même titre que l'hémostase chirurgicale [1]. Ces coagulopathies sont fréquemment observées en cas de choc hémorragique (25 à 30 % des traumatisés sévères) et aggravent le pronostic des patients [1].

Nous décrivons dans cet article l'intérêt et les limites des outils permettant la détection et le traitement des troubles de l'hémostase.

1. TECHNIQUES DE MONITORING DE LA COAGULOPATHIE

L'exploration de l'hémostase en pratique clinique fait appel à la biologie standard ou aux techniques viscoélastiques. En ce qui concerne les techniques qui mesurent des paramètres classiques de l'hémostase tel que le taux de Prothrombine (TP), il faut remarquer que ces paramètres ont été développés initialement pour détecter des troubles congénitaux de l'hémostase et pour adapter les traitements anticoagulants. Ils reflète t parfois très mal la réalité de l'hémostase dans certaines situations physiopathologiques comme la cirrhose, lors de phénomènes hémorragiques dans un contexte d'inflammation ou après administration de concentrés de facteur. Ces tests de biologie standard sont aussi très peu sensibles au dépistage d'un état prothrombotique et nécessitent en général de 30 à 90 min pour que des résultats soient rendus [2].

Différents outils de biologie déportés permettent l'exploration de l'hémostase en mesurant des paramètres classiques (Temps de Céphaline Activé (TCA) ou l'INR (CoaguChek® XS Pro, Laboratoire Roche, Meylan ; INRatio®, AAZ, Rungis) ou

en étudiant la cinétique de formation du caillot (techniques viscoélastiques (TVE) : ROTEM®, Werfen, Le Pré Saint Gervais et TEG®, Haemonetics, Signy). D'autres dispositifs sont disponibles mais leur utilisation n'entre pas stricto-sensu dans le cadre du monitoring de la coagulopathie. Il s'agit plutôt d'étudier l'effet de médicaments anticoagulants ou antiagrégants sur la fonction plaquettaire (VerifyNow®, Platelet Mapping) ou l'effet de l'héparine (HemoChron, iSTAT,...). Ils ne seront donc pas traités dans cet article. Enfin, dans un proche avenir, la mesure du fibrinogène devrait être possible au lit du patient mais ces dispositifs sont encore en phase de développement.

2. DÉTERMINATION RAPIDE DE L'INR

Les outils de mesure déportée de l'INR ont été développés initialement pour l'adaptation des posologies d'AVK aux domiciles des patients. Plusieurs appareils sont commercialisés dont le Coaguchek® XS et l'INRatio®. Ils sont entièrement automatiques et utilisent des bandelettes réactives qui nécessitent un très faible volume de sang (10 à 15 µl). La mesure qui se fait habituellement avec du sang capillaire peut également être réalisée avec du sang artériel ou veineux (prélevé sur une seringue sans anticoagulant) et nécessite environ 120 secondes pour obtenir un INR et un Temps de Quick (TQ). Différents travaux ont montré une bonne corrélation avec la biologie standard ; les coefficients de variation habituellement observés sont < 6 % pour le Coaguchek® et compris entre 2 et 6 % pour l'INRatio® [3].

Plus récemment, ces outils ont été proposés pour détecter précocement la survenue d'une coagulopathie survenant dans les suites d'un traumatisme [2, 4] ou en cas d'hémorragie [5]. Chez le traumatisé grave, nous avons montré qu'à l'admission au déchocage, l'INRatio® était capable en prédisant correctement un INR > 1,5 de guider l'administration de PFC et ainsi de gagner plus de 60 min par rapport à la biologie standard [2]. Toutefois, la précision des mesures diminuait en situation d'anémie (< 100 gr.l⁻¹) ou de coagulopathie (INR > 1,5, fibrinogène < 1,5 gr.l⁻¹) sans toutefois entraîner de modification de la décision. Dans un travail multicentrique, Toulon et al. ont montré dans un contexte de chirurgie hémorragique, pour le temps de prothrombine (Prothrombine time), une bonne corrélation du Coaguchek® avec la biologie standard et surtout un résultat obtenu en moins de 5 min versus 88 min (médiane) [6]. Des résultats similaires ont été décrits avec le Coaguchek® par une équipe suisse au bloc opératoire et en réanimation [7]. Pour d'autres équipes, ces outils de mesure de l'INR manquent de sensibilité et ignorent un certain nombre de diagnostics de coagulopathie (INR > 1,5) [5].

Pour l'ensemble de ces travaux, on peut retenir qu'il existe une certaine discordance pour les valeurs d'INR voisine de 1,5 en raison d'une différence assez régulièrement rapportée de 0,2 entre l'INR du laboratoire et celui des outils de mesure déportée. Reste à savoir ensuite quel est le calcul le plus exact car les outils de biologie déportée utilisent des thromboplastines recombinantes humaines avec un International Sensitivity Index (ISI) à 1. Dans la mesure où le calcul de l'INR est obtenu très vite, peut être répété si besoin, nous pensons qu'en l'absence de techniques thromboélastographiques et/ou en situations pré-hospitalières ou austères (médecine militaire ou humanitaire), que cette mesure de l'INR peut être utile et permettrait par rapport à un simple jugement clinique d'améliorer l'exactitude d'une transfusion dans des situations aiguës.

3. PRINCIPES ET UTILISATION DE LA THROMBOÉLASTOGRAPHIE

Deux machines sont disponibles actuellement : le ROTEM® (Werfen, Le Pré Saint Gervais) et le TEG® (Haemonetics, Signy). Ces outils fournissent des informations sur la dynamique de formation d'un caillot, sa stabilisation et sa dissolution (fibrinolyse) [8].

3.1. TECHNIQUE ET PARAMÈTRES MESURÉS

Les paramètres mesurés sont des temps (s), des amplitudes (mm) ou des angles (Figure 1). Les mesures se font sur sang total après recueil sur un tube citraté. Le sang entier est ensuite placé sur une cupule chauffée à 37°C (ou à la température du patient) sur laquelle vient se poser un axe. La vitesse de rotation de celui-ci dépendra alors de la viscosité du sang sachant que selon la technique, c'est soit la cupule qui tourne (TEG®) soit l'axe (ROTEM®). Il est à noter que sur la dernière version du TEG®, les mesures se font désormais par une technique électro-optique. Afin d'accélérer la technique et de différencier les phénomènes impliqués dans les troubles de l'hémostase, des activateurs ont été rajoutés. Ils dépendent du type de techniques utilisées [8].

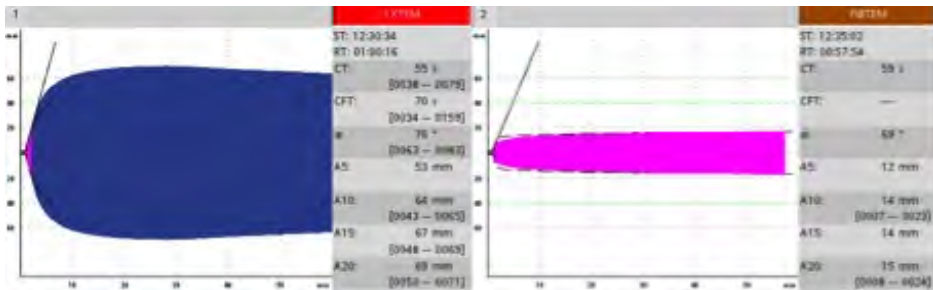


Figure 1 : Tracé ROTEM normal chez un patient traumatisé, après ajout d'un activateur (facteur tissulaire, EXTEM) puis après inhibition des plaquettes (FIBTEM). Valeur normale entre crochet.

Le ROTEM® se fait classiquement sur 4 canaux après ajout de 4 activateurs : INTEM : ajout d'acide ellagique pour explorer la voie intrinsèque, EXTEM : ajout de facteur tissulaire recombinant humain pour explorer la voie extrinsèque, FIBTEM : ajout de Cytochalasine D qui inhibe les plaquettes pour explorer le fibrinogène, APTTEM : ajout d'aprotinine qui est un inhibiteur de la fibrinolyse associé au facteur tissulaire pour explorer la fibrinolyse. On décrit également l'HEPTTEM (INTEM + héparinase pour démasquer l'effet de l'héparine), l'ECATEM (ajout d'ecarin pour dépister la présence d'anticoagulant direct). En dehors de la chirurgie cardiaque, les deux canaux les plus utiles sont l'EXTEM et le FIBTEM et suffisent à faire face à l'immense majorité des situations hémorragiques rencontrées en pratique clinique. L'ajout de ces activateurs permet ainsi de différencier une baisse du TP, un déficit en fibrinogène et une thrombopénie. Ainsi, un EXTEM avec un CT court (génération de thrombine satisfaisante) avec une amplitude maximum de caillot diminuée mais une amplitude maximum de caillot normale en FIBTEM sera évocateur d'une thrombopénie (Figure 2).

Le TEG® se fait classiquement sur un seul canal après activation par du kaolin (équivalent de l'INTEM). Il est proposé actuellement de réaliser le TEG® après ajout de facteur tissulaire au kaolin (rapidTEG) pour explorer la voie extrinsèque

et après inhibition des plaquettes par de l'abciximab pour explorer le fibrinogène (fibrinogène fonctionnel) [9]



Figure 2 : Tracé typique d'une thrombopénie sévère dans le cadre d'une hémorragie du post-partum (< 50 g/l) comme en attestent en EXTEM le CT court et la diminution de l'amplitude du caillot à 5, 10 et 15 min (A5) en association avec un tracé FIBTEM normal.

3.2 CORRÉLATION AVEC LA BIOLOGIE STANDARD

Il existe une bonne corrélation entre les résultats de la biologie standard et certains paramètres du ROTEM®, par exemple entre le CT (EXTEM) et le TP, ou entre l'amplitude du caillot (FIBTEM) et la fibrinogénémie [8]. De manière similaire, avec le TEG®, des corrélations ont été observées entre le paramètre R (équivalent du CT) et le TP [8]. Cependant, cette corrélation entre la biologie standard et les TVE, si elle est bonne d'une manière générale, est susceptible de varier après administration de produit de l'hémostase ou en fonction de certaines situations physiopathologiques telles que l'insuffisance hépatocellulaire. Les paramètres de biologie standard qui ne donnent qu'une estimation de la concentration de facteur de la coagulation, ne prennent pas non plus en compte l'effet de l'inflammation qui active l'hémostase. Ainsi, seules les TVE qui prennent en compte tous ces phénomènes permettront d'avoir une idée juste de la réalité de l'hémostase [10].

Les TVE permettent l'étude de la fibrinolyse et plus particulièrement des hyperfibrinolyse (HF) qui se répartissent en HF précoce (lyse du caillot < 30 min, HF intermédiaire (30-60 min) et HF tardive (> 60 min) [11]. Cependant, les TVE manquent de sensibilité pour identifier les augmentations modérées de la fibrinolyse. Le diagnostic d'HF se fait sur un aspect typique de tracé en forme de goutte d'eau (Hyperfibrinolyse précoce) (Figure 3) ou dès que des indices comme le ML (maximum lysis) dépasse une certaine valeur ; 3% ou 7,5 % pour le TEG® et > 15 % pour le ROTEM® 11, 12 [11, 12].

Enfin, de multiples algorithmes ont ainsi été proposés pour prendre en charge les troubles de l'hémostase. Il faut toutefois noter que ces algorithmes sont spécifique de chaque technique (TEG® versus ROTEM®) et ne sont pas interchangeables.



Figure 3 : Tracé typique d'hyperfibrinolyse précoce avec dissolution du caillot en moins de 30 min, chez un traumatisé sévère à l'admission au déchocage.

4. APPLICATION EN PRATIQUE CLINIQUE

La principale indication des TVE est de diagnostiquer rapidement les troubles de l'hémostase et de guider leur traitement dans des contextes où une coagulopathie est fortement probable et/ou le risque d'hémorragie important [8]. Ces situations ont été décrites essentiellement en chirurgie cardiaque, en traumatologie, obstétrique et en transplantation hépatique.

4.1. CHIRURGIE CARDIAQUE

Des coagulopathies sévères peuvent être observées lors de chirurgie cardiaque. Si certains mécanismes se retrouvent sur toutes les coagulopathies, d'autres sont spécifiques comme, par exemple, l'activation de l'hémostase au contact des tuyaux de la Circulation ExtraCorporelle (CEC) ou celle des plaquettes en passant à travers la pompe. On note ainsi une diminution du fibrinogène, une thrombopénie et une dysfonction plaquettaire, une inactivation partielle de la génération de thrombine par l'héparine mais également des phénomènes d'activation de la fibrinolyse ou de l'inflammation.

Il est fréquent de transfuser des patients au cours de chirurgie cardiaque et l'on estime au Royaume-Uni que 10 % des produits sanguins sont utilisés en chirurgie cardiaque [13]. Avec l'objectif de réduire la consommation de produits sanguins et par conséquent les effets secondaires qui y sont associés, les TVE ont été proposées. En 2008, l'association européenne de chirurgie cardiaque et thoracique a ainsi coté grade B, l'utilisation des TVE pour réduire la consommation de Produits Sanguins Labiles (PSL) [14]. Cette diminution de l'utilisation de PSL a été confirmée ensuite par une méta-analyse ayant analysé 9 études randomisées. Dans ce travail cependant, aucun bénéfice n'était observé en termes de survie ou de morbidité [15]. De manière plus récente, dans une autre méta-analyse ayant inclus 16 études randomisées (8 507 patients), prospectives ou rétrospectives, il a été observé que l'utilisation des TVE s'associait à une diminution des besoins transfusionnels, des reprises chirurgicales mais aussi une amélioration du pronostic des patients [16]. En 2014, l'institut NICE (National Institute for Health and Care Excellence) a suggéré en analysant les différents travaux publiés que l'utilisation des TVE permettait de diminuer de manière significative l'utilisation des PSL et recommandait leur usage en chirurgie cardiaque.

Le parallèle à l'utilisation des TVE est l'utilisation de concentrés de facteurs. Dans l'étude ZEPLAST (Zero Plasma Trial) les auteurs ont comparé l'administration d'un bolus de fibrinogène versus placebo [17]. Dans ce travail, ils ont montré que l'administration de fibrinogène s'associait à une diminution de l'utilisation de PSL (odds ratio : 0,40 ; Intervalle de confiance à 95 % : 0,19 à 0,84, P = 0,015) et des pertes sanguines postopératoires. Trevisan et al., en reprenant une série rétrospective, ont observé qu'après l'introduction d'une stratégie combinant ROTEM® et concentrés de facteur, lors de chirurgie cardiaque, il était possible de diminuer les coûts et les durées de séjour en réanimation [18].

Enfin, si les TVE doivent être utilisées en chirurgie cardiaque, ils doivent comporter différents tests, qui avec un outil comme le ROTEM®, seraient l'INTEM (activité intrinsèque globale), l'HEPTEM (INTEM + héparinase), et le FIBTEM (inhibition des plaquettes).

4.2. OBSTÉTRIQUE

L'utilisation des TVE s'est développée de manière importante en obstétrique depuis une dizaine d'années (Figure 2). Ces techniques ont permis de confirmer l'état d'hypercoagulabilité lié à la grossesse comme en témoignaient sur le ROTEM un CT et un CFT court mais également un MCF augmenté en comparaison avec des femmes qui n'étaient pas enceintes [19]. Comme en chirurgie cardiaque et en traumatologie, les TVE permettent d'avoir une évaluation rapide et globale de l'hémostase dans un contexte clinique parfois difficile où il est compliqué de se faire une idée exacte de l'hémostase selon les données cliniques (Figure 2). Les TVE vont ainsi permettre de guider l'administration de PSL ou de concentrés de facteurs ou au contraire, en montrant un profil rassurant malgré des signes de gravité clinique, de ne pas avoir à en administrer [20]. Il est également possible de prédire, avec le taux de fibrinogène ou le FIBTEM, la survenue d'une transfusion massive ou la progression de l'hémorragie [21]. Dans un travail publié en 2015, une équipe a montré qu'en utilisant un algorithme associant ROTEM® et concentrés de fibrinogène, il était possible de corriger efficacement les troubles de l'hémostase tout en diminuant de manière significative à la fois le nombre de PSL (médiane [IQR] : 8,0 [3,0-15,0] vs. 3,0 [2,0-5,0]), la quantité de fibrinogène administrée et la survenue de TACO (Transfusion associated circulatory overload ; 9,5 % vs 0 %, p = 0,038) [22]. Enfin, l'administration précoce de 2 g de concentrés de fibrinogène (versus placebo) au cours d'une hémorragie du post-partum a été récemment rapportée dans l'étude FIB-PPH, quel que soit le niveau initial de fibrinogène sans qu'il soit cependant possible de montrer un bénéfice avec cette administration, probablement car les fibrinogénémies des patientes étaient encore trop hautes [23].

4.3. TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

En cas d'insuffisance hépatocellulaire, des anomalies de l'hémostase sont fréquemment observées et sont en relation avec la diminution des facteurs pro et anticoagulants. L'hémostase résultante peut alors être pro ou anticoagulante sans que les examens de biologie standard puissent identifier cette résultante (Figure 4) [24]. Seules des techniques comme le ROTEM® ou le TEG® permettront de savoir s'il existe un état d'hypercoagulation ou au contraire d'hypocoagulation. Ces tests permettront ainsi de mieux évaluer le risque hémorragique en comparaison avec l'INR, mais également de détecter une thrombopénie ou un déficit en fibrinogène [25].

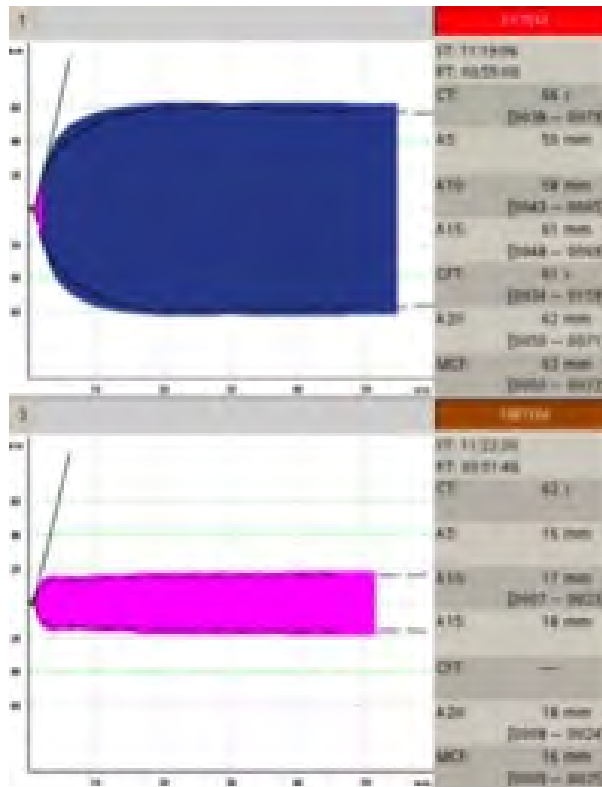


Figure 4 : Tracé obtenu chez une patiente présentant une hémorragie digestive grave (hémoglobine 2,5 g/dl) et des troubles sévères de l'hémostase sur le bilan biologique standard (TP 18 %, fibrinogène 1,5 g/l et TCA 53,5 s). Selon le tracé ROTEM® considéré comme normal, en dehors de 4 CGR la patiente n'a pas reçu d'autre PSL. Après ligature des varices, le saignement s'est arrêté.

En ce qui concerne l'impact thérapeutique de l'utilisation des TVE, il existe là aussi peu de travaux. Sur une petite cohorte randomisée, Wang et al. ont montré que l'utilisation d'un algorithme basé sur le ROTEM® permettait de réduire la consommation en PSL sans modification du pronostic [26]. Dans un travail assez récent de type avant/après, Roulet et al. n'ont par contre pas observé de réduction de l'utilisation des PSL en transplantation hépatique [27].

4.4. TRAUMATOLOGIE SÉVÈRE

Selon les dernières recommandations européennes, il est suggéré d'utiliser des TVE (à défaut la biologie standard) pour guider le traitement de la coagulopathie post-traumatique (Grade 2C) (Figure 5) [1]. Cette coagulopathie est complexe et comprend des phénomènes d'activation de la protéine C, de déperdition, dilution, thrombopénie, thrombopathie, consommation et fibrinolyse [1]. Parmi les déficits en facteur, celui qui sera le plus souvent observé est le déficit en fibrinogène



Figure 5 : Tracé obtenu à l'admission d'un patient présentant un traumatisme sévère du foie associé à un état de choc hémorragique. A l'admission, l'hémoglobine était à 52 g/l, les plaquettes à 88000/mm³, le TP à 29 % et le fibrinogène à 0,4 g/l. Le ROTEM® décrit précisément ces anomalies avec sur l'EXTEND un CT très allongé et une amplitude effondrée ; sur le FIBTEM, une amplitude à 5 min très diminuée.

Le ROTEM® a été évalué en traumatologie essentiellement à travers de nombreux travaux rétrospectif ou prospectif observationnels mais également et très récemment par un travail randomisé. Schochl et al. ont suggéré dans un premier travail que l'utilisation du ROTEM® combiné aux facteurs de coagulation permettait d'améliorer la survie des patients en comparaison avec un score prédictif de mortalité (TRISS) [28]. La même équipe a montré que lorsque l'on comparait des patients traités avec des concentrés de facteurs guidés par le ROTEM® avec des patients traités par des PSL guidés par de la biologie standard, on diminuait de manière significative l'utilisation des PSL mais également l'incidence de défaillance multiviscérale sans pour autant modifier la survie [29]. Dans un travail récent, une équipe italienne a confirmé la réduction de l'utilisation de PSL de manière importante avec une diminution des coûts de plus de 23 % mais toujours sans modification de la survie [30]. Le problème de toutes ces études, mais ce qui peut aussi être considéré comme un avantage, c'est qu'elles combinent l'utilisation du ROTEM® avec celle des concentrés de facteurs rendant difficile de savoir ce qui au final importe le plus. Un travail randomisé européen qui devrait bientôt débiter comparera la biologie standard avec le ROTEM® en utilisant des PSL dans un même ratio initial (ITACTIC Study, NCT02593877, trial.gov).

En ce qui concerne le TEG®, dans un travail récent, randomisé, il a été montré que l'utilisation du TEG® en comparaison avec la biologie standard s'accompagnait d'une amélioration de la survie des patients à 28 jours sans que cela soit associé à une modification de la consommation des PSL à 24 h sauf pour les cryoprécipités (paradoxalement plus important dans le groupe biologie standard). Tout au plus peut-on noter une consommation plus importante de PFC et de plaquettes dans le groupe biologie standard dans les premières heures [12]. Pour les auteurs, ce résultat était en relation avant tout avec une baisse de la mortalité liée aux hémorragies et une baisse de la mortalité précoce. Il était également observé une réduction de la durée d'hospitalisation en réanimation et une augmentation du nombre de jours sans respirateur.

CONCLUSION

Le développement depuis une dizaine d'années des TVE a permis un monitoring beaucoup plus efficace des troubles de l'hémostase dans des situations cliniques

très variées mais toutes caractérisées par l'urgence de l'administration d'une thérapeutique correctrice. Le ROTEM® comme le TEG® offrent dans ce cadre une évaluation rapide et globale des troubles de l'hémostase, permettant de définir des stratégies de traitement ciblé en utilisant des concentrés de facteurs afin de réduire l'utilisation des PSL et peut-être les effets secondaires qui les accompagnent. Néanmoins, des travaux prospectifs devront confirmer ces hypothèses

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G et al: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20(1):100.
- [2] David JS, Levrat A, Inaba K, Macabeo C, Rugeri L, Fontaine O, Cheron A, Piriou V: Utility of a point-of-care device for rapid determination of prothrombin time in trauma patients: a preliminary study. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72(3):703-707.
- [3] Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S: Point-of-care testing in haemostasis. *Br J Haematol* 2010;150(5):501-514.
- [4] Goodman MD, Makley AT, Hanseman DJ, Pritts TA, Robinson BR: All the bang without the bucks: Defining essential point-of-care testing for traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;79(1):117-124; discussion 124.
- [5] Gauss T, Hamada S, Jurcisin I, Dahmani S, Boudaoud L, Mantz J, Paugam-Burtz C: Limits of agreement between measures obtained from standard laboratory and the point-of-care device Hemochron Signature Elite(R) during acute haemorrhage. *Br J Anaesth* 2014;112(3):514-520.
- [6] Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fléron MH, Leroux G, Samama CM: Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. *Thromb Haemost* 2009;101:394-401.
- [7] Urwyler N, Staub LP, Beran D, Deplazes M, Lord SJ, Alberio L, Theiler L, Greif R: Is perioperative point-of-care prothrombin time testing accurate compared to the standard laboratory test? *Thromb Haemost* 2009;102(4):779-786.
- [8] Hans GA, Besser MW: The place of viscoelastic testing in clinical practice. *Br J Haematol* 2016;173(1):37-48.
- [9] Solomon C, Schochl H, Ranucci M, Schlimp CJ: Can the Viscoelastic Parameter alpha-Angle Distinguish Fibrinogen from Platelet Deficiency and Guide Fibrinogen Supplementation? *Anesth Analg* 2015;121(2):289-301.
- [10] David JS, Durand M, Levrat A, Lefevre M, Rugeri L, Geay-Baillat MO, Inaba K, Bouzat P: Correlation between laboratory coagulation testing and thromboelastometry is modified during management of trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81:319-27.
- [11] Theusinger OM, Wanner GA, Emmert MY, Billeter A, Eismont J, Seifert B, Simmen HP, Spahn DR, Baulig W: Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM) is associated with higher mortality in patients with severe trauma. *Anesth Analg* 2011;113(5):1003-1012.
- [12] Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, Wohlauer MV, Barnett CC, Bensard DD, Biffi WL et al: Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Ann Surg* 2016;263(6):1051-1059.
- [13] Besser MW, Ortmann E, Klein AA: Haemostatic management of cardiac surgical haemorrhage. *Anaesthesia* 2015;70 Suppl 1:87-95, e29-31.
- [14] Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA, Audit E, Guidelines C: Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008, 34(1):73-92.
- [15] Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J: Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD007871.

- [16] Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K: Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;117(3):531-547.
- [17] Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A, Surgical Clinical Outcome RG: Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2015;4(6):e002066.
- [18] Trevisan D, Zavatti L, Gabbieri D, Pedulli M, Giordano G, Meli M: Point-of-care-based protocol with first-line therapy with coagulation factor concentrates is associated with decrease allogenic blood transfusion and costs in cardiovascular surgery: an Italian single-center experience. *Minerva Anestesiol* 2016.
- [19] de Lange NM, van Rheenen-Flach LE, Lance MD, Mooyman L, Woiski M, van Pampus EC, Porath M, Bolte AC, Smits L, Henskens YM et al: Peri-partum reference ranges for ROTEM(R) thromboelastometry. *Br J Anaesth* 2014;112(5):852-859.
- [20] Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M: Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? *Int J Obstet Anesth* 2014;23(1):10-17.
- [21] Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB, Cannings-John R, Precious E, Hamlyn V, Sanders J, Alikhan R, Rayment R et al: Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood* 2014;124(11):1727-1736.
- [22] Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A: Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015;70(2):166-175.
- [23] Wikkelso AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, Ekelund K, Hanke G, Secher EL, Sharif HF et al: Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2015;114(4):623-633.
- [24] Rodriguez-Castro KI, Antonello A, Ferrarese A: Spontaneous bleeding or thrombosis in cirrhosis: What should be feared the most? *World J Hepatol* 2015;7(14):1818-1827.
- [25] Rouillet S, Pillot J, Freyburger G, Biais M, Quinart A, Rault A, Revel P, Sztark F: Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 2010;04(4):422-428.
- [26] Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC, Chan KH, Mandell S, Tsou MY: Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc* 2010;42(7):2590-2593.
- [27] Rouillet S, Freyburger G, Cruc M, Quinart A, Stecken L, Audy M, Chiche L, Sztark F: Management of bleeding and transfusion during liver transplantation before and after the introduction of a rotational thromboelastometry-based algorithm. *Liver Transpl* 2015;21(2):169-179.
- [28] Schochl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, Kozek-Langenecker S, Solomon C: Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010;14(2):R55.
- [29] Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, Schochl H, Attal R, Breitkopf R, Maegele M: The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury* 2011;42(7):697-701.
- [30] Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, Russo E, Bastianini B, Bini G, Bulgarelli S, Singolani E, Donato A, Gambale G et al: Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care* 2015;19:83.