

# **TRATTAMENTO DELLE EMORRAGIE E PREPARAZIONE ALLE MANOVRE INVASIVE NEL PAZIENTE CON PIASTRINOPATIA E/O PIASTRINOPENIA EREDITARIA OD ACQUISITA**

<b>1. Introduzione ed obiettivi</b>	<b>3</b>
<b>2. Sinossi delle raccomandazioni</b>	<b>4</b>
<b>3. Trattamento degli episodi emorragici nei pazienti con PPE / PPA (congenita od acquisita)</b>	<b>6</b>
3.1 Terapia sostitutiva (concentrati piastrinici, CP)	6
3.2 rFVIIa (Eptacog alfa attivato, Novoseven™)	6
3.3 Desmopressina (DDAVP, Minirin™, Emosint™)	7
3.4 Antifibrinolitici e Aprotinina	8

<b>4.</b>	<b>Preparazione alle manovre invasive urgenti nei pazienti con PPE / PPA (congenita od acquisita)</b>	<b>9</b>
4.1	Terapia sostitutiva (concentrati piastrinici, CP)	9
4.2	rFVIIa (Eptacog alfa attivato, Novoseven™)	10
4.3	Desmopressina (DDAVP, Minirin™, Emosint™)	10
4.4	Antifibrinolitici	10
4.5	Aprotinina	11
4.6	Emostatici locali	11
<b>5</b>	<b>Considerazioni economiche</b>	<b>12</b>
<b>6</b>	<b>Raccomandazioni per la ricerca</b>	<b>13</b>
<b>7</b>	<b>Suggerimenti per l'applicazione delle linee-guida</b>	<b>14</b>
<b>8</b>	<b>Abbreviazioni</b>	<b>15</b>
<b>9</b>	<b>Appendici</b>	<b>16</b>
9.1	Appendice 1: Composizione del gruppo di lavoro multidisciplinare	16
9.2	Appendice 2: Quesiti clinici	17
9.3	Appendice 3: Strategie di ricerca	21
9.4	Appendice 4: Sintesi dei risultati della ricerca bibliografica	23
9.5	Appendice 5: Revisori esterni	24
9.6	Appendice 6: Fonti di finanziamento	25
9.7	Appendice 7: Conflitti d'interesse	26
9.8	Appendice 8: Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni	27
<b>10</b>	<b>Bibliografia</b>	<b>28</b>

**Ultima revisione 4 giugno 2007**

## 1 Introduzione ed obiettivi

I pazienti con piastrinopenia (PPE) o piastrinopatia (PPA) presentano una diatesi emorragica caratterizzata soprattutto dalla presenza di sintomi emorragici mucocutanei (1). Da un punto di vista epidemiologico, mentre i pazienti con PPE o PPA su base ereditaria sono piuttosto rari (2, 3), quelli con PPE o PPA acquisita sono molto più numerosi in considerazione del vasto uso, rispettivamente, sia di agenti citostatici nella terapia delle neoplasie che di farmaci antiaggreganti piastrinici nel corso di eventi trombotici acuti e nella profilassi secondaria degli stessi. La profilassi e la terapia degli eventi emorragici nei pazienti con PPE o PPA sono state a lungo basate sull'uso dei concentrati piastrinici. Più recentemente però si sono resi disponibili farmaci antiemorragici (quali gli antifibrinolitici, la desmopressina, il fattore VII attivato ricombinante) che possono ridurre la necessità dell'uso di emoderivati nella terapia o prevenzione degli eventi emorragici, sia spontanei, sia provocati da chirurgia o procedure diagnostico-terapeutico invasive. Per contro, non è ben definita in letteratura l'efficacia/appropriatezza dei vari interventi terapeutici disponibili nelle diverse presentazioni cliniche, in particolare in relazione alla necessità di manovre invasive nei pazienti con PPE o PPA.

Nel 2005, la Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi ha promosso la formulazione di linee guida (LG) per la gestione delle urgenze emorragiche in pazienti con PPE o PPA ereditaria od acquisita. La necessità di formulare tali LG è emersa dalla percezione della variabilità dei comportamenti clinici utilizzati per la gestione dell'emorragia in tali pazienti, condizionata sia dall'ambito specialistico nel quale questa si verifica che dalla tipologia dei trattamenti disponibili. Per contro, la disponibilità di LG potrebbe portare a una riduzione della mortalità e morbilità a lungo termine degli eventi emorragici maggiori in pazienti con PPE o PPA, ad una riduzione degli effetti collaterali conseguenti all'utilizzo inappropriato di emoderivati e pertanto anche alla riduzione dei costi sanitari.

Gli utilizzatori potenziali a cui si rivolgono le presenti LG sono esclusivamente Medici Ospedalieri che debbano gestire episodi emorragici o manovre a rischio emorragico. Essi sono pertanto sia Anestesisti, Medici d'Urgenza, Chirurghi, Ginecologi/Ostetrici, ma anche figure come il Trasmfusionista, l'Ematologo o l'Internista che spesso vengono chiamati in consulenza di casi di PPA/PPE.

In considerazione della notevole eterogeneità dei pazienti con PPA/PPE, sono stati seguiti i seguenti criteri di inclusione/ esclusione dei pazienti:

*Criteri di inclusione.* Pazienti adulti e pediatrici, con disordini ereditari della conta o funzione piastrinica (vedi (2, 3) per una lista delle patologie studiate), o con piastrinopenia / piastrinopatia indotta da insufficienza epatica, renale o midollare o da farmaci. Questi pazienti sono stati considerati dal panel di esperti sufficientemente omogenei tra loro. Si ricorda peraltro, che i difetti della funzione piastrinica nei pazienti con disfunzione epatica, renale o midollare sono molto eterogenei e mal documentati, e che il rischio emorragico di questi pazienti può non essere unicamente attribuibile a difetti funzionali piastrinici, ma anche ad alterazioni di altre fasi dell'emostasi. Le presenti linee guida possono pertanto essere applicate nei pazienti con disfunzione epatica, renale o midollare solo in presenza di una PPA precedentemente dimostrata o clinicamente molto probabile.

*Criteri di esclusione.* Sono stati esclusi dalle presenti LG i pazienti con distruzione periferica di piastrine (autoimmune, microangiopatie, circolazione extracorporea, piastrinopenia da eparina, coagulazione intravascolare disseminata). In queste forme di PPA / PPE, il panel di esperti ha rinvenuto delle caratteristiche cliniche (in quanto a eziopatogenesi e fisiopatologia) tali da non renderle assimilabili alle forme prese in considerazione nelle presenti LG.

## 2 Sinossi delle raccomandazioni

### 2.1 Trattamento degli episodi emorragici nei pazienti con PPE o PPA (congenita od acquisita)

**Forza**      **Raccomandazione**

**C**      Si suggerisce che i pazienti con PPE / PPA con episodio di emorragia maggiore siano trattati con concentrati piastrinici (una sacca da aferesi o almeno 8 U CP nell'adulto; in ogni caso  $50-70 \times 10^9$  plt/10 kg peso corporeo). In presenza di allo-immunizzazione, i pazienti dovrebbero essere trattati con CP compatibili

**C**      Si suggerisce che rFVIIa dovrebbe essere utilizzato nei pazienti con PPA / PPE ed emorragia maggiore in caso di

1. refrattarietà alla trasfusione con CP
2. indisponibilità di CP compatibili nel paziente alloimmunizzato

La raccomandazione del pannello di esperti è di utilizzare la dose di  $90 \mu\text{g/kg}$  peso corporeo eseguendo se necessario ulteriori due boli e.v. a distanza di due ore

**D**      Pur in mancanza di evidenze, il panel di esperti suggerisce la somministrazione di rFVIIa nei pazienti con PPA / PPE e con emorragia maggiore, qualora questa non si arresti dopo trasfusione di CP

**D**      Si suggerisce che i pazienti con PPE / PPA ed episodio di emorragia minore dovrebbero essere trattati con misure locali se possibili (sutura, tamponamento, uso di emostatici locali); se non efficaci o non possibili potrebbe essere valutato l'uso di desmopressina e/o antifibrinolitici, salvo controindicazioni agli stessi. La desmopressina è poco efficace nel ridurre il tempo di emorragia nella Trombastenia di Glanzmann: in tale patologia si ritiene pertanto preferibile l'uso dei farmaci antifibrinolitici.

     Si raccomanda una valutazione della conta piastrinica a due ore dalla trasfusione di CP per verificare la resa piastrinica (ci si aspetta un incremento di  $20-30 \times 10^9$  plt/L). Nei pazienti con PPE / PPA congenita, l'uso di CP HLA-compatibili potrebbe ridurre l'incidenza di refrattarietà alla trasfusione di CP.

     Nei pazienti con PPA congenita nota, si consiglia di eseguire una somministrazione di prova della desmopressina per verificare la risposta biologica al farmaco in termini di accorciamento di tempo di emorragia (auspicabile la normalizzazione del tempo di emorragia)

## 2.2 Preparazione alle manovre invasive urgenti nei pazienti con PPE o PPA (congenita od acquisita)

**Forza** Raccomandazione

**C** Si suggerisce che i pazienti con PPE / PPA ad alto rischio emorragico personale che devono essere sottoposti a procedure invasive (che potrebbero dare complicanze emorragiche gravi e non controllabili da misure emostatiche locali) siano trattati con concentrati piastrinici (una sacca da aferesi o almeno 8 U CP; in ogni caso  $50-70 \times 10^9$  plt/10 kg peso corporeo)

**C** Si suggerisce che i pazienti con PPE / PPA ad alto rischio emorragico personale che devono essere sottoposti a procedure invasive (che potrebbero dare complicanze emorragiche gravi, non controllabili da misure emostatiche locali) e che sono refrattari alla trasfusione di CP siano trattati con rFVIIa (dose 90 ug/kg).

**A** Si raccomanda che i pazienti in trattamento con ASA o clopidogrel sottoposti a bypass aorto-coronarico siano trattati con acido tranexamico 30 mg/kg

**D** Si suggerisce che i pazienti con PPE / PPA non ad alto rischio emorragico, che devono essere sottoposti ad intervento a rischio emorragico elevato, siano trattati con desmopressina, salvo controindicazioni alla stessa (es., età infantile, grave arteriopatìa, pregresso episodio trombotico).

**D** Si suggerisce che i pazienti con PPA non ad alto rischio emorragico che devono essere sottoposti ad intervento di chirurgia minore, siano trattati con misure emostatiche locali (sutura, tamponamento, uso di emostatici locali)

Si raccomanda una valutazione della conta piastrinica a due ore dalla trasfusione di CP per verificare la resa piastrinica (ci si aspetta un incremento di  $20-30 \times 10^9$  plt/L dopo infusione di CP alle dosi consigliate). Nei pazienti con PPE / PPA congenita, l'uso di CP HLA-compatibili potrebbe ridurre l'incidenza di refrattarietà alla trasfusione di CP.

### 3.0 Trattamento degli episodi emorragici nei pazienti con PPE o PPA (congenita od acquisita)

#### 3.1 Terapia sostitutiva (concentrati piastrinici, CP)

Livello  
Evidenza

Nei pazienti con PPE, il rischio di emorragie spontanee si correla con la conta piastrinica, essendo trascurabile per livelli di piastrine superiori a  $50 \times 10^9$  plt/L. ma risultando significativamente aumentato per conte inferiori alle  $10-20 \times 10^9$  plt/L. Tali evidenze sono estrapolate da studi sui pazienti con aplasia midollare post-chemioterapia e con piastrinopenia autoimmune (4-6) e devono pertanto essere valutati con cautela. Non esistono trial clinici randomizzati (RCT) che indichino quali livelli di conta piastrinica debbano essere ottenuti con la terapia sostitutiva di CP per il trattamento ottimale dei singoli episodi emorragici.

Non esistono RCT sul trattamento di episodi emorragici di pazienti con PPA, mentre sono disponibili evidenze indirette sulla prevenzione delle complicanze emorragiche in chirurgia mediante trasfusione di CP (vedi sezione 3.0). Sono riportati solo casi aneddotici di trattamento delle emorragie con CP in pazienti con PPA: un episodio di ematuria in una paziente con Trombastenia di Glanzmann è stato risolto dall'infusione di 6 U di CP (7); una emorragia post-estrattiva in un paziente con Tromboastenia di Glanzmann è stata risolta con l'infusione di 6 U di CP (8).

3

**C** Si suggerisce che i pazienti con PPE / PPA con episodio di emorragia maggiore siano trattati con concentrati piastrinici (una sacca da aferesi o almeno 8 U CP nell'adulto; in ogni caso  $50-70 \times 10^9$  plt/10 kg peso corporeo). In presenza di allo-immunizzazione, i pazienti dovrebbero essere trattati con CP compatibili

Si raccomanda una valutazione della conta piastrinica a due ore dalla trasfusione di CP per verificare la resa piastrinica (ci si aspetta un incremento di  $20-30 \times 10^9$  plt/L). Nei pazienti con PPE / PPA congenita, l'uso di CP HLA-compatibili potrebbe ridurre l'incidenza di refrattarietà alla trasfusione di CP.

#### 3.2 rFVIIa (Eptacog alfa attivato, Novoseven™)

rFVIIa è stato utilizzato con successo nel trattamento di due episodi di emorragia grave in pazienti con anemia aplastica refrattaria alla trasfusione di piastrine, unitamente però alla trasfusione di piastrine (anche se inefficace) (9). In un'altra serie di 8 pazienti con PPE, la somministrazione di rFVIIa ha determinato la cessazione di 6/9 eventi emorragici (10). rFVIIa è stato utilizzato per controllare un sanguinamento successivo ad intervento correttivo di fistola arterovenosa in un paziente trattato con acido acetilsalicilico (ASA) (11). rFVIIa è stato anche utilizzato con successo in due casi di emorragia massiva in due pazienti trattati con l'inibitore della GPIIb-IIIa, tirofiban (12, 13).

rFVIIa è stato utilizzato in una serie di 7 pazienti con PPA (5 Trombastenia di Glanzmann, 1 sindrome di Bernard-Soulier (BSS), 1 Storage Pool Disease, SPD), con la cessazione di 10/28 episodi emorragici e con risposta migliore nel BSS e nella SPD rispetto alla Trombastenia di Glanzmann (14). rFVIIa è stato somministrato con successo nel trattamento di 108 episodi di emorragia nella Trombastenia di Glanzmann (15). Nella stessa casistica sono stati segnalati due episodi di tromboembolismo venoso; peraltro, il rischio di eventi trombotici venosi e arteriosi in corso di terapia con rFVIIa è stato oggetto anche di altre segnalazioni (16). In uno studio clinico controllato eseguito in pazienti con emorragia cerebrale senza PPA o PPE, l'incidenza di eventi tromboembolici è stata del 7% nei pazienti trattati con rFVIIa vs. 2% nel gruppo placebo ( $p=0.12$ ) (17). La posologia di somministrazione di rFVIIa

3

varia da 60 a 120 µg/kg peso; la raccomandazione del pannello di esperti è di utilizzare la dose di 90 µg/kg peso corporeo, eseguendo se necessario ulteriori due boli e.v. a distanza di due ore. Il costo di tale terapia al momento attuale è piuttosto elevato (nell'agosto 2006 ogni singola somministrazione per un soggetto di 70 Kg costava circa 6.500 Euro) e, pur in assenza di una precisa valutazione del rapporto costo/benefici che esula dallo scopo delle presenti LG, la successiva raccomandazione del pannello di esperti tiene conto anche di questo aspetto. Casi aneddotici suggeriscono che l'efficacia di rFVIIa potrebbe essere inferiore in presenza di una marcata riduzione della conta piastrinica.

**C** Si suggerisce che rFVIIa dovrebbe essere utilizzato nei pazienti con PPA / PPE ed emorragia maggiore in caso di

3. refrattarietà alla trasfusione con CP
4. indisponibilità di CP compatibili nel paziente alloimmunizzato

La raccomandazione del pannello di esperti è di utilizzare la dose di 90 µg/kg peso corporeo eseguendo se necessario ulteriori due boli e.v. a distanza di due ore

**D** Pur in mancanza di evidenze, il panel di esperti suggerisce la somministrazione di rFVIIa nei pazienti con PPA / PPE e con emorragia maggiore, qualora questa non si arresti dopo trasfusione di CP

### 3.3 Desmopressina (DDAVP, Minirin<sup>TM</sup>, Emosint<sup>TM</sup>)

Vari studi hanno dimostrato la correzione del tempo di emorragia nei pazienti con PPA dopo trattamento con desmopressina (18-28). Tale end-point è però surrogato, e non esistono dati sull'efficacia della desmopressina nel trattamento dell'emorragia acuta nei pazienti con PPA. La desmopressina sembra peraltro meno efficace nella correzione del tempo di emorragia dei pazienti con Trombastenia di Glanzmann.

La desmopressina è stata utilizzata nel trattamento di episodi emorragici di 12 pazienti con insufficienza midollare da emopatia (conta piastrinica da 2.000 a 71.000 plt/µl) con beneficio sulla gravità dell'emorragia in tutti i pazienti (29). La desmopressina è stata utilizzata per il controllo di una emorragia gastrica massiva in un paziente uremico (30), unitamente alla trasfusione piastrinica, e di una emorragia post chirurgica odontoiatrica in un altro paziente uremico (31). In un caso la desmopressina è stata impiegata con successo per il controllo di una epistassi grave in un paziente in terapia con Clopidogrel (32); la desmopressina è stata utilizzata per controllare emorragie maggiori dopo intervento cardiocirurgico in due piccole serie di pazienti che avevano fatto uso di ASA (33). Sono stati descritti casi isolati di infarto del miocardio dopo trattamento con desmopressina, ma non esistono dati di incidenza al riguardo; sono stati descritti casi di iponatremia, particolarmente nei bambini al di sotto dei tre anni di età. La dose consigliata è di 0.3 µg/kg peso corporeo per via s.c. o e.v., eventualmente ripetendo la somministrazione a distanza di 12 ore (34).

**D** Si suggerisce che i pazienti con PPE / PPA ed episodio di emorragia minore dovrebbero essere trattati con misure locali se possibili (suturata, tamponamento, uso di emostatici locali); se non efficaci o non possibili potrebbe essere valutato l'uso di desmopressina e/o antifibrinolitici, salvo controindicazioni agli stessi. La desmopressina è poco efficace nel ridurre il tempo di emorragia nella Trombastenia di Glanzmann: in tale patologia si ritiene pertanto preferibile l'uso dei farmaci antifibrinolitici.

- Nei pazienti con PPA congenita nota, si consiglia di eseguire una somministrazione di prova della desmopressina per verificare la risposta biologica al farmaco in termini di accorciamento di tempo di emorragia (auspicabile la normalizzazione del tempo di emorragia)

### 3.4 Antifibrinolitici e Aprotinina

L'acido tranexamico, l'aprotinina o l'acido aminocaproico in alcuni lavori sono stati impiegati perlopiù in associazione a trasfusioni piastriniche, pertanto non è possibile trarre conclusioni sull'efficacia di questi farmaci nel trattamento di emorragie in atto di pazienti con PPA o PPE

4

- D** Si suggerisce che i pazienti con PPE / PPA ed episodio di emorragia minore dovrebbero essere trattati con misure locali se possibili (sutura, tamponamento, uso di emostatici locali); se non efficaci o non possibili potrebbe essere valutato l'uso di desmopressina e/o antifibrinolitici, salvo controindicazioni agli stessi. La desmopressina è poco efficace nel ridurre il tempo di emorragia nella Trombastenia di Glanzmann: in tale patologia si ritiene pertanto preferibile l'uso dei farmaci antifibrinolitici.

## 4 Preparazione alle manovre invasive urgenti nei pazienti con PPE o PPA (congenita od acquisita)

La terapia ottimale per la preparazione alle manovre invasive urgenti nei pazienti con PPE / PPA è di difficile scelta, principalmente perché devono essere tenuti in considerazione sia il rischio personale del paziente, sia la natura dell'intervento chirurgico (es., tessuto coinvolto, grado di pericolosità di un eventuale sanguinamento in uno spazio chiuso).

Nella stesura delle presenti LG, il gruppo di lavoro ha ritenuto di adottare le seguenti definizioni:

- Paziente ad alto rischio personale di emorragia:
  - portatore di PPA nota per la gravità clinica (Trombastenia di Glanzmann, Sindrome di Bernard-Soulier, uso di inibitori del complesso GPIIb-IIIa piastrinico)
  - portatore di PPA / PPE e storia personale di emorragie spontanee
  - portatore di PPE con conta piastrinica inferiore a 50.000 plt/ul

Sono state pertanto considerate a basso rischio emorragico le PPA indotte da farmaci antiaggreganti o quelle legate a epatopatia o uremia.

- Chirurgia ad alto rischio emorragico: neurochirurgia, chirurgia vascolare, chirurgia mucosa (urogenitale, orale o otorinolaringoiatrica);
- Procedure ad alto rischio: anestesia spinale / peridurale, biopsia coperta di organo solido

Nella stesura di queste LG, si è tenuto conto di tali evidenze valutandole però nel contesto clinico e dando la preferenza ad una maggiore sicurezza del paziente.

### 4.1 Terapia sostitutiva (concentrati piastrinici, CP)

L'infusione di 6 U di CP ha consentito l'anestesia spinale e il taglio cesareo senza problemi emorragici in una paziente con malattia di May-Hegglin (35); l'infusione di 5 U di CP ha consentito un parto vaginale in una paziente con sindrome di Hermansky-Pudlack (36); 8 U di CP hanno consentito un trattamento odontoiatrico (detartraggio di tasche gengivali) in tre pazienti con Trombastenia di Glanzmann (37); 6 U di CP hanno consentito l'estrazione dentaria in un paziente con Trombastenia di Glanzmann (8).

In un singolo paziente in terapia con clopidogrel, la terapia con concentrati piastrinici ha normalizzato l'aggregazione piastrinica indotta da ADP (38). In due serie di 12 e 4 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica e trattati con inibitori del complesso GPIIb-IIIa nelle 12 ore precedenti, la trasfusione di CP ha consentito l'intervento senza complicanze emorragiche (39, 40). La trasfusione di CP ha consentito l'anestesia spinale e il drenaggio di un ematoma infetto in una paziente in terapia combinata con clopidogrel e aspirina (38).

3

**C** Si suggerisce che i pazienti con PPE / PPA ad alto rischio emorragico personale che devono essere sottoposti a procedure invasive (che potrebbero dare complicanze emorragiche gravi e non controllabili da misure emostatiche locali) siano trattati con concentrati piastrinici (una sacca da aferesi o almeno 8 U CP; in ogni caso  $50-70 \times 10^9$  plt/10 kg peso corporeo)

Si raccomanda una valutazione della conta piastrinica a due ore dalla trasfusione di CP per verificare la resa piastrinica (ci si aspetta un incremento di  $20-30 \times 10^9$  plt/L dopo infusione di CP alle dosi consigliate). Nei pazienti con PPE / PPA congenita, l'uso di CP HLA-compatibili potrebbe ridurre l'incidenza di refrattarietà alla trasfusione di CP.

## 4.2 rFVIIa (Eptacog alfa attivato, Novoseven™)

rFVIIa è stato utilizzato con successo per controllare l'emorragia post-inserzione di catetere di Hickman, in un paziente piastrinopenico per leucemia acuta che non rispondeva alla somministrazione di piastrine e plasma (41).

rFVIIa è risultato efficace anche per la preparazione di tre pazienti con Trombastenia di Glanzmann a manovre invasive (rimozione di catetere venoso, polipectomia endoscopica, laparotomia e resezione intestinale) (42), di una paziente con Trombastenia di Glanzmann a annessiectomia (43), di altri pazienti con Trombastenia di Glanzmann a 34 procedure invasive (15). In quest'ultima casistica si è raggiunto il controllo dell'emostasi in 8/9 casi di chirurgia maggiore e in 24/25 casi di chirurgia minore.

3

**C** Si suggerisce che i pazienti con PPE / PPA ad alto rischio emorragico personale che devono essere sottoposti a procedure invasive (che potrebbero dare complicanze emorragiche gravi, non controllabili da misure emostatiche locali) e che sono refrattari alla trasfusione di CP siano trattati con rFVIIa (dose 90 ug/kg).

## 4.3 Desmopressina (DDAVP, Minirin™, Emosint™)

Vari studi hanno dimostrato la correzione del tempo di emorragia nei pazienti con PPA dopo trattamento con desmopressina (18-27). La desmopressina accorcia il tempo di emorragia anche nei pazienti uremici (44). In due studi, la terapia con desmopressina ha diminuito l'effetto antiplastrinico dell'inibitore del complesso GPIIb-IIIa eptifibatide, accorciando i tempi di chiusura di PFA-100 (45, 46). Sia il PFA-100 che il tempo di emorragia sono però end-point surrogati, ed esistono pochi dati (vedi paragrafo successivo) sull'efficacia della desmopressina nella prevenzione dell'emorragia postoperatoria nei pazienti con PPA.

3

L'uso di desmopressina ha consentito le seguenti manovre invasive non complicate da episodi emorragici in pazienti con PPE o PPA: due interventi chirurgici ed una estrazione dentaria in tre pazienti con PPA non meglio definita (ma probabilmente associata a difetto primario di secrezione piastrinica) (47), una craniotomia in paziente con malattia di May-Hegglin (48), un'estrazione dentaria e taglio cesareo in una paziente con sindrome di Hermansky-Pudlak (49), una tonsillectomia in un paziente con sindrome di Fechtner (27) e la riduzione di un'ernia del disco in un paziente con difetto del recettore piastrinico per l'ADP, P2Y12 (50). L'uso di desmopressina ha consentito la biopsia renale in piccole serie di pazienti con uremia (51, 52).

3

In una metanalisi di 3 RCT, l'uso della desmopressina era associato alla riduzione del rischio di emorragia in pazienti in terapia con ASA e sottoposti a rivascolarizzazione coronarica (OR 0.21, 95% CI 0.07 – 0.42) (53). La metanalisi si basa comunque su un numero ristretto di pazienti ed i risultati potrebbero essere globalmente meno favorevoli includendo anche un RCT più recente in cui la desmopressina non è risultata efficace (54).

1 +

**D** Si suggerisce che i pazienti con PPE / PPA non ad alto rischio emorragico, che devono essere sottoposti ad intervento a rischio emorragico elevato, siano trattati con desmopressina, salvo controindicazioni alla stessa (es., età infantile, grave arteriopatia, pregresso episodio trombotico).

## 4.4 Antifibrinolitici

In una metanalisi di 6 RCT condotti in pazienti che potevano aver fatto uso di ASA (i pazienti erano tutti cardiopatici, ma l'uso di ASA al momento della chirurgia non era

1 +

documentato per tutti i pazienti nei sei studi), l'uso dell'acido tranexamico non riduceva il rischio di emorragia nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica (53). In un RCT più recente su pazienti tutti in trattamento con ASA, l'uso di acido tranexamico (30 mg/kg) ha significativamente ridotto le perdite postoperatorie nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica (55).

**A** Si raccomanda che i pazienti in trattamento con ASA o clopidogrel sottoposti a bypass aorto-coronarico siano trattati con acido tranexamico 30 mg/kg

## 4.5 Aprotinina

Vari RCT hanno dimostrato l'efficacia dell'aprotinina nel controllo del rischio emorragico nei pazienti sottoposti a terapia con antiaggreganti piastrinici immediatamente prima di essere sottoposti a interventi di cardiocirurgia per rivascolarizzazione coronarica. Una dose di  $4 \times 10^6$  KIU (2 MU prima dell'intervento e 2 MU nel priming) di aprotinina ha ridotto significativamente le perdite ematiche vs. placebo, senza che vi fossero differenze significative nei confronti di una dose di  $6 \times 10^6$  KIU di aprotinina, in termini sia di efficacia che di sicurezza (56). Una riduzione significativa del sanguinamento è stata dimostrata anche da altri RCT nei pazienti in trattamento con ASA (57-61) o clopidogrel (62). In una metanalisi sull'efficacia dell'aprotinina nel ridurre il sanguinamento in corso di rivascolarizzazione coronarica, sono stati presi in considerazione 13 RCT in cui i pazienti avevano fatto uso di ASA nei sette giorni precedenti la chirurgia, con un RR di necessità di trasfusione di 0.67 (0.61-0.72) nei pazienti randomizzati ad aprotinina (63). Una riduzione più marcata del rischio emorragico era stata documentata in una metanalisi in cui venivano analizzati solo i pazienti in corso di terapia con ASA (0.26, 95% CI 0.11-0.61) (53). Occorre peraltro ricordare che un recente studio osservazionale ha associato l'uso dell'aprotinina ad un maggiore rischio di danno d'organo (64) e che *il farmaco non è disponibile in Italia*.

1 +

## 4.6 Emostatici locali

Un emostatico locale (Sealgel) è stato utilizzato in una serie non controllata di 50 pazienti sottoposti ad angioplastica percutanea, di cui 30 in trattamento con aspirina o ticlopidina, ottenendo un controllo del sanguinamento nella sede di puntura arteriosa in 49 su 50 pazienti (65).

**D** Si suggerisce che i pazienti con PPA non ad alto rischio emorragico che devono essere sottoposti ad intervento di chirurgia minore, siano trattati con misure emostatiche locali (sutura, tamponamento, uso di emostatici locali)

## 5.0 Considerazioni economiche

Deve essere ribadito in questa sezione che nella stesura di queste LG non si è tenuto conto delle implicazioni economiche relative alla scelta di una strategia antiemorragica. Le motivazioni di questa scelta sono sostanzialmente riconducibili a:

- La mancanza di studi *ad hoc* che avessero affrontato il problema in termini di rapporto costo / beneficio
- La mancanza di RCT per la maggior parte dei problemi trattati, che non consente pertanto di stimare correttamente dei parametri indispensabili per una corretta stima del beneficio atteso (intesa come NNT, numero di pazienti da trattare per raggiungere un determinato beneficio)
- Il carattere di urgenza e di estremo rischio per la vita di alcune manifestazioni emorragiche (quali le emorragie definite in queste LG come maggiori), implicante la necessità per il Medico di adottare misure a salvaguardia della vita del paziente indipendentemente da considerazioni di carattere economico

## 6.0 Raccomandazioni per la ricerca

La revisione della letteratura compiuta nella stesura delle presenti LG ha evidenziato in generale la mancanza di studi di buona qualità, provenendo le evidenze quasi sempre da studi tipo case-report. Inoltre, molti studi sono basati sullo studio di end-point surrogati, essendo basati sulla valutazione della conta piastrinica o della funzione piastrinica. Risulta pertanto prioritario stimolare la ricerca clinica nel campo delle PPA/PPE, promuovendo primariamente studi che valutino direttamente la riduzione del rischio emorragico e/o dell'entità del sanguinamento. Inoltre, stante la scarsa possibilità di effettuare studi randomizzati su situazioni di estrema urgenza, sarebbe auspicabile una standardizzazione degli end.-point di studio, per meglio poter confrontare dell'efficacia delle strategie antiemorragiche proposte.

## 7.0 Suggerimenti per l'applicazione delle linee-guida

Nell'applicazione pratica di queste LG, vanno tenuti presente i seguenti punti.

1. In molti casi di PPA acquisita (quali i difetti della funzione piastrinica nei pazienti con disfunzione epatica, renale o midollare) la natura e la gravità del difetto sono molto eterogenee, e pertanto può risultare difficile una stima del rischio emorragico del singolo paziente
2. Inoltre, possono essere coesistenti altri difetti della fase plasmatica o vascolare che rendono multifattoriale la natura del sanguinamento (si pensi al paziente cirrotico con ipertensione portale e ipersplenismo).
3. Le presenti LG sono applicabili principalmente in presenza di una PPA dimostrata precedentemente (es., una PPA congenita) o ritenuta clinicamente molto probabile, dopo un'attenta valutazione clinica circa la presenza di altre cause che possano determinare il sanguinamento
4. Per le PPE, occorrerà tenere presente come le presenti LG non affrontino il trattamento delle forme caratterizzate da un aumentato consumo periferico (vedi Criteri in inclusione / esclusione, Capitolo 1), che devono ricevere un trattamento specifico della patologia di base come prima terapia del sanguinamento
5. Come conseguenza dei punti 4 e 5, la corretta implementazione delle presenti LG dovrà avvenire anche mediante una valutazione multidisciplinare del singolo caso clinico, in particolare qualora sia necessario l'utilizzo di farmaci ad alto costo
6. Infine, va sottolineato come queste LG riguardano il trattamento / prevenzione delle emorragie inteso al controllo delle emorragie, mentre non verrà trattato il trattamento dell'eventuale shock emorragico

## 8.0 Abbreviazioni

PPE: piastrinopenia  
PPA: piastrinopatia  
CP: concentrati piastrinici  
rFVIIa: fattore VII attivato ricombinante  
DDAVP: desmopressina acetato  
RCT: trial clinico randomizzato  
ASA: acido acetilsalicilico  
BSS: sindrome di Bernard Soulier  
SPD: storage pool disease  
GPIIb-IIIa: glicoproteina IIb-IIIa

## 9.0 Appendici

### 9.1 Appendice 1

#### Composizione del gruppo di lavoro multidisciplinare

**Alberto Tosetto (Responsabile)**

Dirigente Medico

Divisione di Ematologia e Centro per lo Studio delle Malattie Emorragiche e Trombotiche

Ospedale S. Bortolo, Vicenza

[tosetto@hemato.ven.it](mailto:tosetto@hemato.ven.it)

**Carlo Balduini**

Professore ordinario di Medicina Interna, Università di Pavia

Direttore Clinica Medica III,

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

[c.balduini@smatteo.pv.it](mailto:c.balduini@smatteo.pv.it)

**Erica De Candia**

Ricercatore di Medicina Interna

Unità Operativa Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche, Istituto di Medicina Interna e Geriatria

Policlinico Agostino Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

[edecandia@rm.unicatt.it](mailto:edecandia@rm.unicatt.it)

**Marco Cattaneo**

Professore Ordinario di Medicina Interna

Direttore dell'Unità di Ematologia e Trombosi

Dipartimento di Medicina Chirurgia e Odontoiatria

Ospedale San Paolo, Università di Milano, Milano

[marco.cattaneo@unimi.it](mailto:marco.cattaneo@unimi.it)

**Guglielmo Mariani**

Dipartimento di Medicina Interna e Sanità Pubblica

Cattedra di Ematologia

Unità Operativa Complessa di Medicina Interna II ed Ematologia

Ospedale S. Salvatore, L'Aquila

[gmariani@cc.univaq.it](mailto:gmariani@cc.univaq.it)

**Angelo Claudio Molinari**

Responsabile Struttura Semplice Emofilia e problemi della coagulazione clinica e laboratorio

Responsabile Centro di Riferimento Regionale per le malattie Emorragiche

Dipartimento di Emato Oncologia

IRCCS Giannina Gaslini, Genova

[aclaudiomolinari@ospedale-gaslini.ge.it](mailto:aclaudiomolinari@ospedale-gaslini.ge.it)

**Edoardo Rossi**

Direttore servizio immunoematologia e medicina trasfusionale

Ospedale L. Sacco, Azienda Ospedaliera - Polo Universitario, Milano

[e.rossi@hsacco.it](mailto:e.rossi@hsacco.it)

**Sergio Siragusa**

Professore Associato di Ematologia

U.O.S. Interdipartimentale di Emostasi

Cattedra ed U.O. di Ematologia con trapianto

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "p. Giaccone", Palermo

[sergio.siragusa@unipa.it](mailto:sergio.siragusa@unipa.it)

## 9.2 Appendice 2

### Quesiti clinici

#### Quesiti di background

1. Nei pazienti con PPA / PPE esiste una difformità di trattamento in corso di emorragia, in particolar modo nell'uso di emoderivati?
2. Nei pazienti con PPE, esiste un valore soglia di aumentato rischio di emorragia spontanea?
3. Nei pazienti con PPE, esiste un valore soglia di aumentato rischio di emorragia perioperatoria?
4. Nei pazienti con PPE, esiste un valore soglia di aumentato rischio di emorragia postoperatoria?

#### Quesiti di foreground

Tra parentesi il numero che contrassegna i singoli quesiti

- In pazienti portatori di piastrinopenia ereditaria con emorragia in atto, qual'è l'efficacia di:
  - Antifibrinolitici **(1)** rispetto a nessun trattamento o placebo, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Aprotinina **(3)** rispetto a nessun trattamento o placebo, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Desmopressina **(5)** rispetto a nessun trattamento o placebo, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - rFVIIa **(7)** rispetto a nessun trattamento o placebo, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Concentrati piastrinici **(9)** rispetto a nessun trattamento o placebo, plasma, emostatici locali
  - Plasma **(11)** rispetto a nessun trattamento o placebo, emostatici locali
  - Emostatici locali **(13)** rispetto a nessun trattamento o placebo.

nel

- Ridurre la mortalità
- Ridurre l'incidenza di eventi emorragici
- Con minori effetti collaterali
- Ad un minor costo

- In pazienti portatori di piastrinopenia ereditaria che devono essere sottoposti a manovra invasiva, qual'è l'efficacia di:

- Antifibrinolitici **(2)** rispetto a nessun trattamento o placebo, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
- Aprotinina **(4)** rispetto a nessun trattamento o placebo, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
- Desmopressina **(6)** rispetto a nessun trattamento o placebo, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
- rFVIIa **(8)** rispetto a nessun trattamento o placebo, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
- Concentrati piastrinici **(10)** rispetto a nessun trattamento o placebo, plasma, emostatici locali
- Plasma **(12)** rispetto a nessun trattamento o placebo, emostatici locali
- Emostatici locali **(14)** rispetto a nessun trattamento o placebo.

nel

- Ridurre la mortalità
- Ridurre l'incidenza di eventi emorragici
- Con minori effetti collaterali
- Ad un minor costo

- In pazienti portatori di piastrinopenia acquisita con emorragia in atto, qual'è l'efficacia di:
  - Antifibrinolitici **(15)** rispetto a nessun trattamento o placebo, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Aprotinina **(17)** rispetto a nessun trattamento o placebo, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Desmopressina **(19)** rispetto a nessun trattamento o placebo, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - rFVIIa **(21)** rispetto a nessun trattamento o placebo, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Concentrati piastrinici **(23)** rispetto a nessun trattamento o placebo, plasma, emostatici locali
  - Plasma **(25)** rispetto a nessun trattamento o placebo, emostatici locali
  - Emostatici locali **(27)** rispetto a nessun trattamento o placebo.

nel

- Ridurre la mortalità
- Ridurre l'incidenza di eventi emorragici
- Con minori effetti collaterali
- Ad un minor costo

- In pazienti portatori di piastrinopenia acquisita che devono essere sottoposti a manovra invasiva, qual'è l'efficacia di:

- Antifibrinolitici **(16)** rispetto a nessun trattamento o placebo, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
- Aprotinina **(18)** rispetto a nessun trattamento o placebo, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
- Desmopressina **(20)** rispetto a nessun trattamento o placebo, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
- rFVIIa **(22)** rispetto a nessun trattamento o placebo, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
- Concentrati piastrinici **(24)** rispetto a nessun trattamento o placebo, plasma, emostatici locali
- Plasma **(26)** rispetto a nessun trattamento o placebo, emostatici locali
- Emostatici locali **(28)** rispetto a nessun trattamento o placebo.
- 

nel

- Ridurre la mortalità
- Ridurre l'incidenza di eventi emorragici
- Con minori effetti collaterali
- Ad un minor costo

- In pazienti portatori di piastrinopatia ereditaria con emorragia in atto, qual'è l'efficacia di:
  - Antifibrinolitici **(33)** rispetto a nessun trattamento o placebo, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Aprotinina **(35)** rispetto a nessun trattamento o placebo, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Desmopressina **(37)** rispetto a nessun trattamento o placebo, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - rFVIIa **(39)** rispetto a nessun trattamento o placebo, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Concentrati piastrinici **(41)** rispetto a nessun trattamento o placebo, plasma, emostatici locali
  - Plasma **(43)** rispetto a nessun trattamento o placebo, emostatici locali
  - Emostatici locali **(45)** rispetto a nessun trattamento o placebo.

nel

- Ridurre la mortalità
- Ridurre l'incidenza di eventi emorragici
- Con minori effetti collaterali
- Ad un minor costo

## Trattamento delle emorragie e preparazione alle manovre invasive nel piastrinopatico e piastinopenico

- In pazienti portatori di piastrinopatia ereditaria che devono essere sottoposti a manovra invasiva, qual'è l'efficacia di:
  - Antifibrinolitici **(34)** rispetto a nessun trattamento o placebo, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Aprotinina **(36)** rispetto a nessun trattamento o placebo, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Desmopressina **(38)** rispetto a nessun trattamento o placebo, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - rFVIIa **(40)** rispetto a nessun trattamento o placebo, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Concentrati piastrinici **(42)** rispetto a nessun trattamento o placebo, plasma, emostatici locali
  - Plasma **(44)** rispetto a nessun trattamento o placebo, emostatici locali
  - Emostatici locali **(46)** rispetto a nessun trattamento o placebo.

nel

  - Ridurre la mortalità
  - Ridurre l'incidenza di eventi emorragici
  - Con minori effetti collaterali
  - Ad un minor costo
- In pazienti portatori di piastrinopatia acquisita con emorragia in atto, qual'è l'efficacia di:
  - Antifibrinolitici **(47)** rispetto a nessun trattamento o placebo, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Aprotinina **(49)** rispetto a nessun trattamento o placebo, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Desmopressina **(51)** rispetto a nessun trattamento o placebo, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - rFVIIa **(53)** rispetto a nessun trattamento o placebo, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Concentrati piastrinici **(55)** rispetto a nessun trattamento o placebo, plasma, emostatici locali
  - Plasma **(57)** rispetto a nessun trattamento o placebo, emostatici locali
  - Emostatici locali **(59)** rispetto a nessun trattamento o placebo.

nel

  - Ridurre la mortalità
  - Ridurre l'incidenza di eventi emorragici
  - Con minori effetti collaterali
  - Ad un minor costo
- In pazienti portatori di piastrinopatia acquisita che devono essere sottoposti a manovra invasiva, qual'è l'efficacia di:
  - Antifibrinolitici **(48)** rispetto a nessun trattamento o placebo, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Aprotinina **(50)** rispetto a nessun trattamento o placebo, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Desmopressina **(52)** rispetto a nessun trattamento o placebo, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - rFVIIa **(54)** rispetto a nessun trattamento o placebo, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali
  - Concentrati piastrinici **(56)** rispetto a nessun trattamento o placebo, plasma, emostatici locali
  - Plasma **(58)** rispetto a nessun trattamento o placebo, emostatici locali
  - Emostatici locali **(60)** rispetto a nessun trattamento o placebo.

nel

  - Ridurre la mortalità
  - Ridurre l'incidenza di eventi emorragici
  - Con minori effetti collaterali
  - Ad un minor costo
- In pazienti portatori di piastrinopatia ereditaria con emorragia in atto, qual'è l'efficacia di:

- Terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per 24 ore **(61)** rispetto a terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per oltre 24 ore

In pazienti portatori di piastrinopatia ereditaria che devono essere sottoposti a manovra invasiva, qual'è l'efficacia di:

- Terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per 24 ore **(62)** rispetto a terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per oltre 24 ore

In pazienti portatori di piastrinopenia ereditaria con emorragia in atto, qual'è l'efficacia di:

- Terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per 24 ore **(63)** rispetto a terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per oltre 24 ore

In pazienti portatori di piastrinopenia ereditaria che devono essere sottoposti a manovra invasiva, qual'è l'efficacia di:

- Terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per 24 ore **(64)** rispetto a terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per oltre 24 ore

In pazienti portatori di piastrinopatia acquisita con emorragia in atto, qual'è l'efficacia di:

- Terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per 24 ore **(65)** rispetto a terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per oltre 24 ore

In pazienti portatori di piastrinopatia acquisita che devono essere sottoposti a manovra invasiva, qual'è l'efficacia di:

- Terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per 24 ore **(66)** rispetto a terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per oltre 24 ore

In pazienti portatori di piastrinopenia acquisita con emorragia in atto, qual'è l'efficacia di:

- Terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per 24 ore **(67)** rispetto a terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per oltre 24 ore

In pazienti portatori di piastrinopenia acquisita che devono essere sottoposti a manovra invasiva, qual'è l'efficacia di:

- Terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per 24 ore **(68)** rispetto a terapia (antifibrinolitici, aprotinina, desmopressina, rFVIIa, concentrati piastrinici, plasma, emostatici locali) per oltre 24 ore

nel

- Ridurre la mortalità
- Ridurre l'incidenza di eventi emorragici
- Con minori effetti collaterali
- Ad un minor costo

## 9.3 Appendice 3

### Strategie di ricerca

#### MEDLINE

Data ultima ricerca: 31-12-2005

Limiti: lingua inglese

Nessun limite temporali

#### 1. PATOLOGIE PIASTRINICHE EREDITARIE

##### Piastrinopenie (PPE) o Piastrinopatie (PPa)

(Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities [mh] OR inherited [tw] OR congenit\* [tw] OR hereditary [tw] OR familial [tw]) AND (thrombocytopen\* [tw] OR Thrombocytopenia/genetics [mh] OR (amegakaryocytic [tw] AND leukemia [tw]) OR (amegakaryocytic [tw] AND thrombocytopenia [tw]) OR "Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia" [tw] OR "Amegakaryocytic thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis" [tw] OR "Familial platelet disorder and predisposition to acute myelogenous leukemia" [tw] OR "Thrombocytopenia with absent radii" [tw] OR "Dyserythropoietic anemia with thrombocytopenia" [tw] OR "X-linked thrombocytopenia with thalassemia" [tw] OR "Paris-Trousseau type thrombocytopenia" [tw] OR "Jacobsen's syndrome" [tw] OR "Mediterranean macrothrombocytopenia" [tw] OR "Thrombocytopenia 2" [tw] OR "Bernard-Soulier syndrome" [tw] OR "MYH9-related disease" [tw] OR "May-Hegglin anomaly" [tw] OR "Sebastian syndrome" [tw] OR "Fechtner syndrome" [tw] OR "Epstein syndrome" [tw] OR "Wiskott-Aldrich syndrome" [tw] OR "X-linked thrombocytopenia" [tw] "Platelet-type or pseudo von Willebrand disease" [tw] OR "Gray platelet syndrome" [tw] OR "Montreal platelet syndrome" [tw] OR "Autosomal dominant thrombocytopenia" [tw] OR "Glanzmann's Thrombasthenia" [tw] OR "Storage Pool Deficiency" [tw] OR "Hermansky-Pudlak syndrome" [tw] OR "Chediak-Hygashi syndrome" [tw] OR "Quebec Platelet Disorder" [tw] OR "Montreal Platelet syndrome" [tw] OR "Scott syndrome" [tw])

#### 2. PATOLOGIE PIASTRINICHE ACQUISITE

##### 2.1. Piastrinopenia Acquisita

((Purpura, Thrombocytopenic [mh] NOT Wiskott-Aldrich Syndrome [mh] NOT Thrombotic Thrombocytopenic purpura) OR ("Thrombocytopenia/chemically induced"[MeSH]) OR ("Thrombocytopenia"[MeSH] AND "Liver Diseases"[MeSH]) OR ("Thrombocytopenia"[MeSH] AND "Extracorporeal Circulation"[MeSH]) OR ("Thrombocytopenia"[MeSH] AND ("Bacterial Infections and Mycoses" [MeSH] OR "Virus Diseases" [MeSH])) OR (acquired [tw] AND (Thrombocytopenia [mh] OR Thrombocytopenia [tw])) OR (thrombocytopenia [tw] AND "extracorporeal circulation" [tw]) OR (thrombocytopenia [mh] AND adverse effects [sh]))

##### 2.2. Piastrinopatie acquisite

((Blood platelet disorders/chemically induced [MeSH] NOT "Thrombocytopenia/chemically induced"[MeSH]) OR ("Blood Platelet Disorders"[MeSH] AND "Liver Diseases" [MeSH]) OR ("Blood Platelet Disorders"[MeSH] AND "Extracorporeal Circulation" [MeSH]) OR ("Blood Platelet Disorders"[MeSH] AND "Kidney Diseases"[MeSH]) OR ("Blood Platelet Disorders"[MeSH] AND "Myeloproliferative Disorders" [MeSH]) OR ("Blood Platelet Disorders"[MeSH] AND "Myelodysplastic Syndromes" [MeSH]) OR ("Blood Platelet Disorders"[MeSH] AND "Paraproteins" [MeSH]))

##### 2.3. Piastrinopenie/patie acquisite da antiaggreganti o inibitori delle GP piastriniche

("Aspirin"[MeSH] OR "acetylsalicylsalicylic acid"[Substance Name] OR aspirin [tw] OR (acetyl [tw] AND salicylic [tw] AND acid [tw]) OR "Ticlopidine"[MeSH] OR ticlopidine [tw] OR "clopidogrel"[Substance Name] OR clopidogrel [tw] OR "abciximab"[Substance Name] OR abiciximab [tw] OR reopro [tw])

**Specifica Pazienti (con emorragia in atto o sottoposti a chirurgia e/o procedure invasive)**

("Hemorrhage"[MeSH] OR (hemorrhage [tw] OR bleeding [tw]))  
(Ambulatory Care [mh] OR Surgical Procedures, Operative [mh] OR Preoperative Care [mh] OR Surgery [sh] OR (elective [tw] AND surg\* [tw]) OR (ambulatory [tw] AND surg\* [tw]) OR preop [tw] OR pre-op [tw] OR preoperative [tw] OR "pre operative" [tw] OR preoperative [tw])  
(Ambulatory Care [mh] OR Surgical Procedures, Operative [mh] OR Preoperative Care [mh] OR "Perioperative Care"[MeSH] OR Surgery [sh] OR (elective [tw] AND surg\* [tw]) OR (ambulatory [tw] AND surg\* [tw]) OR preoper\* [tw] OR "pre-operative" [tw] OR "pre operative" [tw] OR "peri-operative" [tw] OR perioper\* [tw] OR "peri operative" [tw] OR "Labor, Obstetric"[MeSH] OR "Obstetric Surgical Procedures"[MeSH] OR deliver\* [tw] OR "labor\*" [tw])  
(Ambulatory Care [mh] OR Surgical Procedures, Operative [mh] OR Preoperative Care [mh] OR "Perioperative Care"[MeSH] OR Surgery [sh] OR (elective [tw] AND surg\* [tw]) OR (ambulatory [tw] AND surg\* [tw]) OR preoper\* [tw] OR "pre-operative" [tw] OR "pre operative" [tw] OR "peri-operative" [tw] OR perioper\* [tw] OR "peri operative" [tw] OR "Labor, Obstetric"[MeSH] OR "Obstetric Surgical Procedures"[MeSH] OR deliver\* [tw] OR "labor\*" [tw] OR "Pregnancy"[MeSH] OR pregnan\* [tw] OR gestation\* [tw] OR gravid\* [tw])

**Interventions**

("Antifibrinolytic Agents"[MeSH] OR "Antifibrinolytic Agents"[Pharmacological Action] OR "6-Aminocaproic Acid"[MeSH] OR "epsilon-aminocaproic acid" [tw] OR "Tranexamic Acid"[MeSH] OR (Tranexamic [tw] AND acid [tw]) OR amicar [tw] OR ugurol [tw] OR tranex [tw])  
("Aprotinin"[MeSH] OR Aprotinin [tw] OR trasylol [tw])  
("Deamino Arginine Vasopressin"[MeSH] OR desmopressin [tw] OR DDAVP [tw] OR Minitrin [tw])  
("recombinant FVIIa"[Substance Name] OR "recombinant FVIIa" [tw] OR rFVIIa [tw] OR NovoSeven [tw])  
("Platelet Transfusion"[MeSH] OR "platelet transfusion"[tw])  
("Plasma"[MeSH] OR "Fresh Frozen Plasma" [tw] OR FFP [tw] OR "Blood coagulation Factors" [MeSH] OR "Blood coagulation Factors" [tw] OR "plasma transfusion" [tw])  
((hemostatic\* [tw] AND local [tw]) OR "Fibrin tissue adhesive" [MeSH] OR "Fibrin tissue adhesive" [tw] OR "Fibrin Foam" [MeSH] OR "Fibrin Foam" [tw])  
("Immunoglobulins/administration and dosage"[MeSH] OR "Immunoglobulins/drug effects"[MeSH] OR "Immunoglobulins/pharmacokinetics"[MeSH] OR "Immunoglobulins/pharmacology"[MeSH] OR "Immunoglobulins/therapeutic use"[MeSH] OR (intravenous [tw] AND (immunoglobulin\* [tw] OR "immune globulin" [tw] OR "immune globulins" [tw])))  
("Steroids"[MeSH] OR "Adrenal Cortex Hormones"[MeSH] OR "Glucocorticoids"[MeSH] OR "Glucocorticoids"[Pharmacological Action] OR steroid\* [tw] OR corticoid\* [tw] OR corticosteroid\* [tw] OR glucocorticoid\* [tw] )

## 9.4 Appendice 4

### Sintesi dei risultati della ricerca bibliografica

	Trattamento Emorragia				Profilassi Manovre Invasive			
	PPE Er.	PPE Ac.	PPA Er.	PPA Ac.	PPE Er.	PPE Ac.	PPA Er.	PPA Ac.
Antifibrinolitici	28	29	0	15	10	15	3	10
Aprotinina	1	7	0	3	1	11	0	5
Desmopressina	58	20	0	38	15	5	2	13
Eptacog alfa	28	22	0	9	12	8	6	5
C. Piastrine	297	1267	210	526	106	1472	40	526
Emost. locali	6	5	3	1	6	1	2	1

## 9.5 Appendice 5

### Revisori esterni

**Roberto Baricchi**

Dirigente Medico I livello  
Servizio di Medicina Trasfusionale  
Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova, Reggio Emilia  
[baricchi.roberto@asmn.re.it](mailto:baricchi.roberto@asmn.re.it)

**Maurizio Chiaranda**

Ordinario di Anestesiologia, Università dell'Insubria, Varese  
Direttore del Dipartimento Chirurgia Generale ed Anestesia e Rianimazione con  
Proiezione Territoriale della Traumatologia,  
Azienda Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese  
[maurizio.chiaranda@uninsubria.it](mailto:maurizio.chiaranda@uninsubria.it)

## 9.6 Appendice 6

### Fonti di finanziamento

- Alpha Therapeutic Italia
- Alfa Wassermann
- Baxter
- Bayer
- Cabru
- Dade Behring
- Dasit
- GSK
- Instrumentation Laboratory
- Kedrion
- Novo Nordisk Farmaceutici
- Roche Diagnostics
- Sanofi-Aventis
- Shire Italia
- Sigma Tau

## 9.7 Appendice 7

### Conflitti di interesse

<b>Alberto Tosetto</b>	nessun conflitto di interesse
<b>Carlo Luigi Balduini</b>	nessun conflitto di interesse
<b>Marco Cattaneo</b>	nessun conflitto di interesse
<b>Erica De Candia</b>	nessun conflitto di interesse
<b>Guglielmo Mariani</b>	<i>non inviato</i>
<b>Angelo Claudio Molinari</b>	nessun conflitto di interesse
<b>Edoardo Rossi</b>	<i>non inviato</i>
<b>Sergio Siragusa</b>	nessun conflitto di interesse

## 9.8 Appendice 8 Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Il gruppo di lavoro ha assegnato il livello di evidenza e la forza delle raccomandazioni facendo riferimento agli schemi del NICE/SIGN di seguito riportati, tenendo conto ed esplicitando nel testo i fattori che - in relazione al livello di evidenza - possono “attenuare” o “potenziare” la forza una raccomandazione. Le raccomandazioni di grado A impiegano la dizione “Si raccomanda” mentre quelle di grado inferiore la dizione “Si suggerisce”. Il formato utilizzato per indicare i livelli di evidenza, la forza delle raccomandazioni e le note di buona pratica clinica è esemplificato a fondo pagina.

Per ulteriori dettagli sul metodo utilizzato per la redazione delle Linee-Guida consultare il documento metodologico <http://www.siset.org/lineeguida/metodologia.pdf>.

Livello di evidenza	Grading delle evidenze per i quesiti terapeutici (da SIGN) Tipologia di studio selezionato
1++	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisioni sistematiche di RCT di elevata qualità metodologica</li> <li>• Singolo RCT con probabilità di bias molto bassa</li> </ul>
1+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisioni sistematiche di RCT di buona qualità metodologica</li> <li>• Singolo RCT con probabilità di bias bassa</li> </ul>
1–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisioni sistematiche o singolo RCT con elevata probabilità di bias*</li> </ul>
2++	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisioni sistematiche di studi osservazionali di elevata qualità metodologica</li> <li>• Singolo studio osservazionale con probabilità di bias molto bassa</li> </ul>
2+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Singolo studio osservazionale con probabilità di bias bassa</li> </ul>
2–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Singolo studio osservazionale con elevata probabilità di bias</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi descrittivi (case reports, case series)</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consenso formale di opinione di esperti</li> </ul>

Forza della raccomandazione	Grading delle raccomandazioni per i quesiti terapeutici (da SIGN) Livelli di evidenza di riferimento
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Almeno una revisione sistematica di RCT o un singolo RCT con grading 1++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i></li> <li>• Studi con grading 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati consistenti</li> </ul>
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi con grading 2++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i></li> <li>• Evidenze estrapolate da studi con grading 1++ o 1+</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi con grading 2+ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i></li> <li>• Evidenze estrapolate da studi con grading 2++</li> </ul>
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi con grading 3 o 4 direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i></li> <li>• Evidenze estrapolate da studi con grading 2+</li> </ul>

Il **livello di evidenza** è indicato sulla destra del paragrafo ove lo studio è descritto, in un rettangolo grigio chiaro

**Livello di evidenza**

**Forza della raccomandazione**

la **forza della raccomandazione** è indicata sulla sinistra in un rettangolo grigio scuro



le “**note di buona pratica clinica**” sono riportate dopo le raccomandazioni e vengono contrassegnate sulla sinistra da un rettangolo grigio chiaro

## 10.0 Bibliografia

1. Hayward CPM, Rao AK, Cattaneo M. Congenital platelet disorders: overview of their mechanisms, diagnostic evaluation and treatment. *Haemophilia* 2006; 12 Suppl 3:128-36.
2. Balduini CL, Cattaneo M, Fabris F, et al. Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. *Haematologica* 2003; 88(5):582-92.
3. Cattaneo M. Inherited platelet-based bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2003; 1(7):1628-36.
4. Lacey JV, Penner JA. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. *Semin Thromb Hemost* 1977; 3(3):160-74.
5. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. N Engl J Med* 1997; 337(26):1870-75.
6. Gmur J, Burger J, Schanz U, Fehr J, Schaffner A. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 1991; 338(8777):1223-26.
7. Sundqvist SB, Nilsson IM, Svanberg L, Cronberg S. Pregnancy and parturition in a patient with severe Glanzmann's thrombasthenia. *Scand J Haematol* 1981; 27(3):159-64.
8. Bisch FC, Bowen KJ, Hanson BS, Kudryk VL, Billman MA. Dental considerations for a Glanzmann's thrombasthenia patient: case report. *J. Periodontol.* 1996; 67(5):536-40.
9. Savani BN, Dunbar CE, Rick ME. Combination therapy with rFVIIa and platelets for hemorrhage in patients with severe thrombocytopenia and alloimmunization. *Am J Hematol* 2006; 81(3):218-19.
10. Kristensen J, Killander A, Hippe E, et al. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis* 1996; 26 Suppl 1:159-64.
11. Ng HJ, Koh LP, Lee LH. Successful control of postsurgical bleeding by recombinant factor VIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin. *Ann Hematol* 2003; 82(4):257-58.
12. Stepinska J, Banaszewski M, Konopka A, Szajewski T. Activated recombinant factor VII (rFVIIa) in bleeding management after therapy with IIb/IIIa-inhibitor tirofiban. *Thromb Haemost* 2002; 87(2):355-56.
13. Brose S, Sirbu H, Engel M, Kuhlen R, Autschbach R. Successful use of recombinant factor VIIa in a patient with intractable bleeding during extracorporeal membrane oxygenation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53(6):389-90.
14. Almeida AM, Khair K, Hann I, Liesner Ri. The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. *Br J Haematol* 2003; 121(3):477-81.
15. Poon MC, D'Oiron R, Von Depka M, et al. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost* 2004; 2(7):1096-103.
16. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006; 295(3):293-98.
17. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352(8):777-85.

18. Kobrinsky NL, Israels ED, Gerrard JM, et al. Shortening of bleeding time by 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in various bleeding disorders. *Lancet* 1984; 1(8387):1145-48.
19. Mannucci PM, Vicente V, Vianello L, et al. Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. *Blood* 1986; 67(4):1148-53.
20. Pfueller SL, Howard MA, White JG, Menon C, Berry EW. Shortening of bleeding time by 1-deamino-8-arginine vasopressin (DDAVP) in the absence of platelet von Willebrand factor in Gray platelet syndrome. *Thromb. Haemost.* 1987; 58(4):1060-63.
21. Schulman S, Johnsson H, Egberg N, Blomback M. DDAVP-induced correction of prolonged bleeding time in patients with congenital platelet function defects. *Thromb Res* 1987; 45(2):165-74.
22. Cuthbert RJ, Watson HH, Handa SI, Abbott I, Ludlam CA. DDAVP shortens the bleeding time in Bernard-Soulier syndrome. *Thromb. Res.* 1988; 49(6): 649-50.
23. Wijermans PW, Van Dorp DB. Hermansky-Pudlak syndrome: correction of bleeding time by 1-desamino-8D-arginine vasopressin. *Am. J. Hematol.* 1989; 30(3):154-57.
24. DiMichele DM, Hathaway WE. Use of DDAVP in inherited and acquired platelet dysfunction. *Am. J. Hematol.* 1990; 33(1):39-45.
25. Kobrinsky NL, Israels ED, Bickis MG. Synergistic shortening of the bleeding time by desmopressin and ethamsylate in patients with various constitutional bleeding disorders. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1991; 13(4):437-41.
26. Waldenstrom E, Holmberg L, Axelsson U, Winqvist I, Nilsson IM. Bernard-Soulier syndrome in two Swedish families: effect of DDAVP on bleeding time. *Eur. J. Haematol.* 1991; 46(3):182-87.
27. Matzdorff AC, White JG, Malzahn K, Greinacher A. Perioperative management of a patient with Fechtner syndrome. *Ann Hematol* 2001; 80(7):436-39.
28. Rao AK, Ghosh S, Sun L, et al. Mechanisms of platelet dysfunction and response to DDAVP in patients with congenital platelet function defects. A double-blind placebo-controlled trial. *Thromb Haemost* 1995; 74(4):1071-78.
29. Castaman G, Bona ED, Schiavotto C, Trentin L, D'Emilio A, Rodeghiero F. Pilot study on the safety and efficacy of desmopressin for the treatment or prevention of bleeding in patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 1997; 82(5):584-87.
30. Juhl A, Jorgensen F. DDAVP and life-threatening diffuse gastric bleeding in uraemia. Case report. *Acta Chir Scand* 1987; 153(1):75-77.
31. Buckley DJ, Barrett AP, Koutts J, Stewart JH. Control of bleeding in severely uremic patients undergoing oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61(6):546-49.
32. Nacul FE, de Moraes E, Penido C, Paiva RB, Meier-Neto JGC. Massive nasal bleeding and hemodynamic instability associated with clopidogrel. *Pharm World Sci* 2004; 26(1):6-7.
33. Kam PC. Use of desmopressin (DDAVP) in controlling aspirin-induced coagulopathy after cardiac surgery. *Heart Lung* 1994; 23(4):333-36.
34. Castaman G, Rodeghiero F. Consistency of responses to separate desmopressin infusions in patients with storage pool disease and isolated prolonged bleeding time. *Thromb Res* 1993; 69(4):407-12.
35. Kotelko DM. Anaesthesia for caesarean delivery in a patient with May-Hegglin anomaly. *Can J Anaesth* 1989; 36(3 Pt 1):328-30.

36. Wax JR, Rosengren S, Spector E, Gainey AJ, Ingardia CJ. DNA diagnosis and management of Hermansky-Pudlak syndrome in pregnancy. *Am J Perinatol* 2001; 18(3):159-61.
37. Kantarci A, Cebeci I, Firatli E, Atamer T, Tuncer O. Periodontal management of Glanzmann's thrombasthenia: report of 3 cases. *J. Periodontol.* 1996; 67(8):816-20.
38. Herbstreit F, Peters J. Spinal anaesthesia despite combined clopidogrel and aspirin therapy in a patient awaiting lung transplantation: effects of platelet transfusion on clotting tests. *Anaesthesia* 2005; 60(1):85-87.
39. Lemmer JHJ, Metzdorff MT, Krause AHJ, Martin MA, Okies JE, Hill JG. Emergency coronary artery bypass graft surgery in abciximab-treated patients. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(1):90-95.
40. Juergens CP, Yeung AC, Oesterle SN. Routine platelet transfusion in patients undergoing emergency coronary bypass surgery after receiving abciximab. *Am J Cardiol* 1997; 80(1):74-75.
41. Osborne W, Bhandari S, Tait RC, Franklin IM. Immediate haemostasis with recombinant factor VIIa for haemorrhage following Hickman line insertion in acute myeloid leukaemia. *Clin Lab Haematol* 2004; 26(3):229-31.
42. d'Oiron R, Menart C, Trzeciak MC, et al. Use of recombinant factor VIIa in 3 patients with inherited type I Glanzmann's thrombasthenia undergoing invasive procedures. *Thromb Haemost* 2000; 83(5):644-47.
43. Coppola A, Tufano A, Cimino E, et al. Recombinant factor VIIa in a patient with Glanzmann's thrombasthenia undergoing gynecological surgery: open issues in light of successful treatment. *Thromb Haemost* 2004; 92(6):1450-52.
44. Watson AJ, Keogh JA. Effect of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin on the prolonged bleeding time in chronic renal failure. *Nephron* 1982; 32(1):49-52.
45. Reiter RA, Mayr F, Blazicek H, et al. Desmopressin antagonizes the in vitro platelet dysfunction induced by GPIIb/IIIa inhibitors and aspirin. *Blood* 2003; 102(13):4594-99.
46. Reiter R, Jilma-Stohlawetz P, Horvath M, Jilma B. Additive effects between platelet concentrates and desmopressin in antagonizing the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Transfusion* 2005; 45(3):420-26.
47. Kentro TB, Lottenberg R, Kitchens CS. Clinical efficacy of desmopressin acetate for hemostatic control in patients with primary platelet disorders undergoing surgery. *Am J Hematol* 1987; 24(2):215-19.
48. Sehbai AS, Abraham J, Brown VK. Perioperative management of a patient with May-Hegglin anomaly requiring craniotomy. *Am J Hematol* 2005; 79(4):303-308.
49. Zatik J, Poka R, Borsos A, Pfliegler G. Variable response of Hermansky-Pudlak syndrome to prophylactic administration of 1-desamino 8D-arginine in subsequent pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104(2):165-66.
50. Cattaneo M, Zighetti ML, Lombardi R, Mannucci PM. Role of ADP in platelet aggregation at high shear: studies in a patient with congenital defect of platelet responses to ADP. *Br J Haematol* 1994; 88(4):826-29.
51. Gotti E, Mecca G, Valentino C, Cortinovis E, Bertani T, Remuzzi G. Renal biopsy in patients with acute renal failure and prolonged bleeding time. *Lancet* 1984; 2(8409):978-9.
52. Gotti E, Mecca G, Valentino C, Cortinovis E, Bertani T, Remuzzi G. Renal biopsy in patients with acute renal failure and prolonged bleeding time: a preliminary report. *Am J Kidney Dis* 1985; 6(6):397-99.
53. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 1997; 85(6):1258-67.

54. Pleym H, Stenseth R, Wahba A, et al. Prophylactic treatment with desmopressin does not reduce postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin before surgery. *Anesth Analg* 2004; 98(3):578-84, table of content.
55. Pleym H, Stenseth R, Wahba A, Bjella L, Karevold A, Dale O. Single-dose tranexamic acid reduces postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin until surgery. *Anesth Analg* 2003; 96(4):923-8, table of contents.
56. Moran SV, Lema G, Medel J, et al. Comparison of two doses of aprotinin in patients receiving aspirin before coronary bypass surgery. *Perfusion* 2000; 15(2):105-10.
57. Bidstrup BP, Hunt BJ, Sheikh S, Parratt RN, Bidstrup JM, Sapsford RN. Amelioration of the bleeding tendency of preoperative aspirin after aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(2):541-7.
58. Alvarez JM, Jackson LR, Chatwin C, Smolich JJ. Low-dose postoperative aprotinin reduces mediastinal drainage and blood product use in patients undergoing primary coronary artery bypass grafting who are taking aspirin: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(3):457-63.
59. Klein M, Keith PR, Dauben HP, et al. Aprotinin counterbalances an increased risk of peri-operative hemorrhage in CABG patients pre-treated with Aspirin. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14(4):360-66.
60. Murkin JM, Lux J, Shannon NA, et al. Aprotinin significantly decreases bleeding and transfusion requirements in patients receiving aspirin and undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(2):554-61.
61. Landymore RW, Murphy JT, Lummis H, Carter C. The use of low-dose aprotinin, epsilon-aminocaproic acid or tranexamic acid for prevention of mediastinal bleeding in patients receiving aspirin before coronary artery bypass operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11(4):798-800.
62. van der Linden J, Lindvall G, Sartipy U. Aprotinin decreases postoperative bleeding and number of transfusions in patients on clopidogrel undergoing coronary artery bypass graft surgery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Circulation* 2005; 112(9 Suppl):1276-80.
63. Sedrakyan A, Treasure T, Elefteriades JA. Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128(3):442-48.
64. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006; 354(4):353-65.
65. Lefebvre JM, Qanadli SD, Kacher S, et al. A new vascular sealant (Sealgel) to achieve rapid hemostasis after percutaneous angioplasty in anticoagulated patients: clinical feasibility and preliminary results. *Eur Radiol* 2001; 11(3):454-59.