

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
"FEDERICO II"**

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA



Dottorato di Ricerca in

**TERAPIE AVANZATE BIOMEDICHE E
CHIRURGICHE**

**(Coordinatore: Prof. Giovanni Di Minno)
XXX Ciclo**

TESI DI DOTTORATO

**APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE PER LA
MINIMIZZAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO NELLA
CHIRURGIA ORO-MAXILLO-FACCIALE DI PAZIENTI CON
COAGULOPATIE CONGENITE E ACQUISITE**

Relatore:
Ch.mo Prof. Giovanni Di Minno

Candidato:
Dott. Oreste Trosino

ANNO ACCADEMICO 2014/2017

INDICE

1. INTRODUZIONE	PAGINA 3
<i>1.1 Obiettivo</i>	<i>pagina 5</i>
2. TRATTAMENTO SPECIFICO DELL'EMOFILIA	PAGINA 6
3. PAZIENTI E METODI	PAGINA 10
<i>3.1 Campione esaminato</i>	<i>pagina 10</i>
<i>3.2 Procedura</i>	<i>pagina 11</i>
<i>3.3 Misure effettuate</i>	<i>pagina 15</i>
4. RISULTATI	PAGINA 17
5. DISCUSSIONE	PAGINA 19
6. CONCLUSIONI	PAGINA 27
7. BIBLIOGRAFIA	PAGINA 30

1. INTRODUZIONE

La presenza di un difetto coagulativo per una patologia congenita o acquisita rappresenta una condizione di rischio per le procedure di chirurgia oro-maxillo-facciale, che rende difficile in molti casi la gestione di tali interventi (anche semplici estrazioni dentarie) al di fuori di centri specializzati, per le possibili complicanze emorragiche acute o tardive. D'altra parte, queste difficoltà comportano spesso ritardi e gestioni inadeguate che determinano condizioni cliniche evolute e complesse, a loro volta responsabili dell'aumentato rischio emorragico¹. Nell'ambito dell'odontoiatria, risulta fondamentale il ruolo che assume una corretta educazione alla prevenzione dentale, al fine di ridurre drasticamente eventuali rischi emorragici legati alle patologie del cavo orale. Una buona compliance medico-paziente permette, poi, il raggiungimento di ottimi risultati per ciò che attiene alla prevenzione, primo e fondamentale passo per la cura del cavo orale².

Mentre le coagulopatie congenite (emofilia, Glanzmann, Rendu Osler, malattia di von Willebrand, difetti dei fattori della coagulazione e difetti funzionali piastrinici) sono evenienze relativamente poco frequenti e spesso già note e seguite da Centri specialistici, le forme acquisite sono

estremamente più frequenti, spesso sottovalutate nella pratica clinica quotidiana. Si tratta, ad esempio, dei pazienti con epatopatia cronica di grado avanzato o di quelli in trattamento anticoagulante a lungo termine, talora anche associato a terapia antiaggregante. In molti casi non è possibile sospendere le terapie o correggere completamente il difetto coagulativo, per cui occorre intervenire in una condizione di potenziale rischio emorragico più o meno rilevante³⁻⁴.

Va ribadito quanto gli interventi chirurgici e le iniezioni di anestetico (sia intramucose che tronculari) possono portare, nei pazienti con difetti emocoagulativi congeniti o acquisiti, al sanguinamento prolungato non controllabile con misure locali e causare quindi conseguenze anche gravi: emorragie con anemizzazione sino allo shock ipovolemico; ematomi cospicui sino all'ostruzione delle vie respiratorie. Un ulteriore rischio è costituito dalla sovrainfezione batterica di un ematoma formatosi a seguito di chirurgia orale⁵.

In queste condizioni è necessario adottare un approccio multidisciplinare (medico, anestesiologicalo e chirurgico) che consenta di effettuare la procedura in maniera efficace e sicura, minimizzando cioè il rischio delle complicanze emorragiche correlate alla deficitaria funzione emostatica del paziente⁵⁻⁶.

OBIETTIVO

Scopo di questo programma clinico-scientifico è la validazione di un approccio definito in collaborazione tra il Centro di Riferimento Regionale per le Emocoagulopatie (Direttore: Prof. Giovanni Di Minno) e l'Unità Operativa Semplice di Chirurgia Orale (Responsabile: Prof. Gilberto Sammartino), per il trattamento chirurgico in pazienti affetti da coagulopatie congenite e acquisite, nel triennio 2014 – 2017 presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II". I risultati della fase di validazione saranno poi paragonati a quelli ricavabili da una coorte retrospettiva di pazienti affetti dalle stesse condizioni trattati nei 5 anni precedenti.

2. TRATTAMENTO SPECIFICO DELL'EMOFILIA

Le malattie congenite della coagulazione sono malattie rare, riconosciute come tali dal decreto del Ministero della Salute n. 279 del 18 maggio 2001.

L'emofilia è la condizione emorragica grave ereditaria più frequente, trasmessa come carattere recessivo attraverso il cromosoma X, caratterizzata dalla carenza di uno specifico fattore della coagulazione.

L'emofilia A e l'emofilia B presentano clinicamente le stesse manifestazioni emorragiche, ma di maggiore o minore frequenza e severità, a seconda dell'entità del deficit coagulativo. L'emofilia A è dovuta alla carenza di fattore VIII (FVIII), mentre l'emofilia B alla carenza di fattore IX (FIX); entrambe vengono trattate tramite l'infusione del fattore della coagulazione carente. La malattia di von Willebrand (VWD), dovuta ad una riduzione o a un alterato funzionamento del fattore di von Willebrand (VWF), è la malattia emorragica congenita più frequente ed è trasmessa come carattere autosomico dominante. A seconda del tipo e della gravità del deficit, essa è trattata con somministrazione di desmopressina o infusione di concentrati plasmaderivati di FVIII/VWF e ultimamente anche con concentrati di VWF, recentemente introdotti anche in Italia.

La carenza o l'alterato funzionamento di altri fattori della coagulazione dà origine a patologie ancora più rare quali il difetto di fattore VII (FVII), fattore XI (FXI), fattore V, FBR, ecc.; per alcuni di essi la terapia non prevede l'infusione di specifici fattori della coagulazione, ma la somministrazione di concentrati plasmaderivati contenenti più fattori (accp) o FBR.

L'emofilia, e in genere le coagulopatie, sono patologie rare a bassa prevalenza, ma ad elevata intensità di cure poiché i pazienti, oltre alle problematiche emorragiche, manifestano anche altre complicanze correlate sia alla patologia che alle terapie (artropatia emofilica, sviluppo di inibitore). La gestione delle coagulopatie richiede un approccio sanitario multidisciplinare e competenze specifiche della coagulazione sia per la diagnosi e terapia specialistica (ematologo, trasfusionista, laboratorista) che per la gestione globale del paziente (pediatra, medico di famiglia, odontoiatra, chirurgo, internista ecc.). Negli ultimi anni, in seguito al miglioramento delle terapie, la vita media dei pazienti risulta sovrapponibile a quella della popolazione generale⁷.

Questa nuova situazione permette di riscontrare, anche nel paziente coagulopatico, le patologie tipiche dell'età avanzata che richiedono, per la gestione globale del paziente, la compartecipazione di ulteriori figure mediche specialistiche.

La *World Federation of Hemophilia* (WFH), insieme allo *European Haemophilia Consortium* (EHC), suo partner, ha da tempo suggerito la necessità dell'istituzione e dell'attivazione di Registri nazionali dedicati all'emofilia e alle coagulopatie congenite⁸⁻⁹.

Un Registro specifico di patologia, finalizzato alla conoscenza della prevalenza delle varie coagulopatie, rappresenta, infatti, uno strumento indispensabile per la pianificazione e programmazione sanitaria relative a una patologia il cui trattamento richiede consumo di risorse e utilizzo di farmaci di complessa tecnologia dai costi elevati¹⁰.

In Italia, dal 1988 al 1999, è stato attivo il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite, istituito e curato dal Gruppo Italiano Coagulopatie Congenite presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS)¹¹.

Lo scopo principale di tale Registro consisteva nella sorveglianza della diffusione delle infezioni da HIV e da *Hepatitis C Virus* (HCV) nella popolazione coagulopatica, a seguito dell'utilizzo da parte dei pazienti di concentrati dei fattori della coagulazione plasmaderivati non sottoposti a inattivazione virale. Nel 2005, la necessità di sviluppare un database specifico e dettagliato, dedicato alle sole coagulopatie congenite, ha determinato l'avvio di una collaborazione tra il Reparto di Metodologie Trasfusionali (Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare dell'ISS) e l'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), con

la partecipazione della Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo). Il risultato di questa collaborazione è il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC) che, eseguendo il monitoraggio delle malattie emorragiche congenite, fornisce il dato epidemiologico sulla prevalenza delle diverse coagulopatie in Italia, sulle complicanze delle terapie e sui fabbisogni dei farmaci necessari al trattamento¹².

L’RNCC dal 2006 è stato inserito nel Sistema Statistico Nazionale che stabilisce le rilevazioni statistiche di interesse pubblico. L’RNCC è un osservatorio dell'accesso ai trattamenti terapeutici e dell'utilizzo dei prodotti, a seconda della gravità della patologia, delle complicanze e dei vari regimi terapeutici. La conoscenza dei fabbisogni dei farmaci sostitutivi è indispensabile per consentire, agli organi preposti, una corretta programmazione e un adeguato approvvigionamento dei prodotti.

L’osservazione dei dati regionali permette di identificare, da parte delle singole Regioni, aspetti critici che necessitano di interventi correttivi/migliorativi.

3. PAZIENTI E METODI

3.1. Campinone esaminato

Dal dicembre 2014 a settembre 2017, 22 pazienti coagulopatici sono stati sottoposti a 36 interventi di chirurgia orale presso il DAI di Testa e collo, dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" di Napoli. L'età media dei pazienti era di 31,2 anni (range 11-74); il rapporto M/F era 2,5.

E' stata valutata prospetticamente una coorte di studio costituita da 22 pazienti affetti da coagulopatie congenite o acquisite candidati a interventi di chirurgia oro-maxillo-facciale e riferiti per tali procedure all'Unità di e l'Unità Operativa Semplice di Chirurgia Orale (Responsabile: Prof. Gilberto Sammartino) dal Centro di Riferimento Regionale per le Emocoagulopatie dell'Università Federico II di Napoli. I 36 interventi odontoiatrici erano così suddivisi: 18 estrazioni dentarie singole, 9 estrazioni dentarie multiple, 7 Ablazioni tartaro 2 intervento di courettage.

3.2. Procedura

Raccolta dati: accurata anamnesi patologica, compreso Bleeding Score secondo Tosetto; esami ematochimici (emocromo completo, tests coagulativi, funzione epatica e renale); terapie in atto.

Approccio multidisciplinare:

a) medico generale: terapia antibiotica con amoxicillina/clavulanico a partire da 2 giorni prima dell'intervento e per almeno 5 giorni totali; astensione da FANS per almeno 7 giorni prima della procedura, a scopo analgesico paracetamolo e sue associazioni con codeina o tramadolo, secondo necessità;

b) medico emostatico: terapia sostitutiva come appropriato nelle coagulopatie congenite e strategie di reversal per gli anticoagulanti orali; uso di antifibrinolitici per lavaggio orale ogni 6 ore a partire dalla mattina dell'intervento per le prime 72 ore, poi ogni 8 ore per altri 2 giorni e quindi riduzione progressiva nei giorni successivi; antifibrinolitici anche per uso sistemico nelle coagulopatie congenite e nelle forme acquisite in assenza di concomitante rischio tromboembolico;

c) anestesilogico: infiltrazioni secondo necessità di carbocaina, con particolare attenzione a ridurre il rischio nel caso di blocco del nervo alveolare inferiore;

d) chirurgico: (*Valutazione diagnostica corredata da ortopantomografia e/o RX endorali e TC Conbean*)

Creare le condizioni per eseguire l'intervento con un'ottima visibilità del campo operatorio in caso di un sanguinamento eccessivo, potendo contare su collaboratori esperti, luminosità, adeguata aspirazione chirurgica.

Manovre chirurgiche (fig.1)

Incisioni nette.

Regolarizzazione della cresta alveolare.

Protocollo intra-operatorio

Emostasi

Indurre l'emostasi mediante compressione e raffreddamento della zona dell'intervento.

Apporre sempre una sutura appropriata con filo riassorbibile al fine di proteggere il coagulo e garantire una più rapida guarigione della ferita chirurgica, uso di emostatici topici (cellulosa ossidata, colle di fibrina).

Utilizzare agenti antifibrinolitici come l'acido tranexamico in sciacqui e garze imbevute.

posizionamento punti di sutura riassorbibili, uso di emostatici topici (cellulosa ossidata, colle di fibrina).

Protocollo post-intervento chirurgico

Applicazione di impacco di ghiaccio extraorale per 10 minuti ogni 15 minuti per almeno tre ore.

Dieta semiliquida e fredda per 2 giorni, tiepida e morbida per i seguenti 7 giorni fino al controllo successivo.

Educare il paziente a evitare sostanze che inducono iperemia (alcool, tabacco, cibi caldi).

Prescrivere come analgesico il paracetamolo (tab.1).

Monitoraggio: tutte le procedure saranno condotte in regime di Day Hospital o in regime di RO in casi di gravi emocoagulopatie. Il paziente sarà osservato per 8 ore dopo l'intervento e sottoposto a rivalutazioni ai giorni 1, 3 e 7 dopo la procedura.

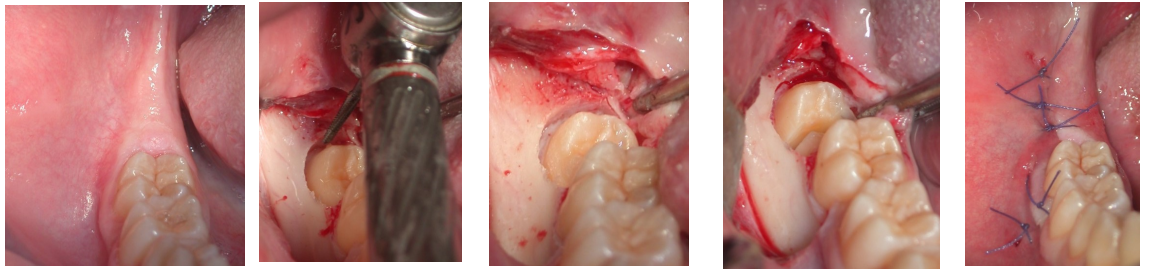
Outcomes: complicanze emorragiche precoci e tardive (gravità secondo Score ISTH); necessità di ricovero; necessità di re-intervento, di terapia emostatica, di supporto trasfusionale.

Tabella I: protocollo di trattamento odontoiatrico dei pazienti emofilici

Intervento di chirurgia orale	
Pre-intervento	- sciacqui con clorexidina 0,2% 2 volte/die la settimana prima dell'intervento;
	- evitare l'assunzione di FANS la settimana prima dell'intervento;
	- sciacqui con ac. tranexamico (1 g) subito prima dell'intervento;
	- trattamento specifico dell'emofilia (vedi testo);
	- profilassi antibiotica.
Intervento	- lavaggio del campo operatorio con ac. tranexamico;
	- anestesia pericementale intraligamentaria o infiltrativa se singola estrazione di denti ad una radice;
	- anestesia loco-regionale se estrazioni multiple o estrazioni di denti con più radici ;
	- utilizzo di carbocaina al 2% e vasocostrittore;
	- utilizzo di colla di fibrina se emofilia severa;
	- emostasi locale dopo l'avulsione mediante compressione locale;
	- regolarizzazione della cresta alveolare;
	- sutura a punti staccati e con filo riassorbibile.
Post-intervento	- impacco di ghiaccio extraorale per 10 minuti ogni 15 minuti per 3 ore;
	- sciacqui con ac. tranexamico al dosaggio di 1 g ogni 6 ore per 5 giorni e poi ogni 8 ore per 3 giorni;
	- sciacqui con clorexidina digluconato 0,2% 2 volte/die la settimana dopo l'intervento;
	- dieta fredda e liquida per 3 giorni, tiepida e morbida per i successivi 7 giorni;
	- se estrazioni multiple fare una seconda somministrazione di desmopressina o fattore il giorno successivo l'intervento.

3.3. Misure effettuate

Studio comparativo con coorte retrospettiva; è stata valutata la coorte di pazienti sottoposta a procedure paragonabili per tipologia nei 5 anni precedenti utilizzando i dati disponibili presso il Centro di Riferimento Regionale per le Emocoagulopatie. Sono stati individuati pazienti paragonabili a quelli arruolati nella coorte prospettica per età e per tipo di coagulopatia.



Manovre chirurgiche (fig.1)

4. RISULTATI

Nel corso dello studio sono stati arruolati 22 pazienti coagulopatici (6 con emofilia A, 2 con emofilia B, 3 con malattia di von Willebrand, 2 con Glanzmann, 2 con Rendu Osler, 5 con anticoagulanti orali, 2 con cirrosi epatica).

Nei 36 interventi odontoiatrici non sono insorte complicanze emorragiche degne di nota. In 3 pazienti con emofilia A è stato riscontrato un coagulo esuberante (tab. 2). La complicanza era in genere tardiva, comparando in media 2,3 giorni dopo l'intervento. In un caso si trattava di estrazione multipla, in altri 2 casi di ablazione tartaro.

Tabella 2. Complicanze emorragiche degli interventi odontoiatrici	
Tipo di Intervento Patologia	Incidenza Complicanza
Estrazione Emofilia A	1/36
Ablazione Tartaro Emofilia A	2/36

5. DISCUSSIONE

Il trattamento odontoiatrico del paziente coagulopatico con difetto congenito o acquisito è differente da quello di qualsiasi altro paziente e deve avvalersi di particolari provvedimenti in campo chirurgico, anestesiological ed ematologico¹. Un tale approccio pertanto, deve essere polispecialistico ed avvalersi della collaborazione dell'odontoiatra e dello specialista del CentroEmofilia (tab.3).

Con la collaborazione tra il Centro di Riferimento Regionale per le Emocoagulopatie (Direttore: Prof. Giovanni Di Minno) e l'Unità Operativa Semplice di Chirurgia Orale (Responsabile: Prof. Gilberto Sammartino), per il trattamento chirurgico in pazienti affetti da coagulopatie congenite e acquisite è stato stilato una sorta di protocollo per la prevenzione delle patologie di natura odontoiatrica. Infatti è importante inserire il paziente, fin da bambino, in un programmate include:

- riduzione / eliminazione di cibi ad elevato potere cariogeno
- l'impostazione di un adieta che favorisca il consumo di frutta, verdura, carne e pesce
- fluoroprofilassi
- sigillatura dei solchi
- motivazione alla corretta igiene orale domiciliare
- igiene orale professionale periodica e frequenti richiami

- l'identificazioni di forme di malocclusioni ad alto rischio di trauma; valutando la possibilità di trattamento ortodontico

Le manovre chirurgiche estrattive¹³⁻¹⁴ devono essere il meno traumatizzanti possibile, utilizzando incisioni nette, evitando lacerazioni delle mucose e regolarizzando la cresta alveolare in modo da eliminare ogni eventuale irregolarità, potenzialmente traumatizzante sulla mucosa. La compressione alveolare deve essere delicata per evitare traumatismi nei tessuti circostanti che potrebbero creare nuove emorragie. La sutura ha il compito di favorire l'emostasi giustapponendo i lembi mucosi: essa deve essere eseguita a punti staccati e con filo riassorbibile, evitando così il traumatismo della rimozione dei punti di sutura.

Infine, l'uso della colla di fibrina come emostaticolocale¹⁵ può risultare utile nei pazienti con emofilia grave e nel trattamento delle complicanze emorragiche post-estrattive. Tale farmaco, formato da fibrinogeno umano coagulato con trombina contenente aprotinina, viene immesso direttamente nella cavità alveolare mediante una apposita siringa. La colla di fibrina risulta particolarmente efficace qualora venga associata a terapia antifibrinolitica.

Anche l'approccio anestesilogico al paziente emofilico richiede alcuni accorgimenti⁶. Esistono 3 differenti tipi di anestesia locale per le procedure odontoiatriche: l'anestesia loco-regionale, l'anestesia infiltrativa e l'anestesia pericementale intraligamentaria. L'anestesia loco-regionale è

impiegata generalmente per l'estrazione di un dente con più radici (ad esempio il 3° molare) o per estrazioni multiple. Dal momento che questo tipo di anestesia può portare a complicanze emorragiche, essa deve essere effettuata solamente se il paziente ha un'attività di fattore VIII/IX (spontanea o secondaria all'utilizzo di desmopressina e concentrati di fattore VIII o IX) superiore al 50%. L'anestesia infiltrativa e l'anestesia pericementale intraligamentaria sono meno traumatiche e sono generalmente utilizzate per la maggior parte degli interventi di estrazione e di endodonzia nei pazienti emofilici. Tuttavia, se queste pratiche anestesiolgiche sono efficaci nella terapia conservativa, non sempre risultano sufficientemente antalgiche nelle estrazioni dentarie (in particolare nell'estrazione di denti con più radici). Per questi tipi di anestesia generalmente non è richiesto alcun trattamento preventivo con desmopressina o concentrati di fattore VIII o IX: dal momento che l'iniezione è superficiale, la formazione di un ematoma può essere agevolmente identificata e trattata con manovre compressive locali e/o con acido tranexamico. È preferibile utilizzare un anestetico con vasocostrittore per evitare l'iperemia secondaria all'utilizzo dell'anestetico locale.

La terapia medica è essenziale nel preparare il paziente emofilico all'intervento e nel prevenire e trattare le complicanze emorragiche: essa è rappresentata essenzialmente dai concentrati dei fattori della coagulazione, (ricombinanti o plasmaderivati, dalla desmopressina (DDAVP) e dai farmaci antifibrinolitici

I concentrati dei fattori VIII e IX della coagulazione virus inattivati, derivati da pool di plasma umano, sono stati introdotti per la prima volta negli anni '80 ed hanno notevolmente migliorato la qualità, in termini di sicurezza virale, della terapia sostitutiva.

Comunque, il maggior progresso nella terapia dell'emofilia è stato raggiunto negli anni '90 con la produzione, con tecniche di ingegneria genetica, del FVIII e IX ricombinante.

La DDAVP è un analogo sintetico dell'ormone antidiuretico 8-arginina vasopressina ed è in grado, oltre ad altre funzioni emostatiche non ancora chiarite, di liberare il fattore VIII ed il fattore di von Willebrand dalle cellule endoteliali con conseguente incremento dei livelli basali¹⁷.

Pazienti con bassi livelli plasmatici di fattore di von Willebrand qualitativamente normale (malattia di vonWillebrand di tipo I), con Emofilia A lieve e con alcune forme di piastrinopatia (*aspirin like syndrome* e *storage pool disease*) generalmente rispondono in maniera soddisfacente alla somministrazione di desmopressina.

Alla dose di 0,3 mg/Kg (s.c. o e.v.) la DDAVP induce un incremento di fattore VIII e del fattore di von Willebrand da 2 a 10 volte rispetto al basale, con un incremento medio di 4 volte. La risposta è rapida e la concentrazione massima viene raggiunta entro 1 ora dalla somministrazione con ritorno ai livelli basali entro 12 - 24 ore.

Pazienti con fattore di von Willebrand qualitativamente alterato (malattia di von Willebrand tipo II) o notevolmente ridotto (malattia di von Willebrand

di tipo III) o con emofilia A severa usualmente non rispondono alla somministrazione di DDAVP. La somministrazione della desmopressina può essere ripetuta, se la situazione clinica o il tipo di intervento lo richiedono, a distanza di 12-24 ore; alla seconda e terza somministrazione ravvicinate, è normale rilevare un risposta lievemente ridotta rispetto alla prima somministrazione(modesta riduzione dei depositi); tuttavia, alcuni pazienti già dopo 2 o 3 somministrazioni, a causa dell'esaurimento dei depositi di fattore VIII e fattore di von Willebrand, sviluppano tachifilassi non prevedibile, con perdita pressoché completa dell'efficacia del farmaco. La risposta completa alla DDAVP viene recuperata dopo 48-72 ore dalla sospensione, per ricostituzione dei depositi.

La desmopressina è un farmaco generalmente ben tollerato: effetto secondario quasi costante è l'arrossamento del viso (*rush*); gli effetti collaterali, rari, comprendono la comparsa di lieve tachicardia e ipotensione, cefalea, nausea.

Essi sono, comunque, transitori e regrediscono generalmente entro 1 ora dalla somministrazione.

In letteratura sono, inoltre, segnalati rari episodi di trombosi arteriosa dopo somministrazione del farmaco: per tali motivi, la DDAVP non deve essere utilizzata nei pazienti con insufficienza coronarica o vascolare e nei pazienti fortemente ipertesi o con altri fattori di rischio trombotico. L'effetto antidiuretico della desmopressina può causa ritenzione idrica con iponatriemia: tale effetto è maggiore in età pediatrica e dopo ripetute

somministrazioni. In base alla nostra esperienza, l'iniezione di desmopressina s.c. è da preferire all'infusione e.v. dal momento che, a fronte di una pari efficacia, ha una minore incidenza di effetti collaterali (nella nostra casistica abbiamo notato solo la comparsa di modesto calore e rossore al volto che regrediva entro 1 ora dalla somministrazione) ed una maggiore maneggevolezza con un notevole risparmio di tempo medico ed infermieristico.

I farmaci antifibrinolitici (l'acido ϵ -aminocaproico e l'acido tranexamico) sono derivati sintetici dell'aminoacidolisina ed inibiscono l'attivazione del plasminogeno¹⁶.

Tali farmaci sono utilizzati nel trattamento dei pazienti con malattie emorragiche dal momento che, inibendo la fibrinolisi, consentono ai coaguli di fibrina di bloccare il sanguinamento. Questi farmaci risultano particolarmente efficaci nel trattamento e nella prevenzione delle complicanze emorragiche legate ad interventi odontoiatrici poiché la mucosa orale e la saliva hanno un alto contenuto di attivatore di plasminogeno. Quando l'acido tranexamico viene somministrato come collutorio, si concentra nella saliva esercitando un'attività antifibrinolitica per diverse ore. Pertanto, la modalità di somministrazione di acido tranexamico più efficace nei pazienti emofilici sottoposti ad interventi odontoiatrici è quella degli sciacqui orali¹⁸.

Il protocollo di trattamento odontoiatrico dei pazienti emofilici seguito presso il nostro Centro si è rivelato particolarmente efficace: infatti, su 36 interventi di chirurgia orale, abbiamo registrato una incidenza di complicanze emorragiche soltanto in 3/36 dei casi. Questi episodi di coagulo esuberante sono stati rapidamente controllati. I risultati ottenuti sono sovrapponibili e confermano quelli della letteratura più recente.

Tabella 3 <i>Iter per il medico</i>
1. Sviluppare una sinergia fra centri emofilia e specialisti dedicati.
2. In caso di trattamento odontoiatrico di paziente emofilico, avvalersi di una collaborazione con i centri odontoiatrici specializzati.
3. Attuare protocolli di prevenzione e profilassi delle lesioni provocate dalle carie nei pazienti in età pediatrica.
4. In caso di interventi odontoiatrici invasivi, utilizzare adeguati protocolli chirurgici di emostasi locale.
5. Tutte le manovre odontoiatriche ad alta invasività devono essere effettuate secondo le direttive dei protocolli ematologici inviati dai centri emofilia.
6. In caso di prescrizione di terapia antalgica/analgesica è sconsigliata la somministrazione di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).
7. Intercettare le forme di malocclusione ad alto rischio di trauma facciale.
8. In caso di trauma dentale di un paziente emofilico contattare immediatamente il centro emofilia di riferimento.

6. CONCLUSIONI

L'emofilia, e in genere le coagulopatie, sono patologie rare a elevata intensità di cure la cui gestione richiede assistenza sanitaria multispecialistica e competenze altamente specifiche sia per la diagnosi che per la terapia.

In Italia ci sono 54 CE specializzati nella gestione di tali patologie distribuiti in maniera uniforme rispetto al bacino di utenza regionale. Le dimensioni e i servizi offerti dai vari centri variano enormemente, con CE che seguono oltre 350 pazienti gravi e altri con meno di 10 pazienti gravi.

In alcune Regioni, come in Emilia-Romagna, questi sono organizzati in una rete strutturata, con un centro di coordinamento e centri satellite (modello "Hub and Spoke"); mentre in altre Regioni, sono state programmate reti territoriali che non sono ancora attive. Riguardo al livello di assistenza, esistono centri di eccellenza in grado di gestire il paziente coagulopatico in tutto il suo percorso assistenziale: dalla diagnosi al trattamento specifico, al trattamento delle complicanze e, all'occorrenza, al trattamento multidisciplinare; esistono, per contro, CE di molte Regioni che, non avendo gli strumenti per gestire in maniera globale il paziente con coagulopatie congenite, limitano l'attività alla diagnosi e alla terapia sostitutiva. Tale disomogeneità dell'offerta assistenziale è alla base del fenomeno del "pendolarismo" dei pazienti coagulopatici, una scelta che

comporta numerosi disagi per i pazienti stessi e le loro famiglie, sia in termini di qualità della vita che di spese sostenute.

L'ampia variabilità assistenziale dei pazienti coagulopatici che si riscontra nelle Regioni, si rileva anche nella gestione delle emergenze emorragiche. Questo determina una variazione nei tempi di accesso alle cure con possibili gravi conseguenze per il paziente e rappresenta, pertanto, uno degli aspetti critici da regolamentare con adeguate procedure per la gestione dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite nella medicina d'urgenza. Dalle criticità indicate è evidente il problema di garantire effettiva parità di trattamento a livello nazionale dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite

Il trattamento specifico odontoiatrico dei pazienti emofilici ha rappresentato uno dei problemi maggiori per l'odontoiatra: in passato esso veniva effettuato solamente se inderogabile e spesso le complicanze

emorragiche erano gravi¹. L'approccio odontoiatrico al paziente emofilico ha subito un'importante evoluzione grazie al cambiamento del trattamento

ematologico²⁻¹⁹⁻²⁰. Infatti, l'introduzione della terapia sostitutiva (concentrati del fattore carente), l'utilizzo di farmaci antifibrinolitici e della desmopressina, unitamente al miglioramento delle tecniche operatorie e di emostasi locale, hanno portato ad un drastico calo delle complicanze

emorragiche post-intervento¹⁶⁻¹⁸.

I risultati riportati in Letteratura, così come l'esperienza clinica diretta, confermano quanto la preparazione iniziale del paziente e l'utilizzo dell'acido tranexamico per l'applicazione topica in pazienti con coagulopatie rappresentino validi presidi nella prevenzione del sanguinamento e quindi dell'insorgenza di fenomeno emorragici.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Chiarini L, Bertoldi C, Narni F: *Il trattamento del paziente con difetto di coagulazione in chirurgia orale e maxillo-facciale. Nota I. Il management dei pazienti in stato ipocoagulativo farmacoindotto. Minerva Stomatol, 46, 51, 1997.*
2. Chiarini L, Bertoldi C, Narni F: *Il trattamento del paziente con difetto di coagulazione in chirurgia orale e maxillo-facciale. Nota II. Il management dei pazienti in stato ipocoagulativo a causa di una patologia primaria trombocitopatica. MinervaStomatol, 46, 61, 1997.*
3. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, et al. *Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European network of rare bleeding disorders. J Thromb Haemost 2012;10:615-21.*
4. Rocino A, Coppola A, Franchini M, Castaman G, Santoro C, Zanon E, Santagostino E, Morfini M. *Principles of treatment and update of recommandations for the managment of haemophilia and congenital*

bleeding disorders in Italy. Italian Association of Haemophilia

Centres (AICE) Working Party. Blood Transfus. 2014 Oct;12(4):575-98. doi: 10.2450/2014.0223-14.

5. *Chiarini L, Bertoldi C, Narni F: Il trattamento del paziente con difetto di coagulazione in chirurgia orale e maxillo-facciale. Nota III. Il management dei pazienti in stato ipocoagulativo a causa di una patologia primaria di tipo emofilico. Minerva Stomatol, 46, 115, 1997.*

6. *Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, Oliovecchio E, Mancuso ME, Morfini M, Rocino A, Mazzucconi MG, Franchini M; Italian Association of Hemophilia Centers, Ciavarella N, Scaraggi A, Valdrè L, Tagariello G, Radossi P, Muleo G, Iannaccaro PG, Biasoli C, Vincenzi D, Serino ML, Linari S, Molinari C, Boeri E, La Pecorella M, Carloni MT, Santagostino E, Di Minno G, Coppola A, Rocino A, Zanon E, Spiezia L, Di Perna C, Marchesini M, Marcucci M, Dragani A, Macchi S, Albertini P, D'Inca M, Santoro C, Biondo F, Piseddu G, Rossetti G, Barillari G, Gandini G, Giuffrida AC, Castaman G. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990 – 2007. Haemophilia. 2010 May;16(3):437-46. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02188.x. Epub 2010 Feb 9.*

7. *Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, Oliovecchio E, Mancuso ME, Morfini M, Rocino A, Mazzucconi MG, Franchini M, on behalf of the Italian Association of Hemophilia Centers. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. Haemophilia 2010;16:437-46.*
8. *World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of Hemophilia. Montréal (Québec):Canada: World Federation of Hemophilia; 2005.*
9. *Calizzani G, Menichini I, Candura F, Lanzoni M, Profili S, Tamburrini MR, Fortino A, Vaglio S, Marano G, Facco G, Oliovecchio E, Franchini M, Coppola A, Arcieri R, Bon C, Saia M, Nuti S, Morfini M, Liembruno GM, Di Minno G, Grazzini G. Definition of an organisational model for the prevention and reduction of health and social impacts of inherited bleeding disorders. Blood Transfus. 2014 Apr;12 Suppl 3:s582-8.*
10. *Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J for the Interdisciplinary working group. European principles of haemophilia care. Haemophilia 2008;14(2):361-74.*

11. Ghirardini A, Puopolo M, Chiarotti F, Farchi F, Mannucci PM e il Gruppo Italiano Coagulopatie Congenite (Ed.) Registro nazionale dell'emofilia del Gruppo Italiano Coagulopatie Congenite (GICC): Rapporto 1996.
12. Abbonizio F, Giampaolo A, Calizzani G, Hassan HJ, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Registro nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2008. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Rapporti ISTISAN 10/31).
13. Sammartino G, Musso R, Morrone ML et al.: Chirurgia stomatologica nei pazienti affetti da coagulopatie e da sindromi emofiliche. *Stomat Medit*, 2, 156, 1988.
14. Grignani G, De Rysky C: Diatesi emorragiche e chirurgia odontostomatologica. *Minerva Stomatol*, 39, 789, 1990
15. Franchi M: Emostasi in pazienti ad alto rischio emorragico. *Minerva Stomatol*, 4, 235, 1995
16. Sindet-Pedersen S, Stenbjerg S: Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 44, 703, 1986.

17. Tonelli P, Bruni F, Massi B et al.: *Il supporto farmacologico nel trattamento odontoiatrico dei pazienti emofilici. Minerva Stomatol*, 2, 107, 1991.
18. Sindet-Pedersen S, Ramstrom G, Bernvil S, Blomback M: *Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. N Engl J Med*, 320, 840, 1989.
19. Coppola A, Morfini M, Cimino E, Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G. *Current and evolving features in the clinical management of haemophilia. Blood Transfus.* 2014 Apr;12 Suppl 3:s554-62.
20. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, Franchini M, Tagliaferri A, Ferretti M, Tradati FC, Santagostino E, von Mackensen S; Italian Association of Haemophilia Centres (AICE). *Health status and quality of life of elderly persons with severe hemophiliaborn before the advent of modern replacement therapy. J Thromb Haemost.* 2009 May;7(5):780-6.