

**HUMANITAS
CANCER CENTER**



LA CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA



**Barbara Sarina
Humanitas Cancer Center, Rozzano**

Treviso, 17-18 Novembre 2017

HUMANITAS
CANCER CENTER



Treviso, 17-18 Novembre 2017

CARENZA MARZIALE: PREVALENZA

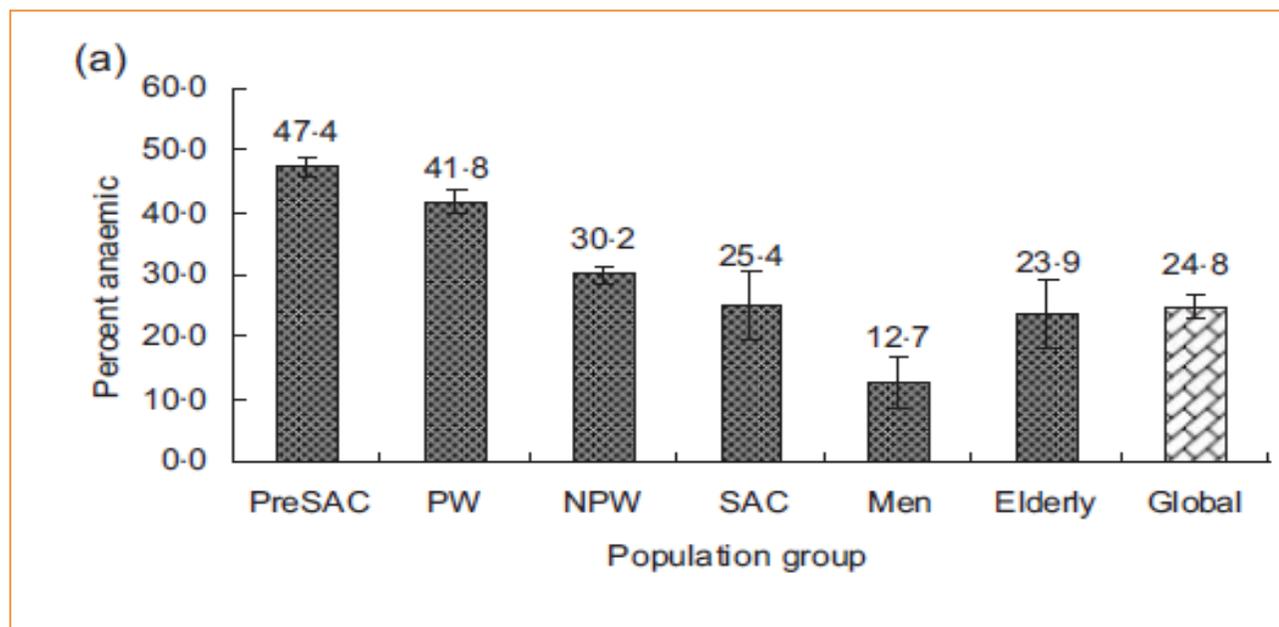
Studio condotto in 15 paesi Europei

28-85% deficit di ferro

21-35% anemia da deficit marziale

III trimestre

ANEMIA: PREVALENZA



107 paesi:
43% (1995)- 38% (2011)

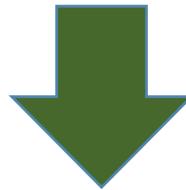
CARENZA MARZIALE: FATTORI DI RISCHIO

- Metrorragie pre-gravidanza
- Dieta povera in ferro
- Malattie gastro-intestinali
- Breve intervallo tra le gravidanze

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA

AUMENTATO FABBISOGNO

- Espansione del volume degli eritrociti
- Richiesta del feto: formazione scheletro, SNC e massa eritrocitaria



0.8 mg/die nel I trimestre

7.5 mg/die nel III trimestre

~4.4 mg/die durante tutta la gravidanza (~1.240 mg)

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA

DIAGNOSI

FERRO SIERICO

Non diagnostico

FERRITINA

< 30 µg/L = sideropenia

<15 µg/L = deplezione delle riserve di ferro

<12 µg/L = anemia

TRANSFERRINA

Misura la quantità di proteina in grado di legare il ferro

ALTA/MOLTO ALTA (>300 mg/dL) in caso di deficit di ferro o anemia carenziale

NB

- ferritina aumenta in corso di infiammazioni

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA

DIAGNOSI

SATURAZIONE DELLA TRANSFERRINA

(sideremia/transferrina X 100)

Marcatore funzionale dello stato marziale

BASSO/MOLTO BASSO (10-25%) in caso di carenza marziale

RECETTORE SOLUBILE DELLA TRANSFERRINA

Aumenta in caso di carenza marziale e non è influenzato da infiammazione. Ha sensitività del 86% e specificità del 75%

EPCIDINA

Epcidina sierica: da validare come marcatore

Dosaggio sierico diminuisce durante la gravidanza, con picco al III trimestre

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA: COMPLICANZE MATERNE

- > rischio di morte (20-40% delle circa 500.000 morti anno per gravidanza, parto e puerperio) (*Vitieri FE, 1994*)
- Aumenta rischio di trasfusione materno-fetale
- Stress cardiovascolare
- Ospedalizzazione prolungata
- Ridotta produzione di latte nel puerperio
- Aumento del rischio della depressione post partum
- **Ipotiroidismo subclinico/tiroidite autoimmune**

Clinical Study

F Veltri, S Decaillet and others

Iron deficiency and thyroid disorders during pregnancy

175:3

Prevalence of thyroid autoimmunity and dysfunction in women with iron deficiency during early pregnancy: is it altered?

Flora Veltri^{1,*}, Sarah Decaillet^{2,*}, Pierre Kleynen¹, Lidia Grabczan¹, Julie Belhomme², Serge Rozenberg², Thierry Pepersack³ and Kris Poppe¹

¹Endocrine Unit, ²Department of Gynecology and Obstetrics, and ³Geriatric Unit, Centre Hospitalier Universitaire Saint Pierre, Université Libre de Bruxelles (ULB), Brussels, Belgium
*F Veltri and S Decaillet contributed equally to this work

Correspondence should be addressed to K Poppe. Email: kris_poppe@ulb.ac.be

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA: COMPLICANZE FETALI

Basso peso alla nascita

Confermato da diversi studi e recente meta-analisi *

La presenza di anemia nel I trimestre di gravidanza è associata a basso peso alla nascita^{°°}

Nascita prematura

non confermato in tutti gli studi ^{°°}/^{*}

Ritardo nello sviluppo neuro-cognitivo

[°] °B.A HAider; BMJ, 2013

^{*}S. Rahmati: Int J Reprod BioMed
March 2017

^{°°}F Banihdy, Nutrition, 2017

Published in final edited form as:

J Pediatr. 2015 December ; 167(6): 1226–1232. doi:10.1016/j.jpeds.2015.08.035.

Impact of fetal-neonatal iron deficiency on recognition memory at two months of age

Fengji Geng, Ph.D.¹, Xiaoqin Mai, M.D., Ph.D.², Jianying Zhan, M.D.³, Lin Xu, M.D.³, Zhengyan Zhao, M.D.³, Michael Georgieff, M.D.⁴, Jie Shao, M.D.³, and Betsy Lozoff, M.D.³

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA: COMPLICANZE NEONATO

Maternal Iron Status in Pregnancy and Long-Term Health Outcomes in the Offspring

Nisreen A. Alwan¹ Hanan Hamamy²

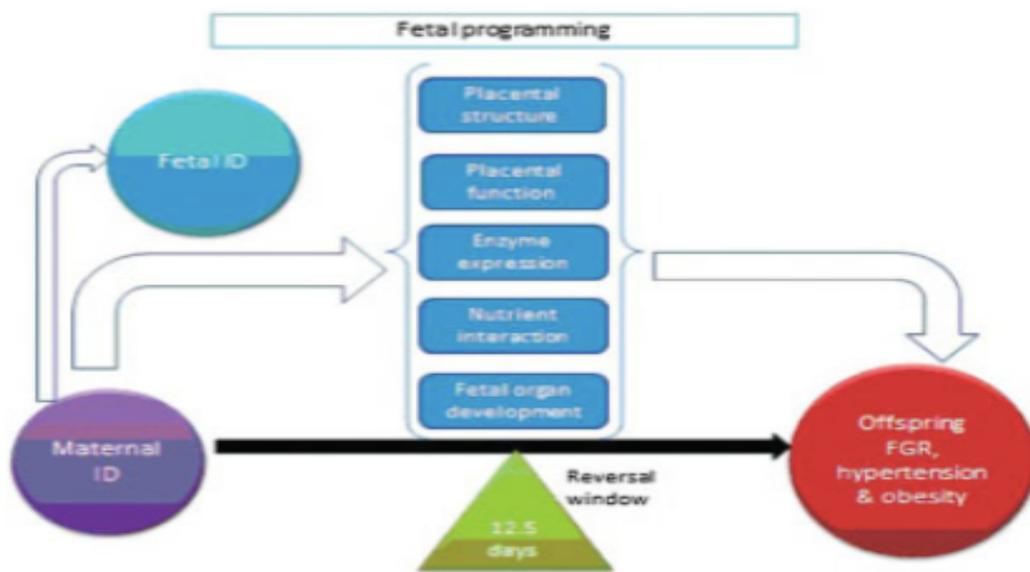


Fig. 1 Potential biological pathways for the observed effect of maternal iron deficiency on offspring cardiovascular disease risk. Reversal window of adverse offspring outcomes if iron is administered by 12.5 days of rat gestation.⁴⁹ ID, iron deficiency; FGR, fetal growth restriction.

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA

Linee Guida

- Controllo dell'emocromo ogni trimestre (B)
- In caso di deficit di ferro con o senza anemia è indicato trattamento con ferro orale (A)
- In caso di intolleranza al ferro orale si può somministrare ferro ev (carbossalato ferrico) (C)

CARENZA MARZIALE: RACCOMANDAZIONI

Table I. World Health Organization guidelines for antenatal iron supplementation (WHO, 2012a,b).

Recommendation*	Suggested scheme
Daily oral iron supplementation is recommended as part of the antenatal care to reduce the risk of low birth weight, maternal anaemia and iron deficiency	For prevention, give daily supplementation with 30–60 mg iron throughout pregnancy, starting as early in pregnancy as possible In settings where anaemia in pregnant women is a severe public health problem (40% or higher), a daily dose of 60 mg of elemental iron is preferred over a lower dose Women with anaemia should be daily supplemented with 120 mg iron until haemoglobin concentration become normal, followed by the standard antenatal dose to prevent recurrence of anaemia
In settings where the prevalence of anaemia among pregnant women is lower than 20%, intermittent use of iron supplements by non-anaemic pregnant women is recommended to prevent anaemia and improve gestational outcomes	Non-anaemic pregnant women should receive weekly supplementation with 120 mg iron throughout pregnancy, starting as early in pregnancy as possible

*In malaria-endemic areas, provision of iron and folic acid supplements should be implemented in conjunction with measures to prevent, diagnose and treat malaria.

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA

ALIMENTAZIONE NON COPRE TALE FABBISOGNO

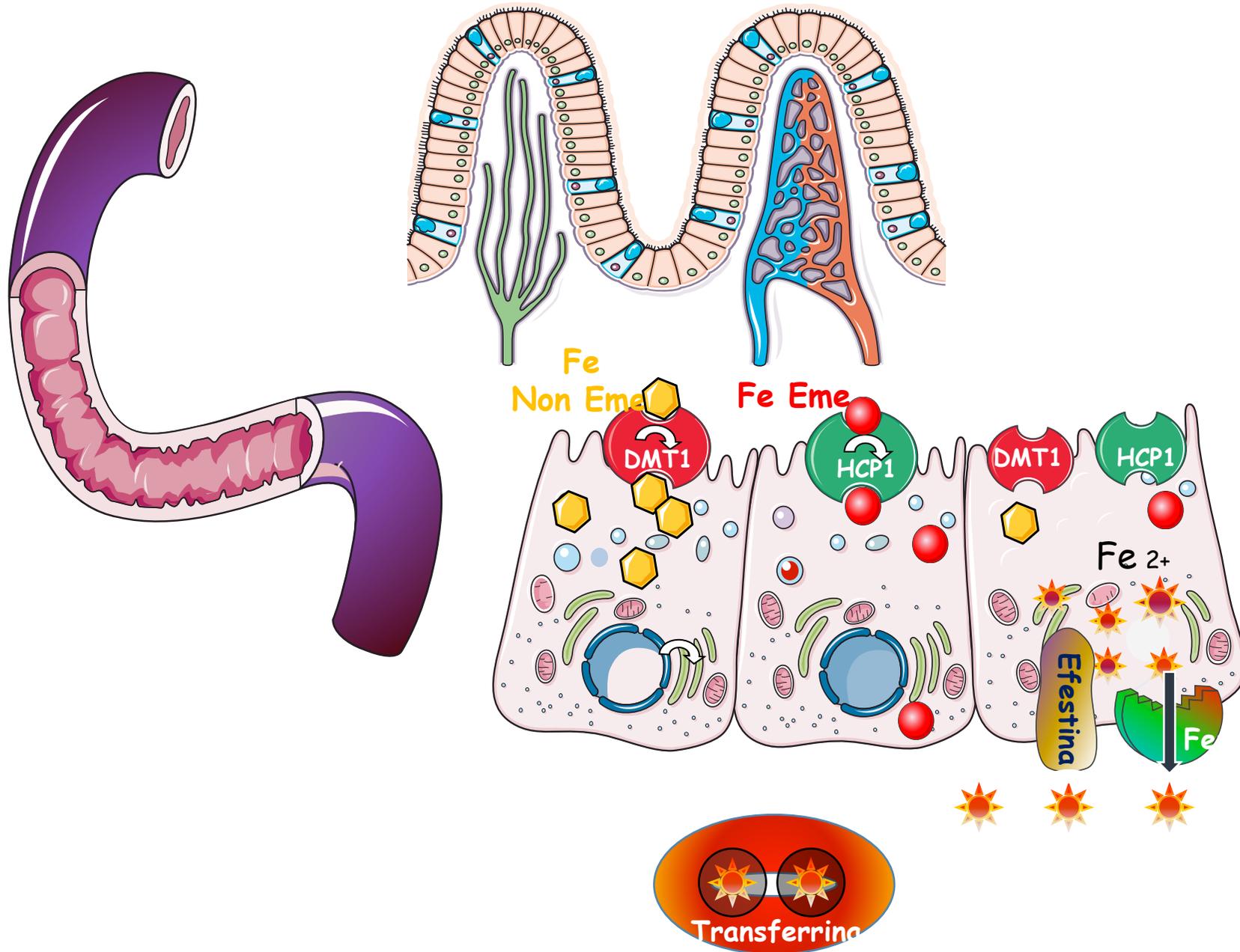


CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA

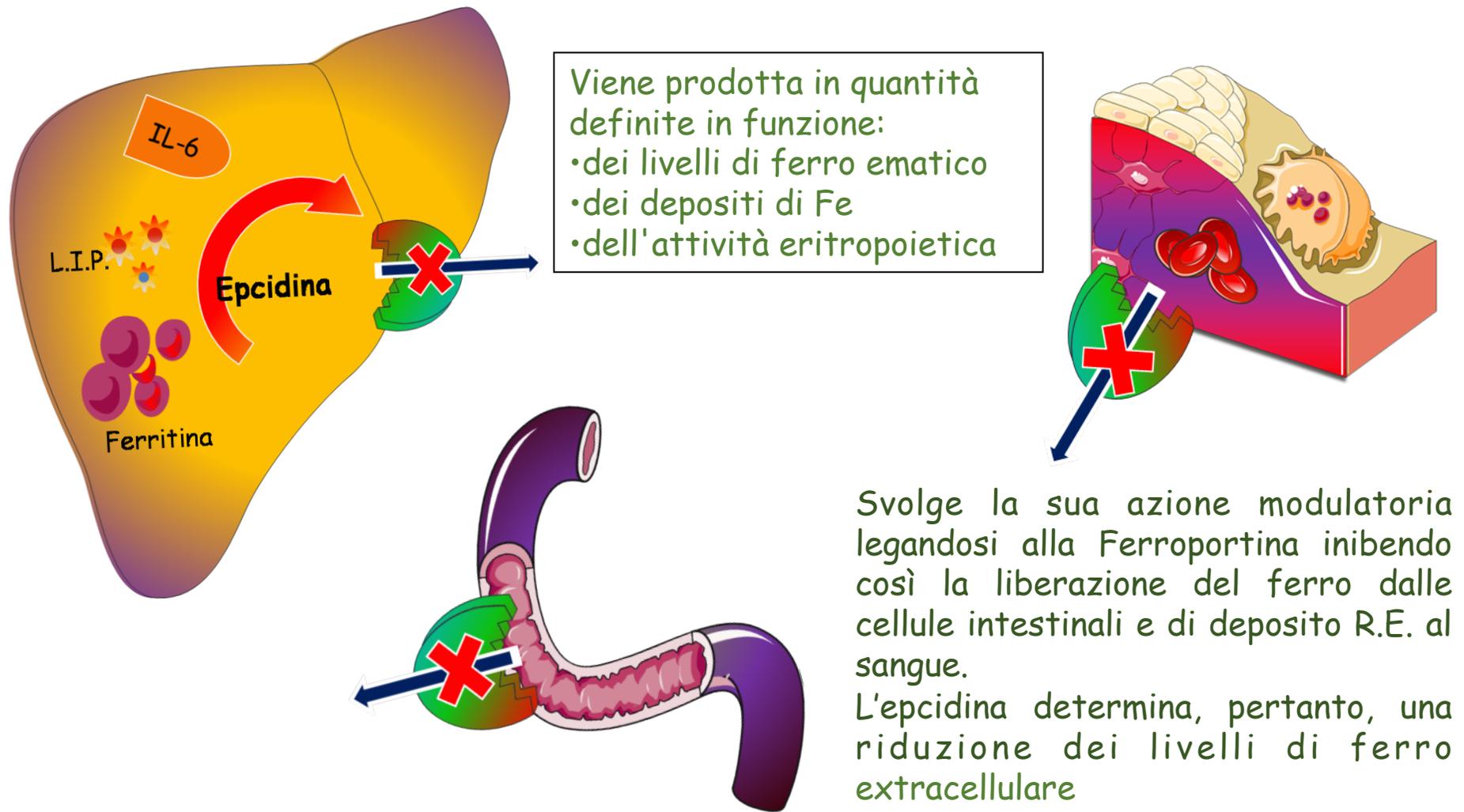
Contenuto di ferro negli alimenti¹

Alimento	Fe: mg/100g	Fe assorbito (mg)	% RDA	note
Millza (bovino)	42,00	12,00	86%	Fe II
The, foglie	15,20	1,52	11%	Fe III ed alta presenza di tannini
Cacao amaro in polvere	14,30	0,70	5%	Fe III ed alta presenza di fitati e ossalati
Menta	9,50	0,60	4%	Fe III ed alta presenza di fitati e ossalati
Fagioli borlotti secchi	9,00	0,80	6%	Fe III ed alta presenza di fitati
Fegato equino	9,00	1,80	13%	Fe II
fegato bovino	8,80	1,70	12%	Fe II
Radicchio verde	7,80	0,35	2,5%	Fe III ed alta presenza di fitati e ossalati
Pollo	6,25	1,95	14%	Fe II
Cioccolato fondente	5,00	0,10	0,7%	Fe III ed alta presenza di fitati e ossalati
Uovo di gallina (tuorlo)	4,90	0,90	6%	Fe II
Spinaci	2,90	0,15	1%	Fe III ed alta presenza di ossalati

Assorbimento intestinale e Trasporto plasmatico del Ferro



Ruolo dell'Epcidina



L'epcidina è inoltre una piccola proteina della fase acuta e si correla positivamente con i livelli di IL-6, sembra svolgere pertanto un ruolo chiave nella determinazione e nel mantenimento dell'anemia da infiammazione cronica

CARENZA MARZIALE: TERAPIA PER OS

Dose giornaliera di Ferro per os: 60-200 mg/die

- Fe²⁺ è più facilmente assorbito
- Somministrazione a stomaco vuoto
- Vit C aumenta l'assorbimento*
- 1 singola dose giornaliera**
- Non utile raddoppiare la dose ***

*Lane DJ, Free Radic Biol Med,

**Moretti D, Blood 2015

*** S Shinar, J Perinatal, 2017)

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA:QUALE TERAPIA PER OS?



CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA: TERAPIA

SALE DI FERRO	QUANTITA'	CONTENUTO DI FERRO FERROSO
Ferroso fumarato	200 mg	65 mg
Ferroso gluconato	300 mg	35 mg
Ferroso succinato	100 mg	35 mg
Ferroso solfato	300 mg	60 mg
Ferroso solfato anidro	200 mg	65 mg

EFFETTI COLLATERALI

Dispepsia

Pirosi gastrica

Nausea

Vomito

Stipsi

Diarrea

Modifica microbiota

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA: TERAPIA

FERRO LIPOSOMIALE

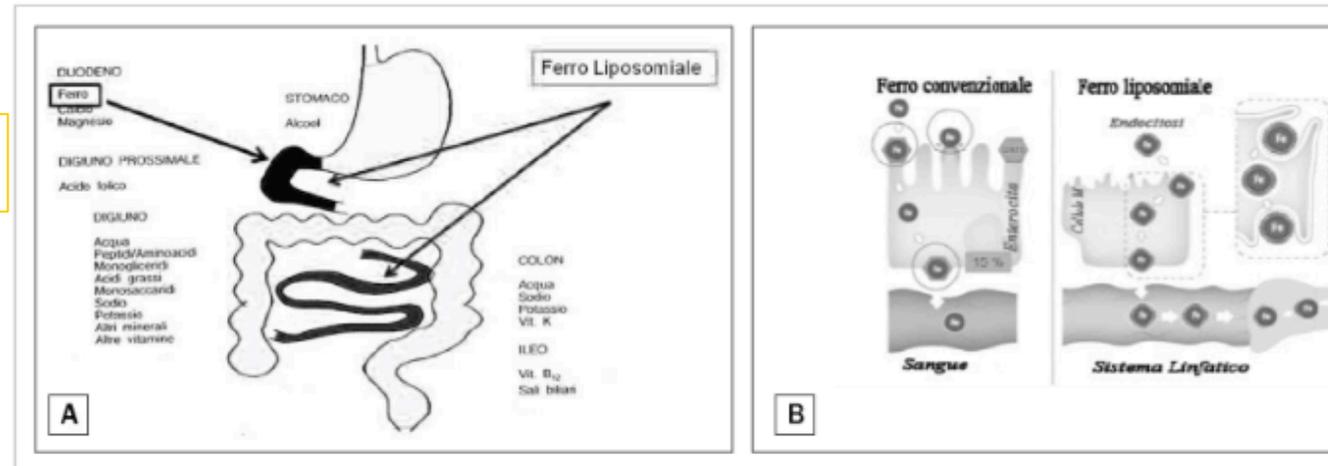


Figura 1

to (B) del ferro liposomiale e del ferro tradizionale.

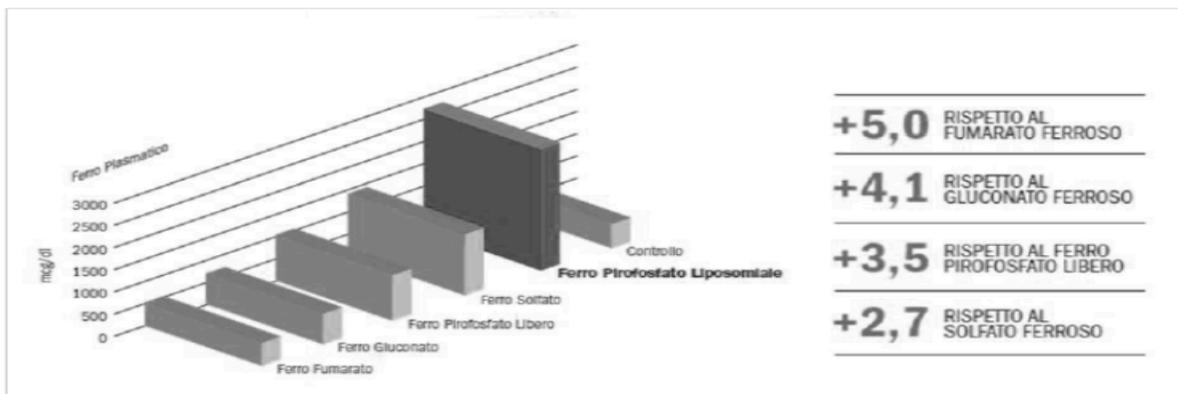


Figura 2.
Biodisponibilità del ferro liposomiale.

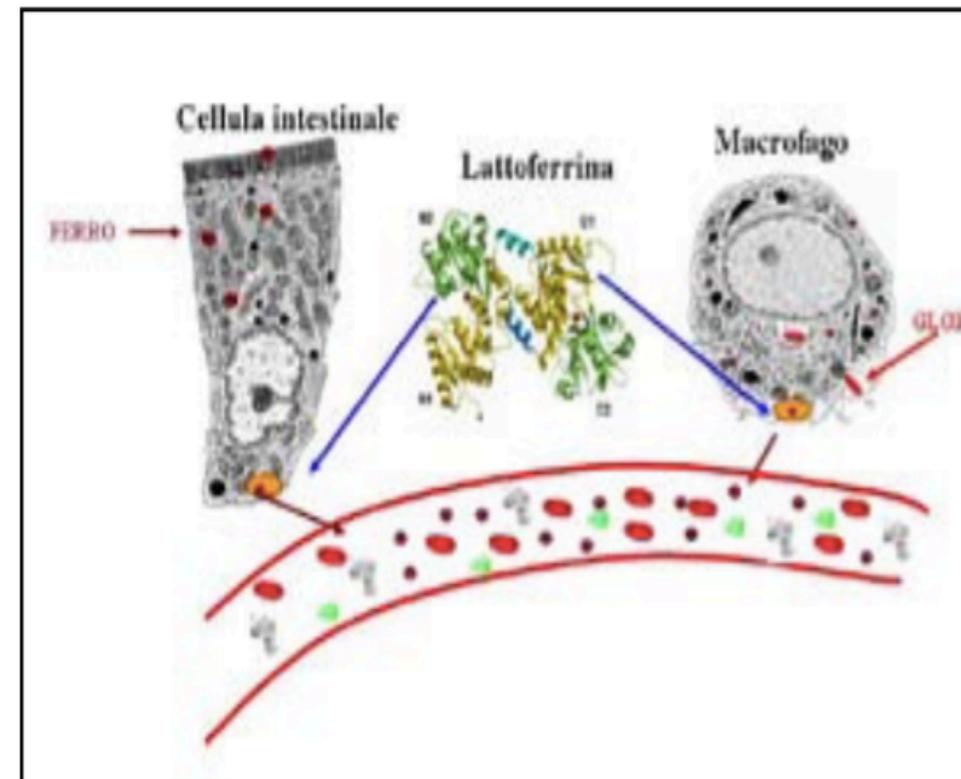
- +5,0** RISPETTO AL FUMARATO FERROSO
- +4,1** RISPETTO AL GLUCONATO FERROSO
- +3,5** RISPETTO AL FERRO PIROFOSFATO LIBERO
- +2,7** RISPETTO AL SOLFATO FERROSO

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA: TERAPIA

LATTOFERRINA

- Glicoproteina che appartiene alla famiglia delle transferrine
- Ruolo chiave della lattoferrina nel ripristino della funzione della ferroportina attraverso la modulazione della sintesi dell'epcidina
- per os, lontano dai pasti, la lattoferrina raggiunge integra il duodeno in quantità pari a circa l'80% della dose somministrata. La lattoferrina viene quindi assorbita negli enterociti grazie a specifici recettori, per poi raggiungere il nucleo, dove modula con efficacia i fattori chiave dell'omeostasi sistemica del ferro.

Figura 4. Meccanismo d'azione della lattoferrina. La lattoferrina modula l'omeostasi del ferro ripristinando l'attività della ferroportina (●) che è nuovamente in grado di trasportare il ferro (●) dai tessuti al circolo, ristabilendo la concentrazione fisiologica del ferro serico totale e della ferritina serica nel sangue.



CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA: TERAPIA

Analizzati 8 studi randomizzati

- Non differenze significative nei valori di Hb a 4 settimane
- Nessuna differenza nell'incremento di ferritina e sideremia
- Effetti collaterali ridotti nelle pz trattate con latteferrina



LATTOFERRINA VALIDA ALTERNATIVA PER MIGLIORE COMPLIANCE



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology
Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb

Review article

Lactoferrin or ferrous salts for iron deficiency anemia in pregnancy: meta-analysis of randomized trials

Hatem Abu Hashim^{a,*}, Osama Foda^b, Essam Ghayaty^c

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt

^b Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt

^c Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA: QUANDO LA TERAPIA EV?

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

25 ottobre 2013

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

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

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

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA:QUALE LA TERAPIA EV?

Table 1. IV iron preparations

	Preparations					
Generic name	Iron sucrose	Sodium ferric gluconate	LMW iron dextran	Ferumoxytol	FCM	Iron isomaltoside
Trade (brand) name	Venofer	Ferlecit	INFeD, CosmoFer	Feraheme	Ferinject, Injectafer,	Monofer (Europe o
Manufacturer	American Regent Inc	Sanofi Aventis Inc	Watson Pharma	AMAG Pharmaceuticals	Luitpold Pharmaceuticals	Pharmacosmos
Carbohydrate	Sucrose	Gluconate	LMW iron dextran	Polyglucose sorbitol carboxymethylether	Carboxymaltose	Isomaltoside
Concentration of elemental iron	20 mg/mL	12.5 mg/mL	50 mg/mL	30 mg/mL	50 mg/mL	100 mg/mL
TDI	No	No	Yes	No	Yes	Yes
Test dose required	No	No	Yes	No	No	No
Recommended max dose	Multiple doses of 200-300 mg	Multiple doses of 125-187.5 mg	Multiple doses of 100 mg or single infusion of 1000 mg	2 infusions of 510 mg given 3-8 d apart or a single dose of 1020 mg	2 doses of 750 mg, given 7 or more days apart (weight <50 kg) 2 doses of 15 mg/kg (or 1000 mg) given 7 or more days apart if weight >50 kg	A single infusion, a dose of 20 mg/kg 1000 mg) or up to 3 doses of 500 mg over 7 d
Infusion time	Over a period of at least 15 min	1 h	1 h	15 min	15 min	15 min
Pregnancy category	B	B	C	C	C	Not listed

FDA pregnancy categories: B, Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. C, Animal reproductive studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

TDI, total dose infusion.

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA:QUALE LA TERAPIA EV?

CARBOSSIMALTOSIO FERRICO

Formulazioni con carboidrati a bassa immunogenicità

FERUMONYTOL

FCM				
53 (FER-ASAP)	RCT	FCM vs oral iron (ferrous sulfate)	252 pregnant women their second or third trimester (gestational weeks 16-33)	1000-1500 mg, according to weight and Hb level: Weight <66 kg, Hb 8-9: 3 × 500 mg iron within 2 wk of baseline; Weight <66 kg, Hb 9-10.5/11: 2 × 500 mg iron within 2 wk of baseline; Weight >66 kg, Hb 8-9: 1 × 1000 mg iron, followed by 1×500 mg iron 1 wk later; Weight >66 kg, Hb 9-10.5/11: 1 × 1000 mg iron
69	Prospective observational	FCM	65 pregnant, second and third trimester	FCM 15 mg/kg
114	Retrospective observational	FCM	64 pregnant women	FCM 1000 mg in a single infusion of 15 min weekly. Most received only 1 dose.
68†	Retrospective observational comparative	FCM vs LMWID	92 pregnant women	FCM in doses of up to a maximum of 1000 mg. LMWID maximum of 1000 mg
115	Open-label pilot study	FCM	19 women in the third trimester of pregnancy with restless legs syndrome	500 or 700 mg of FCM was administered over 20 min

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA: TERAPIA EV

EFFETTI COLLATERALI

- Nausea
- Ipotensione
- Tachicardia
- Dolore toracico
- Dispnea
- Artralgia/Mialgie

The Safety of Intravenous Iron Preparations: Systematic Review and Meta-analysis

Tomer Avni, MD; Amir Bieber, MD; Alon Grossman, MD, MHA;
Hefziba Green, MD; Leonard Leibovici, MD; and Anat Gafer-Gvili, MD

Meta analisi di 103 studi randomizzati

Conclusioni:

- ferro ev **non** è associato ad aumentato rischio di SAE e infezioni
- Aumentato rischio di reazioni infusionali

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA: TERAPIA EV

Intravenous iron sucrose v/s oral ferrous fumarate for treatment of anemia in pregnancy. A randomized controlled trial

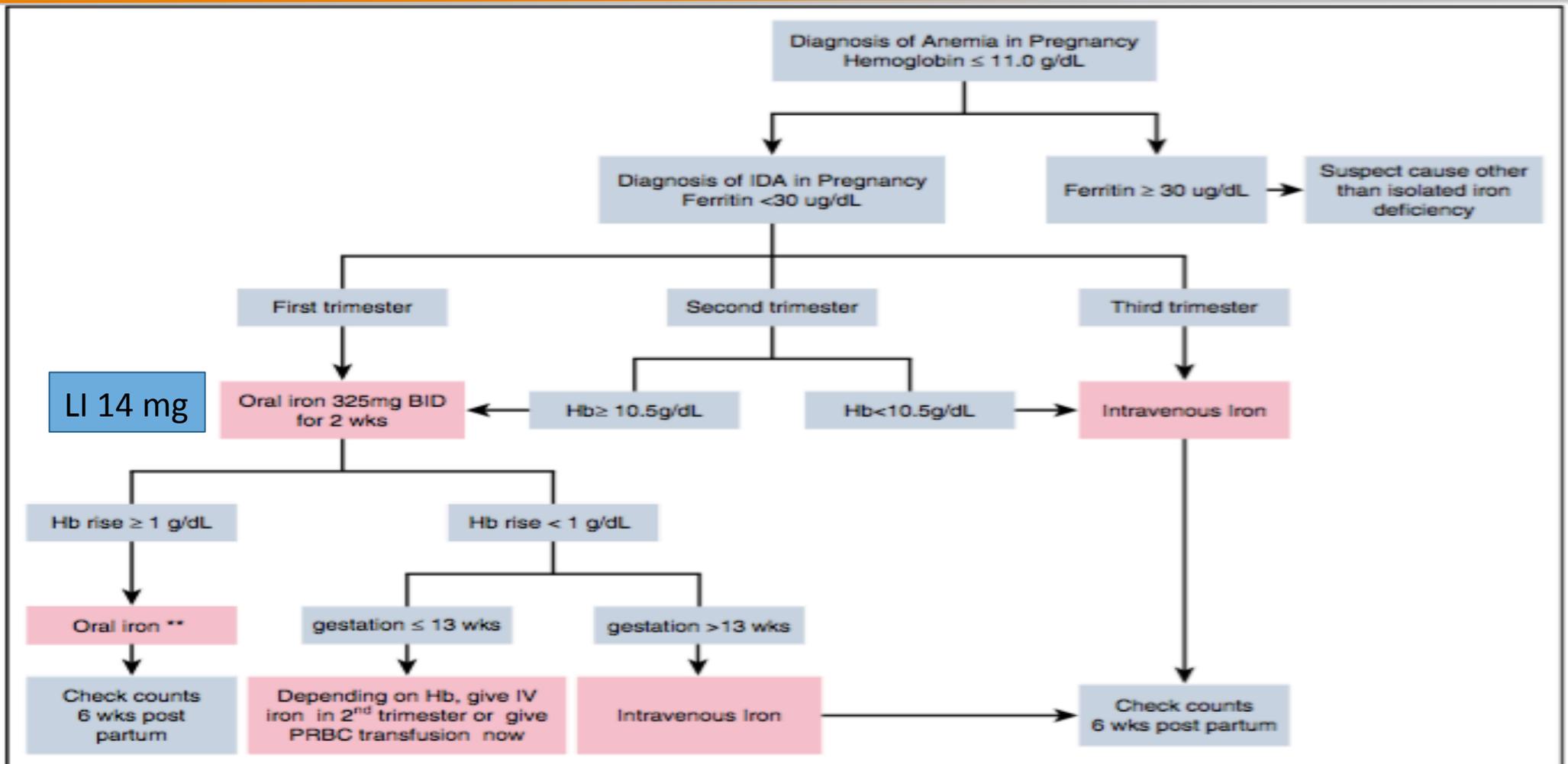
Shruti B. Bhavi^{1*} and Purushottam B. Jaju²

	GRUPPO A	GRUPPO B
Effetti collaterali	Nausea Vomito gastrite	Dolori bruciori sede di iniezioni

Table 1 Hemoglobin level before treatment and after 4 weeks of treatment in group A (oral) and Group B (Intravenous iron)

Sl.no	Group	Parameters	Pre treatment Hb (g / L)		Post treatment Hb (g / dl)		T-Value	P-Value
			Mean	SD	Mean	SD		
1	A	Hb (g /L)	91.4	11	106.5	10.3	4.54	<0.05
2	B	Hb (g /L)	89	10.7	106.4	13	5.62	<0.05

CARENZA MARZIALE IN GRAVIDANZA:ALGORITMO



ANEMIA IN GRAVIDANZA: TERAPIA PROFILATTICA?

Prophylactic Iron Supplementation in Pregnancy: A Controversial Issue

João Ricardo Friedrich¹ and Bruno Kras Friedrich²

¹Hematology and Bone Marrow Transplantation Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil. ²Departamento de Biologia e Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, Brazil.

Biochemistry Insights
Volume 10: 1–8
© The Author(s) 2017
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1178626417737738



CONCLUSIONI

Non sono stati condotti studi randomizzati controllati

La terapia profilattica è indicata solo se lo screening non è adeguato o non è possibile

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

