

## Opinione degli esperti n. 77 (sostituisce la n. 48)

### Commissione di garanzia della qualità

Presidente Prof. Dr. Daniel Surbek

## Diagnostica e terapia dell'anemia sideropenica in gravidanza e postpartum

C. Breymann, C. Honegger, I. Hösli, D. Surbek

### Introduzione

L'anemia è uno dei problemi più comuni in ostetricia. In Svizzera si osserva una carenza di ferro in una percentuale di donne in gravidanza che raggiunge il 32%, mentre l'anemia sideropenica interessa fino al 10% delle gestanti. Dopo il parto circa 1/3 di tutte le donne manifesta anemia. È noto che l'anemia, a seconda della gravità, rappresenta un **fattore di rischio** significativo in termini di morbidità e mortalità materna e fetale. Per quanto riguarda il feto, i rischi comprendono una maggiore frequenza di nascite pretermine, ritardo di sviluppo intrauterino, influenza sfavorevole sullo sviluppo placentare e riduzione delle riserve di ferro neonatali in caso di anemia sideropenica nella madre. Le potenziali conseguenze per la madre includono un maggior rischio di infezioni, taglio cesareo ed emorragia postpartum, un aumento del tasso di anemia postpartum e quindi maggiore probabilità di trasfusioni, sovraccarico cardiovascolare, sintomi di anemia (stanchezza, riduzione del rendimento psico-fisico, cefalea, vertigine ortostatica, tachicardia, ipotensione, respiro corto, spossatezza ecc.), prolungamento dei tempi di degenza ospedaliera, riduzione della produzione di latte nel puerperio, aumento del rischio di depressione postpartum e riduzione delle riserve materne di ferro nel postpartum nonché nel periodo a seguire. In caso di anemia antepartum grave, la mortalità materna è raddoppiata.

Ne consegue che una terapia efficace dell'anemia dopo una diagnosi corretta è in grado di influenzare positivamente l'esito materno e fetale. Particolare attenzione va quindi rivolta alla riduzione, nel migliore dei casi all'eliminazione, delle trasfusioni di sangue omologo grazie a un'adeguata terapia dell'anemia prima del parto. All'inizio della gravidanza a tutte le gestanti dovrebbe essere raccomandato di seguire una dieta equilibrata, con cibi possibilmente ricchi di ferro.

### Anemia in gravidanza

#### Diagnostica:

**Secondo le linee guida dell'OMS**, l'anemia in gravidanza è definita da un valore limite inferiore di emoglobina **< 110 g/l**. Poiché il valore di Hb diminuisce transitoriamente di 5 g/l nel corso del 2° trimestre, il CDC (1998) fissa per questa fase di gravidanza un valore limite inferiore per l'anemia **< 105 g/l**. L'anemia dovrebbe essere diagnosticata e trattata, in quanto comporta un aumento del rischio di complicanze materne (anemia periparto grave con necessità di trasfusione) e per il bambino (ritardo della crescita intrauterina, nascita prematura e anemia sideropenica del lattante e del bambino piccolo con conseguente disturbo dello sviluppo).

A scopo diagnostico si dovrebbero eseguire innanzitutto un **eritrogramma** e una **determinazione della ferritina sierica**. Per diagnosticare l'anemia sideropenica è in genere sufficiente determinare il valore sierico di ferritina: se il valore è **< 30 µg/l**, i depositi di ferro sono esauriti e si è in presenza di un'anemia sideropenica. In caso di ferritina sierica normale e/o aumentata devono essere accertate altre possibili cause (p.es. emoglobinopatie come  $\beta$ -talassemia, anemia falciforme, anemia infettiva, anemia emorragica ecc.).

**Una strategia ragionevole, e quindi raccomandata, consiste nel determinare in tutte le gestanti anche la ferritina sierica oltre all'emoglobina, all'inizio della gravidanza e alla 24°-28° settimane di gravidanza (sdg)**. Se la ferritina è **< 30 µg/l**, vi è una probabilità del novanta per cento che i depositi di ferro siano esauriti, anche in assenza di anemia. In questi casi è indicata una terapia marziale durante la gravidanza, anche se l'anemia non è (ancora) manifesta. Questo approccio si fonda sul fatto che la quantità di ferro necessaria in gravidanza aumenta notevolmente, poiché deve coprire il fabbisogno materno aggiuntivo (espansione del volume eritrocitario) e il fabbisogno fetale (formazione di scheletro, SNC e massa cellulare eritrocitaria fetale).

**Attenzione:** in caso di reazione infiammatoria, la ferritina sierica può risultare «erroneamente normale» o addirittura «erroneamente alta», dato che aumenta come proteina di fase acuta. Pertanto, si raccomanda la concomitante determinazione del valore di PCR. In alternativa, se il livello di ferritina non è affidabile (a causa dell'infiammazione), può essere determinata la saturazione della transferrina, che è ridotta in caso di carenza di ferro (< 20%).

Un'altra importante causa di anemia sono le **emoglobinopatie genetiche**, che si riscontrano in particolare in alcuni gruppi etnici. Nelle seguenti situazioni si dovrebbe analizzare l'**emoglobina mediante elettroforesi o cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC)** per chiarire se la causa dell'anemia sia la  $\beta$ -talassemia o un'altra emoglobinopatia: a) anamnesi familiare positiva nella gestante o nel partner; b) anemia *senza* carenza di ferro (ferritina normale); c) MCV (volume corpuscolare medio degli eritrociti) **< 80 fl** o MCH (emoglobina corpuscolare media) **< 27 pg** (attenzione: l'elettroforesi dell'Hb può essere normale in caso di  $\alpha$ -talassemia!); d) in funzione dell'appartenenza etnica (fare attenzione all'emogramma nella norma in caso di anemia falciforme). In presenza di diagnosi di emoglobinopatia, per lo più eterozigote, è necessario effettuare accertamenti sul partner ed eventualmente proporre una diagnostica prenatale invasiva, qualora esista un rischio rilevante per il feto. Dal momento che la **carenza di vitamina B12** non è un'evenienza rara (specialmente in caso di dieta vegetariana o vegana o nell'iperemesi gravidica), in presenza di anemia di eziologia incerta (specialmente in presenza di

Livello di evidenza

lb

livelli di MCV/MCH elevati o al limite superiore di normalità) si dovrebbe misurare l'olotranscobalamina (vitamina B12) nel siero ed eventualmente somministrare una terapia sostitutiva con vitamina B12. Anche nella più rara anemia da carenza di acido folico si riscontra un'anemia macrocitica megaloblastica.

lb

**Tab. 1. Classificazione dell'anemia in base ai valori di MCV**

MCV	Classificazione	Causa
< 80 fl (< 70, 78)	Microcitica	Carenza di ferro Emoglobinopatia
80-98 fl	Normocitica	Malattia cronica (p.es. rene, intestino) Transitoria dopo perdita di sangue
> 98 fl	Macrocitica	Carenza di vitamina B 12 Carenza di acido folico Reticolocitosi Mielosoppressione

lla

**ATTENZIONE:** in gravidanza si osserva talvolta anche un'anemia mista, p.es. carenza di ferro più carenza di vitamina B12, per cui i valori di MCV o gli indici eritrocitari perdono valenza diagnostica. Inoltre, nell'anemia microcitica può essere presente anche una combinazione di emoglobinopatia e carenza di ferro, motivo per cui la determinazione della ferritina finalizzata alla valutazione del quadro clinico risulta opportuna anche nelle donne in gravidanza con emoglobinopatia.

#### Terapia dell'anemia sideropenica in gravidanza

La terapia dipende dalla causa dell'anemia, che nella maggior parte dei casi è costituita dalla carenza di ferro. In linea di massima la terapia marziale può essere effettuata con **preparati a base di ferro per via orale** o, dopo il primo trimestre, con **preparati di ferro per via endovenosa**. Vari studi hanno dimostrato che, nel rispetto dell'indicazione, la terapia marziale endovenosa è superiore alla terapia con ferro per via orale in termini di rapidità ed entità assoluta dell'aumento dell'emoglobina. Inoltre, con una terapia marziale per via endovenosa è possibile evitare gli effetti gastrointestinali clinicamente rilevanti (intolleranza gastrica, stipsi) e correlati al dosaggio, che si manifestano con una frequenza del 20% nelle persone trattate con ferro per via orale. La sicurezza e la tollerabilità di alcuni preparati a base di ferro e.v. in gravidanza sono state dimostrate in diversi studi. Le reazioni di ipersensibilità (esantema cutaneo, broncocostrizione, eventuale calo della pressione arteriosa) sono diventate estremamente rare con i nuovi preparati a base di ferro che non contengono destrano.

lb

**L'anemia sideropenica lieve e la carenza di ferro senza anemia durante la gravidanza dovrebbero essere trattate primariamente con una terapia marziale per via orale (composti di ferro II o ferro III polimaltosato) alla posologia di 80-200 mg/die (possibilmente a digiuno, in dosi non refratte).** Ciò vale anche per la carenza di ferro o lo stato di deplezione dei depositi di ferro all'inizio della gravidanza (ferritina < 30 µg/l) senza anemia, a causa del fabbisogno supplementare di ferro nelle successive fasi della gravidanza. Dosaggi superiori, frazionati in 2 dosi/die, non portano a valori di Hb e ferritina più elevati. Dosaggi più bassi in monosomministrazione sono associati a un minor numero di effetti collaterali gastrointestinali, a parità di efficacia e aumento dell'Hb. L'assunzione aggiuntiva di vitamina C non ha alcun effetto significativo sull'aumento dell'Hb. La somministrazione intermittente (a giorni alterni) ha mostrato in uno studio lo stesso effetto sull'aumento di Hb, ma l'incremento della ferritina è risultato più basso, con effetti collaterali significativamente più lievi. I preparati multivitaminici contenenti ferro non hanno un contenuto di ferro sufficiente per il trattamento dell'anemia sideropenica. **È indicata la verifica dell'efficacia terapeutica dopo 2-4 settimane.**

#### Nelle seguenti situazioni cliniche è indicata una terapia con ferro per via endovenosa a partire dal 2° trimestre di gravidanza:

- Mancata risposta al ferro orale (aumento dell'Hb di meno di 10 g/l entro 14 giorni) nella gravidanza in corso o in quella precedente
- Intollerabilità dei preparati di ferro orali (effetti collaterali gastrointestinali) o mancanza di compliance
- Disturbo dell'assorbimento del ferro (p.es. dopo interventi bariatrici o in caso di malattie intestinali croniche)
- Anemia grave o avanzata (Hb < 90 g/l)
- Necessità di una rapida ed efficace correzione dell'anemia (età gestazionale avanzata / 3° trimestre, placenta previa, sospetto ecografico di disturbo della placentazione, testimone di Geova ecc.)

#### Scelta del preparato di ferro endovenoso

In Svizzera sono disponibili i seguenti preparati di ferro per via endovenosa:

Preparato	Dosaggio (mg)	Dose singola	Commenti
-----------	---------------	--------------	----------

Carbossimaltosio ferrico (Ferinject®)	20 mg/kg p.c. max.1000 mg/settimana	sì	Raramente reazioni di ipersensibilità. Può causare ipofosfemia in caso di somministrazione ripetuta e dopo 3 settimane non è più rilevabile ( clinicamente non rilevante).	la
Ferro saccarato (Venofer®)	200 mg	No	Infusione breve, richiede dosi multiple per il trattamento dell'anemia, poiché è possibile un dosaggio basso	
Ferro(III)-isomaltosid e 1000 (Monofer®)	Max. 20 mg/kg p.c., nessun valore max.	Sì	Omologato in Svizzera dal 2020. Reazioni di ipersensibilità rare, anche se alcuni studi riferiscono di una loro maggiore frequenza rispetto al carbossimaltosio ferrico. Può causare ipofosfemia ma con minore frequenza rispetto al carbossimaltosio ferrico. Esperienza limitata in gravidanza	

**Carbossimaltosio ferrico** La maggior parte dei dati clinici per questo medicamento è stata raccolta in gravidanza e nel postpartum. Sono disponibili numerosi studi pubblicati sull'uso del carbossimaltosio ferrico per il trattamento dell'anemia sideropenica in gravidanza, tra cui studi randomizzati prospettici. In tutti gli studi, il carbossimaltosio ferrico ha dimostrato un'efficacia superiore a quella dei medicamenti di confronto (ferro orale, complesso di ferro saccarato o ferro destrano), con un tasso molto basso di effetti indesiderati. In nessuno studio sono state descritte reazioni di intolleranza gravi (shock anafilattico) dopo somministrazione di carbossimaltosio ferrico. Nel 2016 è stato pubblicato il primo grande studio multicentrico, randomizzato e controllato con il carbossimaltosio ferrico in gravidanza [Breymann et al. J Perinat Med 2016]. Lo studio dimostra che le donne trattate con carbossimaltosio ferrico, oltre che di un aumento più rapido e più efficiente dell'Hb rispetto al gruppo trattato con ferro per via orale, hanno beneficiato anche di un miglioramento notevole della qualità di vita. Nei neonati di donne trattate con carbossimaltosio ferrico non sono stati osservati effetti indesiderati. Il carbossimaltosio ferrico deve essere somministrato in dosi adeguate al peso corporeo, vale a dire fino a 1000 mg, in forma di infusione breve (15-30 minuti per infusione). Uno studio controllato che ha confrontato il carbossimaltosio ferrico con il ferro saccarato ha dimostrato la superiorità del carbossimaltosio ferrico in termini di dose e.v. (1000 mg per infusione breve), con una tollerabilità altrettanto buona [Christoph et al. J Perinat Med 2012]. Ciò consente di evitare costose infusioni ripetute di quantità di ferro e.v. inferiori. Il carbossimaltosio ferrico è omologato per il 2° e il 3° trimestre di gravidanza. In uno studio di perfusione placentare ex vivo è stato dimostrato che il carbossimaltosio ferrico non attraversa la barriera placentare [Malek, 2009]. Il carbossimaltosio ferrico viene generalmente somministrato per infusione breve nell'arco di 15-30 minuti alla dose di 1000 mg (massimo 20 mg per kg di peso corporeo). Qualora fossero necessarie dosi più elevate (> 1000 mg), dovranno essere frazionate e somministrate a intervalli di almeno 7 giorni. Per ulteriori dettagli sull'uso del carbossimaltosio ferrico si rimanda al Compendio svizzero dei medicamenti.

**Ferro(III)-isomaltoside:** il preparato con ferro(III)-isomaltoside 1000 è stato di recente introdotto e registrato in Svizzera. Il ferro(III)-isomaltoside 1000 è stato introdotto in Europa nel 2010 ed è stato nel frattempo utilizzato in studi controllati in donne in gravidanza (dati aziendali non pubblicati). L'isomaltoside 1000 è un carboidrato lineare non ramificato e con ciò si differenzia dai polisaccaridi ramificati, che vengono utilizzati, ad esempio, nei ferro destrani o anche nel carbossimaltosio ferrico. Il ferro(III)-isomaltoside 1000 è considerato un preparato di ferro parenterale sicuro. Per il dosaggio del ferro(III)-isomaltoside 1000 non esiste una dose massima superiore, ma è possibile somministrare una dose totale di 20 mg/kg di peso corporeo, p.es. 1600 mg in una paziente che pesa 80 kg. Il ferro(III)-isomaltoside 1000 può essere somministrato in bolo come il carbossimaltosio ferrico o il ferro saccarato (massimo 500 mg, fino a tre volte a settimana) o mediante infusione breve nell'arco di 15 minuti (fino a 1000 mg) o 30 minuti (> 1000 mg). Nel 2020, J. Wesström ha pubblicato uno studio retrospettivo sull'utilizzo di ferro(III)-isomaltoside 1000 in 213 donne in gravidanza con anemia sideropenica che hanno ricevuto 1000-1500 mg di ferro(III)-isomaltoside 1000 come dose singola. Questo gruppo è stato confrontato con 213 donne che non hanno ricevuto ferro parenterale (studio caso-controllo). È stato rilevato un tasso di effetti indesiderati del 4,7% che, secondo l'autore, sono stati di lieve intensità (cosiddette «reazioni di Fishbane»), hanno avuto un carattere transitorio e sono migliorati entro pochi minuti. Non sono state osservate reazioni anafilattiche gravi e non si sono avuti effetti indesiderati dose-dipendenti. Il risultato per i neonati e per le madri nei diversi gruppi è stato paragonabile e non è stato rilevato alcun effetto negativo del ferro(III)-isomaltoside 1000 sui feti, sui neonati e sulle gestanti (J. Wesström, Arch Gynecol Fruit 2020). In uno studio del 2021, 100 donne in gravidanza con carenza di ferro (ferritina < 30 mcg/l) sono state trattate in via profilattica con una dose singola (1000 mg) di ferro(III)-isomaltoside per la prevenzione dell'anemia. Rispetto al gruppo trattato con ferro per via orale (n=101), circa il 20% in meno di donne ha manifestato anemia prima del parto. Il tasso generale di effetti collaterali nei due gruppi è stato comparabile. Sono stati osservati anche effetti positivi sull'affaticamento e sui parametri della qualità di vita nelle donne trattate con terapia marziale per via endovenosa (R. Hansen et al., Univ. Copenhagen; submitted).

In alternativa al carbossimaltosio ferrico o al ferro(III)-isomaltoside 1000 può essere utilizzato anche il **ferro(III) saccarato**, che però deve essere somministrato più volte.

Fondamentalmente, nelle prime 3-4 settimane dopo la terapia con ferro e.v. non è necessario un monitoraggio della ferritina, dato che il suo valore dopo somministrazione e.v. aumenta in modo rapido e cospicuo, per poi calare di nuovo lentamente.

#### **Effetti collaterali indesiderati**

Mentre gli effetti collaterali gastrointestinali sono significativamente più rari, in caso di somministrazione e.v. possono manifestarsi con maggiore frequenza sintomi quali sapore metallico, artralgie, vertigini e vampate di calore.

In linea di massima tutti i preparati a base di ferro e.v. possono causare reazioni di ipersensibilità, motivo per cui la loro somministrazione richiede misure precauzionali (vedi sotto). Possono inoltre verificarsi casi di ipofosfatemia, anche se generalmente sono clinicamente irrilevanti.

lla

Secondo alcune pubblicazioni, l'uso di ferro(III)-isomaltoside (Monofer®) provoca **reazioni allergiche (HSR = reazioni di ipersensibilità)** significativamente più frequenti rispetto al carbossimaltosio ferrico (Ferinject®) (Bager P et al 2017, Mulder MB et al 2017, Ehlken B et al 2019). In uno studio, il tasso di HSR di I e II grado (reazioni lievi e moderate) con somministrazione di ferro(III)-isomaltoside 1000 è del 10% circa rispetto al 2,5% con carbossimaltosio ferrico. In modo analogo, il tasso di reazioni allergiche gravi con ferro(III)-isomaltoside 1000 è più alto che con il carbossimaltosio ferrico: 3,5 vs 0,5 su 100 000 dosi di 100 mg somministrate. Altri studi, confrontabili tuttavia solo in misura limitata, non mostrano alcuna differenza (Achebe A et al 2020, Adkinson NF et al 2018, Auerbach M et al 2019). In termini assoluti queste reazioni gravi sono comunque rare per entrambi i preparati.

Al contrario, dopo infusione di carbossimaltosio ferrico i **casi di ipofosfatemia** rilevati agli esami biochimici sono significativamente più frequenti (74% vs 8%, Wolf M et al 2020). Si tratta comunque di casi transitori (secondo uno studio condotto in donne in gravidanza, l'ipofosfatemia non era più rilevabile dopo 3 settimane dalla somministrazione, Huang LL et al 2018) e clinicamente irrilevanti. Secondo Swissmedic (label), il fosfato sierico deve essere misurato soltanto per i trattamenti a lungo termine e in presenza di fattori di rischio di base.

Va tuttavia considerato che la maggior parte degli studi è sponsorizzata dalle industrie e che questo rende più difficile una valutazione obiettiva del tipo e della frequenza degli effetti collaterali.

#### **Misure precauzionali in caso di terapia con ferro e.v.**

In generale, e specialmente durante la gravidanza, è necessario attenersi alle misure precauzionali raccomandate da Swissmedic, quando si somministra una terapia con ferro e.v. Con i nuovi preparati a base di ferro II il rischio di reazione anafilattica è inferiore a 1 su 1000.

Si veda in proposito il seguente link:

<https://www.admin.ch/gov/it/pagina-iniziale/documentazione/comunicati-stampa.msg-id-45615.html>

**ATTENZIONE: gli stravasi devono essere evitati a causa del rischio di pigmentazione duratura della cute. Si raccomanda pertanto uno stretto monitoraggio del sito di infusione durante la somministrazione di ferro. In caso di stravasamento si deve interrompere immediatamente l'infusione (nessuna irrigazione con NaCl!) e notificare l'evento a un centro di farmacovigilanza.**

#### Controindicazioni:

Primo trimestre

Pregressa reazione anafilattica o effetti collaterali gravi con infusione e.v. di ferro.

Infezione acuta grave

Batteriemia attiva acuta o cronica

Insufficienza epatica scompensata

#### **Patient Blood Management: prevenzione delle trasfusioni di sangue**

Diversi studi hanno dimostrato che prevenire le trasfusioni di sangue perioperatorie aiuta a migliorare la morbilità e la mortalità associate a diversi interventi chirurgici. Oltre a evitare trasfusioni superflue, una strategia importante in caso di interventi elettivi consiste nell'ottimizzare la situazione iniziale preoperatoria per quanto concerne i valori di emoglobina e i depositi di ferro. Anche se in ostetricia non sono quasi affatto disponibili studi su questo argomento, la situazione di un taglio cesareo programmato differisce solo in misura limitata da quella di un intervento chirurgico elettivo, per esempio in campo ortopedico. **Se per un taglio cesareo programmato si prevedono perdite ematiche ingenti (placenta previa, placenta increta, miomi di grandi dimensioni ecc.), dovrebbe essere presa in considerazione, verso la fine della gravidanza, una terapia con ferro e.v. ad alte dosi (commisurate ai livelli di ferritina), al fine di ottenere un valore iniziale di emoglobina possibilmente alto ed evitare trasfusioni di sangue perioperatorie.**

#### **Anemia postpartum**

##### **Diagnostica:**

Un valore di Hb < 100 g/l indica un'anemia postpartum significativa. Nello specifico si tratta di una combinazione di anemia emorragica e anemia sideropenica.

La decisione di controllare il valore di Hb nel puerperio dovrebbe essere presa in funzione della perdita di sangue e delle condizioni cliniche (sintomi di anemia) della puerpera. Inoltre, è importante considerare anche il valore di Hb prima del parto.

**Anche il controllo dell'emoglobina in tutte le donne dopo il parto è una strategia sostenibile.**

Il nadir dell'Hb postpartum viene raggiunto circa **48 ore** dopo la redistribuzione primaria del volume plasmatico. L'aggiuntiva determinazione della ferritina sierica nel puerperio non ha senso, poiché tale valore può risultare «erroneamente normale» o «erroneamente alto» nelle prime settimane dopo il parto (vedere sopra: ferritina = proteina di fase acuta). I depositi di ferro di una puerpera possono essere determinati prima del parto o, ad esempio, a partire da circa 6 settimane dopo il parto. La determinazione della ferritina risulta superflua nell'anemia combinata pre- e postpartum, dal momento che in tal caso si può

ipotizzare la presenza di una deplezione dei depositi di ferro. In linea di principio, una terapia marziale parenterale senza precedente determinazione della ferritina può risultare problematica in caso di emocromatosi (frequenza eterozigote 1:10).

#### Trattamento dell'anemia postpartum:

le opzioni terapeutiche per l'anemia sideropenica postpartum comprendono fondamentalmente **la somministrazione di ferro per via orale, la terapia marziale e.v., la terapia con eritropoietina o le trasfusioni di sangue**. Queste possibilità di trattamento vengono illustrate di seguito.

La terapia **marziale endovenosa** è superiore alla terapia con ferro per via orale, perché garantisce un aumento più rapido dell'Hb, un valore assoluto di Hb più elevato, un miglioramento della stanchezza (punteggio di fatigue) e un minor numero di effetti collaterali gastrointestinali [Cochrane 2015]. Vari studi randomizzati hanno dimostrato il vantaggio della terapia marziale e.v. rispetto al ferro per via orale. In uno studio è stato addirittura possibile dimostrare che dopo l'introduzione di ferro per via parenterale sono diminuite le trasfusioni di sangue omologo nel collettivo esaminato. Il rischio teorico, estremamente basso, di reazioni di ipersensibilità può essere considerato un possibile svantaggio, di cui è necessario tenere conto nella scelta del metodo terapeutico.

#### **La terapia dipende essenzialmente dalla gravità dell'anemia e dalle condizioni della puerpera:**

- **In caso di anemia lieve (Hb 95-120 g/l): somministrazione di una dose di ferro di circa 80-100 mg per via orale (composti di ferro II o ferro III polimaltoso)**
- **In caso di scarsa tolleranza (gastrointestinale) alla terapia con ferro per via orale o paziente sintomatica: passare alla somministrazione di ferro e.v.**
- **In caso di anemia moderata (Hb 85-95 g/l) o grave (Hb < 85 g/l): somministrazione endovenosa di ferro come prima scelta**

#### Scelta del preparato a base di ferro e.v.:

**Carbossimaltoso ferrico:** se dopo il parto è indicata una terapia con ferro per via endovenosa, il preparato raccomandato come prima scelta è il carbossimaltoso ferrico, che è anche quello maggiormente studiato in gravidanza e nel postpartum®. È già stato valutato in diversi studi multicentrici randomizzati rispetto alla terapia sostitutiva con ferro per via orale per il trattamento dell'anemia postpartum e ha mostrato un ottimo profilo di sicurezza con efficacia molto buona. In 3 dei 4 studi la somministrazione endovenosa di carbossimaltoso ferrico si è dimostrata più efficace della terapia con ferro orale nel trattamento dell'anemia del puerperio (aumento di Hb, valore massimo di Hb); solo in uno studio il carbossimaltoso ferrico e.v. è risultato equivalente alla terapia orale con ferro per un periodo di 12 settimane. Rispetto ad altre preparazioni a base di ferro, il vantaggio è che il preparato è privo di destrano e quindi provoca reazioni di ipersensibilità solo in casi rarissimi. Si rilevano vantaggi anche rispetto al ferro saccarato (altrettanto ben tollerato), più precisamente per la possibilità di un dosaggio massimo molte volte più elevato (carbossimaltoso ferrico con max. 1000 mg per infusione breve rispetto al ferro saccarato con max. 200 mg per infusione breve). Uno studio retrospettivo comparativo ha dimostrato una migliore efficacia in presenza di un simile tasso di effetti collaterali [Pfenninger et al, J Perinat Med 2012]. Vantaggi pratici, comfort per le pazienti e costi ridotti di una singola somministrazione parlano a favore del carbossimaltoso ferrico rispetto al ferro(III) saccarato (saccarato ferrico). Il carbossimaltoso ferrico può essere somministrato fino a un dosaggio max. di 1000 mg per infusione breve, che può essere ripetuta dopo un intervallo di una settimana (a seconda del valore di Hb).

**Il ferro(III)-isomaltoside 1000** è stato utilizzato in vari studi in donne con anemia sideropenica in gravidanza e postpartum ed è stato anche confrontato con il ferro(III)-saccarato e il ferro per via orale. Nelle analisi, il ferro(III)-isomaltoside 1000 si è dimostrato superiore al ferro orale e al ferro(III)-saccarato in termini di aumenti di Hb e ferritina a fronte di un buon profilo di sicurezza.

Confrontando il ferro(III)-isomaltoside 1000 (dose singola di 1200 mg) con il ferro per via orale in caso di emorragia postpartum > 700 ml, è stata osservata una riduzione significativa di sintomi quali affaticamento fisico, riduzione dell'attività e depressione postpartum entro 12 settimane. I parametri ematologici sono aumentati in modo significativamente più rapido con il ferro(III)-isomaltoside 1000 a fronte di un profilo di sicurezza equivalente.

Il ferro(III)-isomaltoside 1000 può anche essere somministrato in dose singola in caso di perdita di sangue elevata (> 1000 ml). Rispetto a una trasfusione di sangue è stato dimostrato che i valori di Hb dopo 1 settimana non differivano, che la risposta ematopoietica (incremento dei reticolociti) dopo una trasfusione di sangue era significativamente soppressa e che i livelli di ferritina aumentavano in modo significativamente più rapido con ferro(III)-isomaltoside 1000.

**Gli effetti collaterali di entrambi i preparati di ferro e.v. sono stati descritti in precedenza nel caso della terapia in gravidanza.** In alternativa al carbossimaltoso ferrico o al ferro(III)-isomaltoside può essere utilizzato anche il **ferro(III) saccarato**, che però deve essere somministrato più volte.

In caso di anemia grave (Hb < 80 g/l) può essere eventualmente presa in considerazione la somministrazione di **eritropoietina ricombinante (rhEPO)** in aggiunta al carbossimaltoso ferrico o al ferro(III)-isomaltoside 1000 per via parenterale. Secondo il database Cochrane, la somministrazione di rhEPO può supportare la terapia dell'anemia, ma solo in combinazione con ferro parenterale, al fine di evitare un'eritropoiesi inefficace. **Tuttavia, l'evidenza dell'efficacia aggiuntiva della rhEPO in combinazione con la terapia marziale per via endovenosa rispetto alla sola terapia con ferro e.v. è molto limitata.** La somministrazione di rhEPO dovrebbe quindi essere semmai riservata a casi di anemia grave con fattori aggiuntivi (sintomi clinici pronunciati, rifiuto di sangue omologo ecc.). Il dosaggio, ad esempio, è di 150 UI/kg di peso corporeo una volta al giorno s.c., per un totale di 4 dosi di epoetina alfa (Eprex®), in aggiunta alla terapia parenterale con carbossimaltoso ferrico. Va tenuto presente che il trattamento con rhEPO sarebbe in questo caso un *uso off-label* e che i costi del preparato sono considerevoli.

Il valore critico di Hb al di sotto del quale dovrebbe essere eseguita una **trasfusione di sangue omologo** è di circa 60-65 g/l, ma dipende dai sintomi clinici. In ogni caso, la somministrazione di sangue omologo dovrebbe sempre essere decisa individualmente, tenendo conto dei desideri della paziente. Non esiste una soglia generalmente valida (p.es. Hb 60 g/l = somministrazione di sangue); tuttavia, andrebbe sempre tenuta presente la possibilità di complicanze inapparenti quali l'ischemia miocardica silente.

### Riassunto

- **La carenza di ferro in gravidanza è comune e può essere diagnosticata mediante screening della ferritina sierica nel primo trimestre (valore limite < 30 µg/l). Si raccomanda generalmente di effettuare controlli regolari dell'Hb almeno una volta al trimestre.**
- **In presenza di carenza di ferro con o senza anemia durante la gravidanza si dovrebbe in primo luogo prescrivere una terapia con preparati orali a base di ferro. In caso di anemia sideropenica grave, intolleranza al ferro per via orale, mancata risposta al ferro orale o necessità clinica di una rapida ed efficace correzione dell'anemia, dovrebbe essere istituita una terapia marziale per via endovenosa.**
- **Dopo il parto si dovrebbe somministrare una terapia con ferro per via orale in caso di anemia sideropenica lieve (anemia emorragica) e per via endovenosa se l'anemia è moderata o grave (Hb < 95 g/l).**
- **Sono disponibili vari preparati e.v. a base di ferro con differenti profili di effetti collaterali, per i quali sono state descritte differenti esperienze negli studi pubblicati. Per tutti i preparati a base di ferro e.v. si raccomanda una grande cautela, conformemente alle informazioni di Swissmedic.**

Data: 06.05.2022

Livello di evidenza	Grado di raccomandazione
<b>Ia</b> Evidenza ottenuta da metanalisi di studi controllati e randomizzati.	<b>A</b> In letteratura, che deve essere globalmente di buona qualità e coerente, esiste almeno uno studio controllato e randomizzato che abbia condotto alla raccomandazione in questione (livello di evidenza Ia, Ib).
<b>Ib</b> Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato e randomizzato.	<b>B</b> Sull'argomento della raccomandazione sono disponibili studi clinici ben controllati, ma non randomizzati (livello di evidenza Ila, IIb, III).
<b>Ila</b> Evidenze ottenute da almeno uno studio controllato, condotto correttamente, ma senza randomizzazione.	<b>C</b> Esistono evidenze basate su rapporti o pareri di gruppi di esperti e/o sull'esperienza clinica di rinomati specialisti. Non sono disponibili studi clinici di alta qualità direttamente applicabili (livello di evidenza IV).
<b>IIb</b> Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale ben disegnato.	<b>Buona pratica</b> La buona pratica, raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo di esperti che ha redatto l'opinione degli esperti / la linea guida.
<b>III</b> Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione o di casi.	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>IV</b> Evidenza ottenuta da rapporti o opinioni di esperti e/o da esperienza clinica di specialisti rinomati.	

Tradotto dall'inglese (fonte: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

**Bibliografia:** presso gli autori

### Conflitti di interesse degli autori:

- C. Breymann: Onorari relatore, workshop, studi clinici (Vifor)  
 C. Honegger: Nessuno  
 I. Hösl: Onorari relatore (Vifor, Pierre Fabre)  
 D. Surbek: Onorari relatore e unrestricted grant per uno studio avviato dallo sperimentatore (Vifor), advisory board (Pierre Fabre)

*La Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO elabora linee guida e opinioni degli esperti con la massima cura possibile; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può assumersi la responsabilità dell'esattezza e dell'esattività del contenuto. Le indicazioni del produttore devono essere sempre rispettate, soprattutto per quanto riguarda le indicazioni sul dosaggio. Dal punto di vista della Commissione, le linee guida e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche al momento della loro stesura. Gli utilizzatori devono tenere conto delle modifiche sopravvenute nel frattempo.*