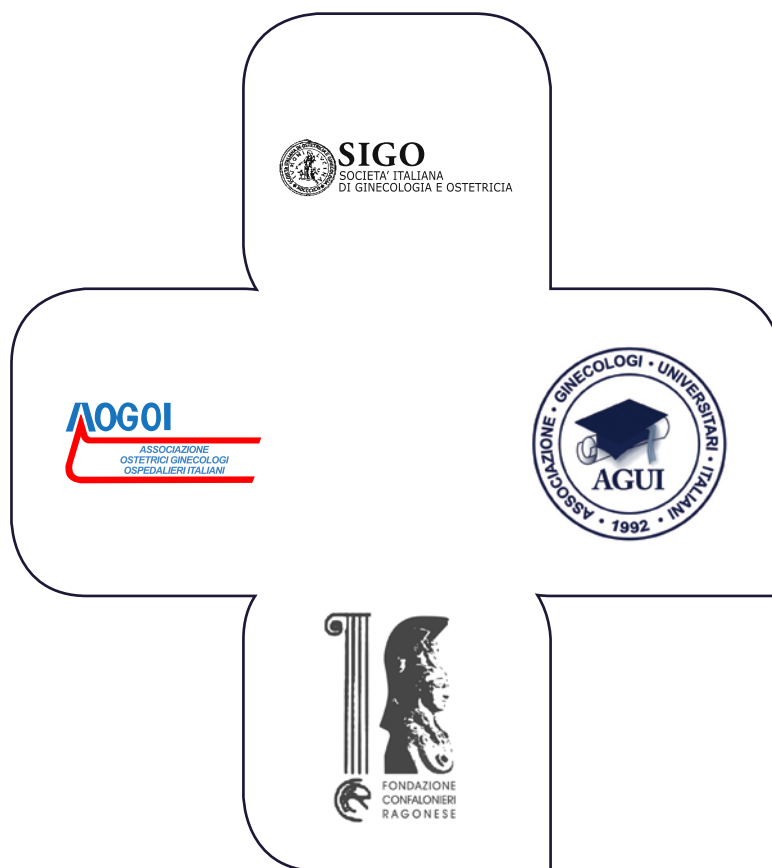




GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DELL'EMORRAGIA POST-PARTUM

ALGORITMO



GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DELL'EMORRAGIA POST-PARTUM

ALGORITMO

Direttivo Sigo

**PRESIDENTE
PAST PRESIDENT
VICE PRESIDENTE
CONSIGLIERI**

**TESORIERE
SEGRETARIO**

**Paolo Scollo
Nicola Surico
Mauro Busacca
Giuseppe De Placido
Valeria Dubini
Emilio Stola
Pier Luigi Venturini
Sandro Massimo Viglino
Enrico Vizza**

Direttivo Aogoi

**PRESIDENTE
PAST PRESIDENT
VICE PRESIDENTE**

**SEGRETARIO
TESORIERE
CONSIGLIERI**

**Vito Trojano
Giovanni Monni
Sandro Massimo Viglino
Elsa Viora
Antonio Chiàntera
Carlo Maria Stigliano
Luigi Alio
Pasquale Pirillo
Maurizio Silvestri**

Direttivo Agui

**PRESIDENTE
PAST PRESIDENT
SEGRETARIO
TESORIERE
CONSIGLIERI**

**Nicola Colacurci
Massimo Moscarini
Fabio Parazzini
Francesco Maria Primiero
Sandro Gerli
Roberto Marci
Anna Maria Paoletti
Antonio Perino**

Direttivo fondazione

**PRESIDENTE
VICE PRESIDENTE
CONSIGLIERI**

**Fabio Sirimarco
Yoram Jacob Meir
Cristofaro De Stefano
Fabio Parazzini
Franco Antonio Ragusa
Anita Regalia
Enrico Vizza**

La Fondazione Confalonieri Ragonese vuole essere un luogo nel quale sviluppare un percorso di valorizzazione del pensiero ginecologico, attraverso la sintesi delle conoscenze in materia scientifica, assistenziale e legislativa. Tale attività si esprimerà con la produzione costantemente aggiornata di documenti che possano supportare i professionisti nel loro agire e contestualmente orientare le Istituzioni per le scelte che sono chiamate a compiere in campo normativo.

L'obiettivo che la Fondazione si prefigge è quello di ottimizzare i percorsi diagnostico-terapeutici elaborati dalle Società Scientifiche SIGO-AOGOI-AGUI, senza trascurare l'eventualità che Istituzioni pubbliche e Aziende private possano commissionare studi su tematiche specifiche.

In accordo con la terminologia adottata dalla comunità scientifica internazionale, la produzione documentale della Fondazione sarà costituita da:

1. **Dichiarazioni:** indicazioni per la buona pratica clinica su temi che verranno sollevati dalle Società Scientifiche e che dovranno tenere conto di una loro immediata applicabilità ai contesti lavorativi. Esprimono il consenso dei partecipanti al gruppo di studio intorno ad una posizione comune.
2. **Opinioni:** documenti che esprimono la posizione di SIGO-AOGOI-AGUI su argomenti di attualità in campo scientifico, orientati a fornire un'indicazione per il presente ma anche un orientamento per le procedure future.
3. **Linee Guida:** risultato di un lavoro collettivo di esame su specifiche condizioni, allo scopo di fornire al professionista ed alle Istituzioni raccomandazioni sul processo decisionale. Esse, per definizione, non sono vincolanti e non devono condurre ad un comportamento clinico obbligatorio; devono piuttosto, attraverso lo studio sistematico della produzione scientifica esistente, fornire un supporto decisionale a scelte che comunque tengano conto delle condizioni e necessità del paziente, del contesto nel quale si opera e delle risorse disponibili.

Il Presidente
Fabio Sirimarco

ESTENSORI

GIUSEPPE AFFRONTI, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PERUGIA

VANESSA AGOSTINI, AZIENDA UNICA DELLA ROMAGNA, OSPEDALE BUFALINI DI CESENA

AGOSTINO BRIZZI, CLINICA S. MARIA DI BARI

LUCIO BUCCI, OSPEDALE NIGUARDA CÀ GRANDA DI MILANO

ELVIO DE BLASIO, AZIENDA OSPEDALIERA G. RUMMO DI BENEVENTO

MARIA GRAZIA FRIGO, OSPEDALE FATEBENEFRATELLI S. GIOVANNI CALIBITA DI ROMA

CARLA GIORGINI, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PERUGIA

MARIA MESSINA, OSPEDALE OIRM-S. ANNA DI TORINO

FRANCO ANTONIO RAGUSA, OSPEDALE NIGUARDA CÀ GRANDA DI MILANO

FABIO SIRIMARCO, AZIENDA OSPEDALIERA CARDARELLI DI NAPOLI

REVISORI

DANILO CELLENO, SIAARTI (SOCIETÀ ITALIANA DI ANESTESIA ANALGESIA RIANIMAZIONE E TERAPIA INTENSIVA)

GIAN CARLO DI RENZO, FIGO (FEDERAZIONE MONDIALE DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA)

ELVIRA GRANDONE, Siset (SOCIETÀ PER LO STUDIO DELL'EMOSTASI E TROMBOSI)

CON ENDORSEMENT DELL'ASSOCIAZIONE ANEMO

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

FONDAZIONE CONFALONIERI RAGONESE

PREMESSA

Il presente algoritmo di intervento è frutto della discussione, della condivisione e della armonizzazione delle pratiche terapeutiche di diverse specialità che, in momenti e con competenze differenti, sono coinvolte nella gestione dell'emorragia post-partum (EPP).

Per partorienti affette da patologie congenite della coagulazione o da patologie che possano direttamente interferire con la stessa, vanno presi in considerazione il coinvolgimento di altri specialisti nonché misure terapeutiche non riportate nel presente algoritmo.

DEFINIZIONE DI EPP

Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, per emorragia post-partum (EPP) si intende una perdita ematica uguale o superiore a 500 mL in un parto vaginale (grave se supera i 1.000 mL) nelle 24 ore; nel taglio cesareo può essere definita anomala una perdita ematica pari o superiore a 1.000 mL [WHO, 2012].

Si definisce EPP primaria la perdita ematica insorta entro 24 ore dal parto, mentre si parla di EPP secondaria in caso di sanguinamento anomalo o eccessivo dal canale del parto avvenuto tra 24 ore e 12 settimane dopo il parto [Linee Guida RCOG, 2011; Mousa HA, 2007; Alexander J, 2002].

Il presente algoritmo è stato sviluppato in relazione alla **EPP primaria**; per la gestione della EPP secondaria si rimanda alle opportune linee guida e raccomandazioni.

EPIDEMIOLOGIA

La EPP costituisce una delle cause più frequenti di **mortalità e morbidità** nella popolazione ostetrica a livello globale, provocando circa un quarto delle morti materne all'anno e rappresentando la prima causa di morte materna nel mondo [WHO, 2012]. La maggior parte dei decessi avviene entro 24-48 ore dal parto [Hogan MC, 2012].

Nei paesi in via di sviluppo, il rischio di mortalità materna dovuta a EPP è di 1 ogni 1.000 parti, circa 100 volte maggiore rispetto al tasso riscontrato nelle nazioni più ricche (1 decesso per EPP ogni 100.000 parti) [Haeri S, 2012].

Secondo i dati dell'ultimo report del Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE) sulla mortalità materna, nonostante gli importanti miglioramenti registrati nell'ultimo triennio, il 66% delle morti dovute a EPP sono ancora riconducibili a "substandard care" [CMACE, 2011].

La EPP è inoltre responsabile del 73% di tutte le morbidità gravi in corso di gravidanza ed è la più comune causa ostetrica di accesso alle unità di terapia intensiva [Lennox C, 2013].

La **frequenza** stimata oscilla tra il 5 e il 22% del totale dei parti [Rogers S, 2006].

La **prevalenza** di EPP presenta una notevole variabilità tra le diverse nazioni e dipende anche dalla definizione adottata come riferimento: ad esempio, in una recente review condot-

ta da Calverr e colleghi, si riportano dati variabili dal 7,2% dell'Oceania al 25,7% dell'Africa per una EPP con perdita ematica ≥ 500 mL, mentre la prevalenza di EPP grave (≥ 1.000 mL) passa dal 5,1% in Africa all'1,9% in Asia [Calverr C, 2012].

Nell'ultimo decennio, in molti paesi industrializzati l'**incidenza** di EPP è aumentata [Cameron CA, 2006; Knight M, 2009; McLintock C, 2011]: ad esempio, negli Stati Uniti il tasso complessivo di EPP è aumentato del 27,5% dal 1995 al 2004 [Bateman BT, 2010].

EZIOLOGIA

Le cause di EPP possono essere molteplici. Nella pratica clinica vengono riassunte sinteticamente attraverso la formula delle "4T" [Mukherjee S, 2009; Lancé MD, 2013]:

- **Tono** (in relazione alle possibili anomalie della contrazione uterina);
- **Tessuto** (per la ritenzione di tessuto amniocoriale o placenta ritenuta);
- **Trauma** (ad esempio per rottura uterina, lacerazioni cervicali, inversione uterina o lacerazioni del canale del parto);
- **Trombina** (in relazione a disordini emocoagulativi dovuti a disfunzione della trombina).

Le principali cause di emorragia post-partum sono: atonia uterina (90%), lacerazioni della cervice e/o del perineo (5%), ritenzione di materiale placentare (4%), problemi della coagulazione, inversione uterina, rottura d'utero. La **placenta accreta** si pone oggi come importante causa di emorragia primaria (nelle prime 24 ore dal parto), probabilmente a seguito dell'aumento della frequenza di tagli cesarei e dell'aumento dell'età delle donne al parto. Tuttavia, molti dei casi di EPP avvengono in donne senza fattori di rischio [Ministero della Salute, 2007].

Per la ricerca delle cause di EPP, è importante considerare anche le alterazioni dell'**equilibrio emostatico** che si verificano in gravidanza: con l'eccezione del fattore XI, tutti gli altri fattori della coagulazione, e in particolare il fibrinogeno, risultano aumentati in corso di gravidanza [Allard S, 2014; O'Riordan MN, 2003; Simioni P, 2013].

Un'attenzione particolare deve anche essere posta alla valutazione dell'anemia e alla sua prevenzione: l'**anemia** infatti, oltre a costituire un fattore di rischio per l'insorgenza di EPP (soprattutto se di grado grave), può avere conseguenze negative anche sugli esiti del sanguinamento, che risultano peggiori in una paziente con una importante anemia di base rispetto a una paziente con valori di emoglobina pre-parto nella norma.

PERCHÉ DELLA NECESSITÀ DI UN ALGORITMO DI TRATTAMENTO

Il percorso terapeutico della paziente che va incontro a EPP richiede uno stretto coinvolgimento di più figure professionali: lo specialista ginecologo, l'anestesista rianimatore, il tra-

sfusionista, il radiologo interventista. In una condizione in cui la tempestività risulta vitale per ridurre eventuali complicanze a carico della paziente, un algoritmo di trattamento di impronta multidisciplinare si propone di contribuire ad ottimizzare la gestione dell'evento emorragico [RCOG 2009-2011; CMACE, 2011; Linee Guida AOGOI, 2009].

METODOLOGIA APPLICATA ALLA STESURA DELL'ALGORITMO DI TRATTAMENTO MULTIDISCIPLINARE

Il seguente algoritmo di trattamento è frutto della sintesi dei protocolli operativi terapeutici per il trattamento dell'EPP applicati nei seguenti Ospedali:

- Ospedale Niguarda Cà Granda di Milano;
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia;
- Clinica S. Maria di Bari;
- Azienda Ospedaliera G. Rummo di Benevento;
- Azienda Unica della Romagna, Ospedale Bufalini di Cesena;
- Azienda Ospedaliera Cardarelli di Napoli;
- Ospedale Fatebenefratelli S. Giovanni Calibita - Isola Tiberina, Roma;
- Ospedale OIRM-S. Anna di Torino.

Il documento di sintesi è stato proposto in occasione del primo meeting del Board (Milano, 13-11-2012), formato da un team multidisciplinare di specialisti:

- ostetrici ginecologi: G. Affronti, A. Ragusa, F. Sirimarco;
- anestesisti rianimatori: A. Brizzi, L. Bucci, E. De Blasio, M.G. Frigo;
- trasfusionisti: V. Agostini, M. Messina.

Il documento di sintesi è poi stato valutato individualmente dai membri del suddetto Board. La sinossi, rivista e commentata, è stata integrata e concordata nella seconda riunione del Board, tenutasi il 10-05-2013 *a latere* del Congresso "La Salute nella Donna" (9-11 maggio 2013). Questo meeting si è avvalso dell'ulteriore contributo della dr.ssa C. Giorgini dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia.

La proposta di algoritmo è successivamente stata discussa e implementata in un terzo incontro del Board, tenutosi a Milano in data 30 gennaio 2014. Oltre ai membri del Board e alla dottoressa Giorgini, è stato ospite del Board anche G. Furicchia (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara).

Come revisori del documento sono stati coinvolti tre esperti esterni: D. Celleno (coordinatore del Gruppo di Studio Anestesia e Analgesia in Ostetricia della Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia intensiva - SIAARTI), G.C. Di Renzo (segretario generale della Federazione Mondiale di Ginecologia e Ostetricia - FIGO) ed E. Grandone (Società per lo studio dell'Emostasi e Trombosi - Siset).

Il documento finale è stato esaminato dall'Associazione ANEMO che, riconoscendone il valore e l'importanza clinica, ha offerto il proprio endorsement.

INDICAZIONI GENERALI

È innanzitutto necessario accertarsi che la paziente non sia affetta da disordini della coagulazione ereditari. La profilassi e l'eventuale terapia, in caso di disfunzioni congenite della coagulazione, vanno concordate con l'ematologo di riferimento e messe in atto seguendo le linee guida specifiche (Associazione Italiana dei Centri Emofilia - AICE, World Federation of Societies of Anaesthesiologists – WFSA).

I cardini del trattamento dell'EPP sono: 1) il mantenimento della contrattilità uterina, ottenuto tramite mezzi fisici o farmacologici; 2) il mantenimento o sostegno del circolo con opportuna idratazione; 3) la prevenzione o la terapia della coagulopatia emorragica instauratasi. È inoltre necessario intervenire nella “golden hour” per aumentare la probabilità di sopravvivenza della paziente [RCOG 2009-2011; Linee Guida AOGOI, 2009].

Il trattamento della EPP prevede la capacità di tutta l'equipe di integrarsi progressivamente in procedure sempre più complesse e gestite da più persone per definire in prima istanza l'origine del sanguinamento, identificando le cause e predisponendo le opportune misure terapeutiche: a questo scopo sarebbe opportuno che le unità operative preparassero un **protocollo comune** di comportamento, da condividere tra tutti i reparti coinvolti (anestesiologia, ostetricia, trasfusionale, laboratorio di analisi, radiologia interventistica, ecc) da tenere bene in vista in sala parti [RCOG 2009-2011; Linee Guida AOGOI, 2009; WHO, 2012].

L'algoritmo qui proposto è basato su un approccio **pragmatico**, che prevede la suddivisione in due punti: il **punto A** riguarda le pazienti con perdite ematiche tra 500 e 1.000 mL senza segni di squilibrio emodinamico, per le quali sono previste misure base di monitoraggio e allerta dei reparti coinvolti, con l'eventualità di procedere a terapia trasfusionale mirata; il **punto B** invece riguarda le pazienti con perdite ematiche superiori a 1.000 mL, instabili emodinamicamente, per le quali si suggerisce, oltre alla correzione dell'ipoperfusione con fluidi, un supporto precoce della coagulazione con strumenti di monitoraggio viscoelastico o, laddove non disponibili, con terapia trasfusionale precoce, secondo protocolli predefiniti.

È bene sottolineare che le misure consigliate possono non essere successive e spesso dovrebbero essere messe in atto contemporaneamente. Inoltre per l'applicazione di tali misure, si rimanda alla scienza e coscienza del singolo clinico e dell'equipe coinvolta, che non possono mai prescindere né dalla specifica situazione clinica della paziente né dalla reale disponibilità di presidi e strumenti clinici o farmacologici.

MISURE TERAPEUTICHE

Le misure terapeutiche consigliate nel presente documento vengono illustrate in forma grafica negli algoritmi finali, che sintetizzano le informazioni e i dati riportati di seguito: laddo-

ve non diversamente specificato, le procedure suggerite si intendono impostate sulla base delle Linee Guida AOGOI 2009 e delle Linee Guida 2011 del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) sull'emorragia post-partum e in accordo con i protocolli operativi terapeutici delle strutture sopra riportate, a cui afferiscono gli estensori del documento.

Punto A: perdite ematiche tra 500 e 1.000 mL senza segni di squilibrio emodinamico

- La prima azione da attuare in caso di EPP è **chiedere la collaborazione** di altre figure mediche e paramediche, quali il ginecologo e la seconda ostetrica esperta. Inoltre è consigliabile allertare l'anestesista e il Centro Trasfusionale (laddove disponibile), la sala operatoria, la chirurgia vascolare ed eventualmente altro personale infermieristico; ove disponibile, allertare anche la radiologia interventistica.
- Mantenere la calma e rassicurare la paziente.
- In attesa del supporto, **valutare entità del sanguinamento** (sacca retroplacentare per la misura di perdita ematica, garze, telini...) e **i parametri vitali** (pressione arteriosa, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, ECG, pulsossimetria, temperatura, diuresi attraverso catetere vescicale) ogni 10 minuti inizialmente e, in base alla evoluzione clinica, successivamente ogni 30 minuti. Se possibile, è utile registrare l'andamento dei parametri vitali in schede grafiche precedentemente predisposte, che consentano di verificare velocemente, anche nell'emergenza, il trend dei dati [Abdul-Kadir R, 2014]. È opportuno che tutto il personale ostetrico sia adeguatamente addestrato alla valutazione delle perdite ematiche, ad esempio tramite l'organizzazione di specifiche esercitazioni periodiche, delle quali tenere traccia in appositi registri.
- Inviare **richiesta di disponibilità di emocomponenti** al Centro Trasfusionale.
- Aumentare la dose di **ossitocina** da profilassi a terapia (20 UI in 500 mL fisiologica in 2 ore); se dopo 20 min non si riscontra nessun effetto, passare ad uterotonico di seconda linea in base alla situazione clinica della paziente.
- Somministrare **acido tranexamico** (TXA) 30 mg/kg PCC (Peso Corporeo Corretto).
- Contemporaneamente si devono effettuare i **prelievi per gruppo e controlli ripetuti di emocromo e test di coagulazione di base**: PT, PTT, fibrinogeno (metodica Clauss) e AT. È importante distinguere il monitoraggio dell'antitrombina dalla sua eventuale somministrazione a scopo terapeutico nella fase acuta del sanguinamento, che potrebbe causare gravi danni: il monitoraggio dell'AT può essere utile perché, ad esempio, nei rari casi in cui è indicata la somministrazione del fattore VII bisogna verificare che l'antitrombina sia nella norma, per non incorrere in eventi collaterali quali la trombosi.
- Se disponibili, è consigliabile **effettuare test POC** (Point of Care) in aggiunta alla valutazione della coagulazione mediante esami standard. In letteratura è attestata una buona correlazione tra i risultati della tromboelastometria/tromboelastografia

e i test di coagulazione tradizionali e, in ambito non ginecologico, il monitoraggio tramite POC è una pratica piuttosto diffusa, anche se necessita di apposita strumentazione, non sempre disponibile nelle diverse strutture. I dati relativi all'utilizzo di monitoraggio POC nell'emergenza ostetrico-ginecologica sono ancora limitati e necessitano pertanto di ulteriori studi e approfondimenti [de Lange NM, 2012; de Lange NM, 2014; Karlsson O, 2014].

- Inserire **catetere urinario** e svuotare la vescica. Allo stesso tempo incannulare **due accessi venosi di grosso calibro** (16 G o meglio 14 G), per separare nettamente la via di somministrazione degli ossitocici da quella delle infusioni necessarie per sostenere la volemia e utilizzare preferibilmente la somministrazione tramite pompe infusionali.
- Evitare o correggere l'**ipotermia**, misurare ed evitare **acidosi** (lattati > 2 mmol/L) e **desaturazione**. Si suggerisce di effettuare un'emogasanalisi arteriosa in modo da poter avere immediatamente un valore di emoglobina di partenza, utile per il monitoraggio successivo delle perdite, e una saturazione arteriosa da correlare alla pulsossimetria.
- Cercare l'origine del sanguinamento attraverso **la regola delle 4 T**:
 - **TONO** (valutazione e provvedimenti per atonia/inversione uterina: compressione uterina bimanuale, tamponamento uterino endocavitario mediante catetere a palloncino idrostatico e utilizzo di farmaci uterotonici). In mancanza del palloncino idrostatico è possibile utilizzare con buoni risultati un guanto in lattice o un condom, come suggerito dalle linee guida FIGO 2012. È importante sottolineare che oggi è sconsigliato il tamponamento stipato con garza.
 - **TESSUTO** (esplorazione ed evacuazione dell'utero).
 - **TRAUMA** (riparazione lacerazioni vagina, cervice e/o rotture uterine).
 - **TROMBINA** (valutare e correggere l'eventuale difetto coagulativo, se disponibile con valutazione tromboelastometrica/grafica tramite monitoraggio POC).
- **Eventuale terapia trasfusionale mirata**: trasfondere globuli rossi concentrati (mantenere ematocrito tra il 21 e 27% ed emoglobina tra 7 e 9 g/L se non si è a conoscenza del valore di emoglobina prenatale).
- Se è disponibile il **monitoraggio POC tramite ROTEM/TEG**, seguire le indicazioni riportate nell'algoritmo. Al momento non sono disponibili valori di riferimento standardizzati e condivisi per il monitoraggio con test POC in ambito ostetrico-ginecologico. Si ritiene però opportuno suggerire delle indicazioni relative all'interpretazione dei parametri viscoelastici, che possano costituire un supporto indicativo nella pratica clinica. Per CT prolungato in Extem, si suggerisce di somministrare plasma fresco congelato al dosaggio di 20-30 mL/kg). Per A10 ridotto (< 40 mm in Extem) e A5 ≤ 6 mm o A15 ≤ 8 mm, si suggerisce di somministrare concentrato di fibrinogeno (2-4 gr), mentre in caso di A10 ridotto (< 40 mm in Extem) e A5 ≥ 6 mm o A15 ≥ 8 mm, si suggerisce di somministrare concentrato piastrinico. In caso di ML (Ma-

ximum Lysis) aumentato (>15%) e Aptem normale, si suggerisce di somministrare acido tranexamico al dosaggio di 1 gr.

- Se i valori di **fibrinogenemia**, rilevata mediante Clauss o tromboelastometria/grafia, sono inferiori o uguali a 200 mg/dL, può essere suggerita l'infusione di concentrato di fibrinogeno al dosaggio di 30-50 mg/kg o crioprecipitato (1 unità ogni 10 kg) o plasma fresco congelato (20-30 ml/kg).

Punto B: perdite ematiche >1.000 mL, in paziente emodinamicamente instabile

- Effettuare tutte le operazioni previste al **punto A**.
- Reintegrare il volume circolante con **cristalloidi** (Ringer lattato/acetato come prima linea) o **colloidi** (vedi indicazioni AIFA del dicembre 2013, il cui riassunto si riporta in appendice [AIFA, 2013]) fino a correzione dell'**ipoperfusione** valutando i parametri clinici e di laboratorio (sensorio, diuresi, lattati, base deficit).
- Impostare il proseguimento della terapia trasfusionale e di supporto emostatico in base alla disponibilità o meno di monitoraggio POC.
 - **Se il POC è disponibile**, intraprendere la terapia guidata dal ROTEM/TEG secondo le informazioni presenti nell'algoritmo [Brizzi, 2014]. In mancanza di valori standardizzati e condivisi per l'interpretazione dei parametri viscoelastici nelle pazienti con EPP, le informazioni riportate nell'algoritmo devono essere intese come suggerimenti indicativi al fine di poter offrire un supporto alle decisioni degli specialisti coinvolti. Le informazioni presentate non intendono sostituirsi al parere del singolo medico, che baserà la propria attività sulla situazione clinica della singola paziente, in accordo ai protocolli stabiliti dalla propria struttura di appartenenza e alla disponibilità di strumentazione ed emocomponenti.
 - **Se il POC non è disponibile**, la trasfusione in presenza di EPP in atto si effettua per indicazione clinica e non sulla base delle informazioni derivate dagli esami ematochimici. Tenere presente che una sacca di globuli rossi concentrati contiene 280 ml e aumenta l'ematocrito del 2-3%. Quando si trasfondono velocemente più di 3-4 sacche, bisognerebbe usare un riscaldatore di sangue. In assenza di informazioni di laboratorio e in caso di EPP severa (PE >1.000 mL, in paziente emodinamicamente instabile), si consiglia l'impiego di una sacca di plasma e di piastrine per ogni sacca di sangue somministrata, in attesa dei valori di laboratorio. Per la costituzione del pacchetto da trasfondere, in base alla disponibilità di emocomponenti, si suggeriscono le seguenti alternative: 4 emazie concentrate:4 unità di plasma da singolo donatore o da industria oppure 4 emazie concentrate:2 unità di plasma da aferesi. Per i concentrati piastrinici si suggerisce l'utilizzo di 1 unità da aferesi o da buffy-coat ogni 8 emazie concentrate. È opportuno sottolineare il carattere di suggerimento delle alternative sopra riportate, che non sono da considerare come raccomandazioni e la

cui applicazione nella pratica clinica potrà variare in considerazione delle diverse realtà presenti sul territorio e della non omogenea distribuzione e disponibilità di emocomponenti e strumenti di monitoraggio. È auspicabile inoltre che ogni ospedale predisponga un protocollo di trasfusione massiva da attivare in caso di emorragia critica con segni di instabilità emodinamica e ipoperfusione. Quando si rende disponibile il risultato degli esami emocoagulativi, se il PTTr o l'INR sono $> 1,5$ è necessario infondere plasma, contestualmente alle emazie concentrate, alla dose iniziale di 20 ml/kg, fino a 30 ml/kg in caso di persistente o ingravescente coagulopatia. Nei casi di alterazione della coagulazione, il catetere peridurale, utilizzato durante il travaglio, deve essere lasciato in sito fino alla normalizzazione del bilancio coagulativo. È opportuno tenere sempre presente che una delle principali cause di morte per EPP nei Paesi occidentali è il ritardo nella somministrazione di sangue. Ad esempio, in uno studio multicentrico condotto in Francia, il tempo trascorso dall'inizio della EPP alla prima trasfusione è risultato correlato con la gravità degli esiti e con la mortalità: nelle pazienti decedute trascorrevano 82 minuti prima della trasfusione, rispetto ad un tempo ben inferiore nelle pazienti sopravvissute [Bonnet MP, 2011].

- Utilizzare **dispositivi per il riscaldamento e infusori rapidi**.
- Garantire sempre le condizioni di base: **ematocrito $> 21\%$, temperatura $> 34^{\circ}\text{C}$, pH $> 7,20$, $\text{Ca}^{++} > 1 \text{ mmol/L}$.**
- Per la valutazione della **fibrinogenemia**, si rimanda a quanto indicato nel punto A. Tuttavia considerando il rapido decremento della fibrinogenemia in corso di EPP grave con paziente emodinamicamente instabile, in mancanza di tromboelastografia/metria che possa guidare il trattamento, potrebbe essere suggerita la supplementazione precoce con concentrato di fibrinogeno (30 mg/kg) o crioprecipitato (1 unità ogni 10 kg di peso corporeo). Si segnala, comunque, che una recente consensus di esperti inserisce questa procedura come una “seconda linea” di trattamento, con grado di evidenza 3-I.
- I casi che non rispondono alle terapie sopra indicate richiedono un **approccio di tipo chirurgico-interventista conservativo**: suture compressive B-Lynch o secondo la tecnica semplificata di Hayman, tamponamento uterino con pallone idrostatico, eventualmente utilizzare effetto sandwich (associazione di sutura compressiva più pallone idrostatico) [FIGO Guidelines, 2012], associare suture devascolarizzanti delle arterie uterine, ovariche o iliache interne, embolizzazione selettiva di vasi pelvici quali arterie uterine e cervicovaginali.
- In caso di mancata risposta, utilizzare il **rFVIIa** (bolo di 60-90 $\mu\text{g/kg}$ eventualmente ripetuto entro 15-30 min), come *extrema ratio*, prima di ricorrere all'isterectomia. Tenere presente che il rFVIIa per funzionare richiede normale pH, temperatura, e livelli adeguati di piastrine ($> 50.000/\text{mm}^3$ e fibrinogeno ($> 200 \text{ mg/dL}$).
- In caso di mancata risposta, procedere all'**isterectomia subtotale o totale**.

BIBLIOGRAFIA CITATA E DI RIFERIMENTO

- Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion* 2014 Mar 12 [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1111/trf.12550>
- AIFA. Nota informativa importante concordata con l'EMA e l'AIFA: Restrizione d'uso di HES. Dicembre 2013
- Alexander J, Thomas PW, Sanghera J. Treatments for secondary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002867. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002867>
- Allard S, Green L, Hunt BJ. How we manage the haematological aspects of major obstetric Haemorrhage. *Br J Haematol* 2014; 164: 177-88. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12605>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1039-47
- Arduini M, Epicoco G, Clerici G, et al. B-Lynch suture, intrauterine balloon, and endouterine hemostatic suture for the management of postpartum hemorrhage due to placenta previa accreta. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108: 191-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.10.007>
- Arulkumaran S, Karoshi M, Keith LG, et al (eds). A comprehensive textbook of postpartum hemorrhage. An essential clinical reference for effective management. 2nd Edition. Londra: Sapiens Publishing, 2012
- Bateman BT, Berman MF, Riley L, et al. The epidemiology of post partum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg* 2010; 110: 1368-73. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181d74898>
- Bell SF, Rayment R, Collins PW, et al. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 218-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2009.08.004>
- B-Lynch C, Keith LG, Lalonde AB, et al (eds). A textbook of postpartum hemorrhage. A comprehensive guide to evaluation, management and surgical intervention. Londra: Sapiens Publishing, 2006
- Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010; 113: 1205-19. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181f22b5a>
- Bonnet MP, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH. Critical care and transfusion management in maternal deaths from postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 183-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.04.042>
- Brizzi A. Protocollo decisionale Emorragia Acuta Postparto, Casa di Cura Santa Maria, Bari, 2014
- Butwick AJ. Postpartum hemorrhage and low fibrinogen levels: the past, present and future. *Int J Obstet Anesth* 2013; 22: 87-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2013.01.002>

- Calverr C, Thomas SL, Ronsmans C, et al. Identifying regional variation in the prevalence of postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PlosOne* 2012; 7: e41114. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0041114>
- Cameron CA, Roberts CL, Olive EC, et al. Trends in postpartum hemorrhage. *Aust N Z J Public Health* 2006; 30: 151-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-842X.2006.tb00109.x>
- Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-08. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118(Suppl. 1): 1-203
- de Lange NM, Lancé MD, de Groot R, et al. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv* 2012; 67: 426-35. <http://dx.doi.org/10.1097/OGX.0b013e3182605861>
- de Lange NM, van Rheeën-Flach LE, Lancé MD, et al. Peri-partum reference ranges for ROTEM(R) thromboelastometry. *Br J Anaesth* 2014; 112: 852-9. doi: 10.1093/bja/aet480. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aet480>
- Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth* 2008; 101: 769-73. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen270>
- Lalonde A; International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low resource settings. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 117: 108-118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.03.001>
- Gerli S, Favilli A, Affronti G, et al. Prophylactic arterial catheterization in the management of high risk patients for obstetric haemorrhage. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 2822-6
- Girard T, Mörtl M, Schlembach D. New approaches to obstetric hemorrhage: the postpartum hemorrhage consensus algorithm. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27: 267-74. <http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0000000000000081>
- Haeri S, Dildy GA. Maternal mortality from haemorrhage. *Semin Perinatol* 2012; 36: 48-55. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.010>
- Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: A systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet* 2012; 375: 1609-1623. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60518-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60518-1)
- Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? *Int J Obstet Anesth* 2014; 23:10-7. doi: 10.1016/j.ijoa.2013.07.003. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2013.07.003>
- Kim TH, Lee HH. Uterine compression sutures with intrauterine balloon tamponade. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 313-14. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12232>
- Knight M, Callaghan WM, Berg C, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the international postpartum hemorrhage collaborative group. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 55. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-9-55>

- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 270-382. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b>
- Lancé MD. The management of critical bleeding in obstetrics. *Reviews in Health Care* 2013; 4(Suppl 3): 41-51. <http://dx.doi.org/10.7175/rhc.v4i3s.879>
- Lennox C, Marr L. Scottish confidential audit of severe maternal morbidity: reducing avoidable harm. Ninth Annual Report. Scotland: Healthcare Improvement Scotland, 2013
- Linee guida AOGOI. Emorragia post-partum: linee guida per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento. I libri dell'AOGOI, 2009
- McIntock C, James H. Obstetric hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1441-51. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04398.x>
- Ministero della Salute. Dipartimento della qualità. Direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema. Ufficio III. Documento di integrazione ed indirizzo relativo alla raccomandazione per la prevenzione della morte materna correlata al travaglio e/o parto. 2007 [http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_629_ulterioriallegati_ulterioreallegato_1_alleg.pdf]
- Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1): CD003249. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003249.pub2>
- Mukherjee S, Sabaratnam A. Post-partum haemorrhage. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2009; 19: 121-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2009.01.005>
- Nadisauskiene RJ, Kliucinskas M, Dobozinskas P, et al. The impact of postpartum haemorrhage management guidelines implemented in clinical practice: a systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014 Apr 13. pii: S0301-2115(14)00204-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.03.051>
- Nardi G, Agostini V, Rondinelli BM, et al. Prevention and treatment of trauma induced coagulopathy (TIC). An intended protocol from the Italian trauma update research group. *Journal of Anesthesiology and Clinical Science* 2013; 2: 22. <http://dx.doi.org/10.7243/2049-9752-2-22>
- O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17, 385-396. [http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6934\(03\)00019-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6934(03)00019-1)
- Onwuemene O, Green D, Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 119: 3-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.07.001>
- Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 503-16. <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2011.545818>
- Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program Steering Committee. Primary postpartum haemorrhage, 2012
- Rogers S, Chang AMZ. Postpartum hemorrhage and other problems of the third stage. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (eds). High Risk Pregnancy. Management options. Philadelphia: ElsevierSaunders, 2006
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Prevention and management of postpartum haemorrhage. Green-top Guideline N. 52, 2009-2011

- Simioni P, Campello E. Hemostatic changes in pregnancy. *Reviews in Health Care* 2013; 4(Suppl 3): 31-39; <http://dx.doi.org/10.7175/rhc.v4i3s.878>
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013; 17: R76. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12685>
- Stensballe J, Ostrowsk SR, Johansson PI. Viscoelastic guidance of resuscitation. *Curr Opin Anesthesiol* 2014; 27: 212-8. <http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0000000000000051>
- WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage, 2012
- Yoong W, Ridout A, Memtsa M, et al. Application of uterine compression suture in association with intrauterine balloon tamponade ('uterine sandwich') for postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 147-51. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01153.x>

APPENDICE

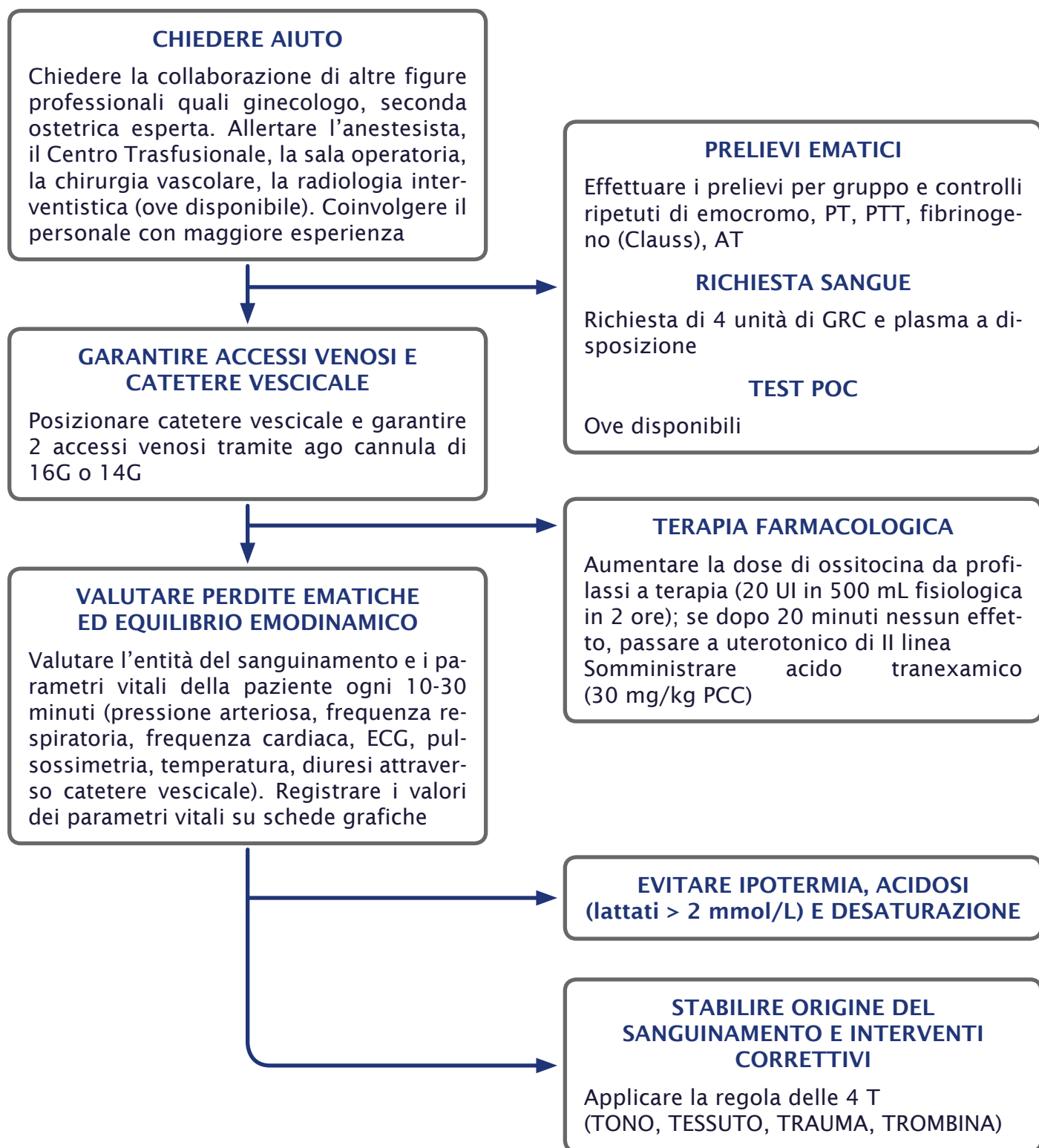
Nota informativa importante concordata con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)
e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

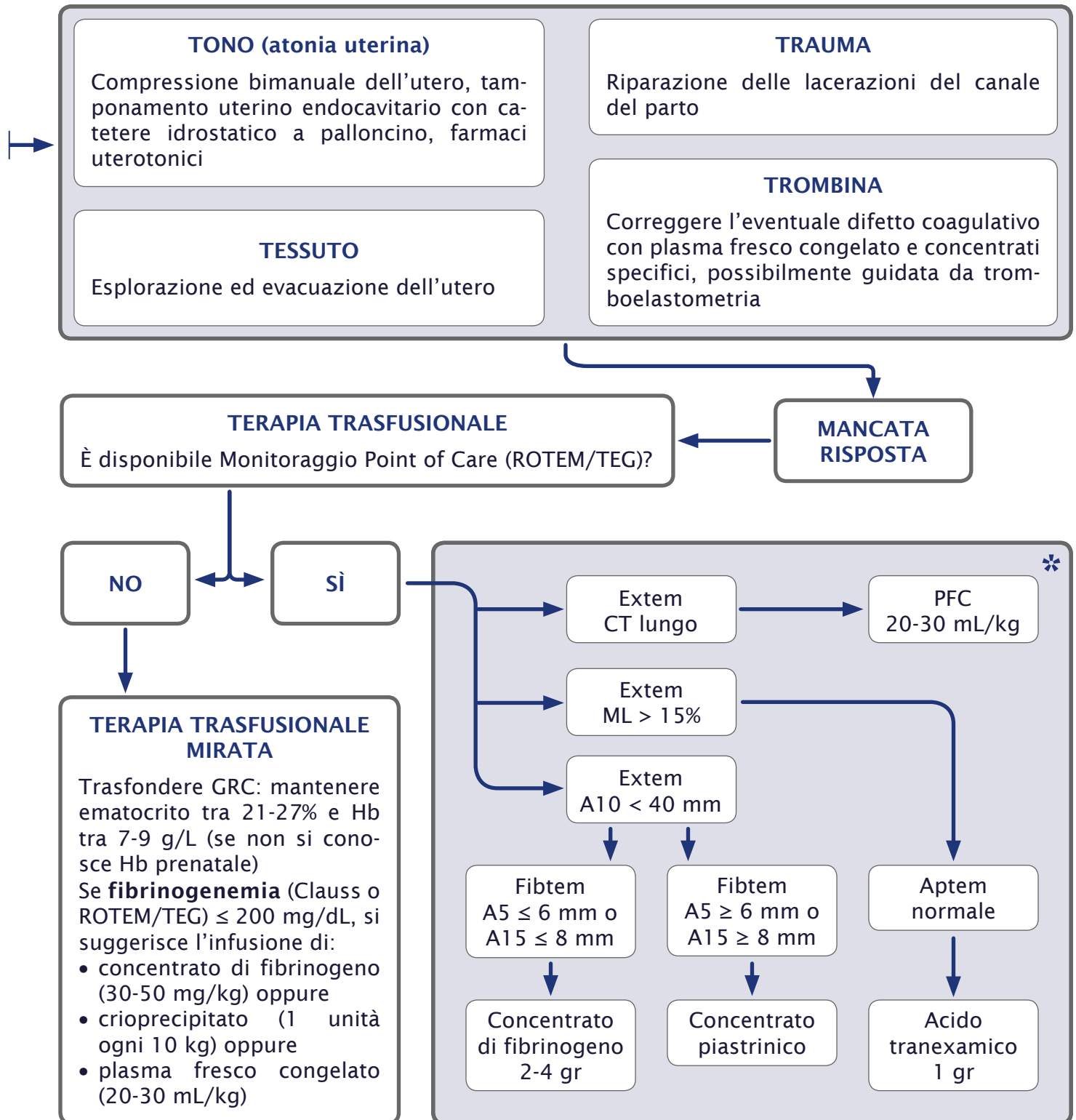
Restrizione d'uso di HES (medicinali contenenti amido idrossietilico)

Riassunto

- **I prodotti contenenti HES devono essere utilizzati solo per il trattamento dell'ipovolemia causata da emorragia acuta quando i cristalloidi da soli non sono considerati sufficienti.**
- **I prodotti contenenti HES devono essere utilizzati alla più bassa dose efficace per il più breve periodo di tempo.** Il trattamento deve essere guidato da un monitoraggio emodinamico continuo, in modo da poter interrompere l'infusione non appena siano stati raggiunti adeguati valori emodinamici.
- **I prodotti contenenti HES sono ora controindicati nelle seguenti condizioni:**
 - Sepsi
 - Ustioni
 - Insufficienza renale o terapia renale sostitutiva
 - Emorragia intracranica o cerebrale
 - Pazienti critici (tipicamente ricoverati in Terapia Intensiva)
 - Pazienti iperidratati, inclusi i pazienti con edema polmonare
 - Pazienti disidratati
 - Iperkaliemia (applicabile solo ai prodotti contenenti potassio)
 - Grave iponatriemia o grave ipercloremia
 - Coagulopatia grave
 - Funzionalità epatica gravemente compromessa
 - Insufficienza cardiaca congestizia
 - Pazienti sottoposti a trapianto d'organo
- **C'è una mancanza di dati di sicurezza consistenti a lungo termine nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche e nei pazienti con trauma. Il beneficio atteso del trattamento deve essere attentamente valutato in relazione all'incerto profilo di sicurezza a lungo termine, e devono essere considerati i trattamenti alternativi disponibili. Ulteriori studi saranno eseguiti con soluzioni HES in pazienti con trauma e nella chirurgia elettiva.**
- **Ampi studi clinici randomizzati hanno riportato un aumentato rischio di disfunzione renale nei pazienti critici, inclusi i pazienti settici. Pertanto, i prodotti contenenti HES non devono più essere utilizzati in questi pazienti.**
- **L'uso di HES deve essere interrotto al primo segno di danno renale. È raccomandato il monitoraggio della funzionalità renale nei pazienti in trattamento con prodotti contenenti HES per almeno 90 giorni.**
- **Nel caso di somministrazioni ripetute, i parametri di coagulazione del sangue devono essere monitorati attentamente. Il trattamento deve essere interrotto al primo segno di coagulopatia.**

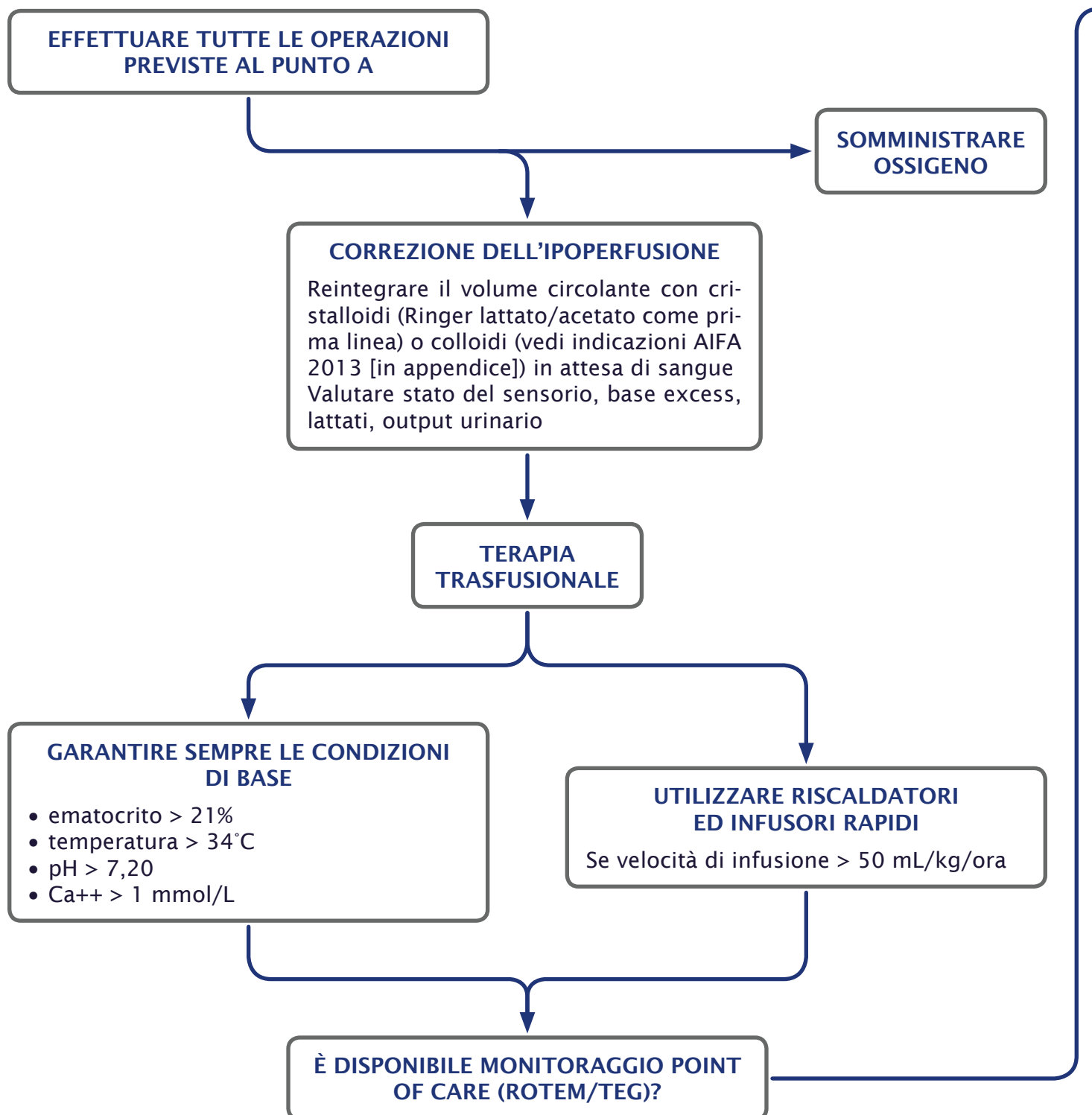
A) Perdite ematiche tra 500 e 1.000 mL, senza segni di squilibrio emodinamico

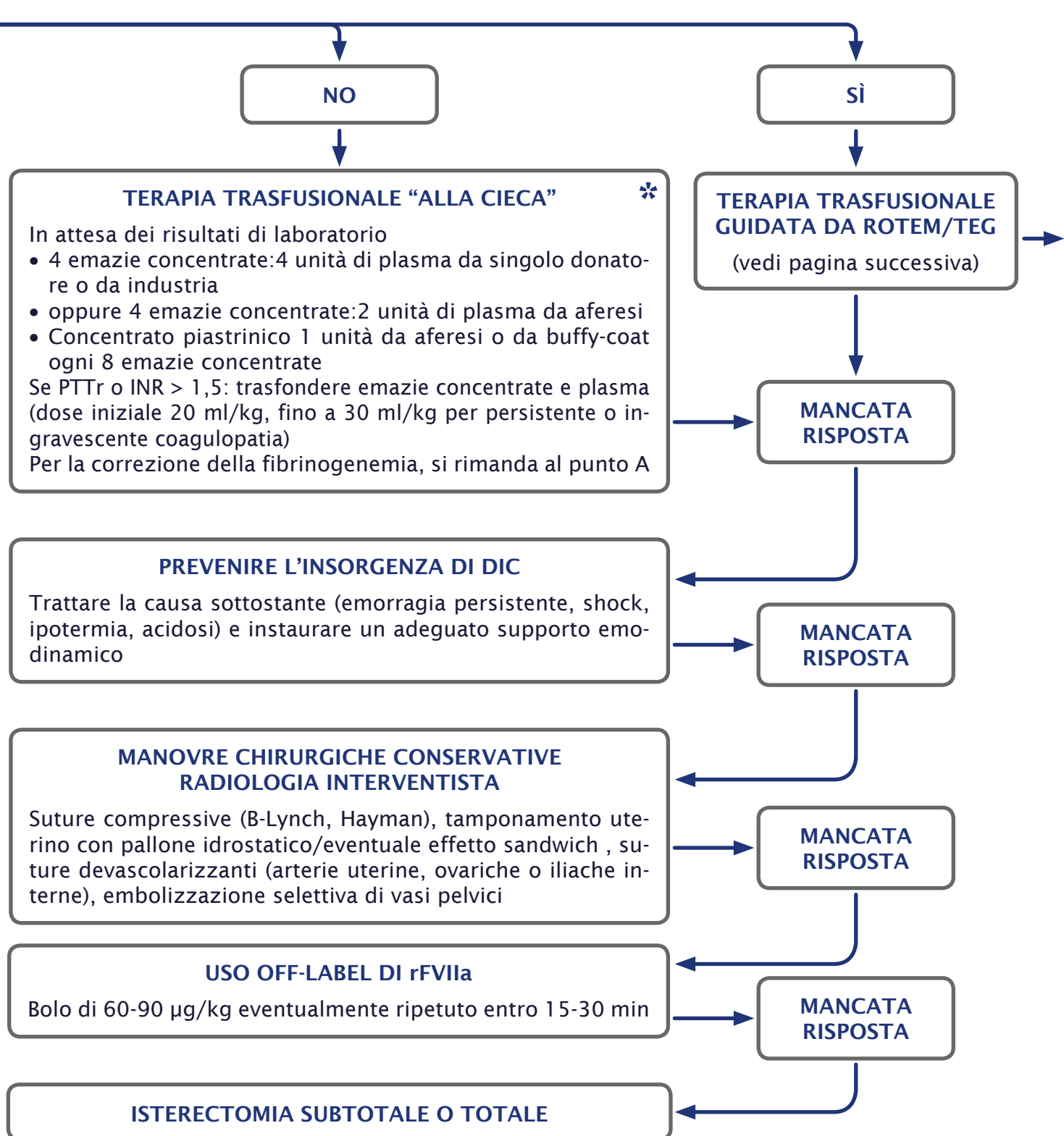




* Valori suggeriti sulla base dei protocolli operativi in uso dagli estensori del documento, in mancanza di parametri validati e standardizzati in letteratura

B) Perdite ematiche >1.000 mL, in paziente emodinamicamente instabile

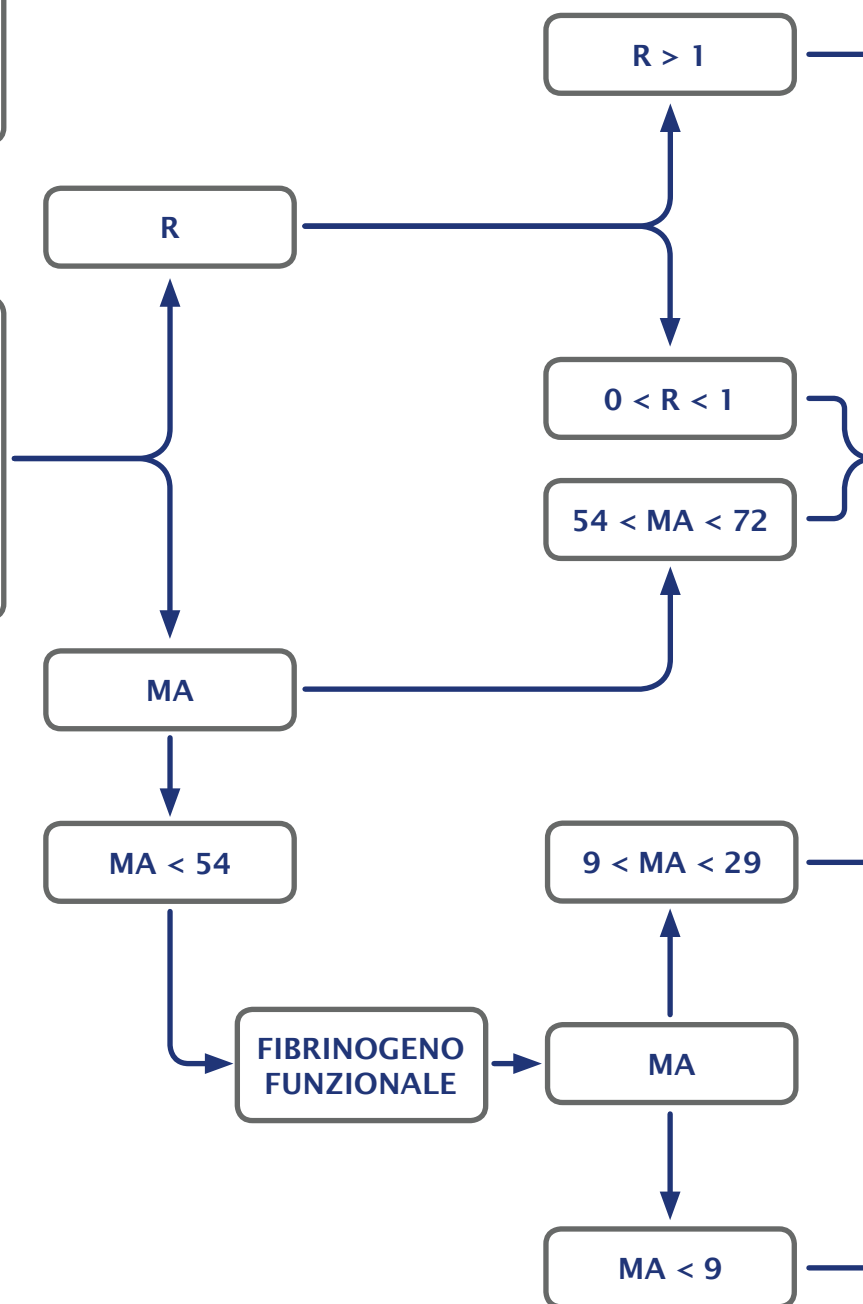
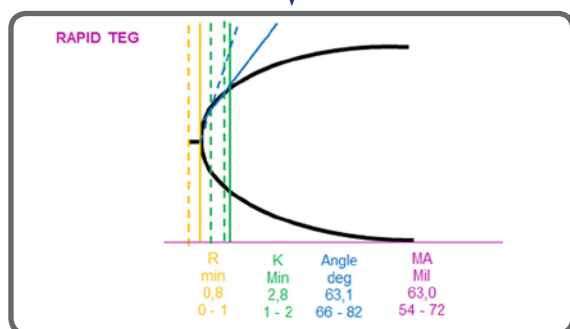




* Valori suggeriti, da applicare in base a situazione clinica e disponibilità emocomponenti

Terapia trasfusionale guidata da ROTEM/TEG [Brizzi, 2014] *

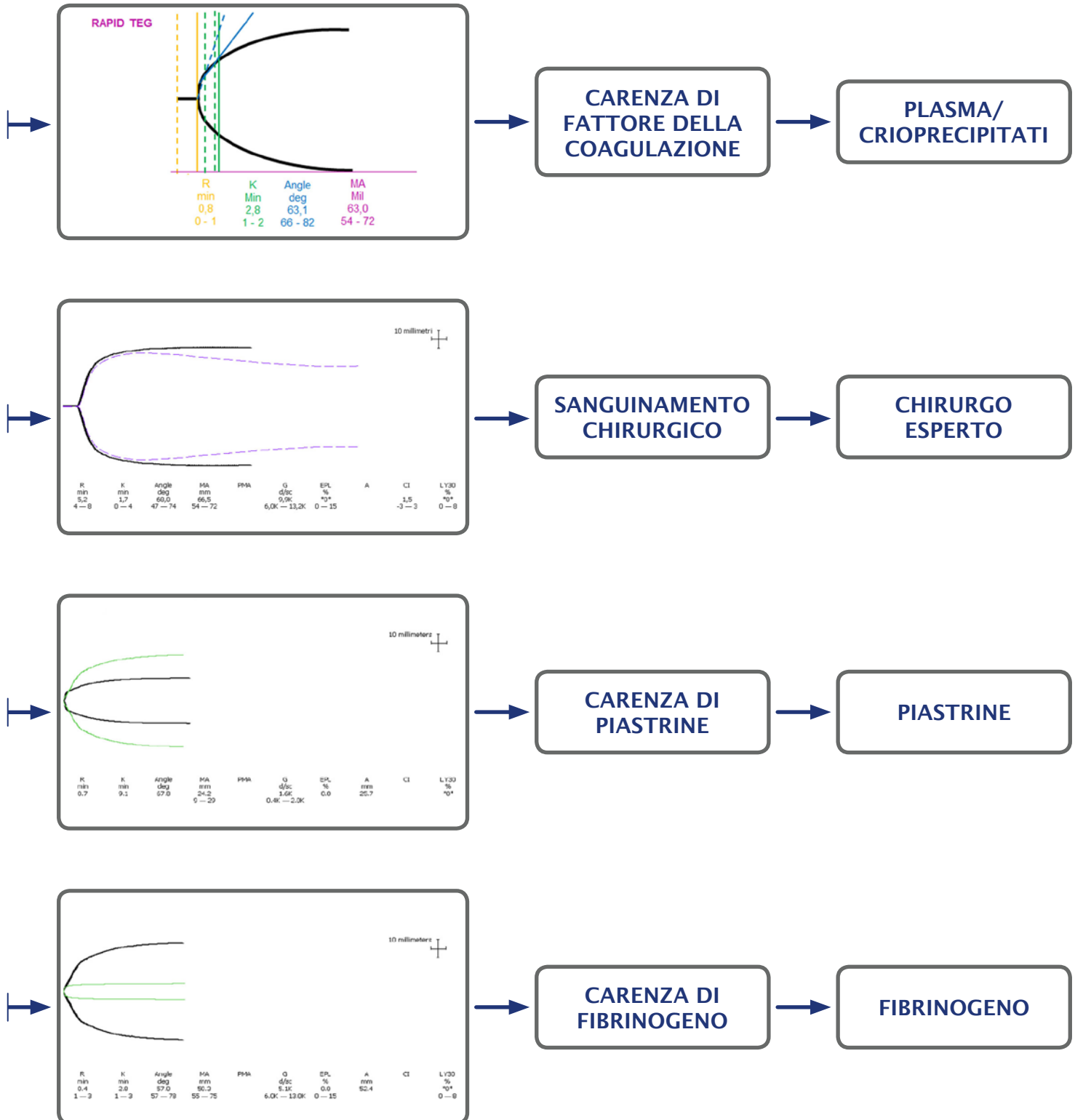
- Somministrare PLT
- Monitorare la coagulazione: ripetere INR, PPT, fibrinogeno, PLT e TEG ogni 60-90 min
- Eventuale richiesta di ulteriori emoderivati



* Valori suggeriti sulla base dei protocolli operativi in uso dagli estensori del documento, in mancanza di parametri validati e standardizzati in letteratura

GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DELL'EMORRAGIA POST-PARTUM

Algoritmo



© SEEd srl

Piazza Carlo Emanuele II, 19 – 10123 Torino, Italia
Tel. +39.011.566.02.58 – Fax +39.011.518.68.92
www.edizioniseed.it – info@edizioniseed.it

Finito di stampare nel mese di novembre 2014
presso la tipografia La Grafica Nuova (Torino)

Stampato su carta ecologica senza uso di cloro

Gli Autori e l'Editore, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, declinano ogni responsabilità derivante da errori sempre possibili. Declinano inoltre ogni responsabilità derivante da un uso improprio delle informazioni contenute nel presente volume, che non devono essere intese come sostitutive del consulto del medico.

