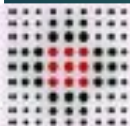


ANEMIA IN GRAVIDANZA : PATOLOGIA DI GENERE? DALLA PREVENZIONE ALLA TERAPIA.

FERRARA 17 MAGGIO 2019

DOTT.SSA CLAUDIA GUARALDI
U.O. OSTETRICA E GINECOLOGIA
CENTO (FE)

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

XXIII CONGRESSO NAZIONALE A.GI.CO.

FERRARA
17 - 18 MAGGIO 2019
SALA IMBARCADERO
CASTELLO ESTENSE



*"È attraverso la salute della donna
che passa la salute della famiglia e di una società"*

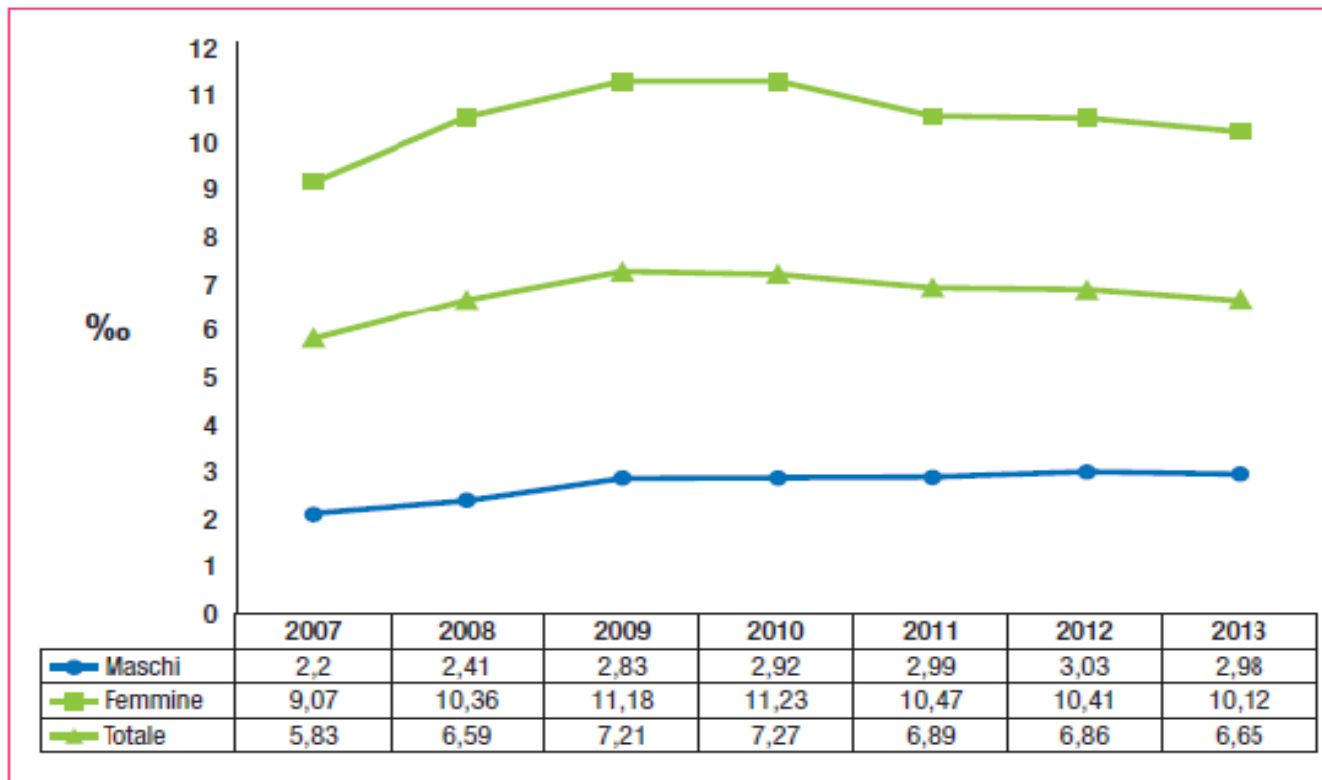


Centro Salute Donna
AUSL FERRARA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

ANEMIA SIDEROPENICA: PATOLOGIA DI GENERE?



Incidenza (%) nella popolazione di assistiti dei medici ricercatori di Health Search di nuovi casi/anno di anemia sideropenica identificati dalla codifica internazionale (ICD IX 280) e di quelli non codificati ma individuati dalla contemporanea presenza di anemia, di ipoferritinemia e di microcitosi.

Autore: Maurizio Maurino, Giancarlo Casella, Francesco Lupat, Dina Bianchini, Orfeo Gregori

Anemia sideropenica: linee guida e pratica clinica

Introduzione

Questo libro è rivolto ai medici di famiglia e ai medici di medicina interna. È un manuale di riferimento per la diagnosi e la gestione dell'anemia sideropenica. Il libro è diviso in due parti: la prima parte è dedicata alla diagnosi e alla gestione dell'anemia sideropenica, la seconda parte è dedicata alla gestione dell'anemia sideropenica in contesti specifici.

La diagnosi e la gestione dell'anemia sideropenica

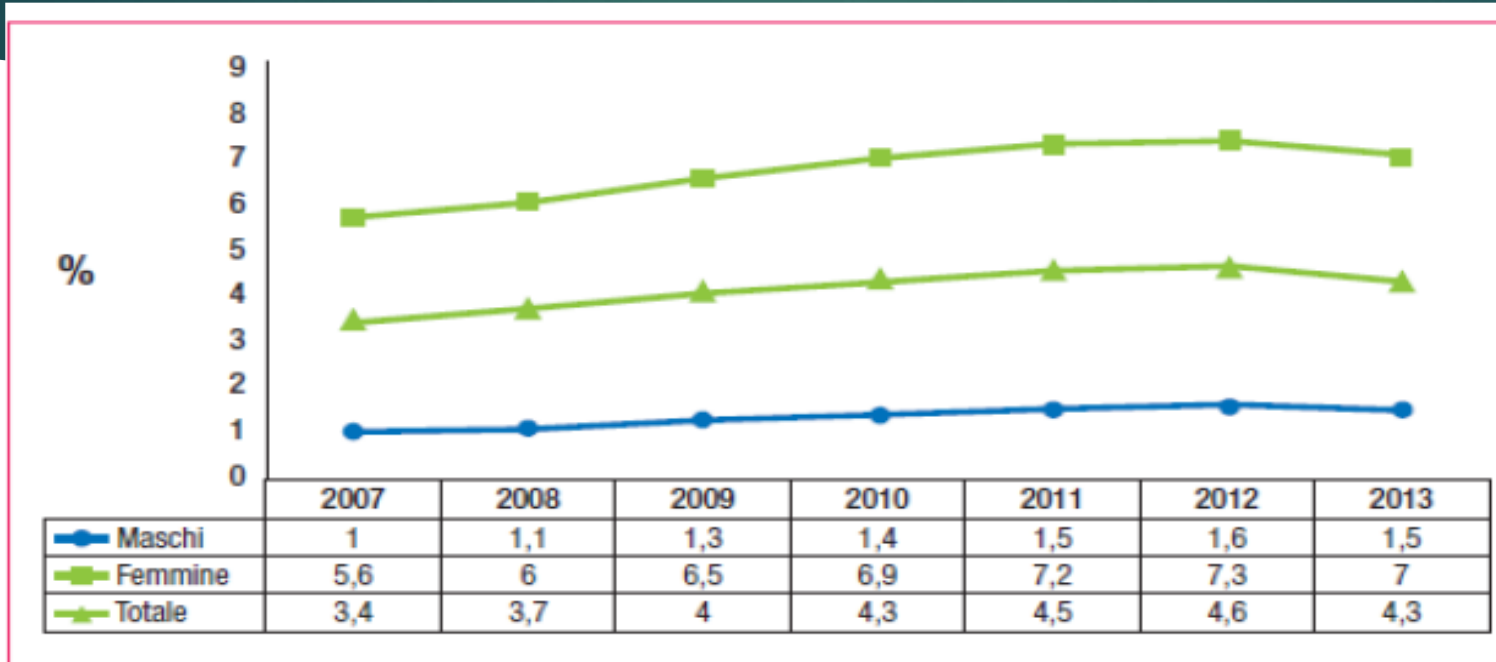
La diagnosi dell'anemia sideropenica si basa sulla presenza di anemia, di ipoferritinemia e di microcitosi. La gestione dell'anemia sideropenica si basa sulla correzione della carenza di ferro.

Tabella 1.1

Parametro	Uomini	Donne	Uomini	Donne
Hemoglobina (g/dL)	13,8	12,1	13,8	12,1
Hematocrito (%)	41	36	41	36
Emoglobina (g/L)	138	121	138	121
Emoglobina (g/dL)	13,8	12,1	13,8	12,1
Emoglobina (g/dL)	13,8	12,1	13,8	12,1
Emoglobina (g/dL)	13,8	12,1	13,8	12,1

L'incidenza di Anemia Sideropenica (IDA) nella popolazione adulta osservata si attesta complessivamente tra 5.8 e 7.3 per mille

ANEMIA SIDEROPENICA: PATOLOGIA DI GENERE?



Prevalenza (%) su base annua di pazienti che presentano in cartella clinica un problema attivo codificato di anemia sideropenica (ICD IX 280) con esclusione dei casi in cui l'ultimo emocromo registrato presentava livelli di emoglobina normali.

Anemia sideropenica: linee guida o pratica clinica

Autore: Marina Mastroianni, Francesco Luppi, Elena Marchetti, David Ungaro

Introduzione

La anemia sideropenica (AS) è una delle più comuni patologie ematologiche. La sua prevalenza è superiore a quella di altre malattie ematologiche e rappresenta un problema di salute pubblica. La AS è caratterizzata da una riduzione della concentrazione di emoglobina e di ematocrito, da un ridotto numero di globuli rossi e da un aumento del volume corpuscolare medio (VCM) e del volume corpuscolare medio distribuito (VCMd).

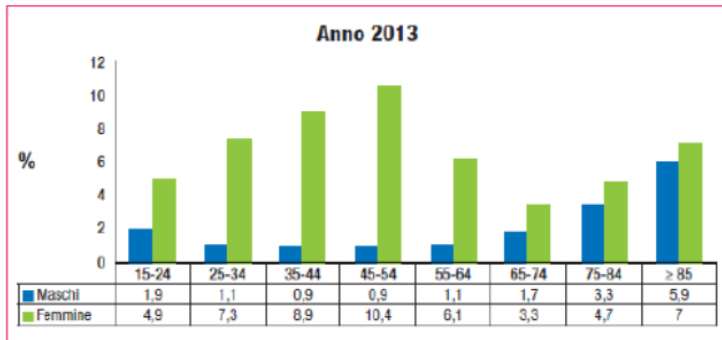
La diagnosi di anemia sideropenica

La diagnosi di anemia sideropenica si basa sulla valutazione dei dati ematologici e sulla ricerca delle cause sottostanti. La AS è caratterizzata da una riduzione della concentrazione di emoglobina e di ematocrito, da un ridotto numero di globuli rossi e da un aumento del volume corpuscolare medio (VCM) e del volume corpuscolare medio distribuito (VCMd).

Se	Classi di ferro	Severe (mmol/L)	Altre (mmol/L)	Severe (mmol/L)	Altre (mmol/L)
Severe (mmol/L)	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0
Severe (mmol/L)	> 1,0	> 1,0	> 1,0	> 1,0	> 1,0
Severe (mmol/L)	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0
Severe (mmol/L)	> 1,0	> 1,0	> 1,0	> 1,0	> 1,0

In tutti gli anni considerati le **donne** presentano una prevalenza **5 volte** superiore a quella degli **uomini**

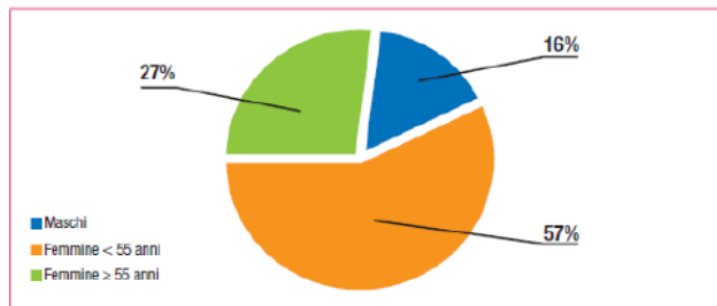
ANEMIA SIDEROPENICA: PATOLOGIA DI GENERE?



Distribuzione della prevalenza dell'anemia sideropenica codificata (ICD IX 280) per sesso e per decate di età relativa all'anno 2013.



Le donne costituiscono oltre l'80% della popolazione anemica osservata: possiamo parlare di **patologia di genere**.



Composizione della popolazione con anemia sideropenica (48.152 pazienti) relativa all'anno 2013.


- ▶ Le donne in età fertile sono il gruppo a maggior rischio di anemia sia per la presenza di mestruazioni sia per lo stato di gravidanza
- ▶ Perdite di ferro sono doppie rispetto alla restante popolazione e le richieste possono essere dell'ordine di 3 mg/die
- ▶ Introito giornaliero spesso inadeguato per mantenere un bilancio marziale positivo
- ▶ La perdita media con il flusso mestruale è stimata a 30 ml per ciclo, ma nel 10% dei casi è >80ml(menorragia)
- ▶ A causa delle mestruazioni la donna perde circa 30-40mg di ferro in più al mese.

L'anemia in gravidanza poi è un evento frequente che causa problemi sia alla madre che al feto

ANEMIA NEL MONDO

- ▶ NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO L'INCIDENZA DI ANEMIA SIDEROPENICA PREPARTUM E' LA REGOLA: SI ARRIVA CIRCA AL 52% DI INCIDENZA
- ▶ NEI PAESI COSIDDETTI SVILUPPATI, L'INCIDENZA DI ANEMIA SIDEROPENICA PREPARTUM VA DA CIRCA IL 25% DELLE DONNE CHE NON ASSUMONO FERRO, AL 5% CIRCA DELLE DONNE CHE ASSUMONO 40 MG DIE DI SUPPLEMENTO DI FERRO.

Ann Hematol (2008) 87:949–959
DOI 10.1007/s00277-008-0518-4

 OpenAccess

REVIEW ARTICLE

Prepartum anaemia: prevention and treatment

Nils Milman

WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization 2016
Doretto, Cappelletti. RIMel/IJLaM 2010;6

ANEMIA IN GRAVIDANZA

Ann Hematol (2008) 87:949–959
DOI 10.1007/s00277-008-0518-4

 OpenAccess

REVIEW ARTICLE

Prepartum anaemia: prevention and treatment

Nils Milman

- ▶ IN ETA' FERTILE L'ANEMIA SIDEROPENICA RIDUCE LE CAPACITA' COGNITIVE E LE PERFORMANCE FISICHE
- ▶ NEL POSTPARTO E' ASSOCIATA CON INSTABILITA' EMOTIVA, DEPRESSIONE, STRESS E BASSA PERFORMANCE AI TEST COGNITIVI
- ▶ IN GRAVIDANZA E' ASSOCIATA A VARIE PROBLEMATICCHE FETALI QUALI BASSO PESO ALLA NASCITA, NASCITA PREMATURA
- ▶ L'ANEMIA SIDEROPENICA PREPARTUM PREDISPONE ALLA ANEMIA SIDEROPENICA POSTPARTUM

ANEMIA: DEFINIZIONI

ANEMIA

- ▶ Con questo termine si definisce la diminuzione della quantità totale della emoglobina rispetto ai normali livelli fisiologici.
- ▶ Quantitativamente anemia è la riduzione del 20% rispetto ai valori di riferimento, ossia meno di 120g/l nella donna o 130g/l nell'uomo.
- ▶ Si preferisce riferirsi alla Hb piuttosto che al numero di GR in quanto esistono anemie microcitiche (deficit di Fe o talassemie) in cui i GR sono normali come numero.

ANEMIA SIDEROPENICA

- ▶ L'anemia da carenza di ferro (sideropenica) si manifesta quando la quantità di ferro nell'organismo risulta insufficiente per una adeguata sintesi di emoglobina
- ▶ Il ferro è introdotto nell'organismo con la dieta, farmaci o trasfusioni...
- ▶ Non esiste una via di escrezione, (*ricircolo del ferro*) ma la possibilità di eliminarlo mediante sanguinamento e perdita di cellule epiteliali di cute e intestino.

ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA: DEFINIZIONI

- ▶ Diminuzione della quantità di emoglobina <11 g/dL nel I trimestre e <10,5 nel II trimestre
- ▶ Diminuzione della massa eritrocitaria totale
- ▶ Riduzione del numero dei globuli rossi
- ▶ Riduzione della sideremia
- ▶ Riduzione della ferritina
- ▶ Aumento della transferrina



11 g/dl



11 g/dl nel I e nel III trimestre
10,5 g/dl nel II trimestre



Population age

Pregnant women

Non-Anaemia

≥110

Anaemia
(Haemoglobin concentration, g/L)

Mild*

100–109

Moderate

70–99

Severe

<70

MODIFICAZIONI DEL VOLUME PLASMATICO IN GRAVIDANZA

In gravidanza:

- La gittata cardiaca aumenta dal 30 al 50% a partire dalla 6° settimana
- Il volume totale di sangue aumenta proporzionalmente alla gittata cardiaca, ma l'aumento del volume plasmatico è maggiore rispetto alla massa dei globuli rossi

- ✓ Volume plasmatico aumenta del 48% pari a 1250 ml
- ✓ Massa eritrocitaria aumenta del 18% pari a 250 ml
- ✓ Ematocrito dal 40% si riduce al 33%
- ✓ L'emoglobina si riduce per diluizione (da 13.3 a circa 12.1 g/dl)



**Riduzione della viscosità ematica
che migliora
la perfusione placentare
favorendo
gli scambi materno fetali
di gas e sostanze nutritive**



ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA

Iron is required in the production of hemoglobin, an essential protein found in red blood cells that transports oxygen throughout the body from the respiratory organs and returns carbon dioxide. Over time, iron is stored in the body for use in hemoglobin production. Iron deficiency occurs when the level of stored iron becomes depleted. Iron deficiency anemia occurs when iron levels are sufficiently depleted to produce anemia, characterized by hypochromic and microcytic red blood cells.^{2,3}

Defining iron deficiency anemia in pregnant women is imprecise given pregnancy-associated changes in plasma volume and red cell mass, normal differences in hemoglobin concentrations, and ethnic variation. Physiological anemia of pregnancy is observed in healthy pregnant women and occurs as the result of greater expansion of plasma volume relative to the increase in hemoglobin mass and erythrocyte volume associated with pregnancy. This normal physiological change is responsible for a modest decrease in hemoglobin levels and is often referred to as dilutional anemia of pregnancy. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁴ and the World Health Organization⁵ define iron deficiency anemia in pregnancy as iron deficiency (serum ferritin <12 µg/L) with a hemoglobin level of less than 11 g/dL (or <110 g/L) and a hematocrit level of less than 33 percent. However, since hemoglobin and hematocrit levels are typically lower in black adults, the Institute of Medicine (IOM) recommends lowering the hemoglobin cutoff level by 0.8 g/dL in this population.⁶

FERRITINA

non-pregnant women, a ferritin concentration of $1 \mu\text{g/L}$ corresponds to 7–8 mg of mobilisable iron [13]. In general, ferritin levels of $<30 \mu\text{g/L}$ indicate a low iron status, i.e. small or no iron reserves as verified by the absence of bone marrow haemosiderin [14, 15]. Ferritin levels of $<15 \mu\text{g/L}$ is consistent with iron depletion and ferritin levels of $<12 \mu\text{g/L}$ are associated with IDA [15, 16]. In women with

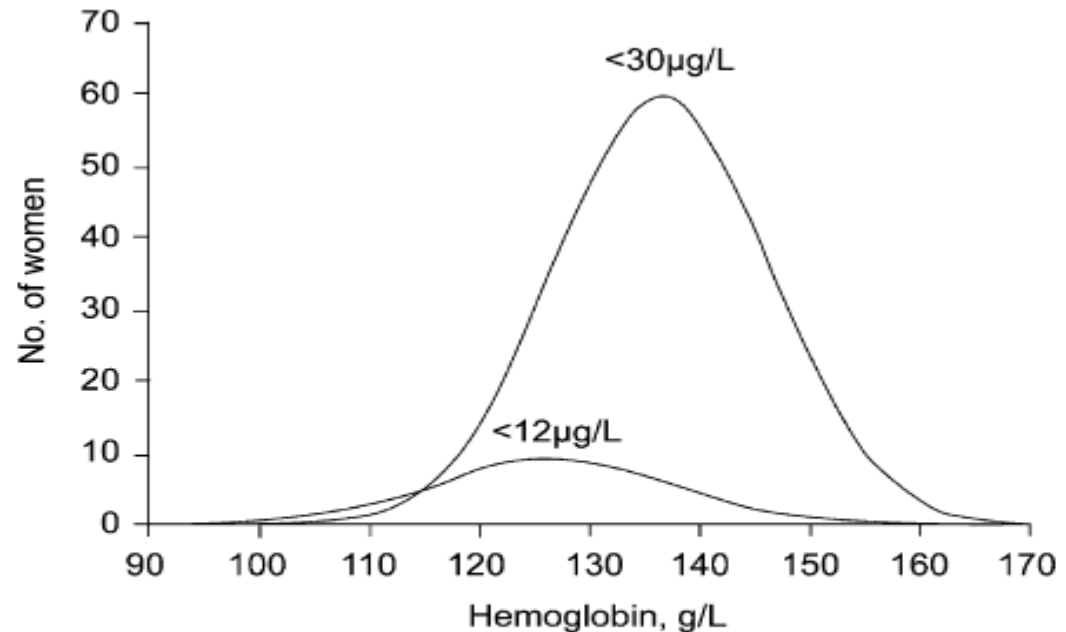


Fig. 1 Distribution of blood haemoglobin concentrations in non-pregnant women with replete iron stores (serum ferritin $>30 \mu\text{g/L}$) and absent iron stores (serum ferritin $<12 \mu\text{g/L}$) [23]

ALTRI MARCATORI DI ANEMIA SIDEROPENICA

▶ **TRANSFERRINEMIA**

- ▶ Misura la quantità di proteina (transferrina) capace di legare il ferro (total iron binding capacity TIBC)
- ▶ MOLTO ALTA (in caso di anemia sideropenica)
- ▶ ALTA (>300) in caso di carenza marziale
- ▶ Bassa in caso di anemie secondarie
- ▶ Molto bassa (>200) in caso di emocromatosi e emosiderosi
- ▶ POCO SENSIBILE: si riduce ad es. negli stati infiammatori, epatopatie.

▶ **Saturazione della transferrina**

- ▶ Sideremia/transferrinemia x100 (es 120/300x100=40%)
- ▶ Marcatore di deficit funzionale di ferro
- ▶ Molto bassa (<10%) in caso di anemia sideropenica
- ▶ Bassa (>25%) in caso di carenza marziale
- ▶ Alta (>50%) in caso di anemie secondarie
- ▶ Molto alta (>75%) in caso di emocromatosi ed emosiderosi
- ▶ **RECETTORE SOLUBILE DELLA TRANSFERRINA**
- ▶ Frammento circolante del recettore della transferrina TrR (sTrR)
- ▶ Riflette la disponibilità di ferro a livello tissutale
- ▶ Non è influenzato dall'infiammazione, epatopatie, GRAVIDANZA, età, sesso

ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA

Serum ferritin may be useful in diagnosing iron deficiency in pregnant women, who often have elevated serum transferrin in the absence of iron deficiency. In one study of pregnant women,⁷ serum ferritin was found to be a good indicator of reduced iron stores, with a sensitivity of 90 percent and specificity of 85 percent when used as a screening tool for iron deficiency. Ferritin is an acute phase reactant and can be elevated because of inflammatory states, including liver disease, infection, and malignancy. A patient with iron deficiency and inflammation may have a falsely normal ferritin concentration. Serum ferritin may be of limited usefulness when concentrations decrease during late pregnancy, despite the presence of bone marrow iron.⁵

Evidence Synthesis

Number 123

Routine Iron Supplementation and Screening for Iron Deficiency Anemia in Pregnant Women: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation

**AHRQ Publication No. 13-05187-EF-2
March 2015**

Prepartum anaemia: prevention and treatment

Nils Milman

RICORDA.....

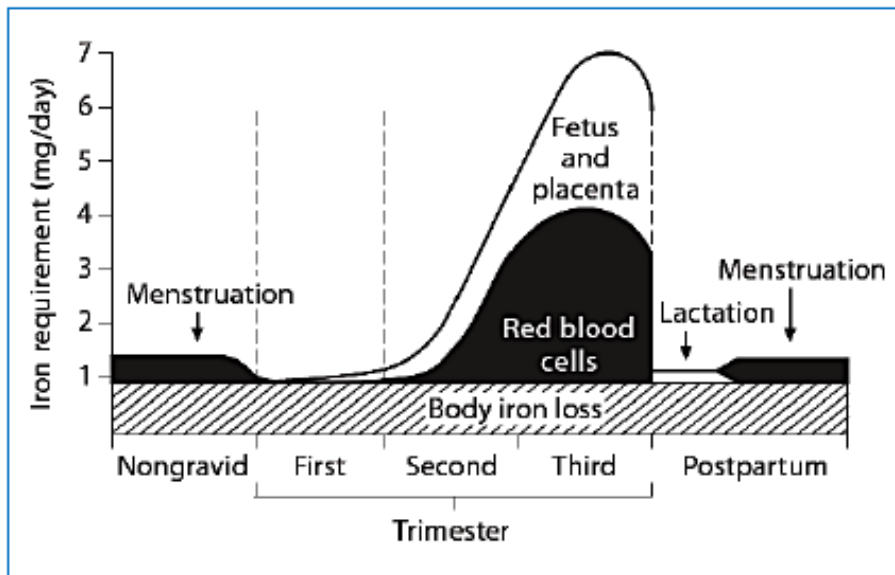
Evaluation of prepartum anaemia

When a pregnant woman is presenting in the antenatal clinic with anaemia, it is essential to obtain a correct diagnosis in order to institute a specific treatment. The first important step for diagnosing anaemia include a thorough medical history and a medical examination. In the majority of women, i.e. ~98%, the anaemia is caused by iron deficiency, which can be confirmed by the examination of appropriate biomarkers of iron status (plasma ferritin, plasma transferrin saturation, serum sTfR). If these tests are indicative of IDA, it should be considered whether the degree of anaemia is consistent with the frequent IDA of pregnancy occurring in women who do not take iron supplements and/or have a low dietary iron intake with a low bioavailability. If IDA occurs in women who take iron supplements, “non-physiologic” causes, e.g. overt or occult bleeding or impaired gastrointestinal iron absorption due to gastric hypochlorhydria or achlorhydria or inflammatory bowel disease, should be considered.

If IDA can be excluded, further evaluation for anaemia should be performed dependent on the history and ethnicity, e.g. plasma folate and plasma cobalamin status, examination for haemolytic anaemia with appropriate tests, examination for haemoglobinopathy with haemoglobin electrophoresis, etc.

FABBISOGNO DI FERRO NELLA DONNA

- ▶ Dai 10 anni fino al menarca 12mg die
- ▶ Dal menarca alla menopausa 18 mg/die
- ▶ Dalla menopausa in poi 10mg/die



- ▶ Durante la **GRAVIDANZA** 25-30 mg/die circa 1 gr durante l'intera gravidanza

**CRESCITA
UNITÀ FETO PLACENTARE
(500 mg)**

**ESPANSIONE
GLOBULI ROSSI MATERNI
(300 mg)**

**ECREZIONE
(200 mg)**

ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA

▶ SINTOMI

- Debolezza
- Affaticamento
- Cute e mucose pallide
- Tachicardia (*in seguito anche a leggeri sforzi*)
- Tachipnea
- Irritabilità
- Vertigini
- Cefalea

▶ MECCANISMI DI COMPENSO

- ▶ 1.aumento della gittata cardiaca
- ▶ 2. deviazione del flusso ematico da cute e intestino verso gli organi vitali.
- ▶ 3. spostamento a destra della curva di dissociazione dell'emoglobina.
- ▶ **Pazienti giovani possono rimanere a lungo asintomatici in caso di stato anemico che si instauri lentamente**

EFFETTI DELL'ANEMIA MATERNA SUL FETO

Doretto, Cappelletti. RIMel/IJLaM 2010;6 ; Munoz *et al.* Transfusion Medicine 18 giugno 2017
Maureen M. Achebe and Anat Gafer-Gvili. *How I Treat Blood*, 23 /02/2017.Vol. 129, n 8
Frusca, Migliavacca. "Carenza ed eccesso di Ferro: nuovi approcci terapeutici. L'esperienza in Ostetricia." Parma 18/11/2016



Livelli di Hb <9g/dL aumentano di rischio di:

- Aborto spontaneo
- Peso e grandezza ridotta alla nascita
- Parto prematuro se l'anemia è presente ad inizio gestazione

Livelli di Hb <6g/dL sono associati :

- Insufficienza placentare cronica

Valori di HCT <29% sono associati

- Malformazioni fetali
- Ritardo nella crescita
- Morte del feto
- Rottura della Membrana Fetale

NEL BAMBINO

- Ritardo nella crescita
- Ritardo nell'apprendimento e nella memoria
- Problemi di *auditory recognition*

UNA TERAPIA CORRETTA E TEMPESTIVA RIDUCE O ANNULLA GLI EFFETTI SUL FETO

PREVENZIONE DELL'ANEMIA IN GRAVIDANZA

Ann Hematol (2008) 87:949–959
DOI 10.1007/s00277-008-0518-4

OpenAccess

REVIEW ARTICLE

Prepartum anaemia: prevention and treatment Iron requirements in pregnancy

The requirements for absorbed iron increase from 0.8 mg/day in the first trimester to 7.5 mg/day in the third trimester. The average requirement in the entire gestation period is ~4.4 mg/day [9, 24].

The average total iron requirements in normal pregnancy have been estimated to be ~1,240 mg [9, 24]. Postpartum, the mother's erythrocyte mass declines to pre-pregnancy levels, and the haemoglobin iron is recycled to body iron reserves. The net iron loss, associated with pregnancy per se, is therefore lower, approximately 630 mg [9, 24].

IN GRAVIDANZA, UNA ALIMENTAZIONE, PER QUANTO EQUILIBRATA E CORRETTA SPESSO NON COPRE TALE FABBISOGNO

WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience.

Quali integratori assumere in gravidanza?

Vitamine		Per il corretto sviluppo del bambino
Acido folico		Per prevenire difetti del tubo neurale (spina bifida, anencefalia)
Ferro		Per prevenire l'anemia tipica della gravidanza
Calcio		Per la corretta formazione delle ossa nel feto
Omega 3		Per il corretto sviluppo del sistema nervoso del feto

Al fine di prevenire l'anemia materna, le sepsi puerperali, la nascita di neonati di basso peso e i parti pretermine l'OMS raccomanda la supplementazione con ferro per os (30-60 mg/die) e con acido folico (400µg) durante la gravidanza.

Alle donne con deficit delle riserve fino a 120 240 mg/die di ferro [ferro elementare]

Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy (Review)

Haider BA, Bhutta ZA



Authors' conclusions

Our findings support the effect of MMN supplements with iron and folic acid in improving birth outcomes. The findings, consistently observed in several systematic evaluations of evidence, provide a strong basis to guide the replacement of iron and folic acid with MMN supplements containing iron and folic acid for pregnant women in developing countries where MMN deficiencies are common among women of reproductive age. Efforts should be focused on the integration of this intervention in maternal nutrition and antenatal care programs in developing countries.



Gravidanza fisiologica

A G G I O R N A M E N T O 2 0 1 1

Interpretazione delle prove

La somministrazione routinaria in gravidanza, quotidiana o intermittente, di ferro o di ferro e folato è associata a una riduzione della prevalenza di anemia materna a termine. Le prove disponibili non dimostrano, per le donne senza anemia, altri sostanziali benefici della somministrazione di ferro o di ferro e folato sulla salute materna, la salute del feto o l'esito della gravidanza. I dati disponibili indicano inoltre che la supplementazione quotidiana non offre vantaggi rispetto alla somministrazione settimanale e che le dosi e le formulazioni in grado di ridurre gli effetti collaterali dovrebbero essere incoraggiate.

Raccomandazione

- ▶ La supplementazione con ferro non deve essere offerta di routine a tutte le donne in gravidanza, dal momento che non porta benefici di salute per la madre e il feto e può avere effetti collaterali indesiderati.

I valori di emoglobina che definiscono l'anemia in gravidanza sono ancora controversi e variano in funzione dell'epoca gestazionale. Nel Regno Unito viene considerato normale per le donne in gravidanza un valore maggiore o uguale a 11 g/dL nel primo trimestre e a 10,5 g/dL tra 28 e 30 settimane. Esiste un rischio aumentato di esiti neonatali sfavorevoli associati a valori di emoglobina molto bassi (<8,5 g/dL)¹.

Descrizione delle prove

L'uso del solo valore dell'emoglobina è poco indicativo per stabilire la patogenesi dell'anemia (deficienza di ferro, talassemia, anemia falciforme). In caso di sospetta anemia o di mancata risposta a una supplementazione di ferro di almeno 30 giorni, il dosaggio della ferritina è il test più sensibile e specifico per valutare l'entità delle riserve di ferro e stabilirne la natura sideropenica (con un valore soglia di 30 mg/L, la sensibilità è del 90%)¹.

Raccomandazioni

- ▶ I professionisti devono offrire alle donne in gravidanza lo screening dell'anemia. Gli esami devono essere effettuati precocemente, al primo appuntamento; successivamente devono essere ripetuti a 28 settimane per disporre di un tempo adeguato per il trattamento, se necessario, e a 33-37 settimane.
 - ▶ Devono essere indagati i casi di livelli di emoglobina inferiori al normale per l'epoca di gravidanza (<11 g/100 mL nel primo trimestre e <10,5 g/100 mL da 28 settimane); in questi casi, se indicata, deve essere prescritta la terapia opportuna, fornendo alle donne informazioni sui possibili effetti collaterali.
- Queste raccomandazioni attribuiscono valore al riconoscimento e al trattamento dell'anemia in gravidanza rispetto alla supplementazione profilattica di ferro.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di offrire alle donne in gravidanza lo *screening* dell'anemia. Gli esami devono essere effettuati precocemente al primo appuntamento; successivamente devono essere ripetuti a 28 settimane, per disporre di un tempo adeguato per il trattamento se necessario, e a 33-37 settimane.

raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

Si raccomanda di indagare i casi di livelli di emoglobina inferiore al normale per l'epoca di gravidanza (<11g/dl nel primo trimestre, e <10,5 g/dl oltre la 28esima settimana +0 giorni); in caso di anemia sideropenica la supplementazione di ferro per via orale è il trattamento di prima scelta.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di assicurare il *counselling* e i *test* in grado di identificare le portatrici di emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) in epoca preconcezionale a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza.

raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

Si raccomanda di offrire informazioni e *screening* delle emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) alla prima visita (idealmente entro 10 settimane) a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza.

raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

Si raccomanda di offrire tempestivamente anche al *partner counselling* e *screening* se la donna è identificata come portatrice di una emoglobinopatia.

raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

Si raccomanda di offrire a tutte le donne informazioni su come migliorare l'assunzione di ferro con l'alimentazione e sui fattori che interferiscono con l'assorbimento del ferro.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

IL FERRO NEGLI ALIMENTI PER 100 g

FERRO EMICO

CARNE DI MAIALE	2 – 6 mg
DI MANZO	3 – 6 mg
DI VITELLO	2 – 4 mg
DI CONIGLIO	2 – 3 mg
PESCE	1 – 3 mg

FERRO NON EMICO

FEGATO	5 – 15 mg
LATTE	0,5 mg
FORMAGGIO	0,5 - 2 mg
UOVA	2,5 mg
PANE/PASTA	1 – 2 mg
RISO	< 0,5 mg
FARINA DI SOIA	10 - 12 mg
VERDURA (SPINACI)	5 mg
VINO	2 – 12 mg

L'assorbimento del Ferro è favorito da:

- Ac. ascorbico (Vit. C)

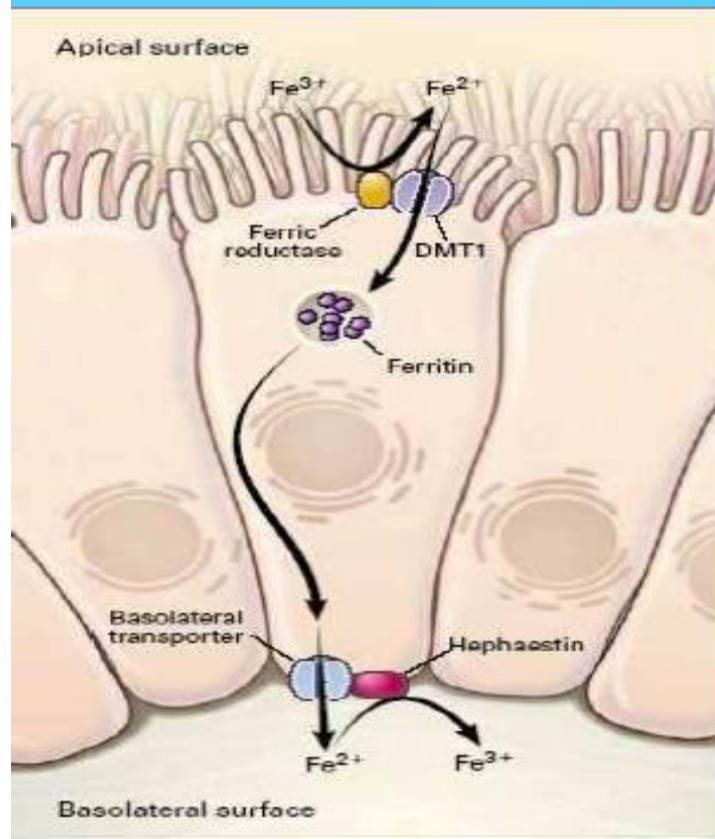
L'assorbimento del Ferro è ostacolato da:

- Fitati
- Tannini

FERRO EMICO: Facilmente biodisponibile assorbibile sino al 35% specialmente se assunto contemporaneamente a vitamina C (riduce il Fe^{3+} a Fe^{2+} aumentandone l'assorbimento)

FERRO NON EMICO: L'assorbimento oscilla tra il 2% e il 10%!

Assorbimento intestinale del ferro convenzionale



- L'assorbimento del ferro ionico avviene a livello duodenale ed è mediato da carriers specifici.
- Il ferro ionico entra nelle cellule intestinali per mezzo del DMT1 (Divalent Metal Transporter 1).
- Il Citocromo b, duodenale, riduce il ferro del lume intestinale a stato ferroso.
- Il ferro assorbito viene depositato nella ferritina e poi trasportato attraverso la membrana basolaterale nel plasma.
- Il passaggio al torrente ematico è mediato dalla **FERROPORTINA** nella membrana basolaterale, regolata dalla epcidina.

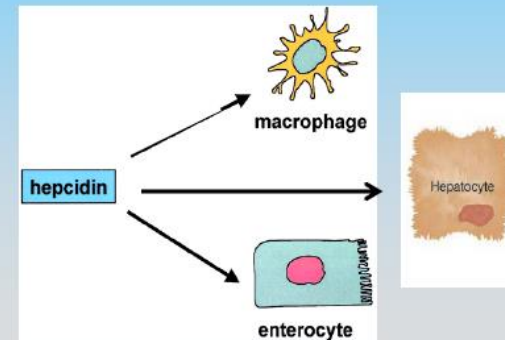
EPCIDINA

È una proteina prodotta dal fegato in risposta a stimoli infiammatori e modula l'assorbimento intestinale del ferro, il "riciclo" dai macrofagi e il passaggio nel sangue dagli epatociti

L'epcidina svolge la sua azione legandosi ad un'altra proteina chiamata **FERROPORTINA** che regola l'uscita di ferro dalla cellula della mucosa intestinale e dalle cellule "di deposito" al sangue.

Quando l'epcidina è presente, si lega alla ferroportina, ne limita la funzione e blocca quindi l'uscita di ferro nel sangue.

Quando l'epcidina è assente accade l'inverso.



TRATTAMENTO DELL'ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA

I Trimestre:

Lieve a moderato IDA (Hb 9 -10.5g / dL) ferro per via orale
NO FERRO INIETTIVO

II Trimestre:

IDA lieve o moderata: si inizia con ferro orale. Se i valori di Hb incrementano $<0,5$ g/dL o <1 g/dL in due settimane, si consiglia terapia di ferro I.V. dopo la 14[°] Settimana

IDAGrave (Hb < 9g/dL) : Terapia ferro I.V. fino a valori di Hb >10 g/dL

III Trimestre:

Ferro I.V. Come prima opzione

TERAPIA CON FERRO PER OS

CONTENUTO DI FERRO IN DIVERSI SALI DI FERRO

Sale di ferro	Quantità	Contenuto di ferro ferroso (Fe ⁺⁺)
Ferroso fumarato	200 mg	65 mg
Ferroso gluconato	300 mg	35 mg
Ferroso succinato	100 mg	35 mg
Ferroso solfato	300 mg	60 mg
Ferroso solfato anidro	200 mg	65 mg

I Sali di ferro dovrebbero essere somministrati per bocca. Lo ione Fe⁺⁺ viene assorbito a livello duodenale; deve essere assunto lontano dai pasti, e la contemporanea assunzione di acido ascorbico ne migliora l'assorbimento.

N.B. FERROSO GLICINA SOLFATO, FERRO LIPOSOMALE, FERROSO SOLFATO + MUCOPROTEASI ED EUDARTGIT

TERAPIA DELLA CARENZA MARZIALE E DELL'ANEMIA SIDEROPENICA

- ▶ PER VIA ORALE: IL FERRO ASSORBITO RARAMENTE SUPERA IL 10% DEL FERRO SOMMINISTRATO. PER 100 MG AL DI', ASSORBENDO 10 MG, CI VUOLE UN MESE PER ASSORBIRE 300 MG
- ▶ VIA E.V. GARANTISCE LA SICUREZZA DELLE ENTRATE E CORREGGE IL DEFICIT MOLTO PIU' RAPIDAMENTE. MA IL FERRO E.V. PUO' CAUSARE REAZIONI LOCALI E GENERALI.
- ▶ È RACCOMANDATO PROSEGUIRE LA SUPPLEMENTAZIONE CON FERRO ALLE DOSI TERAPEUTICHE PER ALMENO 3 MESI DALLA NORMALIZZAZIONE DEL VALORI DI HB AL FINE DI RIPRISTINARE LE SCORTE DI FERRO.
- ▶ In pazienti gravemente anemiche con eritropoiesi ridotta e/o che non rispondono adeguatamente al trattamento con ferro IV è indicata la somministrazione di eritropoietina, previa consultazione con l'ematologo

Effetti collaterali dell'assunzione di ferro per via orale:

- Dispepsia, pirosi gastrica
- Nausea, vomito
- Diarrea o stipsi

Effetti collaterali dell'assunzione di ferro per via e.v.:

- Tachicardia, vertigini, cefalea
- Artralgie, mialgie
- Ipotensione acuta, reazione anafilattica

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E L'AGENZIA
ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

25 ottobre 2013

**Raccomandazioni più stringenti sul rischio di gravi reazioni da
ipersensibilità con medicinali contenenti ferro somministrati per via
endovenosa**

Medicinali contenenti ferro per via endovenosa: FERINJECT, Carbossimaltoso ferrico 50mg/ml; VENOFER, Saccarato Ferrico 20mg/ml; FERRO SACCARATO FME Saccarato ferrico 20mg/ml; FERLIXIT- Sodio ferrigluconato (= complesso gluconato ferrico sodico) 62,5mg/5ml

- I medicinali contenenti ferro per via IV non devono essere usati durante la gravidanza, se non assolutamente necessario. Il trattamento dovrebbe essere limitato al 2° o al 3° trimestre, se si ritiene che i benefici superino chiaramente i possibili rischi sia per la madre che per il feto. I rischi per il feto possono essere gravi e includono anossia e sofferenza fetale.**

Problemi riguardanti la sicurezza

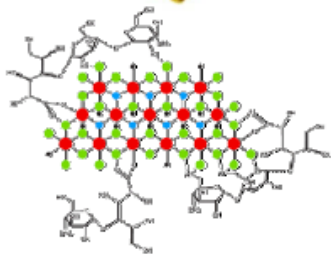
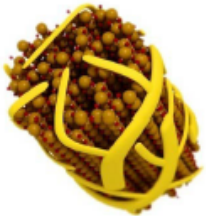
È stata avviata una rivalutazione a livello europeo a causa delle preoccupazioni riguardanti la sicurezza in relazione al rischio di gravi reazioni da ipersensibilità, anche nell'uso durante la gravidanza. Tutti i medicinali contenenti ferro per via IV possono causare reazioni gravi da ipersensibilità, **tali reazioni si possono verificare anche dopo che una precedente somministrazione è stata tollerata (compresa una dose di prova negativa). Sono stati osservati esiti fatali.**

RICORDA CHE..

- ▶ Per correggere una carenza marziale servono 1000mg di ferro assorbiti
- ▶ Per correggere un'anemia sideropenica servono da 1500 a 3000mg di ferro assorbiti
- ▶ Con la terapia per os che dovrebbe essere di almeno 100 mg die di ferro elemento dopo un mese dovremmo avere l'aumento di Hb di 1 g/dL, e la terapia sarebbe da continuare fino a normalizzazione di Hb e ferritina

Carbossimaltato ferrico

- Iron
- Oxygen
- Ribbon-like carboxymaltose



- Fe³⁺
- OH⁻
- O²⁻
- H₂O
- g: Glucose
- Hydrogen bond

Proprietà fisico-chimiche

- Complesso stabile macromolecolare di Ferro polinucleare
- Dextran-free
- Minimo rilascio di ferro ionico in condizioni fisiologiche

Proprietà Biologiche

- No cross-reactivity con gli anticorpi antidestrano
→ no Dose Test
- No 'oversaturation' della transferrina anche a dosi elevate

Efficace e conveniente correzione della ID

- Dose singola elevata
- Rapida somministrazione
- Rapido e selettivo uptake da parte del midollo osseo
- Elevata percentuale di utilizzazione da parte delle cellule della serie rossa

- ▶ Va posta molta attenzione al calcolo del fabbisogno di ferro nel paziente, alla dose da somministrare e alle modalità di somministrazione
- ▶ Ambiente ospedaliero
- ▶ Controllo dei parametri ematologici a distanza di 4 settimane prima di effettuare una nuova somministrazione

Joachim Dudenhausen, on behalf of the FER-ASAP investigators

Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP)

Carbossimaltato ferrico

Objective: To compare the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (FCM) with first-line oral ferrous sulfate (FS) in pregnant women with iron deficiency anemia (IDA).

Materials and methods: Pregnant women (n= 252; gestational weeks 16–33) with IDA were randomized 1:1 to **FCM (1000–1500 mg iron)** or **FS (200 mg iron/day)** for 12 weeks. The primary objective was to compare efficacy; secondary objectives included safety and quality of life.

Results: Hemoglobin (Hb) levels improved at comparable rates across both treatments; however, **significantly more women achieved anemia correction with FCM vs. FS [Hb \geq 11.0 g/dL; 84% vs. 70%; odds ratio (OR): 2.06, 95% confidence interval (CI): 1.07, 3.97; P = 0.031] and within a shorter time frame (median 3.4 vs. 4.3 weeks). FCM treatment significantly improved vitality (P = 0.025) and social functioning (P = 0.049) prior to delivery. Treatment related adverse events were experienced by 14 (FCM; 11%) and 19 (FS; 15%) women, with markedly higher rates of gastrointestinal disorders reported with FS (16 women) than with FCM (3 women). Newborn characteristics were similar across treatments.**

Conclusions: During late-stage pregnancy, FCM may be a more appropriate option than first-line oral iron for rapid and effective anemia correction, with additional benefits for vitality and social functioning.

Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose*

Patricia Christoph 1 , Christine Schuller 1 , Hanna Studer 1 , Olivier Irion 2 , Begoña Martinez, De Tejada 2 and Daniel Surbek 1, **

1 Department of Obstetrics and Gynecology , University Hospital Insel and University of Bern, Bern, Switzerland

2 Department of Obstetrics and Gynecology , University Hospital, Geneva , Switzerland

Objective: Oral iron substitution has shown to be insufficient for treatment of severe iron deficiency anemia in pregnancy. Ferric carboxymaltose is a new intravenous (i.v.) iron formulation promising to be more effective and as safe as iron sucrose. **We aimed to assess side effects and tolerance of ferric carboxymaltose compared to i.v. iron sucrose in pregnant women.**

Methods: We performed a retrospective analysis of 206 pregnant women who were treated either with ferric carboxymaltose or iron sucrose for iron-deficiency anemia with intolerance to oral iron substitution, or insufficient hemoglobin increase after oral iron treatment, or need for rapid hemoglobin reconstitution. Primary endpoint was to evaluate the maternal safety and tolerability. Secondary endpoint was to assess efficacy of the treatment and exclude safety concerns for the fetus.

Results: The incidence of drug-related adverse events was low and mostly mild in both groups. **Mild adverse events occurred in 7.8 % for ferric carboxymaltose and in 10.7 % for iron sucrose. The mean rise of hemoglobin value was 15.4 g/L for ferric carboxymaltose and 11.7 g/L for iron sucrose.**

Conclusion: Ferric carboxymaltose administration in pregnant women is well tolerated and is not associated with any relevant clinical safety concerns. Ferric carboxymaltose has a comparable safety profile to iron sucrose but offers the advantage of a much higher iron dosage at a time reducing the need for repeated applications and increasing patients ' comfort. Ferric carboxymaltose is the drug of choice, if i.v. iron treatment becomes necessary in the second or third trimester of pregnancy.

Carbossimaltato ferrico

ECCESSO DI FERRO IN GRAVIDANZA

- ▶ LA SUPPLEMENTAZIONE CON FERRO DOVREBBE COMUNQUE ESSERE INDIVIDUALIZZATA PERCHE' ANCHE L'ECCESSO DI FERRO E' DANNOSO, CONTROLLARE PERCIO' SEMPRE LA FERRITINA: CON FERRITINA <30 SUPPLEMENTARE CON 60 MG FERRO /DIE
- ▶ ECCESSO DI FERRO PUO' CAUSARE:
- ▶ Sintomi gastrointestinali (dose dipendenti)
- ▶ Aumento della viscosità del sangue che provoca una disfunzione utero-placentare
- ▶ Aumentato rischio di parto pretermine
- ▶ Aumentato rischio di feto SGA
- ▶ Aumentato rischio di preeclampsia
- ▶ Eccessivi depositi di ferro aumentano la formazione di radicali liberi e danno endoteliale da omocisteina
- ▶ Stress Ossidativo interferisce con estrazione, sintesi e secrezione insulinica :Aumentato rischio di diabete gestazionale

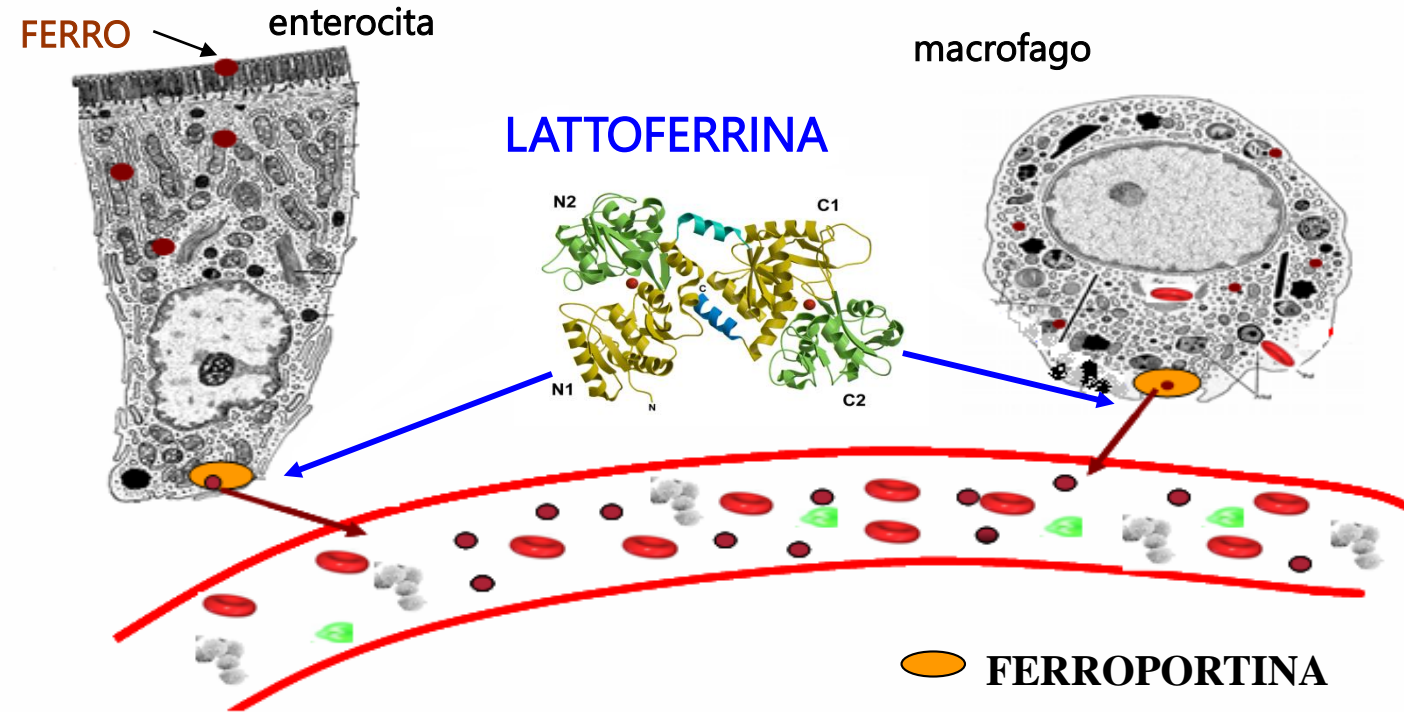
[Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. Theresa O Scholl]

LA LATTOFERRINA

Scoperta nel 1939:

1. E' sintetizzata dai neutrofili e dalle ghiandole esocrine.
2. È un **fattore dell'immunità naturale** presente nelle mucose e nei granuli dei neutrofili insieme ad altri fattori quali il lisozima e la lattoperossidasi
3. Ha proprietà immunoregulatoria e batteriostatica propria.
4. È un probiotico sulla flora intestinale.
5. Resiste, assunta per os, alla degradazione proteolitica da parte degli enzimi del tratto gastrointestinale.
6. Glicoproteina legante il ferro, presente nei secreti dei mammiferi e nel sangue.
7. Lega il Ferro e lo trasporta intatto all'intestino, legandosi agli enterociti, sembra facilitarne l'entrata nella cellula, mettendo a disposizione il ferro per le necessità dell'organismo.
8. Grazie a questo fine meccanismo di regolazione dell'omeostasi sistemica del ferro, la lattoferrina ripristina i valori fisiologici di ferro sierico totale, ferritina, emoglobina, transferrina e globuli rossi.
9. Inoltre la lattoferrina, funzionando da chelante, e come vedremo dopo, regolando l'omeostasi del ferro, impedisce al ferro libero nei tessuti e nelle secrezioni di formare radicali liberi dell'ossigeno.

AZIONE DELLA LATTOFERRINA: RIPRISTINO DEI VALORI FISIOLÓGICI DEL FERRO SERICO



La lattoferrina, assorbita negli enterociti, raggiunge il nucleo dove modula l'espressione genica di importanti fattori per la regolazione sistemica della **epcidina**, e della **ferroportina**. L'**epcidina** è un peptide di origine epatica che, essenzialmente, agisce bloccando l'assorbimento del ferro nell'intestino ed impedendone il rilascio dai macrofagi. La **ferroportina** rappresenta il più importante esportatore di ferro verso l'esterno delle cellule.

CONCLUSIONI

- ▶ L'ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA VA SCREENATA, PREVENUTA E TRATTATA PERCHE' QUESTO TUTELA LA SALUTE MATERNA E FETALE
- ▶ FONDAMENTALE E' CURARE LA DIETA, DARE ADEGUATE INDICAZIONI E SOLLECITARE A SEGUIRLA
- ▶ TRATTARE GLI STATI DI CARENZA MARZIALE IN MODO ADEGUATO USANDO I PRESIDI FARMACOLOGICI NECESSARI E GLI INTEGRATORI CHE CI POSSONO AIUTARE QUALI ACIDO FOLICO VITAMINE B VITAMINA C E LATTOFERRINA

*GRAZIE PER
L'ATTENZIONE.....*

