



**Sessione educativa 4**  
***“Gestione del paziente emorragico”***

***Emorragie post-partum***

**Marco Marietta**

*marco.marietta@unimore.it*

# Relazioni con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

Ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Regolamento Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009, io sottoscritto **Dott. Marco Marietta** dichiaro che negli ultimi due anni ho avuto i seguenti rapporti ricevendo compensi individuali con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- **Partecipazione ad Advisory Board per Novo-Nordisk**
- **Consulenze / Relazioni a congressi per Kedrion, Orphan, Novo-Nordisk**



*Che ci faccio io qui?*

*Bruce Chatwin*

## How I treat patients with massive hemorrhage

Pär I. Johansson,<sup>1,2</sup> Jakob Stensballe,<sup>1,3</sup> Roberto Oliveri,<sup>1</sup> Charles E. Wade,<sup>2</sup> Sisse R. Ostrowski,<sup>1</sup> and John B. Holcomb<sup>2</sup>

(*Blood*. 2014;124(20):3052-3058)

**bjh** guideline

## A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage

Beverley J. Hunt,<sup>1</sup> Shubha Allard,<sup>2</sup> David Keeling,<sup>3</sup> Derek Norfolk,<sup>4</sup> Simon J. Stanworth,<sup>5</sup> Kate Pendry<sup>6</sup> and on behalf of the British Committee for Standards in Haematology

*British Journal of Haematology*, 2015, **170**, 788–803

## GUIDELINES

### **Management of severe perioperative bleeding**

*Guidelines from the European Society of Anaesthesiology*

Sibylle A. Kozek-Langenecker, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa Alvarez Santullano,

#### ***Comorbidities involving haemostatic derangement***

We suggest that patients with haemostatic derangements associated with systemic, metabolic and endocrine diseases should be managed perioperatively in collaboration with a **haematologist**. **2C**

[http://www.snlg-iss.it/lgn\\_EPP\\_2016](http://www.snlg-iss.it/lgn_EPP_2016)

Lg  
LINEA GUIDA

Sistema nazionale  
per le linee guida



# Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla

Data di pubblicazione: ottobre 2016

Data di aggiornamento: ottobre 2020



## COORDINATORI

**Serena Donati** Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva, CNESPS – Istituto Superiore di Sanità

**Vittorio Basevi** Centro di documentazione sulla salute perinatale e riproduttiva, Regione Emilia-Romagna

## PANEL

**Debora Balestreri** Associazione Scientifica ANDRIA

**Giuseppe Battagliarin** Ospedale Rimini

**Sabrina Bonalumi** Federazione Nazionale Collegi Infermieri (IPASVI)

**Rosetta Cardone** Ministero della Salute, Dipartimento della Programmazione

**Danilo Celleno** Società Italiana di anestesia analgesia rianimazione e terapia intensiva (SIAARTI)

**Irene Cetin** Associazione Ginecologi Universitari Italiani (AGUI)

**Maria Grazia Frigo** Club Italiano Anestesisti Ostetrici (CIAO)

**Ezio Fulcheri** Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC)

**Gabriella Girelli** Società Italiana Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI)

**Ada Macchiarini** Associazione SIDS Onlus

**Francesco Maneschi** Ospedale San Giovanni Addolorata Roma

**Marco Marietta** Società Italiana Studio Emostasi e Trombosi (SISET)

**Raffaella Niola** Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM)

**Monica Piccolo** Centro Collaborativo OMS, Trieste

**Denise Rinaldo** Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI)

**Roberta Spandrio** Ospedale S. Gerardo, Monza

**Silvia Vaccari** Federazione Nazionale Collegi Ostetriche (FNCO)

**Herbert Valensise** Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)

## VALUTATORI DELLA LETTERATURA

**Marta Buoncristiano** Istituto Superiore di Sanità

**Serena Donati** Istituto Superiore di Sanità

**Ilaria Lega** Istituto Superiore di Sanità

**Alice Maraschini** Istituto Superiore di Sanità

**Vittorio Basevi** Regione Emilia-Romagna

**Daniela Spettoli** Regione Emilia-Romagna

## COMITATO DI SCRITTURA DEL DOCUMENTO

**Serena Donati** Istituto Superiore di Sanità

**Ilaria Lega** Istituto Superiore di Sanità

**Alice Maraschini** Istituto Superiore di Sanità

**Vittorio Basevi** Regione Emilia-Romagna

**Daniela Spettoli** Regione Emilia-Romagna

**Isabella Marzia Maini** Ospedale S. Gerardo, Monza

## Fasi di sviluppo della linea guida

Il processo di sviluppo e di elaborazione della LG è quello definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>).

Le diverse fasi di sviluppo sono descritte nei paragrafi seguenti.

### Costituzione del *panel* multiprofessionale e multidisciplinare di esperti

Le società scientifiche delle discipline coinvolte hanno indicato una rosa di tre nomi all'interno della quale, sulla base del *curriculum vitae*, il gruppo di sviluppo ha scelto un esperto di ogni società. I membri del *panel* hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti d'interesse e un documento di condivisione della metodologia utilizzata per lo sviluppo della LG.

Il *panel* si è riunito presso l'ISS in quattro occasioni, durante le quali è stata illustrata e condivisa la metodologia SNLG, sono state concordate le modalità di adattamento e aggiornamento di linee guida e/o documenti tecnici preesistenti, proposti e condivisi i quesiti clinici di interesse, illustrate le prove reperite e discusse le relative raccomandazioni e la loro graduazione. Il *panel* ha svolto la propria attività con l'ausilio di una piattaforma *web-based* appositamente predisposta dall'ISS, che ha consentito di condividere ed elaborare anche a distanza il materiale utilizzato per la stesura del documento.



## Quesiti clinici sul trattamento della EPP e la gestione del post partum

- Quali interventi sono efficaci nel trattamento dell'EPP?
- Quali emocomponenti/emoderivati/agenti emostatici sono efficaci nel trattamento dell'EPP?
- Quali farmaci uterotonici sono efficaci nel trattamento dell'EPP?
- Quali manovre e quali dispositivi sono efficaci nel trattamento dell'EPP?
- Quali procedure/interventi chirurgici sono efficaci nel trattamento dell'EPP?
- Quali sono i danni, inclusi gli eventi avversi, associati agli interventi per il trattamento dell'EPP?
- Quali interventi sono efficaci nella prevenzione e nel trattamento dell'EPP nel mancato distacco della placenta?
- Quali interventi sono efficaci nel trattamento dell'anemia acuta dopo la stabilizzazione di un'EPP maggiore?
- Quali interventi a livello organizzativo e di sistema sono efficaci nel migliorare il *management* dell'EPP?

Il *panel* multidisciplinare ha formulato i seguenti nuovi quesiti:

- Quali strumenti sono efficaci nell'identificare le donne a rischio di EPP per placentazione anomala invasiva?
- Quali azioni sono efficaci nel monitoraggio del post partum in pazienti con diagnosi di EPP?
- Quali interventi sono efficaci per prevenire il rischio di tromboembolismo venoso in pazienti con EPP?

**Dalle prove alle raccomandazioni sul trattamento: il metodo GRADE**

<b>Quesito 7.1 Quali emocomponenti/ emoderivati/ agenti emostatici sono efficaci nel trattamento della EPP?</b>	66
Interpretazione delle prove	67
Trasfusione di emazie	67
RACCOMANDAZIONI	68
Altri emocomponenti/emoderivati	68
Trasfusione di plasma fresco congelato e fibrinogeno	68
Interpretazione delle prove	69
RACCOMANDAZIONI	69
Trasfusione di piastrine	69
RACCOMANDAZIONI	70
Agenti emostatici	70
Acido tranexamico	70
Interpretazione delle prove	70
RACCOMANDAZIONE	70
Fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa)	71
Interpretazione delle prove	71
RACCOMANDAZIONE	71



*La strada è la meta*



Data di pubblicazione: ottobre 2016  
Data di aggiornamento: ottobre 2020

# Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla

## RACCOMANDAZIONI

In caso di EPP maggiore in atto, e qualora i *test* dell'emostasi non siano disponibili, si raccomanda, dopo aver somministrato 4 unità di emazie, di infondere plasma fresco congelato alle dosi di 15-20 ml/kg.

*raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel*

Si raccomanda di valutare l'infusione di plasma fresco congelato (15-20 ml/kg) in caso emorragia in atto e di *test* dell'emostasi alterati, con l'obiettivo di mantenere il tempo di protrombina (PT) *ratio* e tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) *ratio* a meno dell'1,5 del normale.

*raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel.*

# An Observational Study of the Fresh Frozen Plasma: Red Blood Cell Ratio in Postpartum Hemorrhage

Pierre Pasquier, MD,\* Etienne Gayat, MD, PhD,† Thibaut Rackelboom, MD,‡ Julien La Rosa, MD,‡ Abeer Tashkandi, MD,‡ Antoine Tesniere, MD, PhD,‡ Julie Ravinet, MD,§ Jean-Louis Vincent, MD, PhD,|| Vassilis Tsatsaris, MD, PhD,§ Yves Ozier, MD, PhD,\* François Goffinet, MD, PhD,§ and Alexandre Mignon, MD, PhD,‡

(Anesth Analg 2013;116:155–61)

Propensity score analysis demonstrated that a **FFP:RBC ratio  $\geq 0.5$**  was associated with **fewer requirements for advanced interventional procedures** (OR [95% CI], 1.25 [1.07–1.47];  $P = 0.008$ ) for the whole cohort, and for patients who received at least 1 U of FFP (OR [95% CI], 1.58 [1.19–2.10];  $P = 0.003$ ).





Data di pubblicazione: ottobre 2016  
Data di aggiornamento: ottobre 2020

# Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla

## RACCOMANDAZIONI

In corso di EPP si raccomanda e di valutare la trasfusione di concentrati piastrinici (1 unità *random* ogni 10 kg di peso o equivalente da donatore unico) in presenza di conte piastriniche inferiori a  $75 \times 10^9/L$ .

*raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel*

Si raccomanda di mantenere una concentrazione di fibrinogeno plasmatico superiore ai 2 g/L. È possibile aumentare la concentrazione di fibrinogeno infondendo plasma fresco congelato, crioprecipitato o fibrinogeno concentrato (\*).

*raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel*

(\*) Il fibrinogeno concentrato non è registrato in Italia per questo uso.

# A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage

Beverley J. Hunt,<sup>1</sup> Shubha Allard,<sup>2</sup> David Keeling,<sup>3</sup> Derek Norfolk,<sup>4</sup> Simon J. Stanworth,<sup>5</sup> Kate Pendry<sup>6</sup> and on behalf of the British Committee for Standards in Haematology

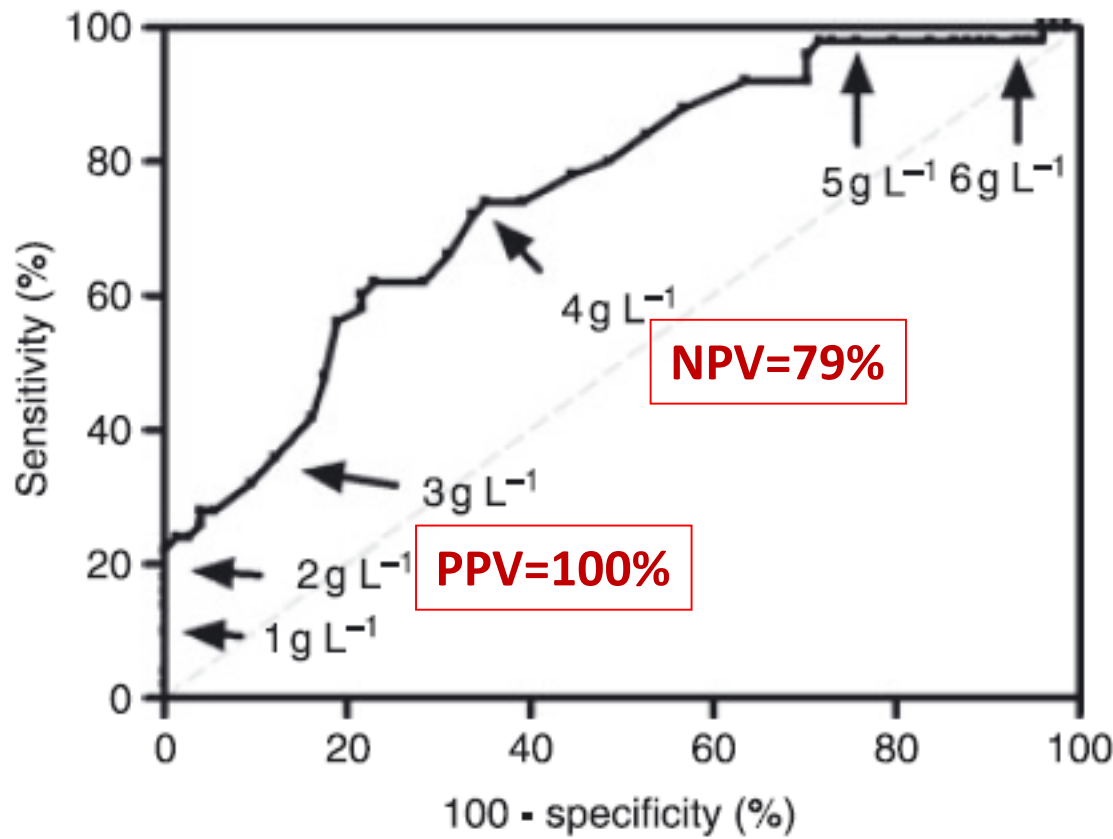
## *Recommendations*

In **major obstetric haemorrhage**, blood component management should follow a similar pathway as for non-pregnant patients (2C), except that meticulous attention should be paid to fibrinogen levels and consideration given to the early use of **fibrinogen supplementation when fibrinogen levels are <2.0 g/l and there is on-going bleeding** (1D).

ORIGINAL ARTICLE

# The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage

UI,††† H. KEITA,††  
UISSE,†††  
IP



Metodo Clauss

Fig. 3. ROC curve of fibrinogen plasma concentration at H0 for the diagnosis of severe postpartum hemorrhage.

Enrolment

Assessed for eligibility (n=1967)

PPH defined as:

- ✓ bleeding from uterus and/or birth canal within 24 h postpartum.
- ✓ caesarean section with an estimated perioperative blood loss > 1 litre
- ✓ vaginal delivery with either estimated blood loss > 0.5 litre and intended manual removal of placenta or estimated blood loss > 1 litre and intended manual exploration of the uterus because of continuous bleeding after delivery of the placenta

Excluded (n=1718)

- 22 excluded
  - 1 Age <18 years
  - 3 Inherited bleeding disorder
  - 12 Prepartum antithrombotic treatment
  - 5 Pre-pregnancy weight <45 kg
  - 1 Did not wish to receive blood transfusion at all
- 655 Gave consent but did not meet inclusion criteria of blood loss
- 592 Declined to participate in the trial
- 449 Were not able to give informed consent
  - 46 Acute state (mother and/or child)
  - 31 Psychological state not fit for consent
  - 130 Language barrier
  - 214 Were not informed properly prior to screening
  - 28 Other reasons

Randomized (n=249)

Allocation

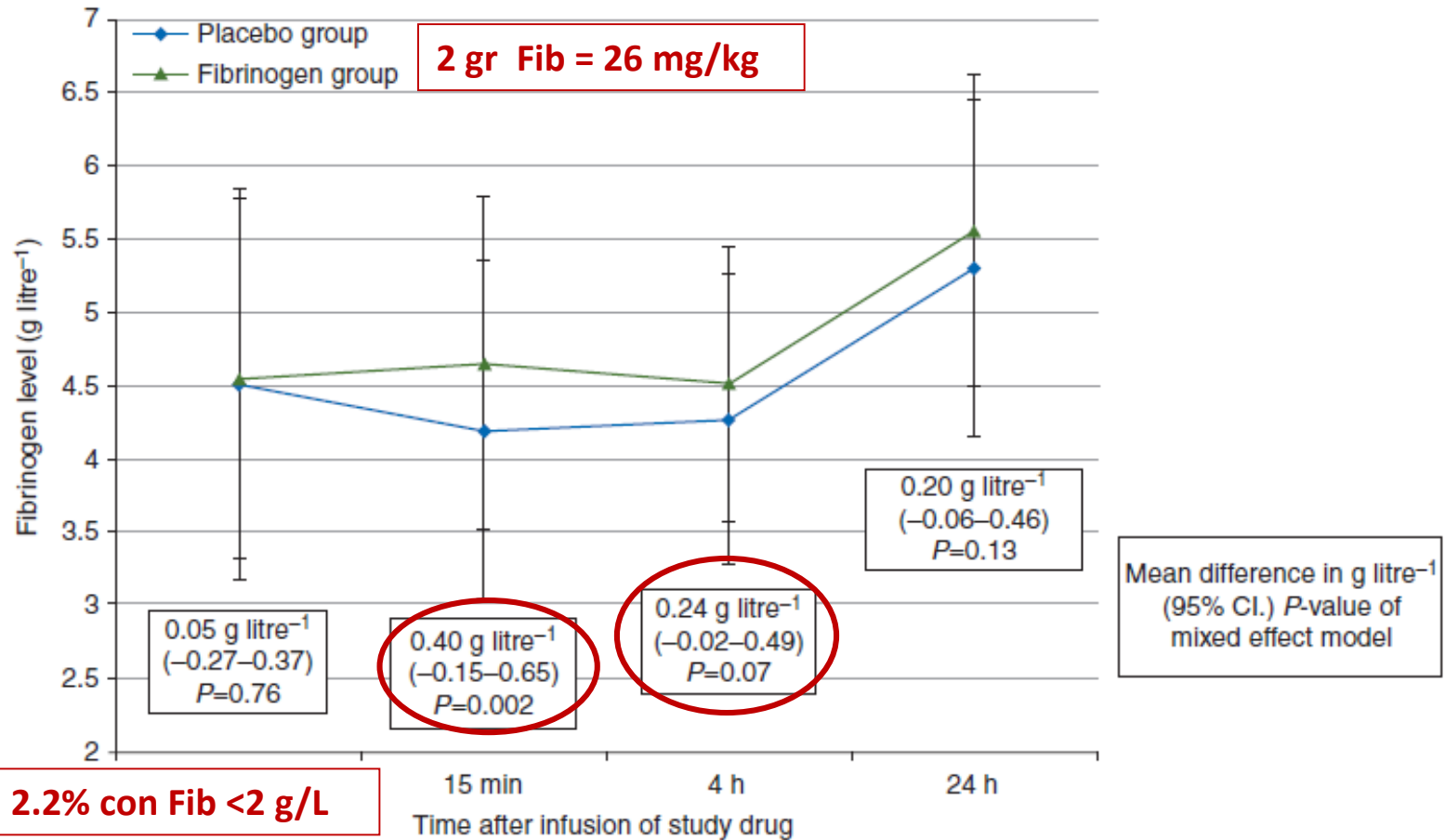
Allocated to FIBRINOGEN (n=124)

- ◆ Received total dose (n=123)
- ◆ Received sub-total dose (n=1)
- ◆ Did not receive allocated intervention (n=0)

Allocated to PLACEBO (n=125)

- ◆ Received total dose (n=120)
- ◆ Received sub-total dose (n=1)
- ◆ Did not receive allocated intervention (n=4)

## Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for



**Fig 2** Mean fibrinogen concentrations in placebo and fibrinogen groups from baseline to 24 h after study drug administration, with whiskers indicating standard deviation. Mean difference of the fibrinogen concentration between the fibrinogen and placebo group is given below at each time point from baseline to 24 h after the study drug administration, with 95% confidence interval (CI) given in parenthesis and *P*-value.



## Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial<sup>†</sup>

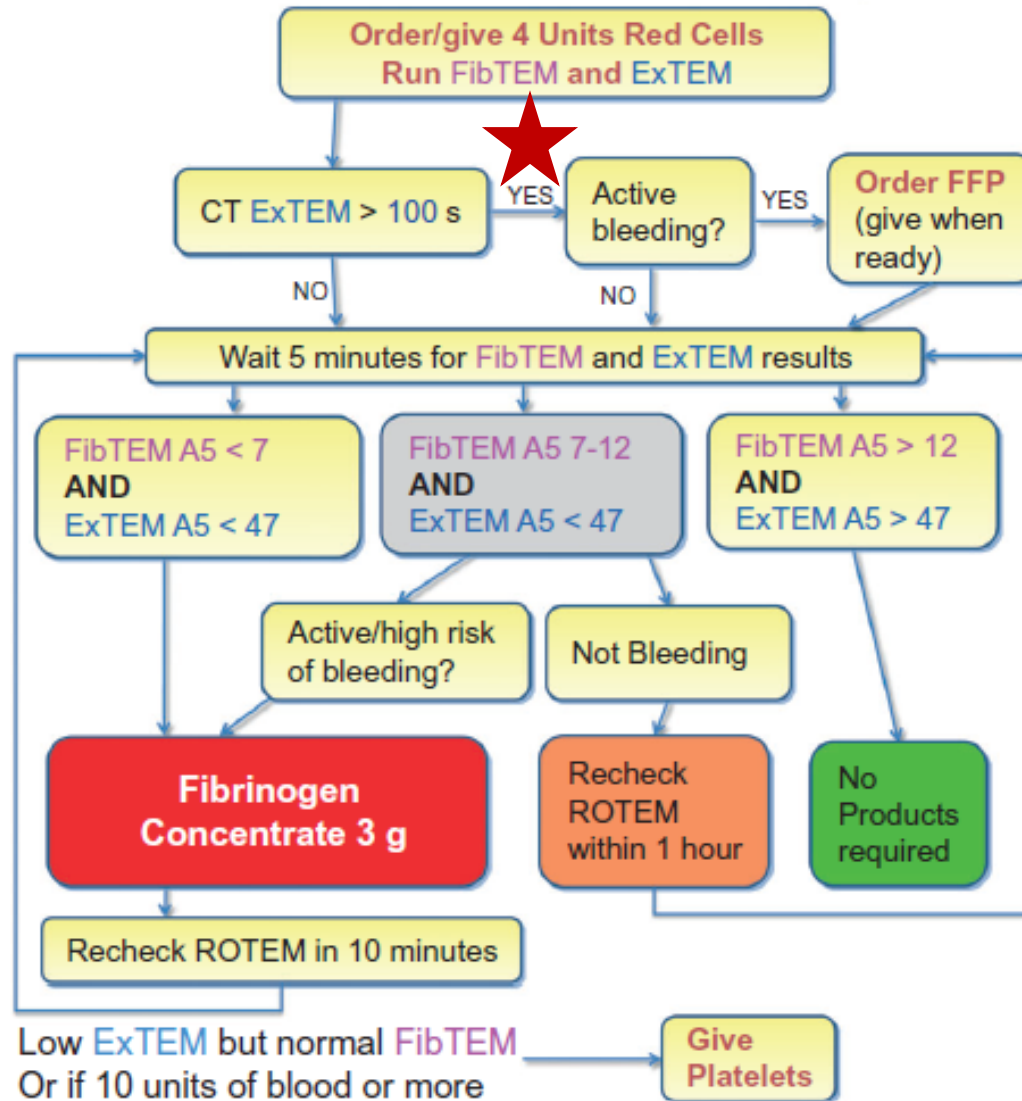
A. J. Wikkelsø<sup>1\*</sup>, H. M. Edwards<sup>2</sup>, A. Afshari<sup>3</sup>, J. Stensballe<sup>4</sup>, J. Langhoff-Roos<sup>5</sup>, C. Albrechtsen<sup>3</sup>, K. Ekelund<sup>3</sup>, G. Hanke<sup>3</sup>, E. L. Secher<sup>3</sup>, H. F. Sharif<sup>5</sup>, L. M. Pedersen<sup>6</sup>, A. Troelstrup<sup>6</sup>, J. Lauenborg<sup>7</sup>, A. U. Mitchell<sup>1</sup>, L. Fuhrmann<sup>1</sup>, J. Svare<sup>2</sup>, M. G. Madsen<sup>8</sup>, B. Bødker<sup>9</sup>, A. M. Møller<sup>1</sup> and FIB-PPH trial group

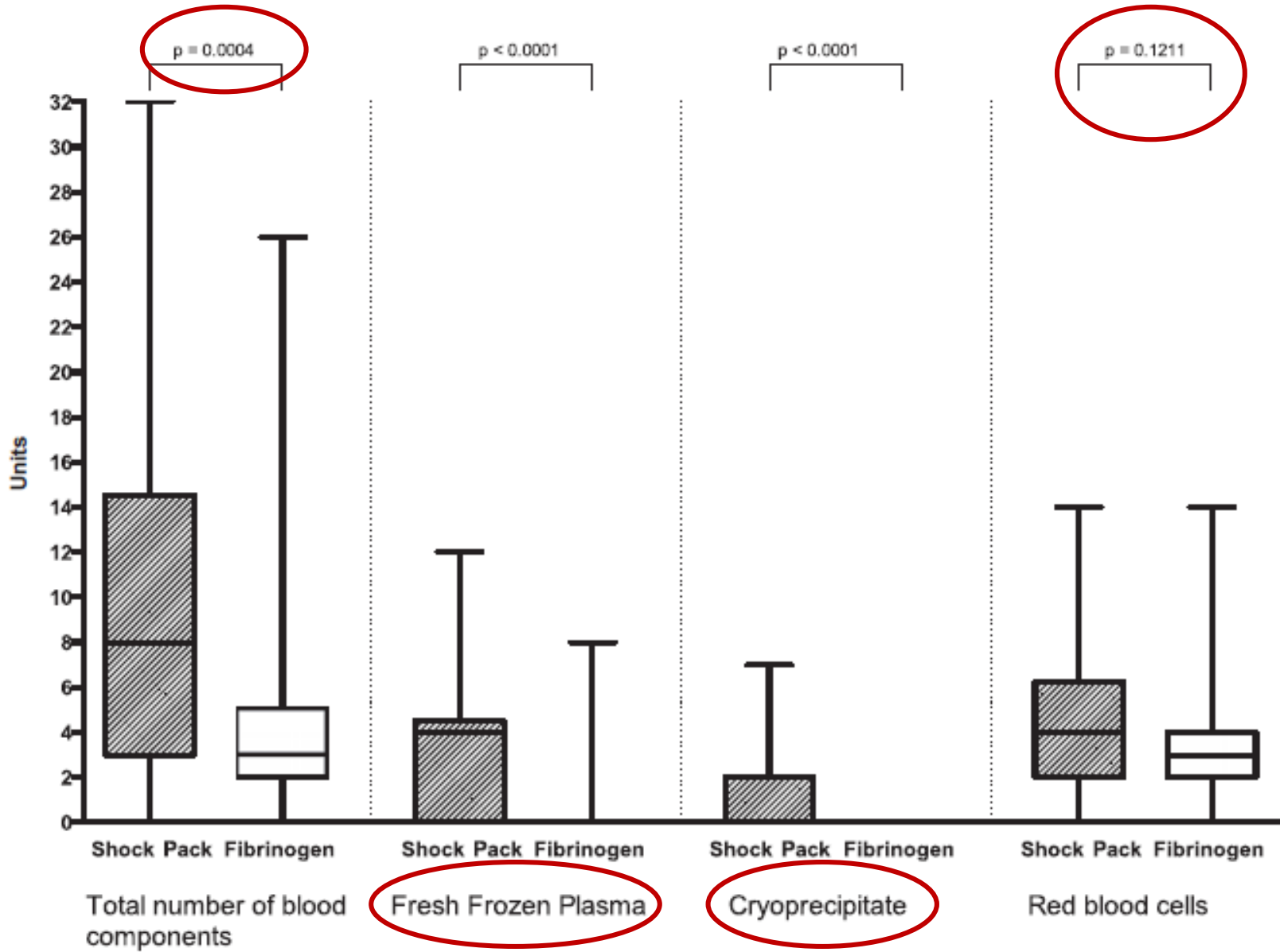
**Table 2** Primary and secondary outcomes, intention to treat. RBC, red blood cell. Data are presented as the median [IQR] or *n* (%). \*One hundred and forty-eight values are missing (61%). <sup>†</sup>Mean difference with 95% confidence interval (CI; Student's *t*-test). <sup>‡</sup>Wilcoxon rank sum test

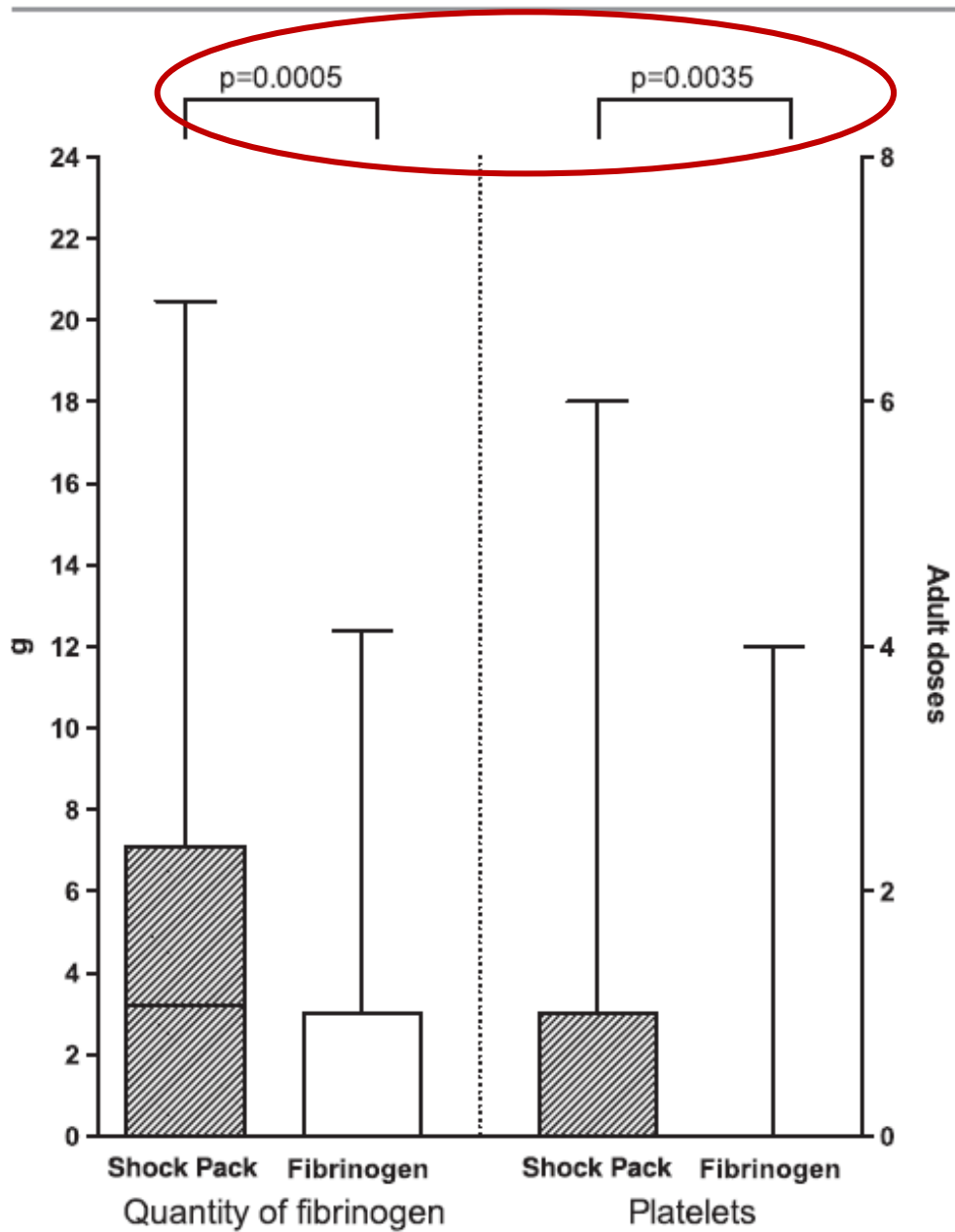
Outcome	Fibrinogen (n=123)	Placebo (n=121)	Relative risk (95% CI)	P-value
<b>Primary outcome</b>				
Need for RBC transfusion (during the 6 week period postpartum)	25 (20.3%)	26 (21.5%)	0.95 (0.58–1.54)	0.88
<b>Secondary outcomes</b>				
Estimated blood loss after study drug (ml)	1700 [1500–2000]	1700 [1400–2000]	66 [–78; 210] <sup>‡</sup>	0.37
Need for RBC transfusion (up to 4 h after study drug)	4 (3.3%)	10 (8.3%)	0.39 (0.13–1.22)	0.11
Need for RBC transfusion (up to 24 h after study drug)	14 (11.4%)	19 (15.7%)	0.72 (0.38–1.38)	0.35
Need for RBC transfusion (up to 7 days after study drug)	25 (20.3%)	26 (21.5%)	0.95 (0.58–1.54)	0.88
Total amount of blood transfused	0 [0,0]	0 [0,0]	†	0.83
Range [min, max]	[0,7]	[0,4]		
Severe PPH*	20 (40.0%)	24 (52.2%)	0.77 (0.49–1.19)	0.31
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	–	
Haemostatic intervention	0 (0.0%)	0 (0.0%)	–	
Transfusion of ≥4 units of RBCs	8 (6.5%)	3 (2.5%)	2.62 (0.71–9.65)	0.22
Decrease in haemoglobin >40 g litre <sup>-1*</sup>	20 (40.0%)	24 (52.2%)	0.77 (0.49–1.19)	0.31
Rebleeding	2 (1.6%)	2 (1.7%)	0.98 (0.14–6.87)	1.00
Lowest haemoglobin <58 g litre <sup>-1</sup>	1 (0.8%)	5 (4.1%)	0.20 (0.02–1.66)	0.12

Orig  
Introduct  
concer  
S. Mallaia

### Protocol for Massive Obstetric Haemorrhage, guided by results from ROTEM







	Shock Pack (n = 42)	Fibrinogen (n = 51)	p value
ICU admission	4 (9%)	1 (2%)	NS
TACO	4 (9%)	0	0.0367
TRALI	0	0	NS
Postpartum hysterectomy	6 (14%)	3 (6%)	NS
Death	0	0	NS

TACO, transfusion-associated circulatory overload; TRALI, transfusion-related acute lung injury.



Data di pubblicazione: ottobre 2016  
Data di aggiornamento: ottobre 2020

# Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla

- i centri che utilizzano un monitoraggio *point of care* mediante tromboelastografia (TEG) o tromboelastometria (ROTEM) per guidare la trasfusione di emocomponenti in corso di EPP maggiore non controllata devono assicurarsi che l'algoritmo del protocollo trasfusionale sia stato validato, e che sia effettuato un periodico controllo di qualità del sistema (RCOG 2015). Non essendo infatti disponibili prove solide sull'utilizzo di queste metodiche in caso di EPP maggiore non controllata né in corso di CID, se un centro clinico non ha una particolare esperienza nell'utilizzo di TEG/ROTEM, è preferibile utilizzare esami di laboratorio tradizionali ripetuti a intervalli regolari durante l'EPP per guidare la trasfusione di emocomponenti (RCOG 2015).





Data di pubblicazione: ottobre 2016

Data di aggiornamento: ottobre 2020

# Emorragia post partum:

## RACCOMANDAZIONE

In presenza di EPP non responsiva ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea valutare il ricorso a opzioni terapeutiche adiuvanti tra cui la somministrazione di acido tranexamico.

*raccomandazione debole, prove di qualità bassa*

Le prove disponibili non consentono di raccomandare uno specifico dosaggio di Acido Tranexamico da utilizzare per il trattamento dell'EPP.

Il trattamento adiuvante di seconda linea con Acido Tranexamico è risultato associato a una maggiore incidenza di effetti avversi lievi e transitori, come nausea o vomito.

Non è possibile trarre conclusioni definitive relativamente al rischio di complicanze tromboemboliche dopo somministrazione di Acido Tranexamico in questo setting specifico.

# A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage

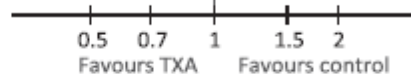
Beverley J. Hunt,<sup>1</sup> Shubha Allard,<sup>2</sup> David Keeling,<sup>3</sup> Derek Norfolk,<sup>4</sup> Simon J. Stanworth,<sup>5</sup> Kate Pendry<sup>6</sup> and on behalf of the British Committee for Standards in Haematology

**In major obstetric haemorrhage, consideration should be given to using tranexamic acid (1B).**

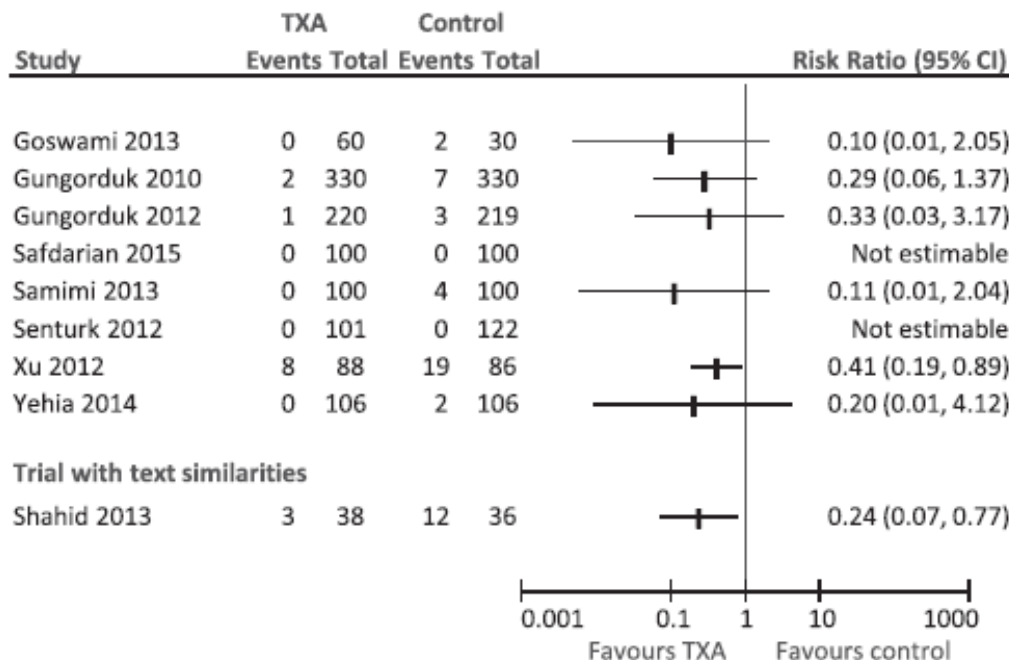
Trial	TXA Total	Control Total	
Abdel-Aleem 2013	373	367	+
Gai 2004	91	89	
Goswami 2013	60	30	+
Gungorduk 2010	330	330	
Gungorduk 2012	228	226	
Mirghafourvand 2013	60	60	
Movafegh 2011	50	50	
Poonia 2012	50	50	+
Safdarian 2015	0	0	
Senturk 2012	101	122	
Taj 2014	0	0	
Tarabrin 2012	19	18	
Xu 2012	88	86	
Yang 2001	186	87	
Yehia 2014	0	0	
Zizi 2013	93	81	

**Trials with text similarities**

Gobbur 2014	50	50	
Gohel 2007	50	50	
Halder 2013	50	50	
Ramesh 2015	100	100	
Rashmi 2012	50	50	
Sekhavat 2009	45	45	
Shahid 2013	38	36	
Sharma 2011	50	50	



**Blood loss**



**Blood transfusion**

**Conclusions** There is no reliable evidence that TXA prevents postpartum haemorrhage during childbirth. Many of the trials conducted to date are small, low quality and contain serious flaws.

## PPH >800 mL following vaginal delivery

### TXA: loading dose 4 g over 1 hour, then infusion of 1 g/hour over 6 hours

Number of patients			
ITT	77	74	
Per protocol	72	72	
Evolution to severe PPH, <i>n</i> (%)			
ITT	27 (35)	37 (50)	0.07
Per protocol	23 (32)	36 (50)	0.028
Persistent bleeding at T2, <i>n</i> (%)			
ITT	28 (36)	40 (54)	0.03
Per protocol	26 (36)	38 (53)	0.044
Haemoglobin drop >4 g/dL, <i>n</i> (%)			
ITT	19 (25)	32 (43)	0.02
Per protocol	15 (21)	34 (47)	< 0.001
PRBC transfusion before T4, <i>n</i> (%)			
ITT	10 (13)	13 (18)	0.17
Per protocol	7 (10)	12 (17)	0.65
PRBC units administered before T4, <i>n</i>			
ITT	32	62	0.26
Per protocol	18	38	0.4
PRBC transfusion total through day 42, <i>n</i> (%)			
ITT	13 (17)	20 (27)	0.33
Per protocol	9 (13)	20 (28)	0.16
PRBC units administered total through day 42, <i>n</i>			
ITT	28	62	< 0.001
Per protocol	24	62	< 0.001

## Open Access

**Table 3 Assessment of PPH-related outcome<sup>a</sup> (Continued)**

Arterial embolisation, <i>n</i> (%)			
ITT	5 (6.8)	5.1 (6.1)	1
Per protocol	4 (6.0)	5 (7.0)	0.73
Surgical arterial ligation or hysterectomy, <i>n</i> (%)			
ITT	0	2 (2.7)	0.24
Per protocol	0	2 (3.0)	0.5
Late postpartum curettage (after day 7), <i>n</i> (%)			
ITT	1 (1.3)	2 (2.7)	1
Per protocol	1 (1.4)	2 (2.8)	1
Any vasopressor, <i>n</i> (%)			
ITT	4 (5.2)	4 (5.4)	1
Per protocol	3 (4.2)	4 (5.5)	1
Intensive care unit stay, <i>n</i> (%)			
ITT	3 (3.9)	5 (6.7)	1
Per protocol	3 (4.2)	5 (7.0)	1
Mild dyspnea, <i>n</i> (%)			
ITT	0 (0)	1 (1.3)	1
Per protocol	0 (0)	1 (1.4)	1
Multiple organ failure, <i>n</i> (%)			
ITT	0 (0)	0 (0)	-
Per protocol	0 (0)	0 (0)	-



## RACCOMANDAZIONE

In presenza di EPP grave e persistente, non responsiva ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea e alle procedure/interventi chirurgici, va valutato l'utilizzo del rFVIIa quale opzione adiuvante nel rispetto di protocolli condivisi o con la diretta consulenza di medici esperti in patologie della coagulazione.

*raccomandazione debole, prove di qualità bassa*

L'uso *off-label* di rFVIIa nell'EPP si è diffuso in centri ostetrici di terzo livello negli ultimi 15 anni, pur in assenza di prove solide sulla sua efficacia e sicurezza (Franchini 2010; Wise 2010; Alfirevic 2007).

Vi è consenso sul fatto che l'infusione di rFVIIa necessiti della consulenza di un medico esperto in patologie della coagulazione e, benché non siano disponibili raccomandazioni univoche circa il dosaggio e il *timing* (Wise 2010), anche sul fatto che prima di somministrare il farmaco sia fondamentale controllare la presenza di altre cause di coagulopatia, e assicurarsi che le concentrazioni di fibrinogeno e piastrine siano adeguate.

**Il rFVIIa potrebbe avere un ruolo in casi selezionati non responsivi ad altri trattamenti/procedure o nel caso in cui la radiologia interventistica non sia disponibile in emergenza come opzione adiuvante prima di procedere all'isterectomia.**



# Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial

G. LAVIGNE-LISSALDE,\*† A. G. AYA,‡ F. J. MERCIER,§ S. ROGER-CHRISTOPH,¶ C. CHAULEUR,\*\*

Table 3 Efficacy outcomes

Outcomes	Standard arm (N = 42) n (%)	Intervention arm (N = 42) n (%)	Absolute difference [95% CI]	Relative risk [95% CI]	Mean NNT	P
<b>Primary efficacy outcome</b>	39 (93)	22 (52)	41% [18; 63]	0.56 [0.42; 0.76]	<b>2.6</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>Arterial embolization</b>	24 (57)	12 (29)	28% [−4; 61]	0.5 [0.29; 0.86]	<b>3.5</b>	<b>0.0082</b>
Arterial ligation	12 (29)	9 (21)	8% [−30; 44]	0.75 [0.35; 1.59]	14	0.45
Peripartum hysterectomy	8 (19)	3 (7)	12% [−28; 52]	0.38 [0.11; 1.32]	8.4	0.11
Others*	6 (14)	4 (10)	4% [−36; 44]	0.67 [0.20; 2.19]	25	0.50
B-lynch sutures, Bakri Balloon and variants with hemostatic intention						

\*The theoretical rhuFVIIa dose was 60 µg kg<sup>−1</sup> (based on the patient's weight at term minus 5 or 7 kg in the case of twin pregnancy, as an approximation of the fetal-placental weight).

Two of the women (5%) in the intervention arm developed a venous thrombotic complication.



## Trattamento della EPP in base alla causa eziologica (Tono, Trauma, Tessuto e Trombina)

### *Trombina*

### **Coagulazione intravascolare disseminata (CID)**

#### RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di formulare la diagnosi di CID sia mediante una valutazione clinica sia attraverso gli esami di laboratorio che devono essere ripetuti per monitorare in maniera dinamica l'evoluzione del quadro clinico.

*raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel*



# DIC Score in Pregnant Women – A Population Based Modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis Score

Offer Erez<sup>1\*</sup>, Lena Novack<sup>2</sup>, Ruthy Beer-Weisel<sup>1</sup>, Doron Dukler<sup>1</sup>, Fernanda Press<sup>1</sup>, Alexander Zlotnik<sup>3</sup>,

**Table 3. An effect of components of the new DIC score – results of logistic regression.**

	Effect of individual analytes		Effect of individual analytes adjusted to other tests		Assigned Weight <sup>1</sup>
	Relative Risk	p-value	Relative Risk	p-value	
<b>PT difference (seconds)</b>					
<0.5	1.0		1.0		0
0.5–1	12.7	0.031	29.3	<0.001	5
1.0–1.5	27.7	0.005	68.8	<0.001	12
>1.5	60.3	<0.001	558.1	<0.001	25
<b>Platelets (10<sup>9</sup>/L)</b>					
<50	3.1	0.06	89.2	<0.001	1
50–100	5.2	<0.001	56.2	<0.001	2
100–185	2.9	0.001	12.8	<0.001	1
>185	1.0		1.0		0
<b>Fibrinogen (g/L)</b>					
<3.0	59.0	<0.001	662.9	<0.001	25
3.0–4.0	13.4	<0.001	59.1	<0.001	6
4.0–4.5	2.4	0.320	6.8	0.03	1
>4.5	1.00		1.0		0



# DIC Score in Pregnant Women – A Population Based Modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis Score

Offer Erez<sup>1\*</sup>, Lena Novack<sup>2</sup>, Ruthy Beer-Weisel<sup>1</sup>, Doron Dukler<sup>1</sup>, Fernanda Press<sup>1</sup>, Alexander Zlotnik<sup>3</sup>,

## Discussion

### Principal findings of the study

1) pregnancy is associated with significant changes in the major components of the ISTH overt DIC score; 2) by using only three components of this score, platelet count, fibrinogen concentrations and the PT difference, we were able to construct a pregnancy modified DIC score that had an area the curve of 0.975 ( $p < 0.001$ ), and at a cutoff of  $\geq 26$  points had a sensitivity of 88% and a specificity of 96% for the diagnosis of DIC; and 3) at this cutoff the pregnancy modified DIC score had a positive likelihood ratio score of 22 and a negative likelihood ratio score of 0.125.



## Malattie Emorragiche Congenite (MEC)

La gravidanza comporta un aumento fisiologico della maggior parte dei fattori della coagulazione, più marcato nel terzo trimestre e a carico del fattore di VW, fattore VIII e fibrinogeno. In particolare, i livelli di fibrinogeno aumentano progressivamente, raggiungendo valori di 4-6 g/L, circa doppi rispetto a quelli ante partum. L'aumento è invece modesto o assente per i fattori II, V, IX ed è incostante per il fattore XI, mentre si ha una riduzione nei livelli plasmatici del fattore XIII. Le concentrazioni plasmatiche dei fattori tornano ai livelli precedenti la gravidanza entro 7-21 giorni dal parto.

Nelle donne con MEC i dati a disposizione mostrano una sostanziale imprevedibilità nelle variazioni dei fattori della coagulazione in gravidanza, anche se, in generale, il difetto persiste, specie nelle donne con deficit grave (Huq 2011, Dunkley 2009).

Si raccomanda di indirizzare per il parto le donne affette da malattie emorragiche congenite in centri con équipe multidisciplinare formata da ginecologo, anestesista e medico esperto in patologie della coagulazione e dotati di laboratorio, banca del sangue e disponibilità di concentrati dei fattori della coagulazione per il trattamento.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del *panel*



# Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel

TRANSFUSION 2014;54:1756-1768.

**TABLE 4. Recommendations for the prophylactic treatment of women with inherited bleeding disorders\***

Deficiency	Management
VWD	
Type 1	TXA, DDAVP
Type 2	TXA, VWF concentrates, DDAVP in responders
Type 3	TXA, VWF concentrates
Afibrinogenemia and hypofibrinogenemia	Replacement therapy according to availability (fibrinogen concentrate, cryoprecipitate, FFP†) and volume status
Dysfibrinogenemia	Women with dysfibrinogenemia are also at risk of both postpartum thrombosis and PPH. Postpartum management of these women should be individualized based on their fibrinogen level as well as personal and family history of bleeding and thrombosis. Postpartum thromboprophylaxis in these patients also requires individualized management.
FII	PCCs to maintain FII level >20%-30%
FV	FFP† (increase FV level to >15%-25%)
FV plus FVIII	FV >15%-25%; FVIII >50% (combination of DDAVP or FVIII concentrate and FFP†)
FVII	rFVIIa or nonactivated plasma-derived FVII concentrate (15-30 µg/kg) for women with FVII level of <10%-20% hemostatic level for uterine bleeding OR surgery may be higher (clinical observation)
FX	Replacement therapy during labor and delivery (FX concentrate or PCC as available) in women with FX levels of <10%-20%. In women with FX level >10%-20% and no significant bleeding history, a conservative approach could be adopted.
FXI	Prophylactic treatment with TXA should be considered after delivery up to 2 weeks. For those with a bleeding phenotype and severe deficiency of FXI should receive FXI concentrate if available, otherwise FFP†. Prophylactic treatment with TXA should be considered after delivery for up to 2 weeks. The concomitant use of TXA and FXI concentrates should be avoided due to increased thrombogenicity.
FXIII	The incidence of PPH in women with FXIII deficiency is not known. Successful pregnancy in women with FXIII subunit A deficiency is generally only achieved with replacement therapy throughout pregnancy (using FXIII concentrate); a level >10%-20% during pregnancy should be considered.
Carriers of hemophilia	FVIII carrier: TXA, DDAVP, FVIII replacement (recombinant or plasma derived) F IX carrier: TXA, F IX replacement (recombinant or plasma derived)

\* It is possible that a patient may deliver where no products but standard blood products are immediately available for an unexpected bleed. In such cases, FFP is used as a second choice. Cryoprecipitate can also be used as a second choice in carriers of hemophilia, VWD, and fibrinogen and FXIII deficiency. Adapted from Peyvandi et al.,<sup>34</sup> Grade 3-I.

† Virus inactivated when available.

DDAVP = desmopressin; PCC = prothrombin complex concentrate.





## EPP e rischio di tromboembolismo venoso

### • Quesito 12 •

Quali interventi sono efficaci per prevenire il rischio di tromboembolismo venoso in pazienti con EPP?

#### RACCOMANDAZIONE

In caso di EPP associata ad altri fattori di rischio di tromboembolismo venoso preesistenti o ostetrici, si raccomanda la profilassi farmacologica del TEV con eparine a basso peso molecolare una volta controllato il sanguinamento. La profilassi va proseguita anche dopo il parto, previa esclusione della presenza di EPP secondaria.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del *panel*



## Tabella 5. Definizione del rischio di tromboembolismo nel postparto e tromboprolifassi

(Modificato da RCOG 2015) \*vedi Tab. 3

- età >35 anni
- obesità (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)
- parità >3
- fumo
- taglio cesareo elettivo
- storia familiare in parenti di primo grado
- trombofilia a basso rischio
- varici\*
- infezioni sistemiche \*
- immobilità ( $\geq 3$  giorni a letto)
- preeclampsia
- gravidanza multipla
- parto pretermine (<37 settimane di amenorrea)
- nato morto
- parti operativi rotazionali o allo scavo medio
- travaglio prolungato (>24 ore)
- emorragia post partum (>1 l) o trasfusione.

### a. Rischio intermedio

In presenza di almeno 2 fattori di rischio (vedi sopra).

### b. Rischio basso

In presenza di <2 fattori di rischio  
mobilizzazione precoce e evitare la disidratazione.

Biblioteca Adelphi 321

*Bruce Chatwin*

ANATOMIA  
DELL'IRREQUIETEZZA



*Il viaggio non  
soltanto allarga  
la mente: le dà  
forma.*

# A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage

## D: Specific clinical situations

### *Managing established bleeding in different patient subgroups*

Major bleeding occurs in a number of different patient subgroups, treated by different sets of clinicians. The broad principles of management as described above should apply, but it is recognized that the pathophysiological derangements of haemostasis are likely to differ by site and different aetiologies of major bleeding. A priority for research is to understand how guidelines should be adapted for different aetiologies of bleeding. The areas where there is deviation from this or additional guidance are described below.