 ASL Oristano	<p><i>Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la gestione della anemia ferrocarenziale in gravidanza e nel postpartum,nell'ottica di un pro- gramma di Patient Blood Management.</i></p> <p>U.O. ImmunoEmatologia e Medicina Trasfusionale Direttore ff Dr. Mauro Murgia</p>	
---	---	--

***Percorso Diagnostico
Terapeutico Assistenziale per la gestione della anemia
ferrocarenziale in gravidanza e nel postpartum,
nell'ottica di un programma di Patient Blood Management.***

INDICE

1.	Introduzione	pag 4
2.	Scopo e campo di applicazione	pag 5
3.	Gestione della anemia ferrocarenziale in gravidanza e nel post-partum	pag 6
3.1.	Operatori coinvolti	pag 6
3.2.	Responsabilità	pag. 6
3.3.	Modalità operative	pag 7
	a. Diagnosi e inquadramento della anemia ferrocarenziale in gravidanza	pag 7
	b. Terapia	pag 12
	c. Gestione della anemia ferrocarenziale nel post-partum	pag 14
4.	Indicatori di processo e di esito	pag 16
5.	Conclusioni	pag 17
6.	Bibliografia	pag 23

ALLEGATI

Allegato 1 I Pilastri del PBM in Ostetricia

Allegato 2 - Tabelle calcolo fabbisogno di ferro e schema di diluizione FCM

Allegato 3 Consenso informato infusione Ferro

Allegato 4 Consenso informato trasfusione

Flow chart

Flow chart 1 gravidanza primo trimestre

Flow chart 2 gravidanza secondo e terzo trimestre

Gruppo di Lavoro:

Dott.ssa Amarilli Boccone, Servizio Immunotrasfusionale Oristano

Dott.ssa Francesca Campus, U.O. Ginecologia ed ostetricia Oristano

Dott. Mauro Murgia Servizio, Immunotrasfusionale Oristano

Dott. Gian Franco Puggioni, U.O. Ginecologia ed Ostetricia Oristano

Dir. Sanitario, Dott. Antonio Maria Pinna

Referente rischio clinico Dott. Gian Franco Puggioni

1. Introduzione

La sideropenia è sicuramente la più comune causa (prevalenza mondiale stimata tra il 20% e l'80%) di anemia in gravidanza.

Il ferro è essenziale per la funzione di tutte le cellule attraverso i suoi ruoli nella fornitura di ossigeno, nel trasporto degli elettroni, e nell'attività enzimatica.

Le cellule con alti tassi metabolici, tra cui i neuroni, richiedono più ferro e sono a maggiore rischio di disfunzione in caso di carenza. (2, 3).

Durante il periodo gestazionale, inoltre, l'anemia può essere aggravata da emorragie uterine o placentari, emorragie gastrointestinali e le fisiologiche o patologiche perdite di sangue peripartum, che nella peggiore delle ipotesi commutano un problema lieve e cronico in grave ed acuto. (3).

Una condizione di anemia comporta rischi specifici per la madre e per il feto, come il ritardo di crescita intrauterina, la prematurità, le infezioni e le alterazioni del microbioma materno che possono condizionare gravi ripercussioni anche sulla salute del nascituro.

A queste si aggiungono il rischio più elevato di trasfusione di sangue nel peripartum e la morte in utero.

Nello studio di Manisha Nair et al. si è appurato, come, a differenza delle donne con Hb maggiore di 11g/dL, il rischio di morte perinatale in travaglio è rispettivamente cinque volte e tre volte più elevato nelle donne con Hb inferiore a 10 alla prima visita e a ventotto settimane. (3).

Il rischio si riduce linearmente per ogni unità di incremento di Hb registrata durante la prima visita.

Non solo, i neonati con basse concentrazioni di ferritina sierica, che riflettono un ridotto carico fetale, hanno una memoria di riconoscimento più scarsa alla nascita, un rendimento scolastico peggiore a 5-6 anni di età e difficoltà di attenzione e pianificazione.

Coloro che hanno sofferto di carenza di ferro nei primi anni di vita postnatale, dimostrano una velocità più lenta di elaborazione neurale che persiste oltre il periodo di carenza di ferro e nonostante il trattamento.

Alcuni autori sottolineano come questi bambini abbiano un maggiore rischio di sviluppare problemi cognitivi e socio-emotivi, tra cui ansia, depressione, autismo e schizofrenia. (2, 3).

Per quanto scritto, la profilassi e il trattamento della carenza di ferro sono assolutamente necessari nel percorso assistenziale della donna in gravidanza, al fine di accompagnarla e preservarla da eventuali rischi e complicanze sia durante la gestazione, che al momento del parto e attraverso tutto il puerperio.

2. Scopo e campo di applicazione.

I Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali stabiliti dal DM 70/2015 hanno come obiettivo principale quello di migliorare la qualità ed efficienza delle cure in maniera omogenea ed appropriata. Per questo motivo abbiamo impostato un protocollo che permetta una gestione uniforme del paziente, basandoci su evidenze scientifiche, linee guida italiane ed internazionali, e raccomandazioni di società scientifiche che si occupano di PBM.

Il nostro progetto si è realizzato attraverso la creazione di un gruppo di lavoro per la stesura di un PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale), dedicato alla gestione della anemia ferrocarenziale in gravidanza e nel postpartum, in ottemperanza alle linee guida nazionali del CNS e in merito all'implementazione di un approccio conforme ai principi del PBM, nel contesto della Azienda Sanitaria Locale (ASL) di Oristano.

3. Gestione della anemia ferrocarenziale in gravidanza e nel postpartum.

3.1.Operatori Coinvolti

Gli operatori sanitari coinvolti sono:

Direttore Sanitario (Presidente del Comitato di Buon Uso del Sangue)

Referente Aziendale del Rischio Clinico

Anestesisti-Rianimatori

Medici Trasfusionisti

Ginecologi

Ostetrici

CPSI dei Servizi Immunotrasfusionali

CPSI di Rianimazione

TSLB

3.2.Responsabilità

La Direzione Sanitaria, come da Accordo Conferenza Stato Regioni n° 251 del 21 dicembre 2017, si rende garante dell'attivazione, dell'implementazione e del monitoraggio del PBM.

Il Referente Aziendale del rischio clinico, in collaborazione con la Direzione sanitaria, si rende responsabile della valutazione delle criticità e del piano di miglioramento nell'implementazione del PBM.

La responsabilità dell'applicazione del protocollo è ascritta al Medico che prende in carico la gestante/puerpera, dell'Anestesista e dello Specialista in Medicina Trasfusionale responsabile dell'Ambulatorio "PBM", i quali, ove si configuri la necessità, si avvalgono della consulenza di altri Specialisti.

Descrizione attività	Ginecologo	Ostetrica	Medico trasfusionista	Anestesista rianimatore	Farmacista ospedaliero
Diagnosi e trattamento della anemia ferrocarenziale lieve, senza complicanze	R	I	C	NC	NC
Valutazione e trattamento della anemia lieve non responsiva alla terapia orale e moderata-severa nel primo trimestre di gravidanza	C	I	R	I	NC

Valutazione e trattamento della anemia lieve e non responsiva alla terapia orale e moderata-severa nel secondo trimestre di gravidanza	C	I	R	I	I
Valutazione della anemia lieve e non responsiva alla terapia orale e moderato-severa nel terzo trimestre di gravidanza	C	I	R	I	I
Trattamento della anemia lieve e non responsiva alla terapia orale e moderato-severa nel terzo trimestre di gravidanza	R	C	C	I	I
Dimissione	R	C	I	I	NC
Fase post-dimissione	C	I	R	NC	NC

3.3.Modalità operative.

a.Diagnosi e inquadramento della anemia ferrocarenziale in gravidanza.

L'anamnesi e la ricerca dei fattori di rischio per l'anemia da carenza marziale sono i primi gesti clinici da attuare per effettuare una corretta diagnosi.

L'ereditarietà, la presenza di emoglobinopatie familiari, l'abitudine a una dieta vegetariana o vegana, orientano il medico verso le anemie da emoglobinopatie, da carenza di vitamina B12 o di folati, oppure verso la ricerca di perdite di sangue occulte o manifeste.

I sintomi di anemia non sono sensibili né specifici, purtroppo, e non contribuiscono a differenziare i vari tipi di anemia, tanto più in gravidanza, in quanto spesso essi si confondono con altri comuni disturbi tipici della gestazione (debolezza, affaticamento, sonnolenza, dispnea da sforzo, etc). (1, 3).

La World Health Organization (WHO) definisce l'anemia in gravidanza come il rilievo, durante il periodo gestazionale, di un valore di Hb<11g/dL indipendentemente dal trimestre e classifica l'anemia in lieve (Hb 10-10,9 g/dL), moderata (Hb 7-9,9 g/dL) o severa (Hb <7g/dL). (4, 3).

Le linee guida dell'American College of Obstetrician and Gynaecologists (ACOG) e il British Committee for Standards in Haematology (BCSH) definiscono l'anemia in gravidanza in base al trimestre di gestazione. Premesso che, in tale condizione si assiste fisiologicamente ad una riduzione dei livelli di emoglobina a causa di un incremento fino al 40% del volume plasmatico, si definisce anemia significativa la presenza di una concentrazione di emoglobina inferiore a 11g/dL nel primo trimestre di gravidanza oppure 10,5g/dL nel secondo e nel terzo trimestre ed inferiore a 10g/dL immediatamente dopo il parto. (8).

Qualora l'esecuzione dell'esame emocromocitometrico in una gestante rilevi uno stato anemico sarà opportuno procedere alla valutazione dell'assetto marziale, che viene prescritta dal ginecologo.

Inoltre, al momento della prima visita deve essere effettuata un' accurata indagine anamnestica allo scopo di rilevare condizioni ad alto rischio di ferro carenza (precedente stato anemico, multiparità, recente storia di sanguinamento cronico o acuto, abitudini alimentari) e la presenza di comorbidità.

Gli esami da prescrivere per un corretto inquadramento sono:

Emocromo con conta reticolocitaria,

sideremia,

ferritina,

transferrina sierica,

vitamina B12,

folati,

Proteina C reattiva

I valori di sideremia e transferrina saranno utilizzati per il calcolo della saturazione della transferrina secondo la seguente formula:

$$TSAT = \text{Sideremia} / (\text{Transferrina} \times 1,42) \times 100$$

Una volta eseguiti tutti gli esami si potranno riscontrare i seguenti quadri:

Assetto marziale	Esami di laboratorio
Normale	Ferritina 100-300 ng/ml Tsatsat 20-50% PCR <5
Lieve sideropenia	Ferritina < 100 ng/ml
Sideropenia assoluta	Ferritina < 30ng/ml
Quadro misto con sideropenia funzionale	Ferritina 30-100 ng/ml Tsatsat < 20% e/o PCR > 5
Sequestro di ferro per stato flogistico	Ferritina > 100ng/ml Tsatsat < 20% e/o PCR > 5

Importante è la valutazione dei reticolociti in numero % e assoluta e degli indici reticolocitari, principalmente il contenuto emoglobinico reticolocitario.

Gli Indici reticolocitari, in particolare, il contenuto di emoglobina reticolocitaria (CHr) è una misura diretta del ferro nei globuli rossi e fornisce una “istantanea” del livello di ferro biodisponibile.

Essi hanno una variabilità biologica e analitica significativamente minore rispetto a quella della ferritina sierica e della TSAT%. (3).

I reticolociti sono indicatori di eritropoiesi, per questo risultano molto utili nella diagnostica differenziale delle anemie e forniscono indicazioni precoci ed utili nel monitoraggio terapeutico.

Una volta rilevato uno stato anemico, in base al valore di emoglobina, alle settimane di gestazione e all'individuazione o meno di uno stato ferrocarenziale si procede al trattamento secondo l'algoritmo diagnostico mostrato nelle flow chart 1 e 2.

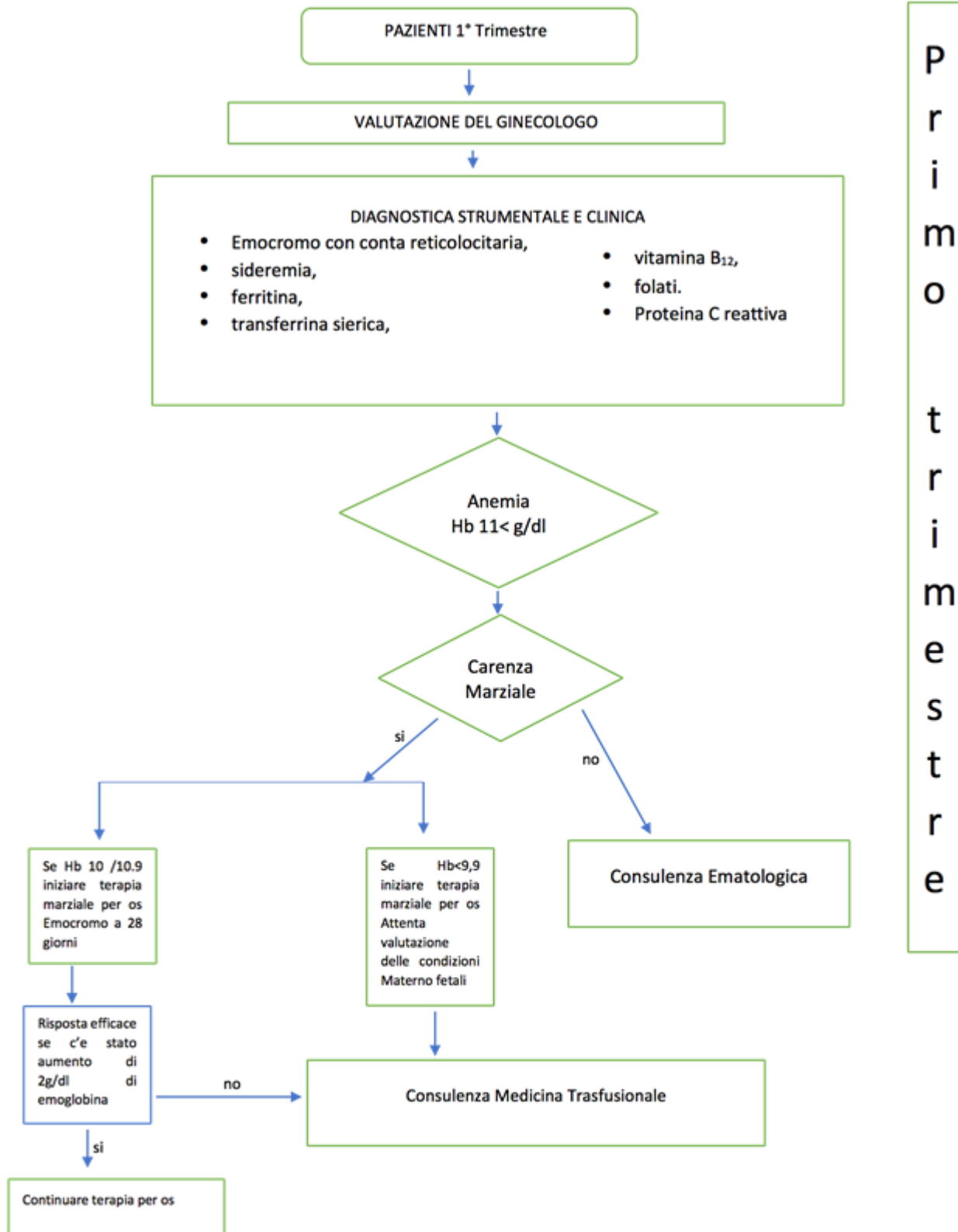
Il Medico Ostetrico richiederà una consulenza ematologica per ulteriori approfondimenti diagnostici nel caso in cui non si documenti uno stato ferrocarenziale e la paziente abbia un grado di anemia moderato-severo e non sia portatrice di alfa o beta-talassemia.

L'anemia lieve da carenza marziale, indipendentemente dal trimestre di gravidanza, a meno di comorbidità o condizioni particolari (es. mancata risposta o intolleranza alla terapia per via orale), dovrà essere gestita dal Ginecologo di riferimento.

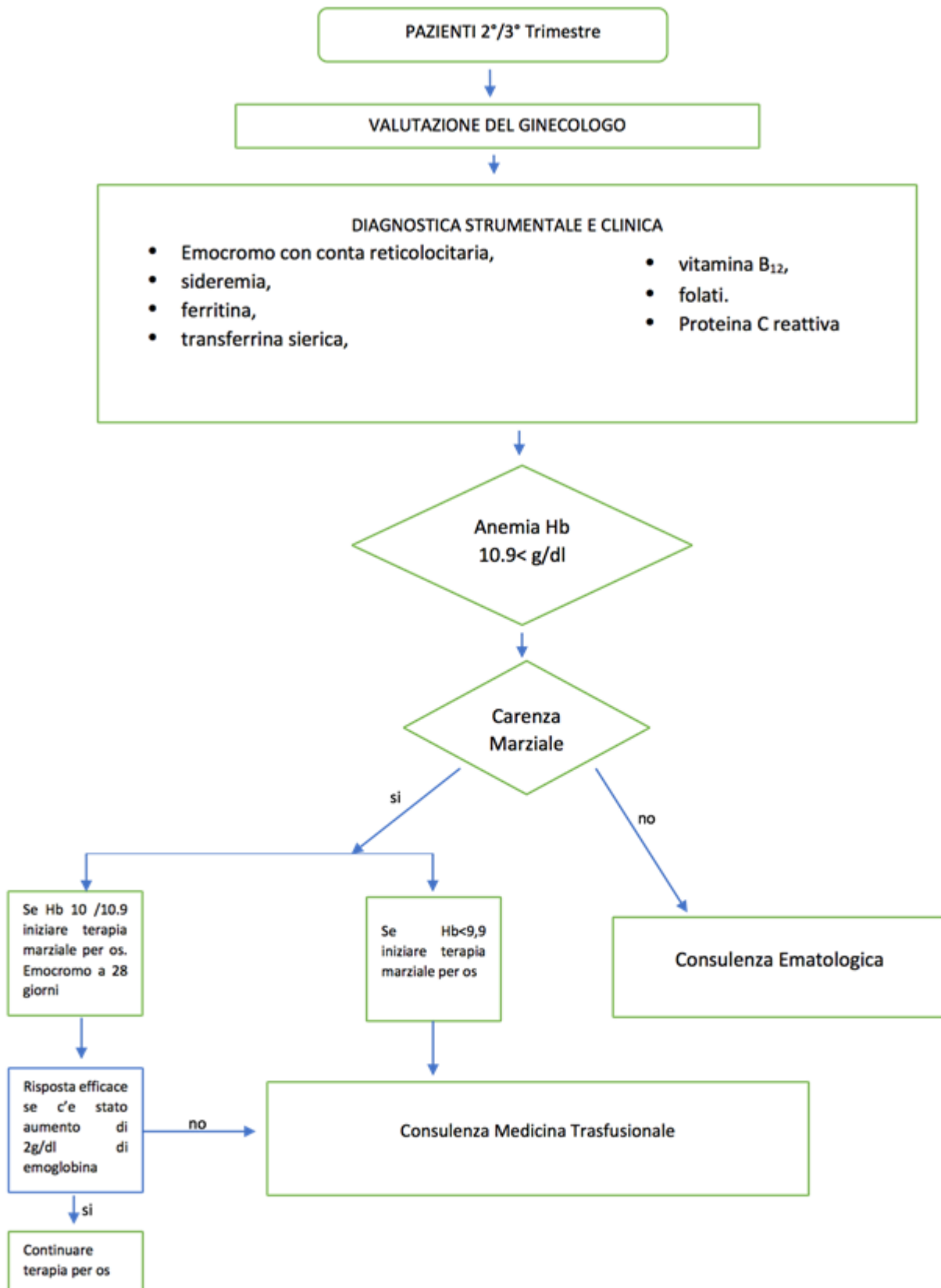
In tutti gli altri casi e in caso di anemia moderato-severa nel postpartum, le pazienti verranno affidate alle cure dell'ambulatorio di Medicina Trasfusionale, qualora non sussistano condizioni materno fetali tali da richiedere il ricovero ospedaliero.

La richiesta viene effettuata dal Ginecologo referente attraverso il sistema SISAR ADT, come richiesta di consulenza interna, oppure attraverso la prescrizione di una “visita ematologica” per l'ambulatorio di medicina trasfusionale”.

La prenotazione viene fissata dal Servizio erogatore per entrambe le modalità, previa comunicazione telefonica, secondo i livelli di priorità specificati dal richiedente.



Flow-chart 3 percorso Gravidanza



b. Terapia.

La terapia marziale per os viene utilizzata in prima battuta nelle donne gravide con anemia ferro-carenziale lieve-moderata e nelle forme di sideropenia senza anemia.

La terapia con Sali di ferro è conveniente, economica ed efficace nel trattamento delle donne stabili.

Molte pazienti risentono di eventi avversi prevalentemente gastrointestinali, per cui l'aderenza al trattamento spesso non è ottimale.

L'analisi di venticinque studi randomizzati che hanno coinvolto più di diecimila donne ha dimostrato che la supplementazione intermittente è associata a meno effetti collaterali rispetto alla somministrazione di ferro giornaliera. (3).

In caso di comparsa di disturbi gastrici (nausea, epigastralgia, disgeusia, stipsi) si può ridurre la dose somministrata oppure cambiare tipologia di ferro.

Preparati a base di ferro sucrosomiale e bisglicinato chelato sono meglio tollerati e migliorano la compliance.

Si esegue un controllo dell'emocromo a quattro settimane nelle forme lievi e a quattordici giorni nelle forme moderate per valutare la risposta iniziale e l'aderenza al trattamento.

In caso di buona risposta (incremento del valore di emoglobina di almeno 1g/dL dopo quattordici giorni o di 2g/dL a ventotto giorni), la supplementazione proseguirà per almeno tre mesi e fino a sei settimane dopo il parto.

E' fondamentale affiancare al ferro un preparato contenente acido folico e, in caso di carenza documentata, di vitamina B12 (cobalamina), in quanto importanti cofattori per una emopoiesi efficace; la sola supplementazione di ferro, infatti, può causare una carenza di tali vitamine, dato l'enorme stimolo emopoietico indotto dal ferro. (7).

Da un punto di vista clinico è auspicabile identificare in fase precoce i soggetti che possono trarre beneficio dall'integrazione orale di ferro da quelli che devono passare alla terapia endovenosa.

Quest'ultima evenienza si verifica nei seguenti casi:

- mancata risposta o intolleranza al ferro orale;
- impossibilità di assorbire una sufficiente quantità di ferro a fronte di perdite ematiche abbondanti;
- necessità di un rapido aumento dei livelli di ferro al fine di evitare terapia trasfusionale o complicanze;
- insufficienza renale cronica, insufficienza cardiaca cronica, terapia con eritropietina, rifiuto trasfusionale per motivi religiosi.

Le terapie a base di ferro endovenoso di terza generazione (ferro carbossimaltoso) consentono un dosaggio sostitutivo rapido e completo senza i problemi di tossicità inerenti alle preparazioni di ferro più vecchie (gluconato ferrico).

La differenza più importante è data dal ligando dei carboidrati, che influenza la stabilità complessiva della molecola, il rilascio di ferro e l'immunogenicità, e che è caratteristica per ogni farmaco.

Gli studi più recenti hanno accresciuto la consapevolezza che i preparati endovenosi di terza generazione siano più maneggevoli e sicuri. (3, 7).

In linea con quanto suggerito dalle Linee guida già citate in ambito di PBM, si predilige l'utilizzo del ferro carbossimaltosio per un ripristino delle scorte marziali con dosaggi singoli elevati, secondo il seguente schema:

Hb g/dL	Condizioni materno-fetali	Terapia	Monitoraggio
≤ 8	Stabili	Ferro carbossimaltosio ev. 1.000 mg (2fl da 10ml) in 250 ml di fisiologica da infondere in 30 minuti.	Controllo emocromo e reticolociti a 72 ore dalla somministrazione e dopo dieci giorni.
≤ 8	Stabili, con fattori di rischio cardiovascolari o problematiche fetali	Ferro carbossimaltosio 500mg (1fl da 10ml) in 100 ml di fisiologica da infondere in 30 minuti; ripetere infusione il giorno successivo per raggiungere un dosaggio complessivo di 1.000mg.	Controllo dell'emocromo ogni 48 ore per escludere ulteriore riduzione dei valori di emoglobina.
≤ 8	Instabili con fattori di rischio materno-fetali	Valutare emotrasfusione.	

La raccomandazione AIFA del 25/10/2013 sul rischio di gravi reazioni da ipersensibilità con medicinali contenenti ferro somministrati per via endovenosa sostiene che:

- i medicinali contenenti ferro per via endovenosa non devono essere usati in pazienti con ipersensibilità al principio attivo, al medicinale stesso o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti, ed in pazienti con ipersensibilità grave ad altri medicinali contenenti ferro per via parenterale.
- Devono essere somministrati secondo la posologia e il metodo di somministrazione descritti nelle informazioni sul prodotto di ogni singolo medicinale.
- Devono essere somministrati solo quando sia immediatamente disponibile personale qualificato in grado di valutare e gestire reazioni anafilattiche/anafilattoidi, e apparecchiature di rianimazione.

Tutti i medici che prescrivono questi medicinali devono informare i pazienti del rischio di ipersensibilità prima di ogni somministrazione, i pazienti devono essere informati dei sintomi correlati e deve essere loro richiesto di contattare con urgenza il medico in caso di reazione.

Tutti i pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di eventuali segni di ipersensibilità durante e per almeno trenta minuti dopo ogni somministrazione.

I medicinali contenenti ferro per via endovenosa non devono essere usati durante la gravidanza se non è assolutamente necessario. Il trattamento dovrebbe essere limitato al secondo e terzo trimestre, se si ritiene che i benefici superino chiaramente i possibili rischi sia per la madre che per il feto. (6, 7).

Nel luglio 2019 l'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) ha stabilito che “può verificarsi bradicardia fetale in seguito alla somministrazione di ferro parenterale”, tuttavia essa è solitamente transitoria e risulta come conseguenza di una reazione di ipersensibilità nella madre.

Per tale motivo l'infusione di ferro endovenosa nelle gravide al secondo trimestre di gestazione può essere eseguita presso l'ambulatorio di medicina trasfusionale sotto attento monitoraggio clinico da parte del Medico Trasfusionista, mentre, al terzo trimestre, viene eseguita esclusivamente presso il reparto di Ginecologia ed Ostetricia del nostro Presidio e sotto monitoraggio cardiotocografico. (3).

Per una condizione di anemia severa ($Hb \leq 7g/dL$) potrebbe essere necessario il supporto trasfusionale che il Medico Ostetrico valuterà considerando il periodo gestazionale, le condizioni materne (comorbidità, rischio di sanguinamento), nonché la eventuale presenza di sanguinamento in atto e le ripercussioni sul feto dello stato anemico materno (ritardo di accrescimento, alterazioni del tracciato cardiotocografico, etc...).

La scelta di trasfondere non può basarsi unicamente sulla valutazione dei valori di emoglobina, in quanto l'emoglobina non può essere considerato unico trigger trasfusionale. (2, 3, 7).

c. Gestione dell'anemia ferrocarenziale nel postpartum.

Si fa diagnosi di anemia nel postpartum per valori di $Hb < 10g/dL$ a 24-48 ore dal parto $< 11g/dL$ ad una settimana dal parto e $Hb < 12g/dL$ a otto settimane dal parto.

Le cause possono essere legate ad una carenza marziale non corretta durante la gravidanza e a perdite di sangue nel peripartum (nel peripartum le perdite di sangue normali variano da 200 a 300ml, mentre la emorragia postpartum o PPH è definita da perdite $\geq 500ml$). (5, 9).

Il sanguinamento al parto e nel peripartum può aggravare uno stato anemico preesistente.

In gravidanza le condizioni che rappresentano fattori di rischio per PPH devono essere prese in esame e valutate durante l'assistenza prenatale insieme alla donna, per indirizzare le strutture sanitarie di livello appropriato per la gestione dell'eventuale emergenza .

Di seguito sono riportati i fattori di rischio per PPH:

- fattori di rischio identificabili durante la gravidanza: una precedente PPH, la gravidanza multipla, la preeclampsia, il sospetto di un peso alla nascita > 4.000 g, placenta previa, sospetta placentazione anomala invasiva;

- fattori di rischio identificabili durante il travaglio e il parto: mancata progressione del secondo stadio del travaglio, prolungamento del terzo stadio del travaglio, placenta ritenuta, placentazione anomala invasiva, episiotomia e lacerazioni perineali. L'attenta valutazione anamnestica per identificare le donne a maggior rischio di sanguinamento eccessivo deve sempre essere effettuata quando una donna si presenta in travaglio di parto. (9).

Altri fattori come l'etnia, la gravidanza multipla, una risposta infiammatoria al parto, uno stato infettivo oppure una emoglobinopatia possono contribuire a generare uno stato anemico nel postpartum.

Le pazienti con anemia lieve ($\geq 10\text{g/dL}$) verranno avviate dal Ginecologo Ostetrico alla terapia marziale per os con un monitoraggio terapeutico attraverso il controllo di emocromo e reticolociti a due settimane.

In caso di successo terapeutico il trattamento dovrà proseguire per almeno sei settimane.

Tutti i casi di anemia lieve non responsiva alla terapia orale, le forme di anemia moderata (Hb 8g/dL - $9,9\text{g/dL}$) e severa (Hb $<8\text{g/dL}$) saranno poste all'attenzione del Medico Trasfusionista mediante richiesta di consulenza interna sul sistema SISAR ADT.

4.Indicatori di processo e di esito

Gli indicatori di processo e di esito sono riportati nella seguente tabella.

Responsabilità	Indicatore di Processo	Indicatore di Esito
UU.OO Ginecologia e Ostetricia	N° di consulenze effettuate/N° di gestanti che giungono al parto in ospedale	N°. gestanti che giungano al parto con valori Hb>10,5/N°consulenze effettuate
UU.OO Ginecologia e Ostetricia		N° di donne che necessitano di trasfusioni in occasione di gravidanza-parto-puerperio/N°di parti
ST Congruità nella fase diagnostica secondo algoritmo pre-operatorio PBM		N° consulenze PBM efficaci/N° consulenze effettuate

5. Conclusioni

L'applicazione integrata del Patient Blood Management ha come obiettivo principale la riduzione del rischio trasfusionale e assistenziale con conseguente riduzione dei costi sanitari globali.

La letteratura a nostra disposizione ha mostrato come, aldilà delle complicanze infettive (date da patogeni noti e patogeni emergenti), aldilà delle reazioni avverse più frequenti (immediate, ritardate, immunologiche e non immunologiche) e degli effetti di immunomodulazione associata alla trasfusione (TRIM), la trasfusione allogenica si configura come fattore di rischio indipendente di un peggiore outcome del paziente, determinando un maggiore rischio di morbilità e mortalità.

Questi aspetti hanno contribuito ad incentivare sinergie multidisciplinari per la formulazione di percorsi organizzativi rivolti ai pazienti chirurgici con l'obiettivo di ridurre il ricorso all'utilizzo del sangue allogenico, valorizzando tutte le strategie di risparmio e prevenzione.

La creazione di specifici percorsi diagnostico terapeutici assistenziali diventa un elemento portante per identificare priorità procedurali, competenze e livelli di responsabilità.

Un approccio multidisciplinare e "paziente-centrico" si avvicina ad una visione "olistica" della medicina, che si propone di trovare per ogni malato la giusta terapia, seguendo percorsi uniformi e condivisi.

Il concetto di PBM, quindi, non è applicabile solo ad una specifica disciplina o ad una data patologia, ma si configura in modo ampio e trasversale attraverso ambiti diversi sia di area medica che chirurgica e quindi anche in ambito ostetrico-ginecologico.

L'applicazione di questi standard implica la disponibilità di risorse umane, farmacologiche, strumentali e logistiche.

Pertanto, affinché un programma PBM possa essere realizzabile, è necessario il coinvolgimento di amministratori e manager che rendano disponibili tali risorse.

Inoltre, l'efficacia del programma si concretizza nella creazione di un modello organizzativo supportato da varie figure professionali, non strettamente "cliniche", ma anche appartenenti a ruoli organizzativi e gestionali, come quella del Farmacista e del Direttore sanitario.

La realizzazione del programma è vincolata alla disponibilità di un database necessario per la raccolta e l'analisi dei risultati che consenta di evidenziare le aree di maggior criticità a livello aziendale. L'organizzazione prevede la creazione di un comitato interno dedicato, composto da vari specialisti, rivolto alla realizzazione di un programma PBM con protocolli operativi, al controllo del rispetto di tali protocolli e alla periodica analisi e valutazione dei risultati ottenuti, con lo scopo di approntare le opportune correzioni e provvedere alla loro divulgazione.

Allegato 1

I Pilastri del PBM in Ostetricia

I TRE PILASTI DEL BLOOD MANAGEMENT IN OSTETRICIA			
Tempo	PILASTRO 1 Migliorare l'eritropoiesi	PILASTRO 2 Ridurre al massimo le perdite ematiche	PILASTRO 3 Migliorare la tolleranza all'anemia
Prima e durante la gestazione	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticare tempestivamente l'anemia • Identificare e trattare la causa dell'anemia • Trattare tempestivamente le carenze marziali e le anemie sideropeniche, le anemie delle malattie croniche e le carenze funzionali di ferro. • Diagnosticare e considerare eventuali altre carenze (Es piastrinopenia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificare e gestire il rischio emorragico • Contenere il sanguinamento iatrogeno • Programmare un'attenta pianificazione e preparazione della procedura. • Predisporre il predeposito del sangue omologo, in casi molto selezionati 	<ul style="list-style-type: none"> • Applicare il blood management individuale, le tecniche di risparmio del sangue devono essere modificate e adeguate al singolo caso • Adottare soglie trasfusionali restrittive
Al parto	<ul style="list-style-type: none"> • Se possibile, es induzione del parto o taglio cesareo elettivo, programmare l'evento parto dopo aver ottimizzato l'eritropoiesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Emostasi meticolosa durante il taglio cesareo e le riparazioni delle lacerazioni perineali/episiotomie • Utilizzare tecniche anestesologiche di risparmio del sangue • Se è il caso e si ha la possibilità di farlo, adottare le tecniche di autotrasfusione • Utilizzare le tecniche farmacologiche e gli agenti emostatici tempestivamente • Organizzare la diagnostica, possibilmente nella forma del point of care 	<ul style="list-style-type: none"> • Ottimizzare la gittata cardiaca • Ottimizzare la ventilazione e l'ossigenazione • Adottare soglie trasfusionali restrittive
In puerperio	<ul style="list-style-type: none"> • Controllare l'eventuale presenza di anemia • Stimolare l'eritropoiesi, se necessario • Trattare l'anemia tempestivamente 	<ul style="list-style-type: none"> • Attento monitoraggio della donna nelle due ore successive al parto e gestione proattiva del sanguinamento post-operatorio • Possedere e utilizzare checklist per controllare il globo di sicurezza, la contrazione uterina, le pulsazioni cardiache e tutti i parametri vitali della donna • Riscaldamento rapido/mantenimento della normotermia della puerpera • Tecniche di autotrasfusione, se appropriate • Gestione proattiva dell'emostasi e dell'anticoagulazione. • Profilassi/trattamento delle infezioni eventualmente presenti o sospette 	<ul style="list-style-type: none"> • Ottimizzare la tolleranza all'anemia • Adottare soglie trasfusionali restrittive

Allegato 2

Calcolo del fabbisogno di ferro

Hb g/dL	Hb mmol/L	Peso corporeo <35kg	Peso corporeo da 35 a < 70kg	Peso corporeo ≥ 70Kg
<10	<6,2	500mg	1.500mg	2.000mg
≥10	≥ 6,2	500mg	1.500mg	1.500mg

Piano di diluizione di FCM per infusione endovenosa

Volume di FCM richiesto	Dose di ferro equivalente	Quantità massima di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% m/V	Tempo minimo di somministrazione
Da 2 a 4mL	Da 100 a 200mg	50ml	Nessun tempo minimo prescritto
Da >4 a 10mL	Da >200 a 500mg	100ml	6 minuti
Da >10 a 20mL	Da >500 a 1.000mg	250ml	15 minuti

Allegato 3

Consenso informato infusione Ferro

Io sottoscritto _____

Nato a _____ il _____

dichiaro di essere stato informato dal Dr. _____

di essere affetto dalla seguente patologia _____

e che per l'attuale condizione si rende necessaria una o più infusioni e.v. di ferro.

Mi è stato spiegato che:

Le principali indicazioni alla terapia con ferro in vena sono rappresentate da un ridotto livello di emoglobina conseguente a una condizione di deficienza assoluta o relativa di Ferro nell'organismo, quadro clinico conosciuto come anemia sideropenica.

I vantaggi derivanti dalla terapia marziale potrebbero essere: UN GRADUALE E PROGRESSIVO MIGLIORAMENTO DELLA MIA PATOLOGIA.

I rischi più comuni per questo tipo di procedura terapeutica sono: il dolore relativo alla venipuntura (35% dei pazienti); la difficoltà a reperire la vena (45% dei pazienti); una lieve e occasionale sensazione di malessere che, raramente, può esitare in una transitoria perdita di coscienza (sincope); reazioni allergiche ai costituenti iniettati che possono essere anche di grave entità, fino allo shock anafilattico.

Ho richiesto le seguenti ulteriori informazioni relative a tale procedura:

HO BEN COMPRESO QUANTO MI E' STATO SPIEGATO, NON HO ALTRE DOMANDE da fare ed in base alle informazioni ottenute:

☐ Acconsento all'esecuzione delle infusioni endovena di fiale di Ferro

☐ Rifiuto volontariamente le infusioni endovena di fiale di Ferro

Firma del paziente o di un genitore o del tutore o dell'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza _____

Io sottoscritto Dr. _____ confermo ed attesto, in modo consensuale alla dichiarazione del signor _____ che lo stesso, a mio avviso, ha interamente compreso tutto quanto sopra punto per punto.

Data ____/____/____ Ora _____ Firma _____

Allegato 4

Consenso informato terapia trasfusionale

CONSENSO INFORMATO ALL'ESECUZIONE DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE

Io sottoscritto..... Nato/a a.....Prov.....
il.....Residente a.....Prov.....Via.....n°.....

DICHIARO

di essere stato/a informato/a dal Dr.....

1. della mia situazione clinica che richiede terapia trasfusionale o terapia con emocomponenti, anche ripetuta e per un tempo prolungato;
2. delle eventuali alternative alla terapia trasfusionale (Es. autotrasfusione, emodiluizione, terapie sostitutive ferro, folati, Vitamina B12, Eritropoietina)
3. delle conseguenze che possono derivarmi dal rifiuto della trasfusione che possono essere: aggravamento dell'anemia, eventuali emorragie potrebbero essere anche fatali, astenia, ischemie cerebrali, infarto del miocardio, decesso.
4. della necessità che nel mio interesse, io segnali precedenti trasfusioni ed eventuali reazioni post-trasfusionali
5. che la trasfusione di sangue o emoderivati può comportare i seguenti rischi di reazioni all'emocomponente trasfuso (globuli rossi, plasma, piastrine): le più frequenti (1-2%) sono le più lievi (febbre, brivido, orticaria, arrossamento cutaneo con o senza bolle, prurito); complicanze più gravi sono possibili ma molto più rare (rottura di globuli rossi (emolisi); trasmissione di infezioni batteriche, il rischio è 1/25000 nel caso di trasfusioni piastriniche e dieci volte più basso in caso di trasfusione di globuli rossi e ancora più basso nel caso di trasfusione di plasma; trasmissione di infezioni virali (compreso il virus HIV e i virus dell'epatite B e C il cui rischio oggi è molto basso (0.0001%); trasmissioni di infezione malarica rischio molto basso; raramente si possono verificare reazioni allergiche più gravi (shock anafilattico, edema della glottide, asma bronchiale); rara è l'insorgenza di edema polmonare non cardiogeno (TRALI), più frequente con la trasfusione di plasma o piastrine, e quella di porpora post-trasfusionale; in seguito a trasfusioni si possono formare anticorpi che possono causare reazioni in trasfusioni successive oppure, per le donne, complicanze in gravidanze successive; le trasfusioni ripetute nel corso di mesi o di anni determinano accumulo di ferro che può danneggiare gli organi colpiti; la trasfusione di grandi quantità di sangue in breve tempo (trasfusione massiva) può causare alterazioni della coagulazione con pericolo di emorragia; la trasfusione può, in rari casi, produrre un'irritazione delle vene.
6. che tutte le indagini prescritte dalla legge sono state eseguite sul sangue del donatore per rendere la terapia trasfusionale la più sicura possibile e che i medici curanti praticaranno questa terapia solo in caso di precise indicazioni e assoluta necessità.
7. che le indagini di cui al punto precedente (anti HCV, anti HIV, HbsAg, TPHA, NAT per HCV; HIV; HBV) potrebbero essere eseguite anche su di me.

Ho richiesto ulteriori informazioni relative alla terapia trasfusionale e alle sue possibili complicanze:

DOMANDA.....

RISPOSTA.....

DOMANDA.....

RISPOSTA.....

**HO BEN COMPRESO QUANTO MI E' STATO SPIEGATO, HO AVUTO LA POSSIBILITA' DI
FARE DOMANDE E NON HO ALTRE DOMANDE DA FARE ED IN BASE ALLE INFORMAZIONI
OTTENUTE:**

- acconsento all'esecuzione della terapia trasfusionale e degli esami correlati (anche quelli del punto 7)
- acconsento all'esecuzione della terapia trasfusionale, ma non acconsento all'esecuzione degli esami di cui al punto 7
- Rifiuto volontariamente la terapia trasfusionale

DATA..... ORA.....

Firma del paziente o dei genitori o dell'amministratore di sostegno, qualora ne abbia la competenza

Consenso acquisito dal Dr..... Alla presenza del Sig.....

DATA..... ORA.....

7. Bibliografia.

1. De Haas S, Ghossein- Doha C, Van Kuijk SMJ, Van Drongelen J, Spaanderman MEA. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 49 (2): 177-187. doi: 10.1002/ uog. 17360.
- 2.Means RT. Iron Deficiency and Iron Deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients* 2020; 12 (2): E447. Doi: 10.3390/nu12020447.
3. Ragusa A. La carenza di ferro in gravidanza. *Iron forum*, anno III, N. 3 2021.
- 4.WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). [online]. [Consultato il 26/07/2021]. Disponibile da: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
5. SNLG. Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla. LG 26. 2016. Aggiornamento 2020. [online]. [Consultato il 26/07/2021]. Disponibile da: https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/SNLG_EPP-2016web_corrige.pdf.
6. AIFA. Nota informativa importante sui medicinali contenenti ferro. Disponibile da [www. Aifa.gov. it](http://www.Aifa.gov.it) 25/10/2013.
7. Munoz M et al. Patient Blood Management in obstetrics: management of anaemia and hematinic deficiencies in pregnancy and in the postpartum period: NATA consensus statement. *Transfusion Medicine*, 2018.
8. Linee Guida American College of Obstetricians and Gynaecologists. Anemia in pregnancy 2021.
9. Munoz M et al. Patient Blood Management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Tranfusion* 2019.