

Carenze ed eccesso di Ferro: nuovi approcci terapeutici. L'esperienza in Ostetricia

Prof. ssa T Frusca
Dr.ssa C. Migliavacca

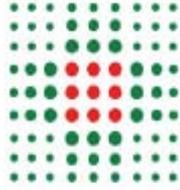
A.O.U Parma
U.O. Ginecologia e Ostetricia

Parma, 18 novembre 2016





Anemia Sideropenica in Gravidanza



L'anemia durante la gravidanza è un evento frequente che provoca conseguenze sia sulla madre che sul feto. La causa più comune è la carenza di ferro, altre cause includono il deficit di vitamina B 12 e folati e le infezioni.

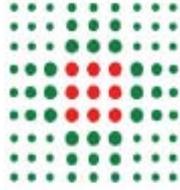


Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, nei Paesi industrializzati l'incidenza di IDA in gravidanza riguarda **fino al 51% delle donne in gravidanza (1)**

Nel corso della gravidanza, il volume del sangue materno cresce progressivamente per far fronte alle esigenze metaboliche della donna e del bambino.



Effetti dell'anemia Materna sul feto



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 :

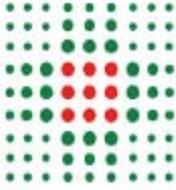
- Insufficienza placentare cronica

Valori di HCT <29% sono associati

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



Anemia nel Post Partum



Secondo le Linee Guida Italiane vanno corretti i livelli di emoglobina inferiori a 11 g/dL (alcuni studi 12 g/dL).

Prevalenza dell'anemia del post-partum:

50% nei Paesi Industrializzati

50-80% nei Paesi in via di Sviluppo

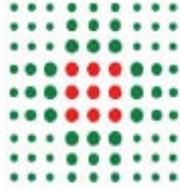
Cause di anemia del post partum:

- Metrorragia del post partum (v.n. fino a 500cc PS, fino a 1000cc TC)
- Anemia sideropenica gravidica
- Carenza di ac. Folico e vit B12
- Disordini infiammatori ed infettivi





Conseguenze dell'anemia Post partum



Produzione di latte materno

- Riduzione di produzione del latte
- Ridotto periodo di allattamento
- Aumento dell'alimentazione supplementare

Psicologiche

Non accettazione della maternità
Apatia, Instabilità Emotiva, Stress, Irritabilità

Funzioni cognitive

Bassa performance cognitiva

Trasfusioni

Aumento del rischio

Funzionalità cardiaca

In gravi anemie aumenta il rischio di insufficienza cardiaca

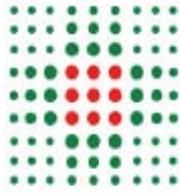
Funzioni Immunitarie

Bassa resistenza alle infezioni
Lenta guarigione delle ferite





Raccomandazioni per il trattamento sull'uso del Ferro in gravidanza/post parto



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

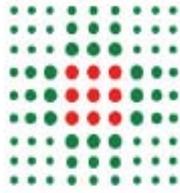
IDAGrave (Hb $<$ 9g/dL) : Terapia ferro I.V. fino a valori di Hb >10 g/dL

III Trimestre:

Ferro I.V. Come prima opzione



Raccomandazioni per il trattamento sull'uso del Ferro in gravidanza/post parto



TRATTAMENTO PER OS:

- Già 40 mg prevengono anemia nel 95% pazienti (non differenze importanti con dosaggio di 80 mg)

- In cpr separate rispetto ai multivitaminici

- Assumere dopo i pasti

- Assumere Vit C

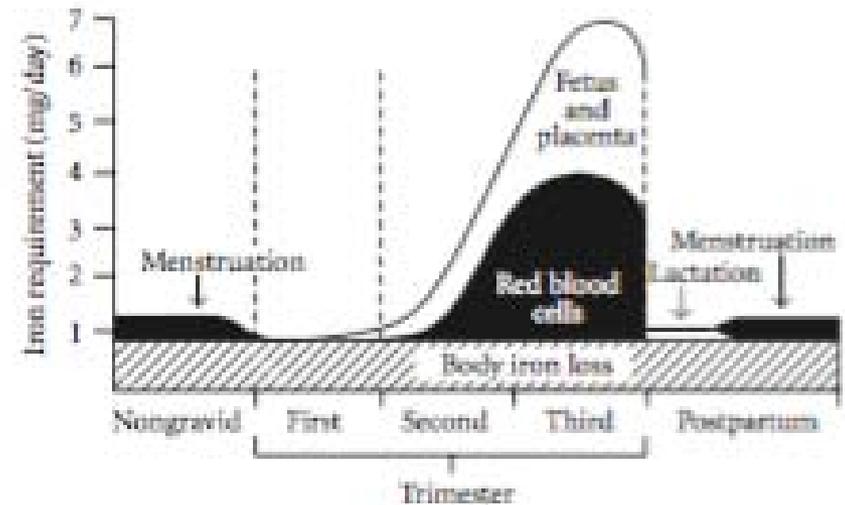
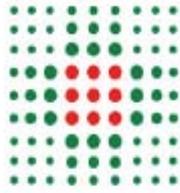


FIGURE 1: Requirements for absorbed iron in pregnant and lactating women; reproduced with permission [13].



Raccomandazioni per il trattamento sull'uso del Ferro in gravidanza/post parto



Post partum (in paziente stabile):

Anemia Media (Hb 9,5 – 12 g/dL): Terapia orale 80-200 mg/die

Anemia Moderata/ grave (Hb 8.5 – 9,5 g/dL): ferro I.V. fino a valori di Hb>10g/dL, seguito da terapia orale di mantenimento

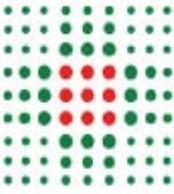
Anemia Grave (Hb < 8g/dL): si consiglia l'aggiunta di ESA alla terapia Ferro I.V.

Anemie Critiche (Hb < 6g/dL): si consiglia la trasfusione RBC

*Milman N. Postpartum anemia II: prevention and treatment.
Annals of Hematology. Feb 2012*



Raccomandazioni per il trattamento sull'uso del Ferro in gravidanza/post parto

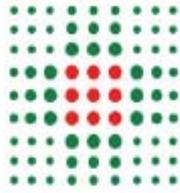


Post partum:

nelle anemizzazioni del post partum gravi e critiche considerare sempre l'opportunità di effettuare emotrasfusione



Raccomandazioni per il trattamento sull'uso del Ferro in gravidanza/post parto



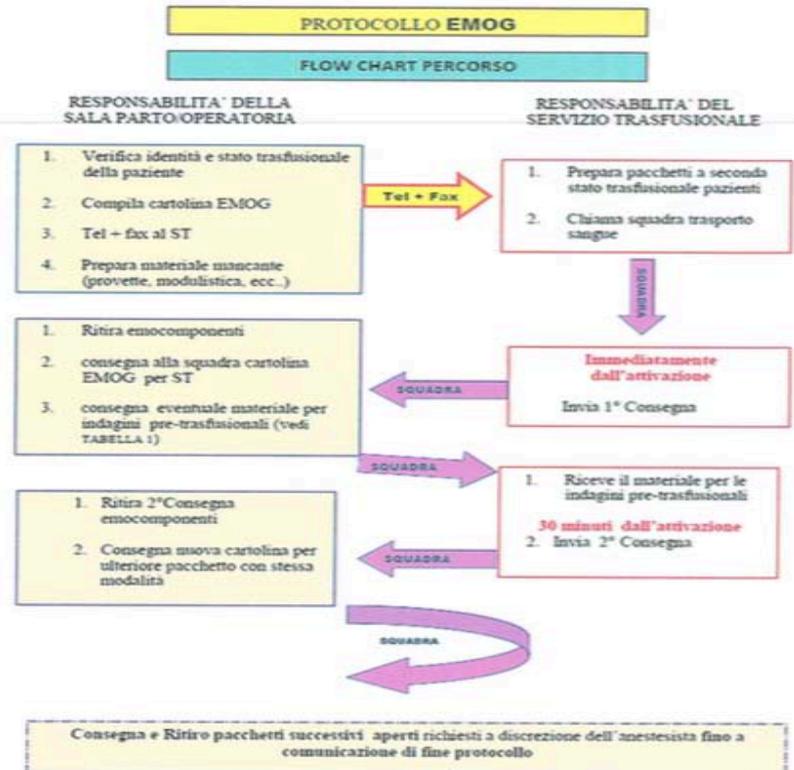
Post partum (in caso di emorragia massiva):

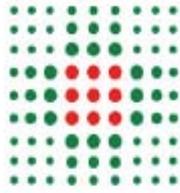
Protocollo EMOG:

- Concetto di “golden hour”
- Definire responsabilità e modalità per ottenere il rapido approvvigionamento di emocomponenti in caso di emorragia massiva

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma	GESTIONE DELL'EMORRAGIA MASSIVA OSTETRICA E GINECOLOGICA "PROTOCOLLO EMOG"	PROCEDURA Aziendale P042 AOU/PR
--	---	------------------------------------

8. DIAGRAMMA DI FLUSSO





La nostra Esperienza

 Regione Emilia-Romagna

Scheda di valutazione di:

Complessi del ferro(III) per uso ev
(saccarato e carbossimaltoso)

A cura della Commissione Regionale del Farmaco della Regione Emilia-Romagna

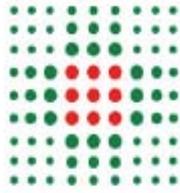
Doc PTR n. ..

Approvato il 26 Febbraio 2015
Recepito con determina n. ... del Marzo 2015

- Ferro per os è terapia di riferimento negli stati carenziali
 - Efficace e non costosa
 - 40% pazienti manifesta eventi avversi
- ↓
- Considerare somministrazione di ferro ev
 - 3 medicinali in commercio (**gluconato ferrico**, saccarato ferrico, carbossimaltato ferrico)



La nostra Esperienza

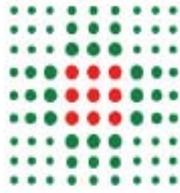


Medicinali a base di ferro ad uso endovenoso

Principio attivo	saccarato ferrico Venofer® ev	Carbossimaltoso ferrico Ferinject® ev									
Contenuto in ferro	20 mg/ml	50 mg/ml									
Indicazioni registrate	<p>Carenza di ferro:</p> <ul style="list-style-type: none">quando vi è una esigenza clinica di rilascio rapido di Fe alle riserve di ferro;in pazienti non in grado di tollerare una terapia orale o non collaboranti;nelle MICI in fase attiva in cui il Fe orale è inefficace	<p>Carenza di ferro :</p> <ul style="list-style-type: none">quando i preparati orali sono inefficaci o non possono essere usati									
Posologia	secondo formula di Ganzoni	<table border="1"><thead><tr><th>Hb (g/dl)</th><th>Peso</th><th>Peso > 70 kg</th></tr></thead><tbody><tr><td>< 10</td><td>1.500mg</td><td>2.000mg</td></tr><tr><td>≥ 10</td><td>1.000mg</td><td>1.500mg</td></tr></tbody></table>	Hb (g/dl)	Peso	Peso > 70 kg	< 10	1.500mg	2.000mg	≥ 10	1.000mg	1.500mg
Hb (g/dl)	Peso	Peso > 70 kg									
< 10	1.500mg	2.000mg									
≥ 10	1.000mg	1.500mg									
ATC	B03AC	B03AC01									
Classe di rimborsabilità e regime di fornitura	C OSP	H OSP									
Procedura registrazione	Mutuo riconoscimento										
Confezioni disponibili e prezzo s/IVA (offerta dalla Ditta titolare AIC alle Aziende sanitarie)	5 fiale da 5 ml 20mg/ml 66€	1 fiala da 10 ml 50 mg/ml 5 fiale da 2 ml 50mg/ml 38,76 € - 193,8 €									

Studi di confronto tra FCM e FS in pazienti con IRC e in pazienti con MICI hanno dimostrato che FCM induce un > aumento dei livelli di Hb

Non differenze rilevanti in merito alla sicurezza del farmaco



La nostra Esperienza

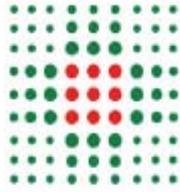
DGR 28/2015: aggiornamento febbraio e marzo 2015 del Prontuario terapeutico regionale

Allegato A: Inserimento del Carbosimaltato Ferrico nel PTR con definizione delle condizioni di utilizzo locali in accordo alle raccomandazioni AIFA 2013.

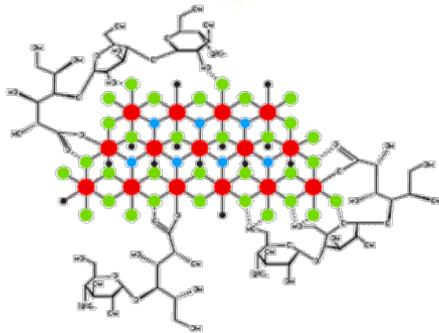
Motivazione: rendere disponibile il farmaco per il trattamento dell'anemia da carenza di ferro quando i preparati orali sono inefficaci o non possono essere usati e come alternativa terapeutica al ferro gluconato, già disponibile in PTR



Ferinject



- Iron
- Oxygen
- Ribbon-like carboxymaltose



- Fe³⁺
 - OH⁻
 - O²⁻
 - H₂O
 - Glucose
 - Hydrogen bond
- Ferric carboxymaltose

Proprietà fisico-chimiche

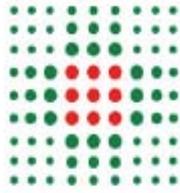
- Complesso stabile macromolecolare di Ferro polinucleare
- Dextran-free
- Minimo rilascio di ferro ionico in condizioni fisiologiche

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



Ferinject

Summary of New Publications

An audit comparing a new intravenous (IV) iron preparation, ferric carboxymaltose (Ferinject) to IV iron dextran (Cosmofer) for the treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy

B Myers¹, OJ Myers², J Moore¹

¹Department of Obstetrics, Nottingham University Hospitals, UK; ²Aberdeen University, UK

J. Perinat. Med. 40 (2012) 469–474 • Copyright © by Walter de Gruyter • Berlin • Boston, DOI 10.1515/jpm-2011-0231

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

**Patricia Christoph¹, Christine Schuller¹,
Hanna Studer¹, Olivier Irion², Begoña Martinez
De Tejada² and Daniel Surbek^{1,3,*}**

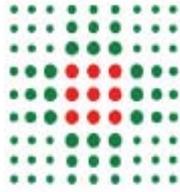
J. Perinat. Med. 40 (2012) 387–402 • Copyright © by Walter de Gruyter • Berlin • Boston, DOI 10.1515/jpm-2011-0238

Safety and efficacy of high-dose intravenous iron carboxymaltose vs. iron sucrose for treatment of postpartum anemia

**Anita Pfenniger, Christine Schuller,
Patricia Christoph and Daniel Surbek³**



Ferinject



L' uso di carbosimaltoso è approvato nel secondo terzo trimestre in gravidanza.

Valutare il rischio/benefici prima di utilizzare il carbosimaltoso ferrico in gravidanza

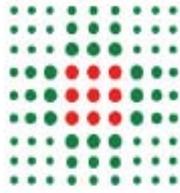
Studi clinici hanno dimostrato che il passaggio del ferro dopo somministrazione di carbosimaltoso ferrico nel latte materno è trascurabile (1%)

Il carbosimaltoso ferrico non rappresenta un rischio per il neonato.





La nostra Esperienza

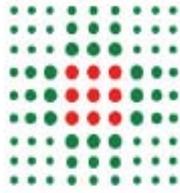


17/08/2015 Istruzione Operativa Ferinject UO Ostetricia e Ginecologia Parma

- Puerpera con Hb < 8 g/dL (escluse microcitemia talassemica)
- Infusione endovenosa in regime di ricovero (monosomministrazione)
- Controllo emocromo a 14 gg in post ricovero
- Eventuale seconda somministrazione in regime di post ricovero



La Nostra Esperienza



**Agosto 2015 - settembre
2016:**

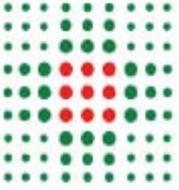
21 puerpere
Età media: 33
BMI medio: 26,4

13 metrorragie post partum
4 metrorragie in corso di TC
4 di ndd

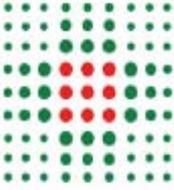




La Nostra Esperienza



	Preterapia	Post-terapia
Emoglobina	7,4	10,1
Ematocrito	23	33

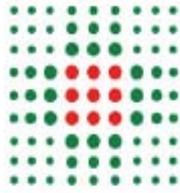


La Nostra Esperienza

Seconda somministrazione: 0/21

Effetti collaterali: 1/21 (reazione cutanea nel sito di inoculo del farmaco)

Terapia semplice, efficace e sicura



Eccesso di Ferro

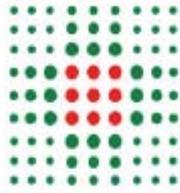
In Paesi Industrializzati supplementazione con Fe in gravidanza dovrebbe essere individualizzata:

- **Ferritina > 70-80 ug/L:** non necessaria supplementazione
- **Ferritina nel range di 30-70 ug/L :** supplementazione con 30-40 mg ferro/die
- **Ferritina <30 ug/L:** supplementazione con 60-80 mg Ferro/die

Iniziare la supplementazione alla 20^o settimana circa



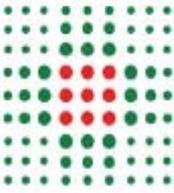
Eccesso di Ferro: effetti



- 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
- Stress Ossidativo interferisce con estrazione, sintesi e secrezione insulinica → Aumentato rischio di diabete gestazionale

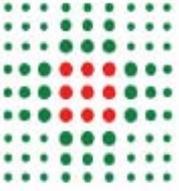
Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant

Theresa O Scholl



Conclusioni

- Anemia in gravidanza e nel puerperio condizioni frequenti e rischiose per il feto e la madre
- Nei Paesi Industrializzati e nei Paesi in via Sviluppo, sebbene per ragioni differenti, disordini alimentari possono essere alla base dell' insorgenza di anemia in gravidanza
- Anemia in gravidanza deve essere diagnosticata e trattata tempestivamente onde evitare effetti dannosi sul feto e al fine di giungere al parto con livelli emoglobinici soddisfacenti
- E' opportuno sensibilizzare donne e i curanti alla corretta assunzione della terapia marziale per os e al corretto regime alimentare
- E' importante individualizzare la terapia marziale per evitare che si verificano stati di eccesso di ferro e loro conseguenze



GRAZIE PER L'ATTENZIONE