

## Opinione degli esperti n. 48 (sostituisce la n. 22)

### Commissione di garanzia della qualità

Presidente Prof. Dr. Daniel Surbek

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

(versione aggiornata, sostituisce la versione del 24.12.2009)

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 7% 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 morbilità e mortalità materna e fetale. Per quanto riguarda il feto, i rischi comprendono una maggior 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. I rischi materni sono costituiti da un maggior tasso di infezioni, riduzione delle riserve di sangue al parto e quindi maggiore probabilità di trasfusioni omologhe in caso di perdite di sangue importanti, sovraccarico cardiovascolare, sintomi di anemia (stanchezza, riduzione delle capacità fisiche e mentali, cefalea, capogiro ortostatico, spossatezza ecc.), prolungamento dei tempi di degenza ospedaliera, riduzione della produzione di latte nel puerperio, aumento del rischio di depressione postpartum, riduzione delle riserve materne di ferro postpartum e nel periodo a seguire. 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.

Livello di  
evidenza

### 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 aumenta il rischio di complicanze materne (anemia periparto grave con necessità di trasfusione) e complicanze infantili (ritardo della crescita intrauterina, nascita prematura, anemia sideropenica del lattante e del bambino piccolo con conseguente disturbo dello sviluppo). A scopo diagnostico dovrebbero essere effettuati prima un **eritrogramma** e una **determinazione della ferritina sierica**. Per diagnosticare l'anemia sideropenica è in genere sufficiente la determinazione del valore sierico di ferritina: se **< 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 elevata, devono essere chiarite altre possibili cause (p. es. emoglobinopatie come  $\beta$ -talassemia, anemia falciforme, anemia infettiva, anemia emorragica ecc.). Una strategia ragionevole consiste **nel determinare, oltre all'emoglobina, anche la ferritina sierica in tutte le gestanti all'inizio della gravidanza**. 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 una proteina di fase acuta.

Pertanto, si raccomanda la concomitante determinazione del valore di PCR. 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  $\alpha$ -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 eritrocitario medio) **< 70 fl** o MCH (emoglobina corpuscolare media) **< 27 pg** (attenzione: l'elettroforesi dell'Hb può dare un risultato normale nella  $\alpha$ -talassemia!); d) in funzione dell'etnia (attenzione a un emogramma nella norma in caso di anemia falciforme). In presenza di diagnosi di emoglobinopatia, per lo più eterozigote, è necessario effettuare accertamenti sul partner e offrire 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 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 rara anemia da carenza di acido folico si riscontra un'anemia macrocitica megaloblastica.

#### 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 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) 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.

Ib

Ib

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** (sali di ferro II o ferro III polimaltosato) alla posologia di 160-200 mg/die (possibilmente a digiuno, in dosi 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) non accompagnato da anemia, a causa del fabbisogno supplementare di ferro nelle successive fasi della gravidanza.

Ila

Una terapia sostitutiva con una dose di ferro inferiore a 100 mg/die, quale quella presente in alcuni preparati multivitaminici (p. es. Elevit®, con 80 mg di ferro), non è sufficiente. **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 della Hb di meno di 10 g/l entro 14 giorni)
- Intolleranza ai preparati di ferro orali (effetti collaterali gastrointestinali) o mancanza di compliance
- Anemia grave o avanzata (Hb < 90 g/l)
- Necessità di una rapida ed efficace correzione dell'anemia (età gestazionale avanzata, placenta previa, testimone di Geova ecc.)

**Scelta del preparato di ferro endovenoso**

**Carbossimaltosio ferrico (Ferinject®):** sulla base dei dati degli studi disponibili, **Ferinject costituisce il preparato di prima scelta quando** è indicata una terapia marziale e.v. durante la gravidanza. Rispetto all'ultimo aggiornamento dell'opinione degli esperti del 2009, diversi studi, in parte randomizzati e di grandi dimensioni, hanno dimostrato che Ferinject è un preparato a base di ferro e.v. sicuro ed efficace in gravidanza. Finora sono stati pubblicati sei studi sull'uso di Ferinject in gravidanza, condotti su un totale di 634 gestanti con anemia sideropenica. In tutti gli studi, Ferinject ha dimostrato un'efficacia superiore a quella dei medicinali di confronto (ferro orale, complesso di ferro saccarato o ferro destrano), con un tasso di effetti indesiderati molto basso. In nessuno studio sono state descritte reazioni di intolleranza gravi (shock anafilattico) dopo somministrazione di carbossimaltosio ferrico. Di recente è stato pubblicato il primo grande studio multicentrico, randomizzato e controllato con Ferinject in gravidanza [Breymann et al. J Perinat Med 2016]. Lo studio dimostra che le donne trattate con Ferinject hanno beneficiato, oltre che di un aumento più rapido ed efficiente dell'Hb rispetto al gruppo trattato con ferro per via orale, anche di un miglioramento notevole della qualità di vita. Nei neonati di donne trattate con Ferinject non sono stati osservati effetti indesiderati. Ferinject 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 (Ferinject) con il ferro saccarato (Venofer) ha dimostrato la superiorità di Ferinject in somministrazione 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. Ferinject 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 di Ferinject si rimanda al Compendio svizzero dei medicinali.

Ib

In alternativa al carbossimaltosio ferrico o se Ferinject® non fosse disponibile, possono essere utilizzati come seconda scelta anche altri preparati a base di ferro e.v. senza destrano, ad esempio il ferro (III) saccarato (Venofer®).

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

**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. Si consultino in proposito i due link seguenti:

[https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/01684/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t.Inp6l0N TU042l2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJCDdn92g2ym162epYbg2c\\_JjKbNoKSn6A--](https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/01684/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t.Inp6l0N TU042l2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJCDdn92g2ym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--)

<https://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/00688/01489/index.html?lang=de>

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

## 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 < 120 g/l indica un'anemia postpartum, mentre con un valore < 100 g/l si parla di anemia postpartum clinicamente significativa. Nello specifico si tratta di una combinazione di anemia emorragica e, in parte, di anemia sideropenica preesistente.

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.

Il nadir dell'Hb postpartum viene raggiunto circa **48 ore** dopo la ridistribuzione 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» entro le 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 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 80-200 mg per via orale (sali di ferro II o ferro III polimaltosato)**
- **In caso di scarsa tolleranza (gastrointestinale) alla terapia con ferro per via orale: 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.:** se dopo il parto è indicata una terapia con ferro per via endovenosa, il preparato raccomandato **come prima scelta** è il **carbossaltilosio ferrico (Ferinject®)**. 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 carbossaltilosio 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 carbossaltilosio 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 estremamente rari. Anche rispetto al ferro saccarato (Venofer), altrettanto ben tollerato, si rilevano vantaggi, più precisamente per la possibilità di un dosaggio massimo molte volte più elevato (Ferinject con max. 1000 mg per infusione breve rispetto a Venofer con max. 200 mg per infusione breve). Uno studio retrospettivo comparativo recentemente pubblicato 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 carbossaltilosio ferrico rispetto al ferro III saccarato (Venofer). Il carbossaltilosio ferrico (Ferinject) è quindi il medicamento di prima scelta per la terapia dell'anemia sideropenica postpartum. Può essere somministrato per infusione breve fino a un dosaggio max. 1000 mg, che può essere ripetuta con un intervallo di una settimana (a seconda del valore di Hb).

In alternativa al carbossaltilosio ferrico o se Ferinject® non è disponibile, possono essere utilizzati come seconda scelta anche altri preparati a base di ferro e.v. senza destrano, ad esempio il ferro (III) saccarato (Venofer®).

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 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 è ad esempio pari a 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.

Ila

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).**
- **In presenza di indicazione per la terapia marziale e.v. in gravidanza o dopo il parto, il carbossimaltoso ferrico è il preparato di prima scelta sulla base degli studi disponibili e dell'esperienza personale. Per tutti i preparati a base di ferro e.v. si raccomanda una grande cautela, conformemente alle informazioni di Swissmedic**

Data: 6 gennaio 2017

Livello di evidenza	Grado di raccomandazione
<b>Ia</b> Evidenza ottenuta da meta-analisi 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 IIa, IIb, III).
<b>IIa</b> Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato, ben disegnato, ma senza randomizzazione.	<b>C</b> Esistono evidenze basate su rapporti o pareri di gruppi di esperti e/o sull'esperienza clinica di specialisti rinomati. 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.	
<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 n. 44, 2006)

### Conflitti di interessi degli autori:

C. Breymann: onorari relatori, workshop, studi clinici (Vifor)

C. Honegger: nessuno

I. Hösli: onorari relatori (Vifor)

D. Surbek: onorari relatori e unrestricted grant per studio investigator-initiated (Vifor)

*La Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO elabora linee guida e opinioni degli esperti con la più grande cura; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può assumere la responsabilità dell'esattezza e dell'eshaustività del contenuto. Le informazioni dei produttori devono essere rispettate in tutti i casi, in particolare le indicazioni relative alla posologia. Dal punto di vista della Commissione, le linee guida e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche nel momento della loro stesura. Gli utilizzatori devono tenere conto delle modifiche sopravvenute nel frattempo.*