Approccio Multidisciplinare all'anemia sideropenica: una patologia frequente e curabile

Esperienze in Ostetricia/Ginecologia
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda –
Milano

29.11.2019



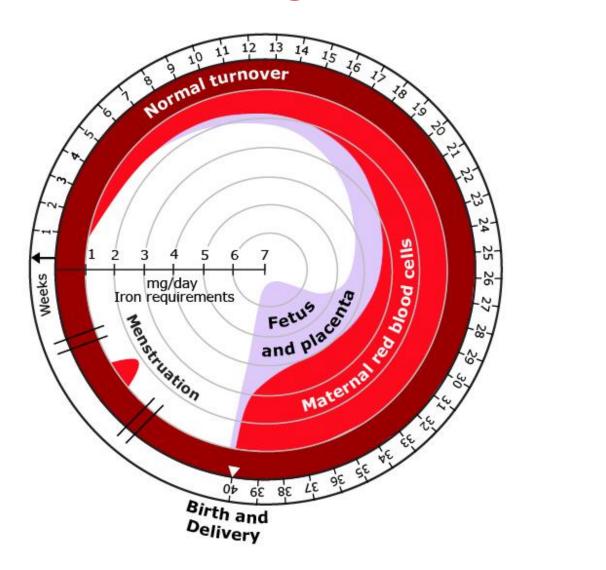
Temi

- Prevalenza anemia in gravidanza dati GOM
- Fattori di rischio dati GOM
- Anemia e outcome in gravidanza, al parto, postpartum, neonatale/infantile
- Linee Guida
- Conoscenza e counselling degli operatori sanitari
- EPP: anemia come fattore di rischio, anemia come complicanza, anemia come evidenza di substandard care
- Definizione di approccio multidisciplinare: prevenzione anemia, prevenzione e trattamento EPP, trattamento anemia postpartum -PDTA GOM

Prevalenza dell'anemia

- Anemia globalmente 23%
- Carenza marziale prevalenza molto maggiore (IDA 5% vs ID 25%)
- Anemia in paesi in via di sviluppo 43% vs paesi industrializzati 9%
- Anemia in gravidanza 38%
- Anemia I trim 2% → III trim 16% → postpartum 30%

Fabbisogno marziale in gravidanza



Fattori di rischio

Fattori di rischio identificati:

- giovane età
- cicli metrorragici
- etnia
- stato socio-economico
- regimi dietetici
- BMI pregravidico <18.5
- BMI pregravidico > 30

- gravidanza multipla
- multiparità
- intervallo tra gravidanze < 6-12 mesi (periodo allattamento)
- comorbidità (DM, HIV, IBD)

Prevalenza dell'anemia – GOM, dati SP 2018

- Anemia al ricovero
 - Hb <10: 5%
- Anemia e EPP:
 - Hb <10 e EPP >500 ml: 26%
 - Hb <10 e EPP > 1000 ml: 5%
- Anemia alla dimissione
 - Hb <10: 21%
 - Hb <8: 3%

Prevalenza dell'anemia – GOM, dati SP 2018

- Donne straniere
 - 30%
- Giovane età <25aa
 - 6%

BMI ed Anemia

- Basso BMI e basso peso:
 - indicativo di stato nutrizionale carente
 - perdita ematica al parto e rilevanza clinica in base alla volemia di partenza (8-9% del peso)
- Elevato BMI:
 - condizione di infiammazione cronica
 - evidenza di alterata omeostasi marziale indicativa di ID materna e neonatale
 - fattore di rischio per EPP

BMI ed Anemia

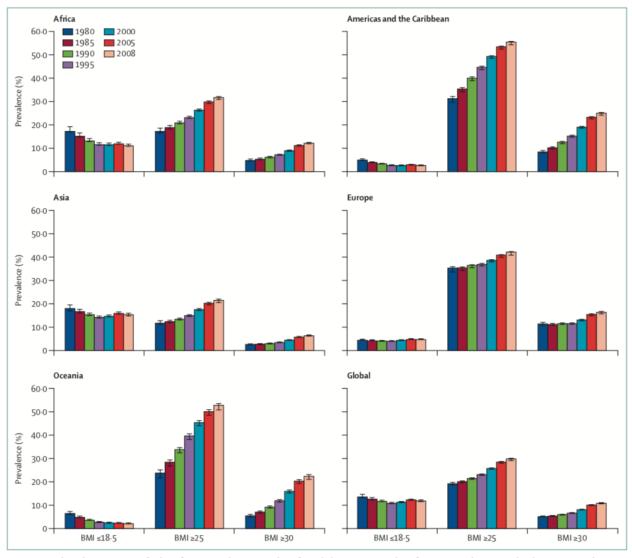


Figure 2: Trends in thinness (BMI <18·5 kg/m²), overweight (BMI ≥25 kg/m²), and obesity (BMI ≥30 kg/m²), using population weighted average prevalences for women aged 20-49 years UN regions and globally, 1980-2008

Error bars are 95% CIs. BMI=body-mass index.

Prevalenza dell'anemia – GOM, dati SP 2018

- Stato nutrizionale
 - BMI <18.5: 0.6%
 - BMI > 30: 23%
- BMI ed anemia:
 - BMI <18.5 e Hb <10 al ricovero: 16% (vs 5%)
 - BMI > 30 e Hb <10 al ricovero 7% (vs 5%)

Anemia e outcome materno-infantile

Ostetrico

- Basso peso alla nascita (OR 6)
- Parto pretermine (OR 2)
- Morte endouterina fetale (OR 1.9)
- Morbidità neonatale (p<0.001 per distress neonatale, complicanze neonatali, accesso a NICU)
- Mortalità perinatale (OR 16)

Materno

- EPP (OR 9) e ricorso a trasfusione emocomponenti (OR 6)
- Sepsi (OR 3)
- Depressione postpartum (OR 1.6)
- Near miss (60% dei casi presentano anemia severa non secondaria a PPH)
- Mortalità (OR 3)

Neonatale/Infantile

- ID/IDA (p<0.05)
- Sviluppo neurocognitivo (cognitivo e motorio a medio e lungo termine, p<0.05)

Nair M, BMJ Glob Health, 2016; Jung J, Ann NY Acad Sci, 2019; Young MF, Ann NY Acad Sci, 2019; Lin L, BMC Preg Child 2018; Axelsson D, Inf Dis, 2017; Maeda Y, Gyn&Ob, 2019; Adeniran AS, BJOG, 2019; Berglund SK, BJ Nutr, 2017; Phillips

UK Guideline 2019 & NATA Consensus 2017

Screening

- Anaemia should be defined as haemoglobin concentration (Hb) <110 g/l in first trimester and <105 g/l in second and third trimesters and <100 g/l postpartum (2D).
- Haemoglobin concentration should be routinely measured at booking and at around 28 weeks' gestation (1D).
- Serum ferritin should be measured in women with a known haemoglobinopathy to identify concomitant iron deficiency and exclude iron loading states (1D).
- Non-anaemic women at risk of iron deficiency should be identified and either started on prophylactic iron empirically or have serum ferritin checked first (1D).
- A serum ferritin level of <30 μ g/l in pregnancy is indicative of iron deficiency. Levels higher than this do not rule out iron deficiency or depletion (2C).
- In areas with a high prevalence of anaemia in pregnancy, we recommend daily oral iron (30–60mg) and folic acid (400 μ g) supplementation as part of routine antenatal care to reduce the risk of maternal anaemia and ID and infant low birthweight (1B).

UK Guideline 2019 & NATA Consensus 2017

Trattamento antepartum

- If anaemia without an obvious other cause is detected, a diagnostic trial of oral iron should be given (1D).
- Ferrous iron salts are the current preparation of choice for oral iron supplementation. Slow release and enteric-coated forms should be avoided (1C).
- 40–80 mg every morning is suggested, checking Hb at 2–3 weeks to ensure an adequate response (2C).
- Women should be counselled as to how to take oral iron supplements correctly. This should be on an empty stomach, with water or a source of vitamin C. Other medications, multivitamins and antacids should not be taken at the same time (1B).
- For nausea and epigastric discomfort, alternate day dosing or preparations with lower iron content should be tried. (1A).
- Repeat Hb testing is required 2–3 weeks after commencing treatment for established anaemia, to assess compliance, correct administration and response to treatment (1B).
- Once the Hb is in the normal range, replacement should continue for 3 months and until at least 6 weeks postpartum to replenish iron stores (1D).

Conoscenza e counselling degli operatori sanitari

ACOG survey about knowledge, attitude, practice among 1200 Ob&Gyn

- Screening in gravidanza
 - 50% alla 1° visita
 - 45% alla 1° visita e ad ogni trimestre
- Trattamento, supplemento marziale in gravidanza
 - 60% solo se IDA
 - 30% a tutte le pazienti
- Riconoscimento fattori di rischio
 - >80% per cicli metrorragici, IBD, diete restrittive, corto intervallo tra gravidanze, EPP
 - <50% per etnia, stato socio-economico, giovane età, obesità</p>

UK Guideline 2019 & NATA Consensus 2017

Trattamento antepartum – II livello multidisciplinare

- If response to oral iron replacement is poor, compliance should be confirmed and concomitant causes that may be contributing to the anaemia considered, such as folate deficiency or malabsorption (1A).
- Escalation to specialist medical care is required if anaemia is severe (Hb <70g/l) and/or associated with significant symptoms or advanced gestation (>34 weeks) (2B), or if the Hb is failing to respond after 2–3 weeks of oral iron correctly taken.
- IV ron should be considered from the second trimester onwards for women with confirmed iron deficiency anaemia who are intolerant of, or do not to respond to, oral iron (2B).
- IV iron should be considered in women who present after 34 weeks' gestation with confirmed iron deficiency anaemia and an Hb of <100 g/l (1C).

Efficacia protocollo prevenzione anemia

- Implementazione protocollo prevenzione anemia antepartum (IRON MOM toolkit, Toronto Hospital - Canada, 2012-2016 vs 2017) e outcome:
 - Test per ID: pre $8\% \rightarrow post 81\% (p<0.05)$
 - Hb <10 al ricovero: pre $13\% \rightarrow post 10\% (p<0.05)$
 - Trasfusioni in gravidanza: pre 1.2% → 0.8% (p<0.05)
 - Trasfusioni <8 sett dal parto: pre 2.3% → post 1.6% (p<0.05)

Invio SIMT – GOM, 1.7.2016-30.6.2018

51 pazienti antepartum, di cui 10 gravidanze multiple (tot parti 4418)

Età mediana (aa)	33 (19-45)	
Settimana gestazionale mediana	31 (16-39)	
Hb mediana I visita SIMT (g/dl)	9 (7,2-10,7)	
Terapia % SIMT	21 Fe os, 16 Fe ev 9 Fe os →Fe ev, 5 trasfuse	
Hb mediana parto (g/dl)	10,2 (6,2-13)	
Follow up	1	

Emorragia Post Partum (EPP)

Perdita ematica eccessiva al parto

- Primaria <24h
 - Minore 500 e 1.000 ml
 - Maggiore >1.000 ml, distinta in due condizioni di diversa gravità che comportano un'allerta e una prognosi diversificate:
 - EPP maggiore controllata in caso di perdita ematica controllata, con compromissione delle condizioni materne che richiede un monitoraggio attento;
 - EPP maggiore persistente in caso di perdita ematica persistente e/o segni di shock clinico con una compromissione delle condizioni materne che comporta un pericolo immediato per la vita della donna.
- Secondaria 24h 12 sett

EPP e morbidità materna

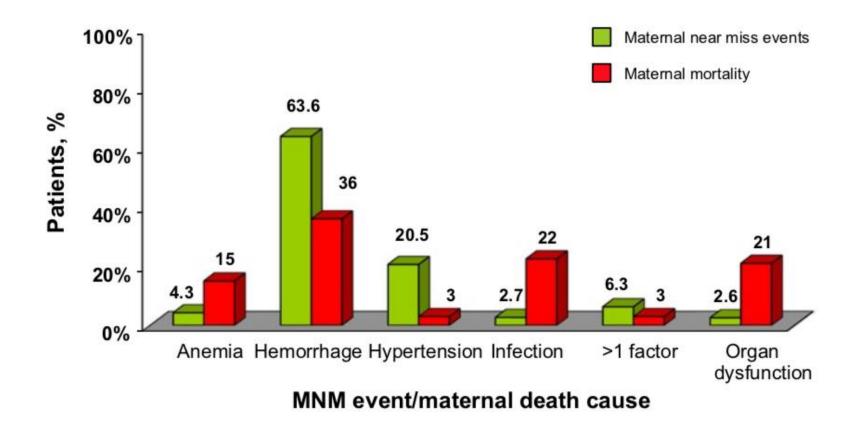


FIGURE 1 Etiopathological factors of maternal near miss events and maternal deaths.

UK Guideline 2019 & NATA Consensus 2017

Gestione del parto

- We recommend that every effort be made to correct anaemia prior to delivery (1A).
- We recommend that women with moderate to severe anaemia or at high risk of haemorrhage be advised to deliver in a hospital setting (1C).
- We recommend active management of the third stage of labour to minimise blood losses (1A).
- We recommend that a clear multidisciplinary, multimodal protocol for management of major obstetric haemorrhage be in place. This protocol should be activated as soon as major obstetric haemorrhage is identified (1C).

UK Guideline 2019 & NATA Consensus 2017

Gestione postpartum:

- Women with Hb <100 g/l within 48 h of delivery, who are haemodynamically stable, asymptomatic, or mildly symptomatic, should be offered oral elemental iron 40–80 mg daily for at least 3 months (2A).
- Use of IV iron postpartum should be considered in women who are previously intolerant of, or do not respond to, oral iron (1g/l in 2 weeks or 2g/l in 4 weeks) and/or where the severity of symptoms of anaemia requires prompt management (2B).
- Obstetric units should have guidelines for the criteria to be used for postnatal red cell transfusion in anaemic women who are not actively bleeding (2A).
- We recommend that transfusion be considered in non-bleeding patients with an Hb <60 g/l, taking clinical signs and symptoms (risk of bleeding, cardiac compromise or symptoms requiring immediate attention) into consideration (1A).
- In the absence of bleeding, should transfusion be deemed necessary, we recommend a single-unit transfusion followed by clinical reassessment and/or Hb measurement to determine the need for further transfusion (1C).

Invio SIMT – GOM, 1.6.2017-31.12.2018

36 pazienti postpartum (tot parti 5480)

Età mediana (aa)	33 (23-43)
Terapia % Ob/Gin	2 Fe os, 34 Fe ev > 4 trasfuse
Hb mediana dimissione Ob/Gin (g/dl)	7.5 (6.1-8.7)
Hb mediana I visita SIMT (g/dl)	9 (7,2-10,7)
Terapia % SIMT	18 Fe os, 14 Fe ev

Linea Guida Italiana, 2019

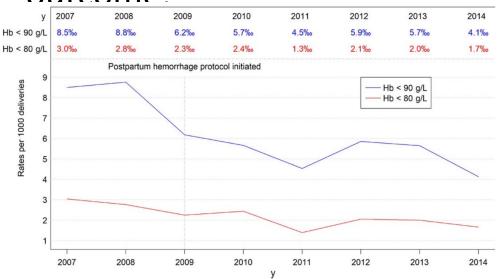
Gestione del parto

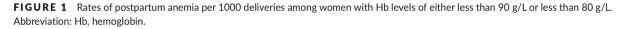
- Si raccomanda che ciascun punto nascita disponga di procedure multidisciplinari per la gestione dell'EPP, nelle quali siano definiti anche i tempi e le modalità di un eventuale trasporto in emergenza della donna.
- Si raccomanda **la formazione e l'addestramento** del personale, in quanto l'abilità del team dei professionisti gioca un ruolo determinante nella selezione e nell'efficacia nella pratica delle procedure e degli interventi chirurgici utilizzabili nel trattamento dell'EPP.
- Si raccomanda di gestire l'EPP con un **approccio multidisciplinare** nell'ambito del quale l'anestesista gioca un ruolo cruciale nel mantenere la stabilità emodinamica della paziente e, quando necessario, nello scegliere e praticare la tecnica anestesiologica più appropriata.
- Si raccomanda di elaborare istruzioni operative sul trattamento della emorragia ostetrica in uso a livello locale che contengano indicazioni chiare su come ottenere disponibilità di sangue in emergenza, incluso sangue di gruppo O, RhD e K negativo, per evitare ritardi in caso di EPP grave.

Efficacia protocollo prevenzione/trattamento EPP

• Implementazione protocollo prevenzione/trattamento EPP (34631 deliveries, Zaragoza Hospital - Spain, 2007-2009 vs 2009-2014) e







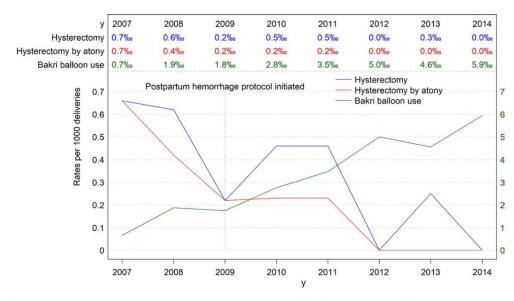


FIGURE 2 Rates of postpartum hysterectomy, total and uterine atony, and Bakri balloon use per 1000 deliveries.

EPP – GOM, dati SP 2018

Letteratura

- EPP >500ml: 10% (Africa 25% Oceania 7%)
- EPP >1000ml: 2%
- Trasfusione: 2.5%

• GOM

- EPP >500ml: 20%
- EPP >1000ml: 3.5%
- Trasfusione: 2.6%
- Delta Hb >2 e PE<500ml: 15%
- EPP >1500ml: 1%
 - Trasfusione immediata: 25%
 - Trasfusione ritardata 10%
 - Fe EV: 65%

EPP – GOM, dati SP 2018

In particolare, durante il confronto collegiale, sono state riportate le seguenti criticità:

- inadeguata gestione dell'anemia in gravidanza
- inadeguata identificazione e segnalazione delle condizioni di rischio per EPP al parto
- mancanza di stratificazione delle pazienti secondo classe di rischio e mancanza di percorsi standardizzati di gestione secondo le classi di rischio individuate
- necessità di standardizzare e ottimizzare le procedure di prevenzione primaria
- mancato o ritardato riconoscimento dell'EPP, con conseguente attivazione tardiva della prevenzione secondaria
- stima inadeguata delle perdite ematiche al parto
- necessità di migliorare la comunicazione dello stato di emergenza tra operatori differenti
- difficoltà nel reperimento dei moduli di richiesta trasfusionale al momento dell'urgenza
- mancanza di un protocollo di Trasfusione Massiva concordato con SIMT, procedura richiesta dalle principali LG internazionali
- disomogeneità nel ricorso a trasfusione di emocomponenti in assenza di indicazioni condivise e standardizzate
- inadeguata gestione dell'anemia postpartum non passibile di trattamento con emocomponenti
- elevato numero di trasfusioni tardive, ovvero mancata trasfusione che sarebbe stata necessaria in acuto e che esita in anemizzazione severa a 24-48h dall'EPP

Elaborazione PDTA EPP – GOM, 2019



Confronto differenti operatori

Ostetrica

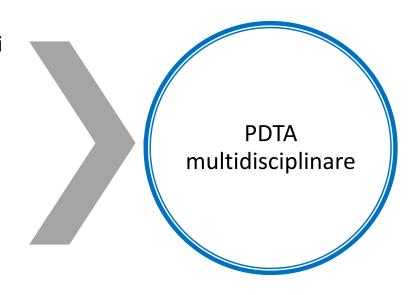
Ginecologo

Anestesista

Medicina trasfusionale

Radiologia interventistica

Farmacia



Partenza

Percorso

Traguardo

Prevenzione primaria in gravidanza, trattamento delle condizioni di rischio: Anemia

1° trimestre:

FT normale e HB > 11 g/dl \rightarrow integrazione standard (Multivitaminico per gravidanza con Ferro 30 mg)

FT ridotta e HB < 11 g/dl \rightarrow Ferro os almeno 60 mg

FT normale e HB <11 g/dl \rightarrow ricerca altre cause non sideropenia

2° trimestre:

 $HB < 11 \text{ g/dl e MCV} < 75 \rightarrow \text{Ferro os almeno 60 mg}$

3° trimestre:

FT normale e HB > 11 g/dl \rightarrow integrazione standard (Multivitaminico per gravidanza con Ferro 30 mg)

FT normale o ridotta e HB = $8.5-11 \text{ g/dl} \rightarrow \text{Ferro os almeno } 60 \text{ mg}$

FT normale e HB <11 g/dl → ricerca altre cause non sideropenia

FT ridotta e HB < 8.5 g/dl → visita Immunoematologica % SIMT per Ferro EV

Prevenzione primaria al parto: Individuazione di fattori di rischio

PRE-TRAVAGLIO	INTRAPARTUM	POSTPARTUM
Placenta previa*#	Distacco di placenta [#]	Ritenzione di materiale
Placenta accreta#	Induzione travaglio	placentare
Pregresso tc*#	Travaglio prolungato (I, II o III	Ipotonia indotta da farmaci
Sovradistensione uterina [#]	stadio)	(anestetici, magnesio solfato)
Gemellarità [#]	Uso ossitocina in travaglio	Sovradistensione vescicale che
Grande multiparità ≥ P4	Corionamniosite [#]	ostacola la contrattilità uterina
Pre-eclampsia#	Parto precipitoso	
Pregressa placenta ritenuta	Episiotomia/lacerazione#	
o EPP (rischio 8-10%)#	Parto operativo vaginale [#]	
Anemia (HB < 8,5 gr/dl)	Taglio cesareo in travaglio	
BMI > 35	(specialmente nel II stadio)#	
Età materna ≥ 35 anni		
Anomalie uterine		

^(#) condizioni associate a maggior rischio di difficoltà di trattamento e risoluzione

"Nonostante l'identificazione di fattori di rischio, l'emorragia postpartum primaria spesso si verifica imprevedibilmente in donne a basso rischio"

(Cochrane Review, 2004)

^(*) valutare il sito di inserzione placentare e considerare la possibilità di placentazione anomala/accrezione.

Prevenzione primaria al parto: Stratificazione classi di rischio

Basso: Type*

• Intermedio: Type* & Screen

Alto: Type* & Screen, 2RBC/2FFP

(* Type % SIMT GOM: ABO/Rh + Fenotipo eritrocitario)

- → RIDURRE RICORSO A EMODERIVATI O NEG
- → RIDURRE RISCHIO ALLOIMMUNIZZAZIONE

CLASSE	RISCHIO BASSO	RISCHIO INTERMEDIO	RISCHIO ALTO
FATTORI	Nessun fattore di rischio	BMI >35	≥ 3 fattori rischio
DI		Età >35	intermedi
RISCHIO		Travaglio in paziente con	Metrorragia antepartum
		pregressa isterotomia	Distacco di placenta
		Sovradistensione uterina	Rottura d'utero
		Gemellarità	Emoperitoneo
		Grande multiparità (≥P4)	Placenta previa/accreta
		Pre-eclampsia	Pregressa EPP/ritenzione
		Anemia moderata (HB =	di placenta
		8.5-10 g/dl)	Anemia severa (HB <8.5
		Anomalie uterine (es.	g/dl)
		fibromi)	Piastrinopenia severa
		Induzione/accelerazione	(PLT < 50.000 o PLT
		travaglio (PG o OXY)	<100.000 con trend in
		Travaglio prolungato	discesa)
		TC	HELLPs
		Ritenzione di placenta senza EPP	Coagulopatia congenita o acquisita (es. sepsi,
		LMWH profilattica	preeclampsia, malattia
		Piastrinopenia moderata	cronica)
		(PLT = 50.000-100.000)	TAO o LMWH
			terapeutica
			Test coombs indiretto
			positivo
			·

Gestione dell'EPP

Comunicare lo stato di emergenza:

SBAR - Situation, Background, Assessment, Recommendation (comunicazione chiara, completa, rapida, efficace)

Chiedere aiuto

Numeri utili (ginecologo, anestesista, SIMT, chirurgo generale, rianimazione, radiologia interventistica)

Box EPP

Tutto il necessario per affrontare tempestivamente l'emergenza senza ritardi (materiale, schemi riassuntivi)

Check list EPP

Riassunto operativo per evitare dimenticanze

Gestione dell'EPP

Trattamento con emoderivati

Rimpiazzo volemico onde evitare eccessiva diluizione se:

- PE > 1500 ml
- segni di shock ipovolemico indipendentemente dalle PE ovvero Classe ATLS III/IV
- instabilità emodinamica dopo infusione di cristalloidi/colloidi 3.5L

Correzione anemia con GRC se (1C):

- HB < 6 g/dl sempre
- HB 6-10 g/dl in base al giudizio clinico

Prevenzione/correzione coagulopatia con PFC se:

- PT / aPTT > 1.5 (1C-2C)
- sospetta DIC
- in rapporto 1 GRC: 1 PFC (1B-2C)

Prevenzione/correzione ipofibrinogenemia con Crioprecipitati (1° scelta) o FBG se:

- FBG < 200 mg/dl (1C)
- trasfusione massiva

Correzione piastrinopenia con PLT se:

- PLT < 75.000/dl e emorragia ancora in atto (1C)
- PLT < 50.000/dl (1C)
- in rapporto 5 GRC: 5 PFC: 1 PLT

Gestione dell'EPP

Protocollo trasfusione massiva – paziente ostetrica

Se non disponibile T&S

- 2 GRC 0 Rh Neg subito, senza prelievo
- 3 GRC 0 Rh Neg + 2 PFC AB scongelato contestuale a ricezione del primo prelievo
- 5 GRC 0 Rh compatibile + 5 PFC omogruppo congelato + 1 PLT + 3 Crioprecipitati (2 g FBG su richiesta, 2° scelta dopo Crioprecipitati) dopo ricezione del secondo prelievo, tempo di consegna 10'
- 5 GRC omogruppo + 5 PFC omogruppo congelato tempo di consegna 10'
- 5 GRC omogruppo compatibile + 5 PFC omogruppo congelato + 1 PLT + 3 Crioprecipitati quando disponibili prove compatibilità, tempo di consegna 10'

Se disponibile T&S

- 5 GRC omogruppo + 5 PFC omogruppo congelato + 1 PLT + 3 Crioprecipitati (2 g FBG su richiesta, 2° scelta dopo Crioprecipitati) contestuale a ricezione del secondo prelievo
- 5 GRC omogruppo + 5 PFC omogruppo congelato tempo di consegna 10'
- 5 GRC omogruppo compatibile + 5 PFC omogruppo congelato + 1 PLT + 3 Crioprecipitati tempo di consegna 10', quando disponibili prove compatibilità.

Gestione postpartum

Anemia

Valutazione dell'emocromo (1B):

 $HB = 8 - 10 \text{ g/dl} \rightarrow \text{Ferro OS e controllo emocromo a 30 gg dal parto}$

HB = 8 - 6.5 g/dl → Ferro EV 500 mg, controllo emocromo + FT e visita Immunoematologica % SIMT a 15gg

HB = 6 - 6.5 g/dl → Ferro EV 1 g/7gg, controllo emocromo + FT e visita Immunoematologica % SIMT a 15gg

HB < 6 → trasfusione di GRC ritardata, valutando non solo il valore di HB ma anche la sintomatologia della paziente ed il rischio di ulteriore sanguinamento. In caso di trasfusione, qualora non vi sia emorragia in atto, è raccomandata la trasfusione di 1 GRC e la successiva rivalutazione (clinica + HB) per decidere se necessarie ulteriori trasfusioni.

Implementazione PDTA EPP – GOM, 1.9.2019

- Vautazione efficacia *in itinere*
 - Anemia al parto e postpartum
 - EPP e outcome
 - Trasfusioni, buon uso del sangue
- Sensibilizzazione tema Anemia e EPP
- Uniformare gestione Anemia e EPP
- Collaborazione con colleghi differenti discipline
 - Condivisione letteratura specialistica
 - Conoscenza diretta che facilita gestione congiunta di casi difficili
 - Rete collaborativa intraospedaliera che promuove programmi di miglioramento

Grazie dell'attenzione In particolare, un ringraziamento al Gruppo di Lavoro EPP

Dr. Rossini

Dr.ssa Cuppari

Dr.ssa Volpato

Dr.ssa Bulfoni

Dr.ssa Narcisi

Ost. Ornaghi

