

# Gravidanza ed Emoglobinopatie Buone Pratiche SITE

(Revisione 02)



SOCIETÀ ITALIANA TALASSEMIE  
ED EMOGLOBINOPATIE

## **Contatti**

Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie

e-mail: [segreteria scientifica@site-italia.org](mailto:segreteria scientifica@site-italia.org) – [segreteria site@ercongressi.it](mailto:segreteria site@ercongressi.it)

## **Sponsors/Funding**

Per la stesura del presente documento non è stato ricevuto alcun finanziamento esterno. Gli autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse finanziari, professionali o di altro tipo, connessi agli argomenti trattati nel presente documento. Nel caso in cui un autore avesse dichiarato di avere conflitti di interesse rilevanti, era stato previsto di applicare la seguente procedura: piena partecipazione ai lavori, con disclosure pubblica dell'interesse.

## **Nota per gli utilizzatori**

Il presente documento di Buone Pratiche (BP) rappresenta lo strumento attraverso il quale trasferire le conoscenze elaborate dalla ricerca biomedica nell'agire clinico quotidiano.

Le BP si basano sugli standard internazionali di analisi a cui si riferiscono in maniera critica e contestualizzata: tali standard devono potersi esprimere, per ogni singolo caso, sulla base delle informazioni cliniche disponibili, delle preferenze espresse dai pazienti e delle altre circostanze di contesto, accuratamente vagliate alla luce dell'expertise dei professionisti sanitari. Spetta, pertanto, alla competenza e al discernimento dei professionisti, in attento ascolto delle istanze particolari e in considerazione dei valori espressi dai pazienti, stabilire quali procedure o trattamenti siano più appropriati per la gestione dei singoli casi clinici.

**Data di pubblicazione:** febbraio 2025

**Revisione 02:** Questa revisione ha l'obiettivo di migliorare la chiarezza, la coerenza del documento. Sono state aggiunte due tabelle con lo scopo di guidare l'utilizzatore alle modifiche *ad hoc* nel trattamento standard delle donne con talassemia o falcemia durante le diverse fasi della gravidanza e le complicanze cliniche della gravidanza in donne con talassemia e falcemia.

## **Gruppo di sviluppo**

Lucia De Franceschi (Coordinatore)

*Dipartimento di Ingegneria per la medicina di innovazione (DIMI), Università degli Studi di Verona e AOUI Verona, Verona*

Maria Livia Alga

*Dipartimento Scienze Umane, Università degli Studi di Verona, Verona*

Elena Cassinerio

*Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Medicina Ad Indirizzo Metabolico, Milano*

Maddalena Casale

*Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli*

Rosanna Cima

*Dipartimento Scienze Umane, Università degli Studi di Verona, Verona*

Rosario Di Maggio

*Dipartimento di Ematologia e Malattie Rare, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo*

Antonia Gigante

*Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - Cagliari  
For Anemia ETS- Genova*

Filomena Longo

*Day Hospital della Talassemia e delle Emoglobinopatie, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara*

Anna Maria Pasanisi

*Centro della Microcitemia A. Quarta, Hematology Unit, A. Perrino Hospital, Brindisi*

Valeria Pinto

*Centro della Microcitemia e Anemie Congenite e del Dismetabolismo del Ferro, Ospedale Galliera, Genova*

Raffaella Origa

*Università di Cagliari, Struttura Semplice Dipartimentale Talassemia, Ospedale Microcitemico 'A. Cao', Cagliari*

Donatella Venturelli

*Servizio Immunotrasfusionale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena,*

**Revisori:** Dr Gian Luca Forni, Prof Giovanni Zanconato

**Paziente esperto:** Dr.ssa Alessandra Mangolini

## **Dichiarazione di conflitti di interesse**

I componenti del GdL dichiarano di non avere interessi economici o non economici in competizione con i contenuti e le finalità del presente documento.

## **PREMESSA**

La presente BP è organizzata in due grandi sezioni:

- una parte principale che riporta per ciascun argomento di interesse le domande cliniche formulate dal panel e le raccomandazioni per la pratica clinica.

Questa parte del documento si apre con l'elenco delle domande cliniche formulate e le relative raccomandazioni, prosegue con una breve introduzione dedicata alla gravidanza nelle emoglobinopatie al fine di consentire al lettore di accedere all'interpretazione delle prove e alle raccomandazioni formulate dal panel.

- n. 2 Tabelle:
  - Tabella 1 - Modifiche *ad hoc* nel trattamento standard delle donne con talassemia o falcemia durante le diverse fasi della gravidanza.
  - Tabella 2 - Complicanze cliniche della gravidanza in donne con talassemia e falcemia.

<b>PREMESSA.....</b>	<b>4</b>
<b>ACRONIMI.....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>8</b>
<b>MATERIALI E METODI .....</b>	<b>11</b>
<b>LA GRAVIDANZA: LA LEGGE ITALIANA TUTELA LA GRAVIDANZA NELLE DONNE CON EMOGLOBINOPATIA .....</b>	<b>15</b>
<b>LA GRAVIDANZA: SPAZIO DI INCONTRO MULTICULTURALE .....</b>	<b>17</b>
<b>LA GESTIONE DELLA FASE PRE-CONCEZIONALE IN PAZIENTI CON EMOGLOBINOPATIE .....</b>	<b>19</b>
<b>LA GESTIONE DELLA GRAVIDANZA IN PAZIENTI CON EMOGLOBINOPATIE .....</b>	<b>30</b>
<b>LA GESTIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO DURANTE LA GRAVIDANZA IN PAZIENTI CON EMOGLOBINOPATIE .....</b>	<b>41</b>
<b>LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE RELATE ALLA GRAVIDANZA IN PAZIENTI CON EMOGLOBINOPATIE .....</b>	<b>44</b>
<b>LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE ACUTE RELATE ALLA FALCEMIA DURANTE LA GRAVIDANZA .....</b>	<b>48</b>
<b>IL PARTO: PRE-INTRA-POST-PARTUM IN DONNE CON EMOGLOBINOPATIA .....</b>	<b>54</b>
<b>PUERPERIO IN DONNE CON EMOGLOBINOPATIE.....</b>	<b>58</b>
<b>APPENDICI.....</b>	<b>60</b>
<b>TABELLA 1 - MODIFICHE AD HOC NEL TRATTAMENTO STANDARD DELLE DONNE CON TALASSEMIA O FALCEMIA DURANTE LE DIVERSE FASI DELLA GRAVIDANZA .....</b>	<b>61</b>
<b>TABELLA 2 - COMPLICANZE CLINICHE DELLA GRAVIDANZA IN DONNE CON TALASSEMIA E FALCEMIA. ....</b>	<b>63</b>

## **ACRONIMI**

HPLC High Performance Liquid Chromatography (cromatografia liquida ad alta prestazione)

Hb Hemoglobin (emoglobina)

MLC mediatrice linguistica culturale

ACEi angiotensin converting enzyme inhibitor (inibitore enzima di conversione dell'angiotensina)

ARBs angiotensin receptor blockers (bloccanti del recettore dell'angiotensina)

HU Hydroxyurea (idrossiurea)

DOAC Direct oral anticoagulants (anticoagulanti diretti orali)

LMWH Low molecular weight heparin (eparina basso peso molecolare, EBPM)

ECG electrocardiogram (elettrocardiogramma)

ECD-cardiaco ecocolordoppler

TORCH Toxoplasmosis, Others, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes (Toxoplasmosi, Rosolia, Citomegalovirus, Herpes)

HIV Human immunodeficiency virus (virus dell'immunodeficienza umana)

LIC Liver Iron Concentration (concentrazione epatica di ferro)

T2\* T2 star

Ms millisecond (millisecond)

NTDT Non Trasfusion Dependent Talassemia (Talassemia Non Trasfusione Dipendente)

HCV Hepatitis C Virus (virus dell'epatite C)

RNA RiboNucleic Acid (acido ribonucleico)

SCD Sickle Cell Disease (Falcemia)

BMI Body Mass Index (indice di massa corporea)

NYHA New York Heart Association

TSH Thyroid Stimulating Hormone (ormone tireotropo o tireostimolante)

FT4 Thyroxine (tiroxina, T4 o anche tetraiodotironina)

EV endovenous (endovenosa)

EM Extramedullary hematopoiesis (eritropoiesi extramidollare)

TDT Transfusion Dependent Talassemia (Talassemia Trasfusione Dipendente)

DHTR Delayed hemolytic transfusion reactions (reazione emolitica ritardata)

VTE Venous thromboembolism (trombosi venosa profonda, TVP)

ACS acute chest syndrome (sindrome polmonare acuta)

EP pulmonay embolism (embolia polmonare)

25OHD 25-hydroxyvitamin D (vitamina D)

TSAT Transferrin saturation (saturazione transferrina)

ASA acetylsalicylic acid (acido acetilsalicilico)

LBW low birth-weight (basso peso alla nascita)

IUGR ritardo di crescita intrauterino o fetale

IVU infezioni delle vie urinarie

VAS Visual Analogue scale (scala visuo-analogica)

EC Concentrati eritrocitari

EEX eritro-exchange (scambio eritrocitario)

TIA attacco ischemico transitorio

MOF multi-organ failure (sindrome da disfunzione multiorgano)

spO2 saturazione periferica di ossigeno

PAO pressione arteriosa omerale

HELLP Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count (emolisim ipertransaminasemia, piastrinopenia)

FANS farmaci antinfiammatori non steroidei

VOC vasocclusive crisis (crisi vasocclusiva)

HBsAg Hepatitis B surface antigen (antigene di superficie del virus dell'epatite B)

## INTRODUZIONE

I disordini ereditari dell'emoglobina (Sindromi Talassemiche, Sindromi Falcemiche) conosciuti anche come Emoglobinopatie sono le patologie monogeniche più diffuse nel mondo(1–3). In Italia queste malattie sono endemiche ed originariamente presenti con maggiore frequenza in Sicilia, nel Delta Padano ed in Sardegna. Oggi sono diffuse su tutto il territorio nazionale a seguito dei flussi migratori interni Sud-Nord e dei più recenti flussi migratori internazionali (Africa Sub-Sahariana, Albania, Centro- e Sud America, Sud-Est Asiatico)(1–4).

I progressi nella gestione clinica e nel trattamento delle Emoglobinopatie hanno consentito un netto miglioramento dell'attesa e della qualità di vita per pazienti affetti da Sindromi Talassemiche o Falcemiche(5–11). Questo ha portato anche ad un progressivo aumento delle donne con Emoglobinopatie che, raggiunta l'età fertile, esprimono il desiderio di maternità. Nelle donne con Sindrome Talassemica e Falcemica la gestione della gravidanza richiede un team multidisciplinare comprendente lo specialista di patologia, il ginecologo, l'ostetrico, il trasfusionista, il cardiologo, il diabetologo, l'anestesista/terapista del dolore, lo psicoterapeuta e tutti gli altri specialisti coinvolti in caso di complicanze d'organo relate alla patologia di base(12–15).

Inoltre, la presenza di un panorama multiculturale impone agli operatori sanitari di superare gli stereotipi, e di adottare opportuni strumenti antropologici che li aiutino a integrare i differenti modelli culturali di malattia e maternità (16,17). Studi in ambiente francofono hanno infatti evidenziato come le donne migranti affette da Sindrome Falciforme in gravidanza presentino un rischio aumentato di morte materna quando vengono confrontate ad una popolazione di uguale etnia ed età ma residente in Francia di 2 o 3 terza generazione(18,19).

Nelle donne con Emoglobinopatie il regime trasfusionale così come la ferrochelazione subisce dei cambiamenti proprio in risposta allo stato gravidico e alle pre-esistenti complicanze d'organo relate alla patologia ematologica. In particolare, aumenta il rischio di alloimmunizzazione ed il rischio tromboembolico, con complicanze che possono essere fatali o fortemente invalidanti (e.g. reazione trasfusionale tardiva, tromboembolismo polmonare, ischemia cerebrale)(12–15).

Nelle donne affette da Sindrome Talassemica dominano gli aspetti relativi alla gestione della terapia trasfusionale e della terapia ferrochelante, mentre nelle donne con Sindrome Falcemica gli aspetti relativi alle complicanze ostetrico-ginecologiche e la gestione degli eventi acuti, come le crisi vaso-occlusive(12–15,18, 20–22).

La preparazione al parto, al puerperio ed al periodo dell'allattamento costituisce dei momenti cruciali che, ancora una volta, richiamano alla necessità di un team multidisciplinare che accompagni la paziente in questo percorso.

Lo scopo di queste "Buone Pratiche" è quello di descrivere le problematiche relate alla gravidanza nelle donne con Emoglobinopatia e di fornire raccomandazioni per la gestione di tutte le fasi della

gestazione, cercando nella formula di pocket-book ricco di flowchart un modo per rispondere alle domande che possono insorgere nella real-life lavorando con questi pazienti complessi.

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, et al. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e80-89.
2. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):704-712.
3. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008;86(6):480-487.
4. De Franceschi L, Lux C, Piel FB, et al. Access to emergency departments for acute events and identification of sickle cell disease in refugees. *Blood*. 2019;133(19):2100-2103.
5. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187-293.
6. Forni GL, Gianesin B, Musallam KM, et al. Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with beta-thalassemia major followed over 50 years. *Am J Hematol*. 2023.
7. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of  $\beta$ -thalassemia. *Eur J Haematol*. 2020 Dec;105(6):692-703. doi: 10.1111/ejh.13512;
8. Pinto VM, Gianesin B, Piel FB, et al. Morbidity and mortality of sickle cell disease patients is unaffected by splenectomy: evidence from 3 decades follow-up in a high-income setting. *Haematologica*. 2022.
9. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *Am J Hematol*. 2014;89(5):530-535.
10. Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N, et al. Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared With Those Without Sickle Cell Disease. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1915374.
11. Russo G, De Franceschi L, Colombatti R, et al. Current challenges in the management of patients with sickle cell disease – A report of the Italian experience. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):120. doi:10.1186/s13023-019-1099-0
12. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A, eds. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)*. 4rd ed.; 2021.
13. Taher A, Musallam KM, Cappellini MD. *Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT)*. 3rd ed.; 2023.
14. James AH, Strouse JJ. How I treat sickle cell disease in pregnancy *Blood*. 2024 Feb 29;143(9):769-776. doi: 10.1182/blood.2023020728. PMID: 37979134
15. Oteng-Ntim E, Pavord S, Howard R, et al. Management of sickle cell disease in pregnancy. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2021 Sep;194(6):980-995. doi: 10.1111/bjh.17671
16. Kleinman A, Benson P. Anthropology in the clinic: the problem of cultural competency and how to fix it. *PLoS Med*. 2006 Oct;3(10) :e294. doi: 10.1371/journal.pmed.0030294.
17. Arcury TA, Skelly AH, Gesler WM, Dougherty MC. Diabetes meanings among those without diabetes: explanatory models of immigrant Latinos in rural North Carolina. *Soc Sci Med*. 2004 Dec;59(11):2183-93. doi: 10.1016/j.socscimed.2004.03.024.
18. Lesage N, Deneux Tharaux C, Saucedo M, et al. Maternal mortality among women with sickle -cell disease in France, 1996-2009. *Eur J Obst Gynecol Reproduc Biol* 194:183-8, 2015. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.016
19. Philibert M, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH. Can excess maternal mortality among women of foreign nationality be explained by suboptimal obstetric care? *BJOG*. 2008 Oct;115(11):1411-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01860.x.
20. Origa R, Piga A, Quarta G, et al. Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica*. 2010 Mar; 95(3):376-81. doi:10.3324/haematol.2009.012393
21. Origa R, Comitini F. Pregnancy in Thalassemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019 Mar 1;11(1):e2019019.

22. Cassinerio E, Baldini IM, Alameddine TS, et al. *Pregnancy in patients with thalassemia major: a cohort study and conclusions for an adequate care management approach.* *Ann. Hematol.* 2017, 96, 1015–1021, doi:10.1007/s00277-017-2979-9

## **MATERIALI E METODI**

In considerazione della rarità delle emoglobinopatie, SITE ha intrapreso un progetto volto a integrare, con metodo sistematico, le evidenze disponibili con le opinioni degli esperti, al fine di raggiungere un adeguato grado di consenso sulle raccomandazioni per la pratica clinica in merito alla gravidanza nelle donne con emoglobinopatia.

Il Comitato Direttivo SITE ha selezionato e riunito un gruppo multidisciplinare e multi-professionale costituito da esperti in emoglobinopatie ed esperti in antropologia, al quale sono stati affiancati esperti con competenze metodologiche e organizzative, al fine di creare raccomandazioni basate sull'integrazione delle evidenze scientifiche disponibili unitamente al parere degli esperti, con lo scopo di supportare i clinici nel processo decisionale, migliorando così l'appropriatezza delle cure.

Il panel degli esperti ha dapprima suddiviso il problema clinico in specifiche aree di interesse e, per ogni area, ha individuato specifici scenari e formulato le corrispondenti domande cliniche.

Il panel ha scelto di riferire le domande alla popolazione con Emoglobinopatie nel caso il meccanismo o le caratteristiche dell'oggetto della domanda fosse uguale per Talassemia e Drepanocitosi, nel caso, invece, il meccanismo o le caratteristiche dell'oggetto della domanda fosse diverso per Talassemia e Drepanocitosi, il panel ha declinato la domanda nelle due popolazioni specifiche.

Talassemia Trasfusione Dipendente e Talassemia Non – Trasfusione Dipendente sono state definite come in precedenza riportato (1,2).

Il panel, per aumentare la leggibilità del documento, ha distinto le popolazioni in studio con tre differenti codice colore: sfondo bianco per le Emoglobinopatie, sfondo giallo per la Talassemia e sfondo rosa per la Drepanocitosi.

È stata effettuata l'identificazione, la valutazione e la selezione delle linee guida evidence-based disponibili pubblicate tra il 1° gennaio 2019 e il 31.03.2024, in considerazione della rarità delle patologie è stata estesa da 5 a 7 anni. Inoltre, in assenza di lavori scientifici pertinenti nell'intervallo di tempo identificato, abbiamo fatto riferimento agli studi registrativi o di popolazione, quando disponibili fino al 2005. Infine, in mancanza di dati basati sull'evidenza di trials prospettici e randomizzati, il panel degli autori ha dovuto riferirsi all'opinione di esperti (consensus di esperti) per molti temi.

Le ricerche sono state effettuata in quattro principali fonti di dati: banche dati specifiche di linee guida; agenzie internazionali di salute produttrici di linee guida; banche dati bibliografiche con riferimento alle sole linee guida; banche dati generaliste (SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, NICE – National Institute for Clinical Excellence, Pubmed, Cochrane).

La ricerca è stata completata con metodo manuale e interrogando gli esperti del panel per eventuali 'missing papers'.

La valutazione critica delle evidenze in termini di qualità, attualità e contenuti trattati è stata valutata dal panel che ha ritenuto necessario integrare quanto selezionato con studi clinici focalizzati su evidenze specifiche per le emoglobinopatie.

La ricerca bibliografica ha identificato nel complesso 178 titoli e abstract. Dopo una prima valutazione – eseguita sulla base degli abstract e una seconda – effettuata sulla base dei testi integrali, sono state considerate pertinenti in totale 115 documenti di riferimento.

Una volta completata la valutazione della revisione della letteratura gli autori hanno risposto alle domande formulate specificando le evidenze utilizzate a supporto della risposta.

Gli autori hanno presentato e discusso quanto predisposto, nel corso di 8 riunioni plenarie svolte in modalità virtuale tra marzo 2022 e marzo 2024.

In seguito alla presentazione delle risposte, si è svolto un processo informale di raggiungimento del consenso sulla forza delle raccomandazioni.

### **Schema di grading**

Si riporta il grading utilizzato nelle presenti buone pratiche:

- grado IA: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze forti e metanalisi;
- grado IB: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze forti
- grado IIA: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze moderate;
- grado IIB: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze moderata-debole;
- grado IIC: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze debole
- grado IIIA: raccomandazione condizionata basata su certezze di evidenza forte;
- grado IIIB: raccomandazione condizionata basata su certezze di evidenza moderate;
- grado IIIC: raccomandazione condizionata basata su certezze di evidenza deboli;
- grado IV: raccomandazione condizionata basata sull'indicazione degli esperti

Inoltre le risposte da parte del panel degli autori è stata anche formulata sulla base della comune esperienza clinica, anche in assenza di evidenze o in mancanza di sufficienti evidenze a supporto, su questioni ritenute rilevanti per la pratica clinica. Non sono state effettuate analisi del rischio di bias, analisi di sensibilità o valutazione della variabilità.

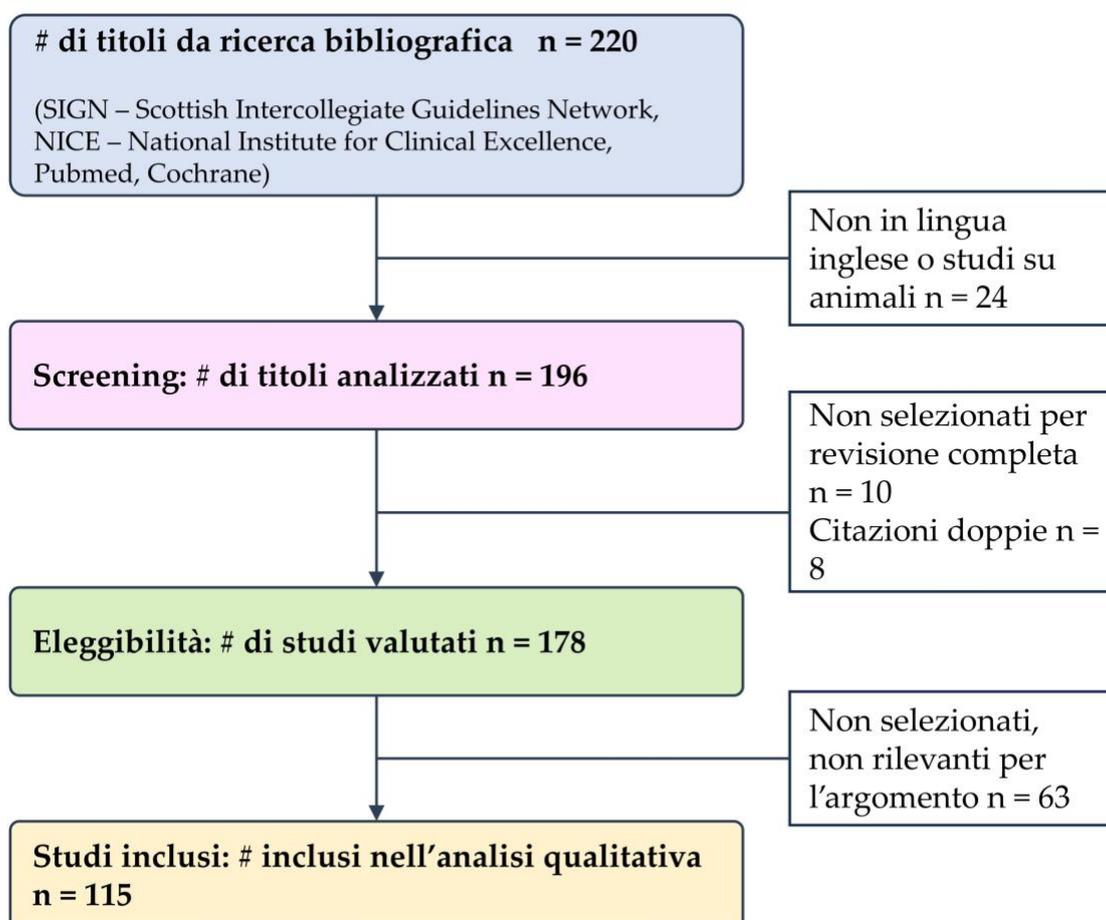
Le raccomandazioni sono state scritte utilizzando un testo chiaro e privo di ambiguità. Laddove necessario, sono state inserite note che comprendono informazioni su limiti e condizioni di applicabilità, nonché dettagli sulle popolazioni target, sugli interventi, sul setting e sugli outcome.

Al fine di migliorare la formulazione, risolvere ambiguità, rimuovere affermazioni futili o potenzialmente pericolose e suggerire commenti e criticità è stata effettuato un processo di wording. La versione finale del documento è stato inviata, per revisione esterna, ad esperti indipendenti e rappresentanti delle associazioni dei pazienti, con il fine di ricevere loro commenti e proposte di modifica o integrazione.

I commenti ricevuti dai revisori sono stati considerati dal panel degli autori, i quali hanno risposto ai commenti ed hanno deciso quali modifiche apportare al testo sulla base di tali commenti.

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche e dei dati che si renderanno via via disponibili in letteratura, SITE provvederà ad aggiornare tempestivamente il documento qualora dovessero essere disponibili nuove evidenze, o comunque ogni 2 anni. La metodologia seguita nell'aggiornamento sarà la stessa usata nella presente versione, o comunque una metodologia simile. Le ricerche della letteratura saranno fatte partire dalla data in cui sono state effettuate le presenti ricerche.

Una volta che la BP sarà ritenuta idonea per la pubblicazione essa verrà pubblicata sul sito web SITE; verrà inoltre presentata ai principali convegni in materia di emoglobinopatie e verrà tradotta e presentata per la pubblicazione ad una rivista peer-reviewed internazionale.



**Figura 1 PRISMA diagramma di flusso per la valutazione della ricerca bibliografica. #: numero; PRISMA:**

**Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses**

### *Bibliografia*

1. Musallam, K. M., Rivella, S., Vichinsky, E. & Rachmilewitz, E. A. *Non-transfusion-dependent thalassemias. Haematologica* 98, 833–844 (2013).
2. Musallam, K. M. et al. *Revisiting the non-transfusion-dependent (NTDT) vs. transfusion-dependent (TDT) thalassemia classification 10 years later. American J Hematol* 96, (2021).

## LA GRAVIDANZA: LA LEGGE ITALIANA TUTELA LA GRAVIDANZA NELLE DONNE CON EMOGLOBINOPATIA

**Quesito n. 1: in Italia esiste una normativa a tutela della gravidanza in donne con emoglobinopatia (Talassemie o Falcemia)? Se sì, a quali servizi consente di accedere?**

**Raccomandazione n. 1:** In aggiunta ai sistemi di tutela della gravidanza normati dalla legge italiana, il panel suggerisce di informare le donne con emoglobinopatia che desiderano una gravidanza che possono accedere ai a specifici servizi per la loro condizione. In gravidanza, alla prima visita (idealmente entro 10 settimane di amenorrea), i professionisti devono offrire informazioni e test di screening delle emoglobinopatie (talassemia e falcemia) a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza.

Presso i **Consultori familiari** possono eseguire emocromo e test diagnostico di screening per emoglobinopatie (e.g. Cromatografia liquida ad alta prestazione, HPLC). L'emocromo e il dosaggio delle frazioni emoglobiniche (HbA2, Hb Fetale, Hb Anomale) rientrano tra le prestazioni specialistiche previste dai **Livelli Essenziali di Assistenza** (LEA 2017) per il controllo della gravidanza fisiologica e sono quindi **gratuiti** per tutte le gestanti e per i partners di donne eterozigoti per emoglobinopatie.

In caso di presenza di Hb patologiche, è fondamentale contattare l'esperto di patologia e avviare counselling genetico, contestualmente effettuare tempestiva valutazione del partner a cui far seguire un'eventuale proposta di diagnosi prenatale invasiva (eg. amniocentesi o villocentesi). Se la coppia non accetta la diagnosi prenatale invasiva si consiglia valutazione del difetto emoglobinico nel neonato alla nascita.

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- *DPCM. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 - Allegato 10 Prestazioni specialistiche per la tutela della maternità responsabile, escluse dalla partecipazione al costo in funzione preconcezionale (10A), prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica, escluse dalla partecipazione al costo (10B) e condizioni di accesso alla diagnosi prenatale invasiva, in esclusione dalla quota di partecipazione al costo (10C) [Internet]. 2017. Available from: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015&artp=16&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>*
- *Lodi M, Bigi E, Palazzi G, Vecchi L, Morandi R, Setti M, et al. Universal Screening Program in Pregnant Women and Newborns at-Risk for Sickle Cell Disease: First Report from Northern Italy. Hemoglobin. 2017;41(4-6):230-3.*
- *Ministero della Salute - ISS. Gravidanza fisiologica [Internet]. Ministero della salute-Istituto Superiore di Sanità-CeVEas; 2011. Available from: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1436\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf)*
- *Ministero della Sanità. Decreto 10 settembre 1998- Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l'aggiornamento del decreto ministeriale 14 aprile 1984 recante protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza ed a tutela della maternità. (GU Serie Generale n.245 del 20-10-1998) [Internet]. Available from:*

[https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1998-10-20&atto.codiceRedazionale=098A9129&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1998-10-20&atto.codiceRedazionale=098A9129&elenco30giorni=false)

- *Venturelli D, Lodi M, Palazzi G, Bergonzini G, Doretto G, Zini A, et al. Sickle cell disease in areas of immigration of high-risk populations: a low cost and reproducible method of screening in northern Italy. Blood Transfus. 2014 Jul;12(3):346–51.*

## LA GRAVIDANZA: SPAZIO DI INCONTRO MULTICULTURALE

**Quesito n. 2: La gravidanza deve offrire spazi di incontro multiculturale? Quali strumenti possono essere utilizzati?**

**Raccomandazione n. 2:** Il panel raccomanda di considerare la gravidanza come uno spazio di incontro multiculturale e di utilizzare i momenti di relazione come gli strumenti per un ottimale accompagnamento alla nascita.

Gli **strumenti utili** ad una proficua relazione di anamnesi e di comprensione della situazione delle donne in gravidanza sono:

- Base: - Formazione alla medicina di genere
  - o **Costruire un setting** che permetta alla madre di esprimersi nella propria lingua.
  - o Individuazione della **lingua** in cui la donna è maggiormente competente.
  - o Utilizzo della **mediatrice linguistica culturale** (MLC).
  - o L'anamnesi richiede un **tempo maggiore** per la traduzione linguistica culturale.

Formazione del personale medico e sanitario:

- o Predisporre ad un **ascolto non giudicante**.
- o **Orientare le domande di conoscenza**. Ci sono differenti modi di rappresentare la gravidanza, consultare la MLC su come porre le domande al fine di costruire un rapporto di fiducia tra medico e la paziente.
- o **Ascolto 'culturalmente sensibilé** del vissuto della malattia.
- o Conoscenza geopolitica delle aree di provenienza della paziente.
- o Conoscenza delle comunità di riferimento del paziente (chi ha voce in capitolo: un familiare, guida spirituale, ...).

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- *Alga M.L., Cima R. Culture della maternità e narrazioni generative. Milano: FrancoAngeli; 2022.*
- *Bhui KS, Owiti JA, Palinski A, Ascoli M, De Jongh B, Archer J, et al. A cultural consultation service in East London: Experiences and outcomes from implementation of an innovative service. International Review of Psychiatry. 2015 Jan 2;27(1):11–22.*
- *Cima R., Alga M.L. Un dispositif d'accompagnement « multisitué » : repenser les parcours d'accompagnement des jeunes Nigérianes en Italie [Internet]. [cited 2024 Jul 1]. Available from: <http://journals.openedition.org/sejed/10432>*
- *Da Silva AKLS, Madrigal L, Da Silva HP. Relationships among genomic ancestry, clinical manifestations, socioeconomic status, and skin color of people with sickle cell disease in the State of Pará, Amazonia, Brazil. Antrop Port. 2020 Dec 11;(37):159–76.*
- *Fair F, Raben L, Watson H, Vivilaki V, Van Den Muijsenbergh M, Soltani H, et al. Migrant women's experiences of pregnancy, childbirth and maternity care in European countries: A systematic review. Daoud N, editor. PLoS ONE. 2020 Feb 11;15(2):e0228378.*
- *Marchetti M., Polcri C. Gravidanza, parto, puerperio in un contesto d'immigrazione: un approccio antropologico per la calibrazione culturale dei servizi socio-sanitari. AM [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2024 Jul 1];15(35–36). Available from: <https://www.amantropologiamedica.unipg.it/index.php/am/article/view/313>*

- Ogrizek A, Moro MR, Bouznah S, Lachal J. *Perspective changes through transcultural mediation training: A qualitative study of trainees, instructors, and experts. Transcult Psychiatry. 2022 Apr;59(2):154–64.*
- Sara Bonfanti. *Farsi madri. L'accompagnamento alla nascita in una prospettiva interculturale. 27/2012*  
Quaderni di Donne & Ricerca ISSN: 1827-5982;

## LA GESTIONE DELLA FASE PRE-CONCEZIONALE IN PAZIENTI CON EMOGLOBINOPATIE

(codice colore: giallo: talassemia; rosa: falcemia)

### Quesito n. 3: La donna con Talassemia che desidera una gravidanza deve fare controlli ad hoc in aggiunta a quanto previsto per le donne sane?

**Raccomandazione n. 3:** Per tutte le donne con talassemia che desiderino una gravidanza il panel raccomanda, in aggiunta a quanto previsto per le donne sane:

- valutazione ostetrico-ginecologica (flowchart I.1);
- valutazione anamnestica dello stato vaccinale, del profilo trombo-embolico, del fenotipo eritrocitario e della terapia farmacologica in atto (flowchart I.1, tabella 1). Il panel consiglia la sospensione, nei 3 mesi precedenti, della terapia farmacologica. È importante eseguire un'accurata consulenza sul rischio correlato all'interruzione del trattamento, seguita dalla richiesta del consenso del paziente prima di procedere. I seguenti farmaci andrebbero sospesi: farmaci ferrochelanti, Luspatercept, idrossiurea (HU, vedi anche la Raccomandazione N. 13 sull'uso dell'idrossiurea in gravidanza). Per la terapia anticoagulante la paziente dovrà passare dalla terapia anticoagulante orale (warfarin, DOAC) a terapia con LMWH; per i farmaci del metabolismo dell'osso è indicata la sospensione tre mesi prima per i bifosfonati, per le altre strategie terapeutiche (e.g. denosumab, teriparatide), utile valutazione con l'esperto di metabolismo osseo. In merito alla terapia antipertensiva con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina (ARB)s, la paziente necessita di un cambio ad altra terapia antipertensiva non molto prima della gravidanza in accordo con le indicazioni del ginecologo/ostetrico;
- **valutazione del danno d'organo** con focus su cuore e fegato (flowchart I.2);
- **valutazione endocrino-metabolica** comprensiva di assetto tiroideo, glucidico ed osseo (flowchart I.3).

La performance cardiaca dovrà essere valutata in tutte le donne con ECG, ECD-cardiaco, ECG sec Holter e valutazione cardiologica (dove disponibile con cardiologo con expertise nella gestione delle talassemie) (flowchart I.2).

La funzionalità epatica dovrà essere valutata in tutte le donne e il TORCH dovrà essere affiancato alla valutazione dei markers sierologici per le diverse forme di epatite virale e HIV. L'ecografia dell'addome dovrà essere effettuata in tutte le donne, in particolare per valutare la presenza di calcolosi della colecisti, cirrosi epatica e splenomegalia. Eseguire Fibroscan valutando caso per caso (flowchart I.2).

Il panel raccomanda:

- **Donna con ferrochelazione adeguata (LIC < 7 mg/dl, T2\* > 20 ms):** da 1 a 3 mesi prima del concepimento dovrebbe essere presa in considerazione la discontinuazione delle terapie ferrochelanti orali e quindi l'introduzione della desferrioxamina: non ci sono dati definitivi sulla

teratogenicità dei ferrochelanti orali e per il maggior numero di gravidanze descritte in assenza di esiti malformativi fetali in donne trattate con desferrioxamina nelle settimane precedenti la gravidanza o in gravidanza prima che la stessa venisse identificata;

- **Donna con ferrochelazione NON adeguata (LIC > 7 mg/dl, T2\* < 20 ms):** considerare eventuale ferrochelazione intensiva (terapia di associazione deferiprone e desferrioxamina o, in caso di intolleranza o storia di effetti collaterali inaccettabili, altre associazioni tra ferrochelanti o monoterapie alla dose massima tollerata) dal momento che il sovraccarico marziale condiziona la prognosi materno-fetale (flowchart I.2);
- **Donna con beta-talassemia MAI trasfusa (es. NTD):** effettuare la caratterizzazione completa del fenotipo eritrocitario con counselling sull'aumentato rischio di comparsa di anemia immunoemolitica e sul suo impatto sulla salute materno fetale (flowchart I.1);
- **Donna con patologia endocrino-metabolica**
  - o Funzione tiroidea: mantenere una corretta concentrazione della quantità di ormoni tiroidei in circolo, è infatti di fondamentale importanza per garantire uno sviluppo corretto del feto, soprattutto dal punto di vista del sistema nervoso centrale ed evitare così la comparsa di deficit cognitivi. Se l'ipotiroidismo non viene trattato aumenta inoltre la probabilità di andare incontro a complicazioni sia materne che fetali.
  - o Metabolismo glucidico: Intolleranza glucidica, diabete gestazionale, diabete. Effettuare una visita diabetologica in quanto un buon controllo glicemico è essenziale per la salute materno-fetale, e, analogamente a quanto consigliato nelle donne con diabete non talassemiche, la gravidanza non dovrebbe essere intrapresa in presenza di uno scarso controllo glicemico (*Le principali complicanze endocrinologiche nelle Emoglobinopatie: buone pratiche cliniche della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie*). È raccomandata la sospensione dell'antidiabetico orale con passaggio ad insulina.

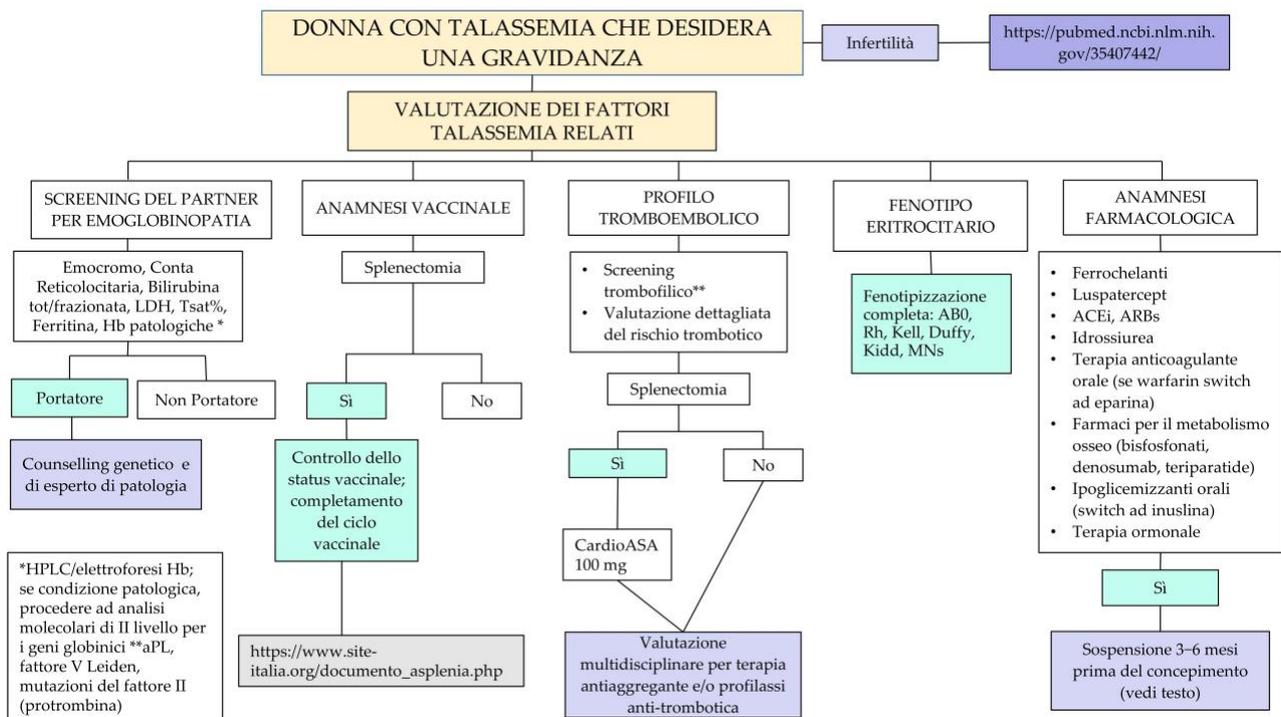
La programmazione della gravidanza rappresenta un importante aspetto da valorizzare nel setting delle emoglobinopatie.

Le valutazioni pre-gravidanza coinvolgono anche il partner. Se il partner è portatore di emoglobinopatia, è raccomandato che alla coppia sia offerto il counselling genetico e dell'esperto di patologia (flowchart I.1). Queste coppie devono essere informate circa gli aspetti della malattia compresa la possibilità di diagnosi prenatale ed i rischi associati alla procedura, la possibilità di aborto terapeutico della gravidanza entro la 22° settimana. Spesso la gravidanza è già in corso al momento della prima valutazione ed il counselling va attuato il prima possibile.

**Forza della Raccomandazione: Forte basata su certezze di evidenza moderata-debole**

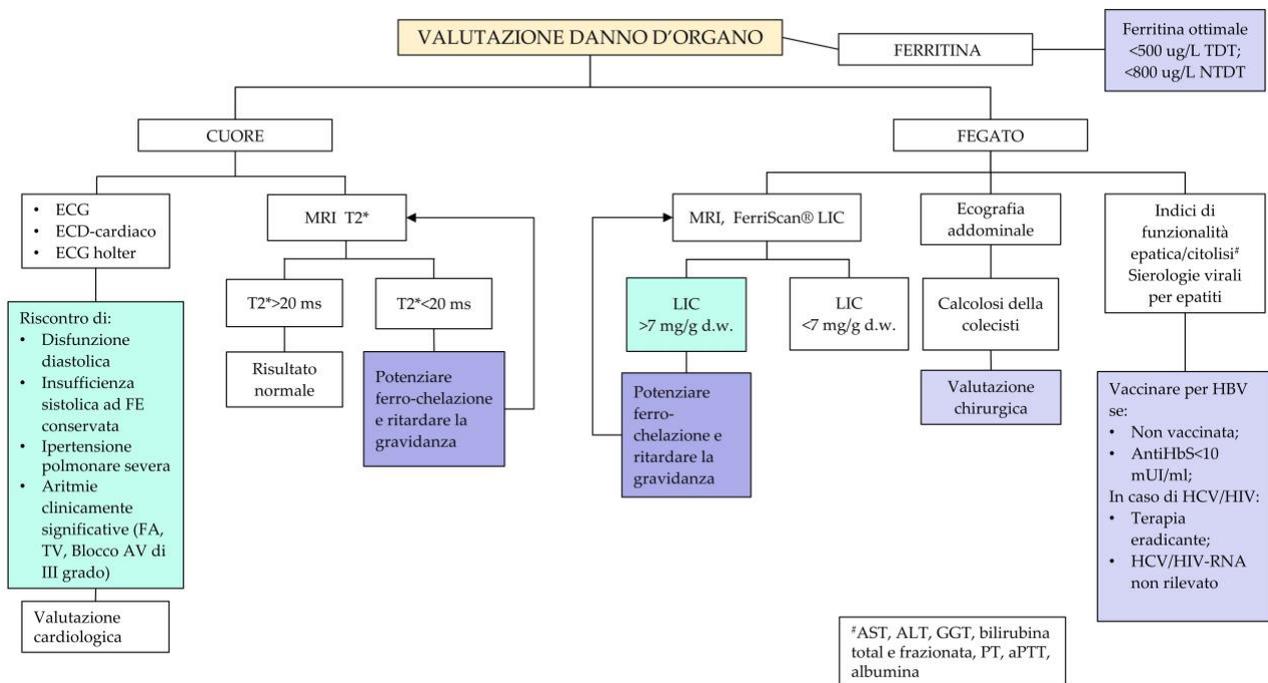
**Grado di evidenza: IIb**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**



**Flow-chart I.1 Donna con Talassemia: valutazione fattori di rischio talassemia-relati**

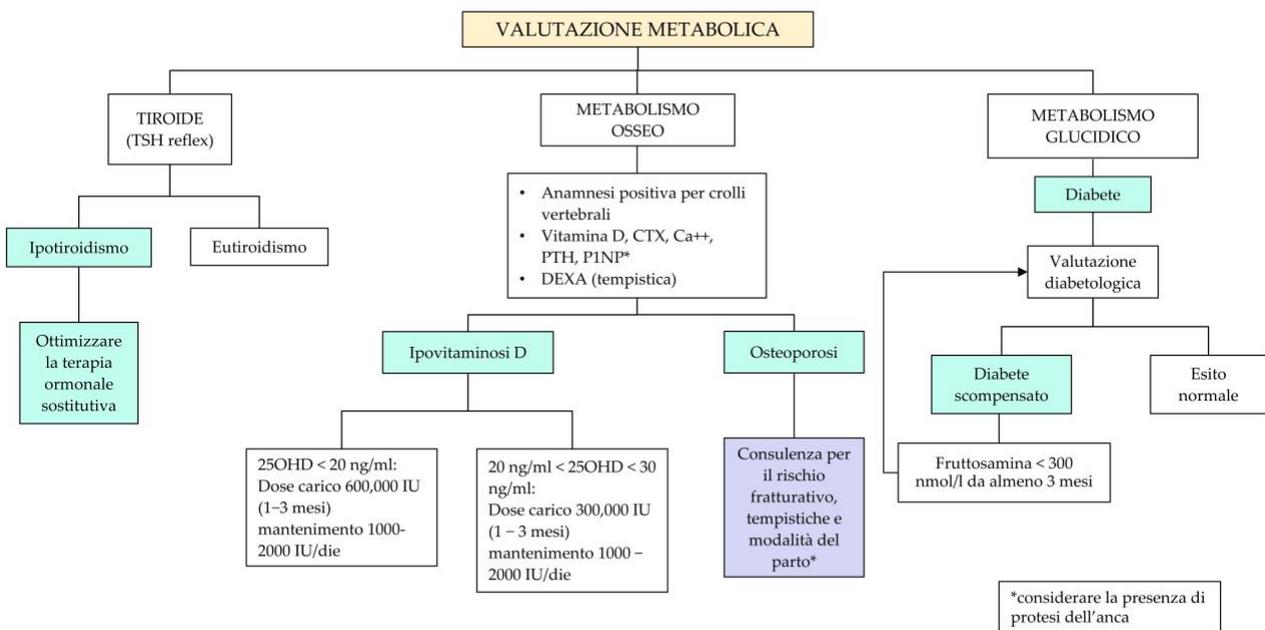
LDH: lattico deidrogenasi; Tsat%: percentuale saturazione transferrina; Hb: emoglobina; HPLC: high performance liquid chromatography; aPL: anticorpi antifosfolipidi; ASA: acido acetilsalilico; ACEi: inibitore enzima di conversione dell'angiotensina; ARBs: bloccanti del recettore dell'angiotensina



**Flow-chart I.2 Donna con Talassemia: valutazione danno d'organo**

TDT: talassemia trasfusione dipendente; NTDT: talassemia non trasfusione dipendente; ECG: elettrocardiogramma; ECD: ecocolordopplergrafia cardiaca; EF: frazione di eiezione; AF: fibrillazione atriale; VT: tachicardia ventricolare; AV: atrioventricolare; MRI: magnetic resonance

imaging; T2\*: T2 star; ms: millisecondi; LIC: liver iron concentration; d.w.: dry weight; HBV: virus epatite B; antiHBs: anticorpi anti antigene di superficie B; HCV: virus epatite C; HIV: virus immunodeficienza umana; RNA: acido ribonucleico; AST: aspartato transaminasi; ALT: alanina transaminasi; GGT: gamma glutamil transferasi; PT: tempo di protrombina; aPTT: tempo di tromboplastina parziale attivato



### Flow-chart I.3 Donna con Talassemia: valutazione metabolica

TSH: ormone tireostimolante; CTX: telopeptide C-terminale; Ca<sup>++</sup>: calcio; PTH: paratormone; P1NP: Propeptide Aminotermine Procollagene Tipo 1; DEXA: dual-energy X-ray absorptiometry; 25OHD: 25-idrossi- colecalciferolo; IU: unità internazionali

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- Casale M, Baldini MI, Del Monte P, Gigante A, Grandone A, Origa R, et al. Good Clinical Practice of the Italian Society of Thalassemia and Haemoglobinopathies (SITE) for the Management of Endocrine Complications in Patients with Haemoglobinopathies. JCM. 2022 Mar 25;11(7):1826.
- Ministero della Sanità. Decreto 10 settembre 1998- Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l'aggiornamento del decreto ministeriale 14 aprile 1984 recante protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza ed a tutela della maternità. (GU Serie Generale n.245 del 20-10-1998) [Internet]. Available from: [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1998-10-20&atto.codiceRedazionale=098A9129&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1998-10-20&atto.codiceRedazionale=098A9129&elenco30giorni=false)
- Van Der Zande JA, Ramlakhan KP, Proksej K, Muñoz-Ortiz E, Baroutidou A, Lipczynska M, et al. ACE Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Use During Pregnancy: Data From the ESC Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). The American Journal of Cardiology. 2024 Nov;230:27–36.

**Quesito n. 4: In quali condizioni cliniche si sconsiglia ad una donna con Talassemia di intraprendere una gravidanza?**

**Raccomandazione n. 4:** Il panel suggerisce di non intraprendere la gravidanza nelle seguenti condizioni:

- Accumulo marziale epatico: LIC >7 mg/g,
- Accumulo marziale cardiaco: T2\* < 20 ms,
- Infezione cronica da HCV: riscontro di HCV-RNA,
- Ipotiroidismo: se terapia sostitutiva non ottimale,
- Diabete: concentrazione fruttosamina >300 nmol/l,
- Disfunzione sisto-diastolica, severa ipertensione polmonare o aritmie clinicamente significative,
- Grave alloimmunizzazione con profilo di non trasfondibilità.

Nel caso in cui la donna con talassemia presenti alle valutazioni pre-gravidanza una o più condizioni che potrebbero controindicare la gravidanza per un rischio elevato materno o embrio-fetale, è raccomandato che il medico esperto di patologia effettui un colloquio informativo con la paziente ed il partner, avvalendosi dell'apporto degli altri specialisti coinvolti nell'ottica della presa in carico multidisciplinare, essenziale per l'outcome materno-fetale.

**Forza della Raccomandazione: Forte basta su certezze di evidenza moderata-debole**

**Grado di evidenza: IIb**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- NICE GROUP. *Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period.* [Internet]. Available from: <https://www.guidelines.co.uk/diabetes/nice-diabetes-in-pregnancy-guideline/252595.article>
- Origa R, Comitini F. *Pregnancy in thalassemia.* *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019 Feb 26;11(1):e2019019.
- Petrakos G, Andriopoulos P, Tsironi M. *Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions.* *Int J Womens Health.* 2016;8:441–51.
- Sorrentino F, Maffei L, Caprari P, Cassetta R, Dell'Anna D, Materazzi S, et al. *Pregnancy in Thalassemia and Sickle Cell Disease: The Experience of an Italian Thalassemia Center.* *Front Mol Biosci.* 2020;7:16.
- Thyroid.org. *Hypothyroidism in Pregnancy.* (2019) [Internet]. Available from: [https://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/hypothyroidism\\_pregnancy\\_brochure.pdf](https://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/hypothyroidism_pregnancy_brochure.pdf)
- Viot E, Thuret I, Jardel S, Herbrecht R, Lachenal F, Lionnet F, et al. *Pregnancy outcome in women with transfused beta-thalassemia in France.* *Ann Hematol.* 2022 Feb;101(2):289–96.

**Quesito n. 5: La gravidanza in donne con malattia da Emoglobina H presenta peculiarità?**

**Raccomandazione n 5:** Il panel raccomanda:

- NON avviare profilassi anti-aggregante/antitrombotica in assenza di altri fattori di rischio trombotici identificati;
- Mantenere i livelli di emoglobina  $\geq 10$  g/dl monitorando costantemente l'accrescimento fetale;
- Seguire le indicazioni relative alla supplementazione (acido folico, vitamina D) nelle donne talassemiche in gravidanza.

La malattia da Emoglobina H ha in genere un impatto limitato sulla gravidanza, e la maggioranza delle esperienze riportate in letteratura evidenziano l'assenza di complicanze maggiori.

Il panel identifica due gruppi ad aumentato rischio di complicanze:

- Emoglobina H da non delezione: pre-eclampsia e scompenso cardiaco congestizio.
- Emoglobina H associata a Emoglobina Constant Spring: neonato pretermine e con basso peso alla nascita.

L'indicazione alla modalità del parto è ostetrico-ginecologica, e va condivisa in un team multidisciplinare comprendente l'esperto di patologia, ginecologi e anestesisti valutando caso per caso.

**Forza della Raccomandazione: Forte basta su certezze di evidenza debole**

**Grado di evidenza: IIC**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- Ake-sittipaisarn S, Sirichotiyakul S, Srisupundit K, Luewan S, Traisisilp K, Tongsong T. Outcomes of pregnancies complicated by haemoglobin H-constant spring and deletional haemoglobin H disease: A retrospective cohort study. *Br J Haematol.* 2022 Oct;199(1):122–9.
- Politou M, Dryllis G, Efstathopoulou M, Valsami S, Triantafyllou FE, Tsaroucha A, et al. Pregnancy Complications in  $\alpha$ -Thalassemia (Hemoglobinopathy H): A Case Study. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology.* 2018 May 27;2018:1–4.
- Singer ST, Kim H, Olivieri NF, Kwiatkowski JL, Coates TD, Carson S, et al. Hemoglobin H-constant spring in North America: An  $\alpha$  thalassemia with frequent complications. *American J Hematol.* 2009 Nov;84(11):759–61.
- Tantiweerawong N, Jaovisidha A, Israngura Na Ayudhya N. Pregnancy outcome of hemoglobin H disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2005 Sep;90(3):236–7.
- Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Intl J Gynecology & Obste.* 2009 Mar;104(3):206–8.

**Quesito n. 6: La donna con Falcemia che desidera una gravidanza deve fare controlli ad hoc, in aggiunta a quanto previsto per le donne sane?**

**Raccomandazione n. 6:** In tutte le donne con Falcemia che desiderano intraprendere una gravidanza, il panel raccomanda una valutazione ed esami ad hoc, in aggiunta a quanto previsto dal Decreto Ministeriale del 10 Settembre 1998; vedi flowchart II.

Di seguito si riporta la parte descrittiva della flowchart II:

**Raccolta anamnestica dettagliata (vedi flowchart II.1)**

**Screening per emoglobinopatia** del partner, determinazione del rischio di trasmissione di emoglobinopatia e counselling di coppia da parte dell'esperto di patologia. La consulenza prenatale specialistica deve essere eseguita in senso prospettico per uomini e/o donne affetti da SCD. Il genotipo della madre, se non già disponibile, deve essere effettuato. Donne con SCD con partner carrier di una variante beta emoglobinica (HbS, HbC, HbD, beta talassemia) hanno un rischio del 50% ad ogni gravidanza di avere un figlio con sindrome falcemica. Queste coppie devono essere informate circa gli aspetti della malattia compresa la possibilità di diagnosi prenatale ed i rischi associati, la possibilità di interruzione volontaria della gravidanza. Qualora lo stato di gravidanza fosse già presente al momento della consulenza specialistica, il counselling deve essere organizzato il prima possibile;

**Valutazione del rischio infettivo** (anamnesi e stato vaccinale, pregressi isolamenti di germi multiresistenti);

**Valutazione del fenotipo immunoematologico**, effettuare una raccolta quanto più completa possibile della storia trasfusionale della paziente e di eventuali pregresse alloimmunizzazioni. Eseguire fenotipizzazione completa del sistema Rh, del sistema Kell e degli antigeni dei sistemi minori (Duffy, Kidd, MNSs) mediante tests sierologici e, se presenza di anticorpi per antigeni maggiori, anche molecolari. La presenza di questi anticorpi aumenta significativamente il rischio di reazione emolitica acuta o ritardata che può essere associata a malattia emolitica del feto e del neonato;

**Anamnesi farmacologica attiva** (tabella 1) Il panel consiglia la sospensione, nei 3 mesi precedenti, della terapia farmacologica. È importante eseguire un'accurata consulenza sul rischio correlato all'interruzione del trattamento, seguita dalla richiesta del consenso del paziente prima di procedere. I seguenti farmaci andrebbero sospesi: farmaci ferrochelanti, Luspatercept, idrossiurea (HU, vedi anche la Raccomandazione N. 13 sull'uso dell'idrossiurea in gravidanza). Per la terapia anticoagulante la paziente dovrà shiftare dalla terapia anticoagulante orale (warfarin, DOAC) a terapia con LMWH; per i farmaci del metabolismo dell'osso è indicata la sospensione tre mesi prima per i bifosfonati, per le altre strategie terapeutiche (e.g. denosumab, teriparatide) utile valutazione con l'esperto di metabolismo osseo; per le molecole anti-sickling sospensione nei 3 mesi precedenti (non disponibili dati in gravidanza, il panel consiglia la sua sospensione a 3 mesi); tale approccio è consigliato anche nelle pazienti in trattamento con Crizanlizumab se provenienti da aree ove tale farmaco è autorizzato (e.g. USA). In merito alla terapia antipertensiva con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina (ARB)s, la paziente necessita di switch ad altra terapia antipertensiva non molto prima della gravidanza in accordo con le indicazioni del ginecologo/ostetrico.

Screening per le complicanze croniche d'organo relate a SCD (vedi flowchart II.2 e II.3):

- ipertensione polmonare;
- ipertensione arteriosa;

- sovraccarico marziale;
- epatopatia/cirrosi/malattia della colecisti e valutazione aia splenica;
- malattia polmonare sickle relata;
- nefropatia sickle-relata;
- retinopatia sickle-relata;
- necrosi avascolare della testa del femore o presenza di protesi d'anca;
- eventi cerebrali (infarti silenti, ictus, aneurismi, moyamoya).

**Grado della raccomandazione: condizionata basate su certezze di evidenza forte**

**Grado di evidenza: IIIA**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- *Ministero della Sanità. Decreto 10 settembre 1998- Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l'aggiornamento del decreto ministeriale 14 aprile 1984 recante protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza ed a tutela della maternità. (GU Serie Generale n.245 del 20-10-1998) [Internet]. Available from: [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1998-10-20&atto.codiceRedazionale=098A9129&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1998-10-20&atto.codiceRedazionale=098A9129&elenco30giorni=false)*
- *Van Der Zande JA, Ramlakhan KP, Prokselj K, Muñoz-Ortiz E, Baroutidou A, Lipczynska M, et al. ACE Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Use During Pregnancy: Data From the ESC Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *The American Journal of Cardiology*. 2024 Nov;230:27–36.*
- *Witte EC, Lambers Heerspink HJ, De Zeeuw D, Bakker SJL, De Jong PE, Gansevoort R. First Morning Voids Are More Reliable Than Spot Urine Samples to Assess Microalbuminuria. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009 Feb;20(2):436–43.*

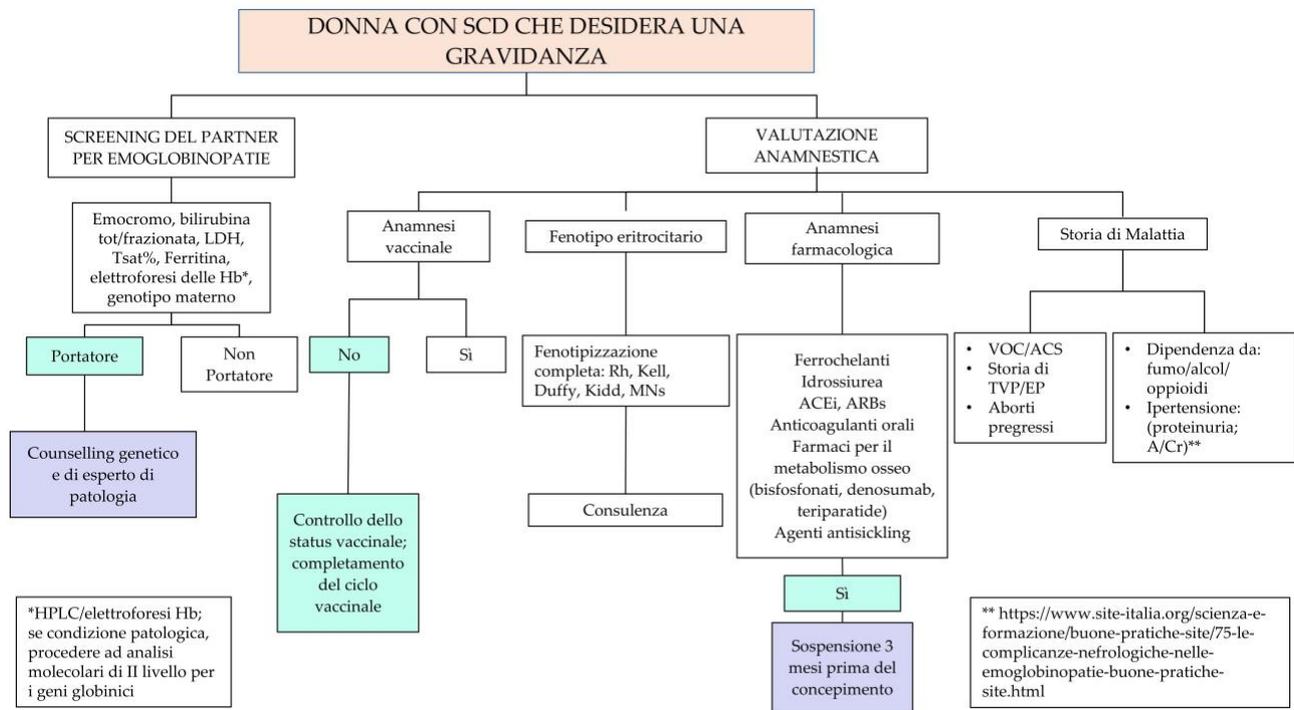
**Quesito n. 7: In quali condizioni cliniche si sconsiglia ad una donna con Falcemia di intraprendere una gravidanza?**

**Raccomandazione n. 7:** Il panel suggerisce alla donna con falcemia di non intraprendere la gravidanza nelle seguenti condizioni:

- obesità (BMI > 30);
- ipertensione polmonare in trattamento medico;
- insufficienza cardiaca congestizia grave (NYHA classe >=III);
- sovraccarico marziale con danno d'organo;
- grave alloimmunizzazione con profilo di non trasfondibilità o precedente reazione emolitica ritardata (DHTR).

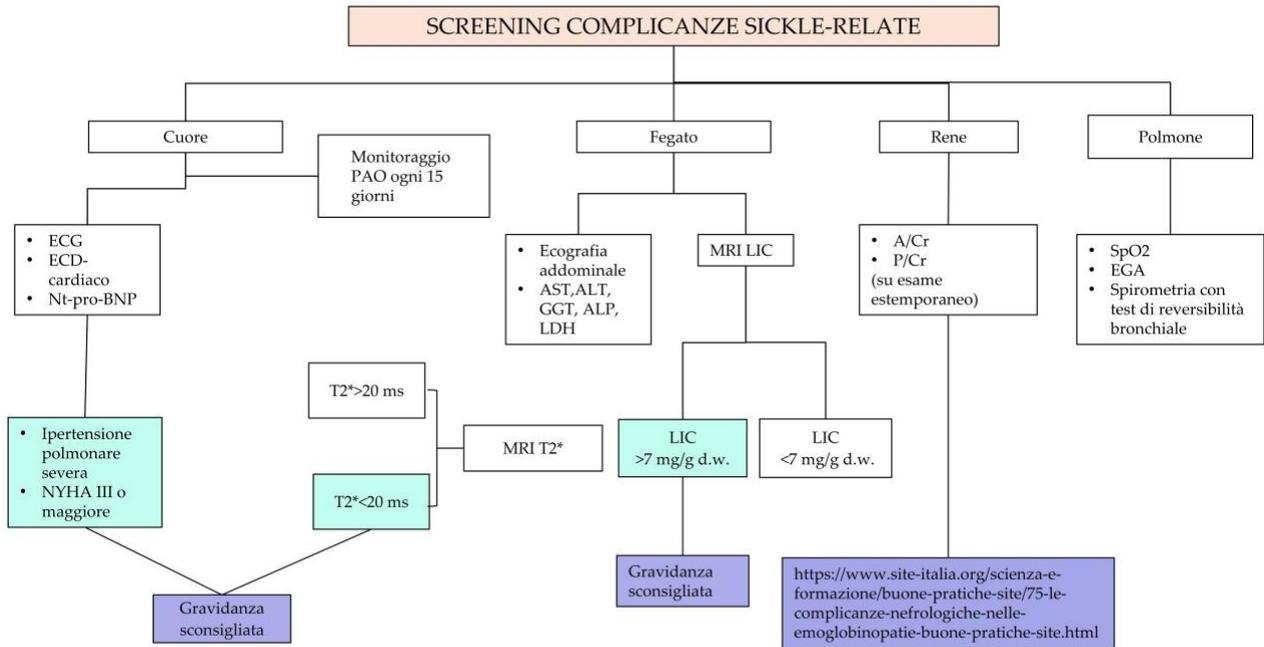
Particolare attenzione deve essere posta nel caso di donne con necrosi ossea testa del femore sintomatica o fragilità ossea (importante da valutare sia in relazione al portare avanti la gravidanza sia in relazione alla modalità di espletamento del parto, in particolare se parto naturale).

**Grado della raccomandazione: condizionata basata su certezze di evidenza forte**  
**Grado di evidenza: IIIA**  
**Accordo del panel: Pieno Accordo**



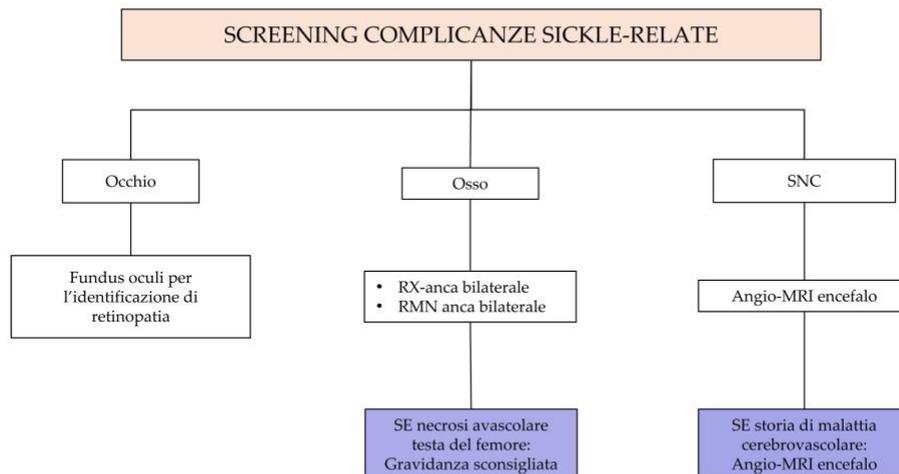
**Flow-chart II.1** Donna con Anemia Falciforme: valutazione

*LDH: lattico deidrogenasi; Tsat%: percentuale saturazione transferrina; Hb: emoglobina; HPLC: high performance liquid chromatography; ACEi: inibitore enzima di conversione dell'angiotensina; ARBs: bloccanti del recettore dell'angiotensina; VOC: crisi vasocclusiva; ACS: sindrome polmonare acuta; VTE: tromboembolismo venoso; PE: embolia polmonare*



**Flow-chart II.2** Donna con Anemia Falciforme: screening complicanze sickle-relate

ECG: elettrocardiogramma; ECD: ecocolordopplergrafia cardiaca; Nt-pro-BNP: pro peptide natriuretico di tipo B; NYHA new york heart association; BBP: pressione arteriosa; T2\*: T2 star; ms: millisecond; LIC: liver iron concentration; d.w.: dry weight; A/Cr: albumina-creatinina ratio; P/Cr: proteina-creatinina ratio; SpO2: saturazione periferica dell'ossigeno; EGA: emogasanalisi arteriosa



**Flow-chart II.3** Donna con Anemia Falciforme: screening complicanze sickle-relate

MRI: magnetic resonance imaging; CNS: sistema nervoso centrale

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a First Stroke by Transfusions in Children with Sick Cell Anemia and Abnormal Results on Transcranial Doppler Ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998 Jul 2;339(1):5–11.
- Casale M, De Franceschi L, Balocco M, Graziadei G, Palazzi G, Perrotta S, Pinto V, Rigano P, Russo G, Sainati L, Forni GL. Gestione del rischio infettivo nel paziente splenectomizzato o con asplenia funzionale. [Internet]. SITE; 2014 [cited 2024 Oct 31]. Available from: [http://site-italia.org/download.php?file=Management\\_Asplenici.pdf](http://site-italia.org/download.php?file=Management_Asplenici.pdf)
- Casale M., Casciana ML, Ciliberti A, Colombatti R., Del Vecchio GC, Fasoli S. Linee-guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in italia [Internet]. Aieop; 2018. Available from: AIEOP <https://www.aieop.org/web/uploads/2023/04>
- De Franceschi L., Graziadei G., Rigano P., Cianciulli P., Forni GL. Raccomandazioni per la gestione del paziente adulto affetto da anemia falciforme [Internet]. SITE; 2014 [cited 2024 Oct 31]. Available from: [https://www.site-italia.org/storage/site/article/pdf/36/1-Collana\\_scientifica\\_SITE\\_n.2\\_2014.pdf](https://www.site-italia.org/storage/site/article/pdf/36/1-Collana_scientifica_SITE_n.2_2014.pdf)
- James AH, Strouse JJ. How I treat sickle cell disease in pregnancy. *Blood*. 2024 Feb 29;143(9):769–76.
- KDIGO. KDIGO.Guidelines [Internet]. [cited 2024 Oct 31]. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/#>
- Linder GE, Chou ST. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *haematol*. 2021 Apr 1;106(7):1805–15.
- Oteng-Ntim E, Pavord S, Howard R, Robinson S, Oakley L, Mackillop L, et al. Management of sickle cell disease in pregnancy. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2021 Sep;194(6):980–95.
- Porter JB. Pathophysiology of Transfusional Iron Overload: Contrasting Patterns in Thalassemia Major and Sickle Cell Disease. *Hemoglobin*. 2009 Jan;33(sup1):S37–45.
- Porter J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematology*. 2013 Dec 6;2013(1):447–56.
- Smith-Whitley K. Complications in pregnant women with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6;2019(1):359–66.

## LA GESTIONE DELLA GRAVIDANZA IN PAZIENTI CON EMOGLOBINOPATIE

(codice colore: giallo: talassemia; rosa: falcemia)

### Quesito n. 8: Nella donna con Talassemia in gravidanza quale e che tipo di follow-up laboratoristico strumentale è raccomandato?

**Raccomandazione n. 8:** Il panel suggerisce che in aggiunta al follow-up previsto per la gravidanza nelle donne sane, nelle donne con talassemia è indicata la valutazione da parte del team multidisciplinare (specialista di patologia, ginecologo, ostetrico, cardiologo, diabetologo, psicoterapeuta e altri specialisti in caso di complicanze d'organo) per un inquadramento clinico e per la programmazione dei controlli.

Il panel, in particolare, raccomanda:

- **valutazione della performance cardiaca:** durante tutta la gravidanza mediante visita cardiologica (se disponibile da parte di cardiologo con expertise in talassemia) con ECG ed ECD-cardiaco nell'arco del secondo-terzo trimestre. In letteratura le segnalazioni di complicanze cardiache riguardano donne con nota disfunzione cardiaca (insufficienza cardiaca in cardiopatia ipertrofica in evoluzione dilatativa) e tachiaritmia sintomatica (prevalentemente di tipo sopraventricolare) di cui una minoranza (serie di casi clinici) con esito fatale a breve distanza dal parto;
- **programmazione di follow-up endocrinologico:**
  - **metabolismo glucidico**, intolleranza glucidica, diabete gestazionale, diabete. Il controllo della glicemia a digiuno va effettuato mensilmente fin dall'inizio della gravidanza. Lo screening per diabete gestazionale va eseguito alla 24°-28° settimana di gestazione (il panel rimanda al documento SITE "*Le principali complicanze endocrinologiche nelle Emoglobinopatie: buone pratiche cliniche della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie*"). Le pazienti diabetiche che affrontano una gravidanza necessitano di follow up per garantire un adeguato compenso glicemico con controllo mensile dei valori di fruttosamina serica e revisione della terapia medica ove necessario;
  - **funzionalità tiroidea**, se eutiroidismo il controllo della funzionalità tiroidea va eseguito mensilmente. Se ipotiroidismo già in trattamento sostitutivo, eseguire il monitoraggio mensile degli esami di funzionalità tiroidea (TSH, FT4) fino alla 20° settimana e almeno un altro controllo tra la 26° e la 32° settimana di gestazione. Effettuare il tempestivo aggiustamento della terapia quando necessario (il panel rimanda a "*Le principali complicanze endocrinologiche nelle Emoglobinopatie: buone pratiche cliniche della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie*");
- **profilassi delle infezioni e vaccinazioni**, prestare attenzione a segni di infezione anche lievi soprattutto nelle donne splenectomizzate al fine di impostare terapia antibiotica tempestiva visto l'alto rischio di sepsi (es: rischio di colecistite

in donne con colelitiasi o infezioni delle vie urinarie). Eseguire vaccinazione antinfluenzale e anti COVID19 (dopo la 14° settimana);

- **monitoraggio clinico masse eritropoiesi (EM)**, Il panel segnala la presenza in letteratura di sporadici casi di pazienti con NTDT che presentano sintomi neurologici da compressione relati all'aumento delle EM in corso di gravidanza. Il panel consiglia valutazione collegiale neurologica e neurochirurgica e stretto follow up;
- **monitoraggio stato marziale**, valutazione accurata dell'iron input e monitoraggio markers indiretti del ferro (ferritina e nelle donne con talassemia intermedia anche saturazione transferrinica) almeno ogni 3 mesi.

**Grado della raccomandazione: condizionata basata su certezze di evidenze moderate**

**Grado di evidenza: IIIB**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A, *Thalassaemia International Federation, editors. 2021 guidelines: for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4th edition. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2023. 1 p.*
- Casale M, Baldini MI, Del Monte P, Gigante A, Grandone A, Origa R, et al. *Good Clinical Practice of the Italian Society of Thalassemia and Haemoglobinopathies (SITE) for the Management of Endocrine Complications in Patients with Haemoglobinopathies. JCM. 2022 Mar 25;11(7):1826.*
- Cassinerio E, Baldini I, Alameddine R, Marcon A, Borroni R, Ossola W, et al. *Pregnancy in patients with thalassemia major: a cohort study and conclusions for an adequate care management approach. Ann Hematol. 2017 Jun;96(6):1015–21.*
- NICE GROUP. *Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. [Internet]. Available from: <https://www.guidelines.co.uk/diabetes/nice-diabetes-in-pregnancy-guideline/252595.article>*
- Nourollahpour Shiadeh M, Cassinerio E, Modarres M, Zareiyan A, Hamzehgardeshi Z, Behboodi Moghadam Z. *Reproductive health issues in female patients with beta-thalassaemia major: a narrative literature review. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2020 Oct 2;40(7):902–11.*
- Origa R, Comitini F. *Pregnancy in thalassemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019 Feb 26;11(1):e2019019.*
- Petrakos G, Andriopoulos P, Tsiros M. *Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions. Int J Womens Health. 2016;8:441–51.*
- Roumi JE, Moukhadder HM, Graziadei G, Pennisi M, Cappellini MD, Taher AT. *Pregnancy in  $\beta$ -thalassaemia intermedia at two tertiary care centers in Lebanon and Italy: A follow-up report on fetal and maternal outcomes. American J Hematol [Internet]. 2017 Jun [cited 2024 Jul 1];92(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24690>*
- Viroit E, Thuret I, Jardel S, Herbrecht R, Lachenal F, Lionnet F, et al. *Pregnancy outcome in women with transfused beta-thalassaemia in France. Ann Hematol. 2022 Feb;101(2):289–96.*
- Vlachodimitropoulou E, Thomas A, Shah F, Kyei-Mensah A. *Pregnancy and iron status in  $\beta$ -thalassaemia major and intermedia: six years' experience in a North London Hospital. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2018 May 19;38(4):567–70.*
- Voskaridou E, Balassopoulou A, Boutou E, Komninaka V, Christoulas D, Dimopoulou M, et al. *Pregnancy in beta-thalassaemia intermedia: 20-year experience of a Greek thalassaemia center. Eur J Haematol. 2014 Dec;93(6):492–9.*

**Quesito n. 9: Nella donna con Falcemia in gravidanza quale e che tipo di follow-up laboratoristico strumentale è raccomandato?**

**Raccomandazione n. 9:** Il panel suggerisce che, in aggiunta al follow-up previsto per la gravidanza nelle donne sane, nelle donne con falcemia è indicata la valutazione da parte del team multidisciplinare composto da specialista di patologia, ginecologo, ostetrico, cardiologo, trasfusionista, anestesista, neonatologo, psicologo/MLC per un inquadramento clinico e per la programmazione dei controlli.

Il panel, in particolare, raccomanda:

- **colloquio informativo** con la paziente ed il partner sulle possibili complicanze che possono verificarsi in gravidanza; **periodici aggiornamenti** alla paziente su **come evitare fattori precipitanti** le crisi vaso occlusive (consigli per evitare vomito persistente), verificare assunzione di acido folico 5 mg die e sospensione dei farmaci controindicati; **profilassi delle infezioni e vaccinazioni** Prestare attenzione a segni di infezione anche lievi soprattutto nelle donne splenectomizzate al fine di impostare terapia antibiotica tempestiva visto l'alto rischio di sepsi (es: rischio di colecistite in donne con colelitiasi o infezioni delle vie urinarie). Eseguire vaccinazione antinfluenzale e anti COVID19 (dopo la 14° settimana); **programmazione di follow-up endocrinologico come nelle donne sane.**

**Grado della raccomandazione: condizionata basata su certezze di evidenze moderate**

**Grado di evidenza: IIIB**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a First Stroke by Transfusions in Children with Sickle Cell Anemia and Abnormal Results on Transcranial Doppler Ultrasonography. *N Engl J Med.* 1998 Jul 2;339(1):5–11.
- Casale M., Casciana ML, Ciliberti A, Colombatti R., Del Vecchio GC, Fasoli S. Linee-guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in italia [Internet]. Aieop; 2018. Available from: AIEOP <https://www.aieop.org/web/uploads/2023/04>
- Casale M., L. De Franceschi, M. Balocco, G. Graziadei, G. Palazzi, S. Perrotta, V. Pinto, P. Rigano, G. Russo, L. Sainati, G.L. Forni. Gestione del rischio infettivo nel paziente splenectomizzato o con asplenia funzionale.
- De Franceschi L., Graziadei G., Rigano P., Cianciulli P., Forni GL. Raccomandazioni per la gestione del paziente adulto affetto da anemia falciforme [Internet]. SITE; 2014 [cited 2024 Oct 31]. Available from: [https://www.site-italia.org/storage/site/article/pdf/36/1-Collana\\_scientifica\\_SITE\\_n.2\\_2014.pdf](https://www.site-italia.org/storage/site/article/pdf/36/1-Collana_scientifica_SITE_n.2_2014.pdf)
- Oteng-Ntim E, Pavord S, Howard R, Robinson S, Oakley L, Mackillop L, et al. Management of sickle cell disease in pregnancy. *A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol.* 2021 Sep;194(6):980–95.

**Quesito n. 10: La donna con Talassemia in gravidanza richiede modifiche del regime trasfusionale?**

**Raccomandazione n. 10:** Il panel raccomanda:

- **Donna con TDT:** mantenere soglia trasfusionale di Hb 10 g/dl per consentire il corretto sviluppo fetale, con monitoraggio dell'esame emocromocitometrico almeno ogni 2-3 settimane.
- **Donna con NTD:** non è definito un cut-off di Hb pretrasfusionale e non esiste un preciso intervallo trasfusionale da rispettare per assicurare il corretto sviluppo fetale. La decisione di sottoporre la donna NTD in gravidanza ad emotrasfusione deve essere valutata in base a molteplici fattori e condivisa dal ginecologo/ostetrico e dall'esperto di patologia. Considerare l'inizio di un regime trasfusionale regolare in caso di anemia sintomatica, peggioramento della funzionalità cardiaca o di ritardo di crescita fetale, con la stessa gestione valida per la talassemia trasfusione dipendente (Hb pre-trasfusionale intorno ai 10 g/dl).

**Note sulla procedura trasfusionale**

**Considerare il rischio di anemia acuta secondaria ad alloimmunizzazione:** mantenere la gestione multidisciplinare con il medico trasfusionista, offrendo alla paziente fenotipizzazione estesa (sistemi antigenici ABO, Rh, Kell, Duffy, MNSs), esecuzione di Test di Coombs Indiretto e, se positivo, identificazione e titolazione di alloanticorpi, e assegnazione successiva di unità di emazie negative per l'antigene verso cui si è sviluppato l'anticorpo. In letteratura sono descritti casi di anemia acuta grave immunomediata poor responder ad alte dosi di steroide, anemia emolitica ingravescente con progressiva splenomegalia, ipersplenismo che necessita splenectomia post partum in donne con NTD. Nelle pazienti critiche con DHTR, potrebbe essere necessario l'utilizzo di immunoterapia associata a steroidi prima della trasfusione.

**Grado della raccomandazione: forte basata su certezze di evidenze moderata debole**

**Grado di evidenza: IIB**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- *Bonomo P, Carta MP, Forni GL, Prati D, Rigano P, Vassanelli A. Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - SITE e della Società Italiana Medicina Trasfusionale e Immunoematologia - SIMTI] Collana Scientifica S.I.T.E. [Internet]. Available from: Available from: [http://siteitalia.org/file/collana\\_scientifica/libretto\\_3\\_2014/download.php?file=Collana\\_scientifica\\_SITE\\_n.3\\_2014](http://siteitalia.org/file/collana_scientifica/libretto_3_2014/download.php?file=Collana_scientifica_SITE_n.3_2014)*
- *Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A, Thalassaemia International Federation, editors. 2021 guidelines: for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4th edition. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2023. 1 p.*
- *Figueiredo ACMG, Gomes-Filho IS, Silva RB, Pereira PPS, Mata FAFD, Lyrio AO, et al. Maternal Anemia and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2018 May 12;10(5):601.*
- *Habibi A, Mekontso-Dessap A, Guillaud C, Michel M, Razazi K, Khellaf M, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in adult sickle-cell disease: presentations, outcomes, and treatments of 99 referral center episodes. American J Hematol. 2016 Oct;91(10):989–94.*

- Origa R, Comitini F. *Pregnancy in thalassemia. Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019 Feb 26;11(1):e2019019.
- Petrakos G, Andriopoulos P, Tsironi M. *Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions. Int J Womens Health.* 2016;8:441–51.
- Pirenne F, Yazdanbakhsh K. *How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. Blood.* 2018 Jun 21;131(25):2773–81.
- Roumi JE, Moukhadder HM, Graziadei G, Pennisi M, Cappellini MD, Taher AT. *Pregnancy in  $\beta$ -thalassemia intermedia at two tertiary care centers in Lebanon and Italy: A follow-up report on fetal and maternal outcomes. American J Hematol [Internet].* 2017 Jun [cited 2024 Jul 1];92(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24690>

### Quesito n. 11: La donna con Talassemia in gravidanza richiede modifiche della terapia ferrochelante?

**Raccomandazione n. 11** (tabella 1) Il panel raccomanda:

- **SOSPENSIONE** della terapia chelante idealmente tre mesi prima del concepimento; se non possibile appena accertata la gravidanza (test positivo) visto il potenziale rischio teratogeno di tutti i farmaci ferrochelanti.
- **RIPRESA PRECOCE** in corso di gravidanza (dopo il I trimestre) della terapia chelante SE presenza di T2\* cardiaco patologico, disfunzione sisto-diastolica, aritmie sintomatiche o quando i benefici attesi superano i potenziali rischi per il feto, idealmente con desferrioxamina.
- **RIPRESA** della terapia chelante precocemente dopo il parto con uso di deferoxamina.
- **UTILIZZO DI DEFEROXAMINA** durante l'allattamento al seno.
- **RIVALUTAZIONE FERRO CARDIACO/EPATICO** non appena possibile (con T2\*/LIC).

In caso di alterazione della performance cardiaca o di comparsa di scompenso cardiaco la terapia chelante va intesa come terapia salvavita. Il panel consiglia in tal caso il trattamento con infusione continua EV di desferrioxamina.

In letteratura si segnalano casi descritti di esiti favorevoli in donne talassemiche che hanno continuato per periodi anche prolungati la terapia chelante con desferrioxamina (fino al 2-3° trimestre), deferasirox (fino alla 20<sup>a</sup> settimana) o deferiprone (fino alla 20<sup>a</sup> settimana), poiché non consapevoli della gravidanza in atto.

Nei casi complessi seguiti da centri con minore expertise si consiglia il confronto con centri esperti della rete SITE.

**Grado della raccomandazione: forte basata su certezze di evidenze moderate deboli**

**Grado di evidenza: IIb**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- Ahmad MF, Zakaria NZ, Arsad N, Chew KT, Abu MA, Shafiee MN, et al. *A case of post-splenectomy transfusion-dependent homozygous beta-thalassemia major complicated with myocardial siderosis and*

osteoporosis and usage of iron-chelating therapy with deferiprone in pregnancy. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2019 Aug 27;39(2):20190005.

- Anastasi S, Lisi R, Abbate G, Caruso V, Giovannini M, De Sanctis V. Absence of teratogenicity of deferasirox treatment during pregnancy in a thalassaemic patient. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011 Mar;8 Suppl 2:345–7.
- Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A, Thalassaemia International Federation, editors. 2021 guidelines: for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4th edition. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2023. 1 p.
- Cassinerio E, Baldini I, Alameddine R, Marcon A, Borroni R, Ossola W, et al. Pregnancy in patients with thalassemia major: a cohort study and conclusions for an adequate care management approach. *Ann Hematol*. 2017 Jun;96(6):1015–21.
- Diamantidis MD, Neokleous N, Agapidou A, Vetsiou E, Manafas A, Fotiou P, et al. Iron chelation therapy of transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia during pregnancy in the era of novel drugs: is deferasirox toxic? *Int J Hematol*. 2016 May;103(5):537–44.
- Grech L, Sultana J, Borg K, Borg J. Drug safety in thalassemia: lessons from the present and directions for the future. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2021 Aug 3;20(8):937–47.
- Kumar RM, Rizk DE, Khuranna A. Beta-thalassemia major and successful pregnancy. *J Reprod Med*. 1997 May;42(5):294–8.
- Origa R, Piga A, Quarta G, Forni GL, Longo F, Melpignano A, et al. Pregnancy and  $\beta$ -thalassemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica*. 2010 Mar 1;95(3):376–81.
- Origa R, Comitini F. Pregnancy in thalassemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019 Feb 26;11(1):e2019019.
- Tsironi M, Petrakos G, Andriopoulos P. Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions. *IJWH*. 2016 Sep; Volume 8:441–51.
- Viroit E, Thuret I, Jardel S, Herbrecht R, Lachenal F, Lionnet F, et al. Pregnancy outcome in women with transfused beta-thalassemia in France. *Ann Hematol*. 2022 Feb;101(2):289–96.
- Vlachodimitropoulou E, Thomas A, Shah F, Kyei-Mensah A. Pregnancy and iron status in  $\beta$ -thalassaemia major and intermedia: six years' experience in a North London Hospital. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018 May 19;38(4):567–70.

## Quesito n 12: La donna con Falcemia in gravidanza richiede modifiche della terapia di fondo e/o l'inizio di regime trasfusionale?

**Raccomandazione n. 12** (tabella 1): Per una corretta valutazione della gestione della terapia in gravidanza, il panel raccomanda di tener conto del fenotipo della malattia unitamente al genotipo, del regime terapeutico in atto prima della gravidanza e di alcuni aspetti specifici, vedi flowchart III. La scelta terapeutica per la gestione della SCD in gravidanza ovvero approccio watch & wait vs regime trasfusionale (trasfusione semplice, eritroexchange manuale o automatizzato) dovrà tenere conto del fenotipo della malattia (lieve vs severo ovvero della presenza di danno d'organo), del regime terapeutico prima della gravidanza (watch & wait, idrossiurea, terapia trasfusionale cronica) e di alcuni aspetti specifici quali:

- genotipo (HbSS vs HbS $\beta$  e HbSC),
- precedente storia ostetrica (pregressa abortività e epoca degli aborti, presenza di complicanze sickle-related in precedenti gravidanze vs non complicanze),
- gravidanza gemellare (gravata da peggiore outcome),

- storia trasfusionale con particolare anamnesi su presenza di alloimmunizzazione (storia di alloanticorpi o precedente reazione iperemolitica ritardata),
- pregressi eventi trombotici profondi (TVP).

In merito al regime trasfusionale profilattico in corso di gravidanza in pazienti non sottoposte a regime trasfusionale cronico (al di fuori della gravidanza) si segnala la mancanza di studi prospettici, multicentrici e randomizzati. L'unico studio prospettico randomizzato risale al 1998 (Koshy M et al. N Engl J Med 1988) e valuta in comparazione il regime trasfusionale profilattico vs trasfusione on demand per evento acuto su 72 pazienti con SCD: non ci sono differenze per outcomes perinatali e per complicanze legate alla gravidanza e ostetriche nei due gruppi; si registra una diminuzione significativa in termini di riduzione VOC e complicanze SCD-related nel gruppo trattato.

In merito alla tempistica di avvio del regime trasfusionale profilattico vi è una notevole variabilità, solitamente è indicata intorno alle 22-28a settimana di gestazione. In uno studio cross-sectional retrospettivo in 46 gravidanze di donne con SCD con fenotipo severo, avviate a terapia trasfusionale profilattica con eritroexchange precoce (10.7 +5.2 settimane di gestazione), si è osservata una riduzione significativa delle complicanze SCD-related, delle complicanze mediche della gravidanza e delle complicanze ostetriche rispetto a regimi trasfusionali avviati tra 22-28 settimane di gestazione.

Se indicato un regime trasfusionale profilattico, il panel consiglia di avviarlo quanto più precocemente possibile (intervallo tra 10-14° settimana)

#### **Note sulla procedura trasfusionale**

**Considerare il rischio di anemia acuta secondaria ad alloimmunizzazione o DHTR:** mantenere la gestione multidisciplinare con il medico trasfusionista, offrendo alla paziente fenotipizzazione estesa (sistemi antigenici ABO, Rh, Kell, Duffy, MNSs), esecuzione di Test di Coombs Indiretto e, se positivo, identificazione e titolazione di alloanticorpi, e assegnazione successiva di unità di emazie negative per l'antigene verso cui si è sviluppato l'anticorpo.

La scelta tra scambio manuale ed automatizzato dipende da diversi fattori. Lo scambio manuale ha il vantaggio di poter essere effettuato sempre nel setting acuto e a letto del paziente.

É disponibile una app "Manual ErithroEXchange Calculator" (MEEXCalc), ovvero un calcolatore validato che permette di ottenere i volumi di liquidi e sangue da utilizzare nella procedura di scambio in base alle caratteristiche del paziente (genere, peso, altezza, età) e ai valori degli esami ematici (Hb, HbS%). La app è scaricabile su Google Play e Apple Store.

Lo scambio automatizzato necessita di:

- struttura autorizzata in procedure aferetiche e di personale esperto in procedure aferetiche;
- accessi vascolari adeguati

#### **Nota sull'uso dell'idrossiurea in gravidanza (tabella 1)**

L'utilizzo di idrossiurea in gravidanza è controindicato da scheda tecnica.

In letteratura sono descritti diversi casi di pazienti (affette da SCD ma anche da altre patologie per cui il farmaco trova indicazione) che hanno assunto idrossiurea durante tutta la durata della gravidanza senza eventi avversi sui nati.

Il panel identifica i seguenti contesti speciali: donne con SCD con fenotipo severo ed in assenza di altre possibilità terapeutiche (es pazienti con alloimmunizzazione o con storia di reazione trasfusionale emolitica ritardata), il rischio di sospendere l'idrossiurea (rischio di crisi vasocclusive, ACS, peggioramento anemia) potrebbe essere maggiore dei rischi connessi a continuare il trattamento. Ciò è ancora più rigoroso nei pazienti con storia di DHTR o che hanno sviluppato DHTR durante la gravidanza. Il panel suggerisce che per donne con SCD in gravidanza con queste caratteristiche si possa proporre di mantenere la terapia con idrossiurea al minimo dosaggio efficace, valutando caso per caso e dopo discussione collegiale tra esperto di patologia - ostetrico-neonatalogo per informare la paziente ed il partner circa i rischi potenziali e i benefici nel sospendere/continuare il farmaco per la paziente e per il feto.

**Grado della raccomandazione: forte basata su certezze di evidenze moderata**

**Grado di evidenza: IIa**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- AIFA. *Idrossiurea - Riassunto delle caratteristiche del prodotto [Internet]. Aifa; 2022 [cited 2024 Oct 31]. Available from: <https://api.aifa.gov.it/aifa-bdf-eif-be/1.0.0/organizzazione/7046/farmaci/21510/stampati?ts=RC>*
- Asma S, Kozanoglu I, Tarım E, Sarıturk C, Gereklıoglu C, Akdeniz A, et al. *Prophylactic red blood cell exchange may be beneficial in the management of sickle cell disease in pregnancy. Transfusion. 2015 Jan;55(1):36–44.*
- Bonomo P, Carta MP, Forni GL, Prati D, Rigano P, Vassanelli A. *Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - SITE e della Società Italiana Medicina Trasfusionale e Immunoematologia - SIMTI] Collana Scientifica S.I.T.E. [Internet]. Available from: [http://siteitalia.org/file/collana\\_scientifica/libretto\\_3\\_2014/download.php?file=Collana\\_scientifica\\_SITE\\_n.3\\_2014](http://siteitalia.org/file/collana_scientifica/libretto_3_2014/download.php?file=Collana_scientifica_SITE_n.3_2014)*
- Casale M., Casciana ML, Ciliberti A, Colombatti R., Del Vecchio GC, Fasoli S. *Linee-guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in italia [Internet]. Aieop; 2018. Available from: <https://www.aieop.org/web/uploads/2023/04>*
- Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. *American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. Blood Advances. 2020 Jan 27;4(2):327–55.*
- De Franceschi L., Graziadei G., Rigano P., Cianciulli P., Forni GL. *Raccomandazioni per la gestione del paziente adulto affetto da anemia falciforme [Internet]. SITE; 2014 [cited 2024 Oct 31]. Available from: [https://www.site-italia.org/storage/site/article/pdf/36/1-Collana\\_scientifica\\_SITE\\_n.2\\_2014.pdf](https://www.site-italia.org/storage/site/article/pdf/36/1-Collana_scientifica_SITE_n.2_2014.pdf)*
- Dong M, Ware RE, Dallmann A, Vinks AA. *Hydroxyurea treatment for sickle cell anemia during pregnancy and lactation: Current evidence and knowledge gaps. Pharmacotherapy. 2023 May;43(5):419–29.*
- Gianesin B, Pinto VM, Casale M, Corti P, Fidone C, Quintino S, et al. *Manual erythroexchange in sickle cell disease: multicenter validation of a protocol predictive of volume to exchange and hemoglobin values. Ann Hematol. 2020 Sep;99(9):2047–55.*

- Habibi A, Benachi A, Lecarpentier E. Managing pregnancy in patients with sickle cell disease from a transfusion perspective. *Hematology*. 2023 Dec 8;2023(1):640–5.
- Kroner BL, Hankins JS, Pugh N, Kutlar A, King AA, Shah NR, et al. Pregnancy outcomes with hydroxyurea use in women with sickle cell disease. *American J Hematol*. 2022 May;97(5):603–12.
- Linder GE, Chou ST. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *haematol*. 2021 Apr 1;106(7):1805–15.
- Malinowski AK, Shehata N, D'Souza R, Kuo KHM, Ward R, Shah PS, et al. Prophylactic transfusion for pregnant women with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2015 Nov 19;126(21):2424–35.
- Montironi R, Cupaiolo R, Kadji C, Badr DA, Deleers M, Charles V, et al. Management of sickle cell disease during pregnancy: experience in a third-level hospital and future recommendations. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022 Jun 18;35(12):2345–54.
- Oteng-Ntim E, Pavord S, Howard R, Robinson S, Oakley L, Mackillop L, et al. Management of sickle cell disease in pregnancy. *A British Society for Haematology Guideline*. *Br J Haematol*. 2021 Sep;194(6):980–95.
- Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2773–81.
- Sharma D, Kozanoğlu I, Ataga KI, Benachi A, Büyükkurt S, Lanzkron S, et al. Managing sickle cell disease and related complications in pregnancy: results of an international Delphi panel. *Blood Adv*. 2024 Feb 27;8(4):1018–29.
- Smith-Whitley K. Complications in pregnant women with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6;2019(1):359–66.
- Sousa VTD, Ballas SK, Leite JM, Olivato MCA, Cancado RD. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: an update. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2022 Jul;44(3):369–73.
- Vianello A, Vencato E, Cantini M, Zanconato G, Manfrin E, Zamo A, et al. Improvement of maternal and fetal outcomes in women with sickle cell disease treated with early prophylactic erythrocytapheresis. *Transfusion*. 2018 Sep;58(9):2192–201.
- Ware RE, Marahatta A, Ware JL, McElhinney K, Dong M, Vinks AA. Hydroxyurea Exposure in Lactation: a Pharmacokinetics Study (HELPS). *J Pediatr*. 2020 Jul;222:236–9.
- Yılmaz Baran Ş, Kozanoğlu İ, Korur A, Doğan Durdağ G, Kalaycı H, Alemdaroğlu S, et al. Role of prophylactic and therapeutic red blood cell exchange in pregnancy with sickle cell disease: Maternal and perinatal outcomes. *J of Clinical Apheresis*. 2021 Jun;36(3):283–90.

### Quesito n. 13: Nella donna con Talassemia è indicata supplementazione?

**Raccomandazione n. 13** (tabella 1): Il panel raccomanda supplementazione con acido folico, vitamina D. Il panel raccomanda di non effettuare terapia marziale.

Di seguito schema di supplementazione

- **Acido folico: SI**

La dose raccomandata di acido folico è 5 mg die, da iniziare già nel periodo preconcezionale (anche tre mesi prima se la gravidanza è pianificata) e continuare per l'intera gestazione.

- **Vitamina D: SI**

I livelli di vitamina D dovrebbero essere ottimizzati prima del concepimento, e tenuti nel range di normalità durante la gestazione, o almeno al di sopra di 30 ng/ml. Se vitamina D 25OHD <20 ng/ml 600.000 UI da distribuire in 1-3 mesi; se 25OHD <30 ng/ml e >20 ng/ml 300.000 UI da distribuire in

1-3 mesi; continuare con una dose di mantenimento giornaliera di 1000 UI oppure 100.000 UI 1 volta al mese.

Il panel consiglia di monitorare calcemia e livelli di vitamina D (primo, quarto ed ottavo mese); rimanda al documento “*Raccomandazioni per il management delle malattie metaboliche dell'osso nelle emoglobinopatie della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE)*” per gli schemi terapeutici.

- **Terapia marziale: NO**

Si ricorda che le pazienti affette da NTD e TDT possono essere interessate da sovraccarico marziale, pertanto non necessitano di supplementazione specifica.

**Grado della raccomandazione: forte basata su certezze di evidenze debole**

**Grado di evidenza: IIC**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A, *Thalassaemia International Federation*, editors. 2021 *guidelines: for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT)*. 4th edition. Nicosia, Cyprus: *Thalassaemia International Federation*; 2023. 1 p.
- De Franceschi L, Baldini M, Dalle Carbonare, Giusti A, Origa R, Perrotta S, Pinto V. *Raccomandazioni per il management delle malattie metaboliche dell'osso nelle emoglobinopatie della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - SITE*. [Internet]. Available from: [http://siteitalia.org/file/collana\\_scientifica/libretto\\_4\\_2016/download.php?file=Collana\\_scientifica\\_SITE\\_n.4\\_2016.pdf](http://siteitalia.org/file/collana_scientifica/libretto_4_2016/download.php?file=Collana_scientifica_SITE_n.4_2016.pdf)
- Ministero della Salute - ISS. *Gravidanza fisiologica* [Internet]. Ministero della salute-Istituto Superiore di Sanità-CeVEAs; 2011. Available from: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1436\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf)
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Management of Beta Thalassaemia in Pregnancy* [Internet]. 2014. Available from: [https://www.rcog.org.uk/media/vz1g54xu/gtg\\_66\\_thalassaemia.pdf](https://www.rcog.org.uk/media/vz1g54xu/gtg_66_thalassaemia.pdf)

#### **Quesito n. 14: Nella donna con Falcemia è indicata supplementazione?**

**Raccomandazione n. 14** (tabella 1): Il panel raccomanda supplementazione con acido folico, vitamina D. Il panel raccomanda di effettuare supplementazione marziale se TSAT <20%. Il panel non raccomanda profilassi antibiotica.

Di seguito schema di supplementazione:

- **Acido folico: SI**

La dose raccomandata di acido folico è 5 mg die da mantenere per tutta la gravidanza (idealmente anche nel periodo preconcezionale).

- **Vitamina D: SI**

I livelli di vitamina D dovrebbero essere ottimizzati prima del concepimento, e tenuti nel range di normalità durante la gestazione, o almeno al di sopra di 30 ng/ml. Se vitamina D 25OHD <20 ng/ml

600.000 UI da distribuire in 1-3 mesi; se 25OHD <30 ng/ml e >20 ng/ml 300.000 UI da distribuire in 1-3 mesi; continuare con una dose di mantenimento giornaliera di 1000 UI oppure con 100.000 UI al mese.

Il panel consiglia di monitorare calcemia e livelli di vitamina D (primo, quarto ed ottavo mese); rimanda al documento “*Raccomandazioni per il management delle malattie metaboliche dell'osso nelle emoglobinopatie della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE)*” per gli schemi terapeutici.

- **Terapia marziale: SI se TSAT<20%**

La supplementazione con ferro (da prediligere la formulazione liposomiale) è indicata nel caso di documentata carenza marziale o anemia sideropenica ovvero previa valutazione di emocromo e dei depositi marziali: saturazione della transferrina (TSAT) e ferritina.

La supplementazione con ferro va avviata nel caso di sideropenia assoluta TSAT < 20%.

La durata della supplementazione con ferro verrà valutata periodicamente.

- **Profilassi con penicillina: NO**

Allo stato attuale non si consiglia una profilassi antibiotica con penicillina durante la gravidanza.

**Grado della raccomandazione: forte basata su certezze di evidenze debole**

**Grado di evidenza: IIc**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- Achebe MM, Gafer-Gvili A. *How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. Blood.* 2017 Feb 23;129(8):940–9.
- Cappellini MD, Comin-Colet J, De Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. *Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. American J Hematol.* 2017 Oct;92(10):1068–78.
- De Franceschi L, Baldini M, Dalle Carbonare, Giusti A, Origa R, Perrotta S, Pinto V. *Raccomandazioni per il management delle malattie metaboliche dell'osso nelle emoglobinopatie della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - SITE. [Internet]. Available from: [http://siteitalia.org/file/collana\\_scientifica/libretto\\_4\\_2016/download.php?file=Collana\\_scientifica\\_SITE\\_n.4\\_2016.pdf](http://siteitalia.org/file/collana_scientifica/libretto_4_2016/download.php?file=Collana_scientifica_SITE_n.4_2016.pdf)*
- De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. *Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. European Journal of Internal Medicine.* 2017 Jul;42:16–23.
- Linder GE, Chou ST. *Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. haematol.* 2021 Apr 1;106(7):1805–15.
- Oteng-Ntim E, Pavord S, Howard R, Robinson S, Oakley L, Mackillop L, et al. *Management of sickle cell disease in pregnancy. A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol.* 2021 Sep;194(6):980–95.
- Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. *Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. The Lancet Haematology.* 2017 Nov;4(11):e524–33.
- Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. *Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. Haematologica.* 2020 May;105(5):1232–9.

## LA GESTIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO DURANTE LA GRAVIDANZA IN PAZIENTI CON EMOGLOBINOPATIE

(codice colore: giallo: talassemia; rosa: falcemia)

**Quesito n. 15 (tabella 1): Nella donna con Talassemia è indicata profilassi anti-trombotica/trombo-embolica? Se sì quale?**

**Raccomandazione n. 15:** Il panel suggerisce:

- **valutazione del rischio trombotico** individuale con la raccolta della storia personale e familiare di TEV, storia personale di complicanze ostetriche, poliabortività, splenectomia e screening trombofilico esteso (Ab-antifosfolipidi, mutazione fattore V Leiden, mutazione Fattore II - protrombina) e raccolta anamnestica completa;
- **avvio di profilassi antiaggregante con ASA** 100 mg/die nelle donne TDT e NTDT sottoposte a splenectomia;
- **avvio di profilassi antitrombotica con EBPM** per 6 settimane nel periodo post-partum indipendentemente dalla modalità del parto se paziente con NTDT, se paziente con TDT e parto vaginale EBPM per 7 giorni, se TDT e parto cesareo EBPM per 6 settimane;
- **avvio di profilassi antitrombotica con EBPM** in caso di aborto spontaneo o interruzione volontaria di gravidanza;
- **sorveglianza attiva** dei segni e sintomi suggestivi di complicanze trombotiche.

**Grado della raccomandazione: condizionata basata su certezze di evidenze debole**

**Grado di evidenza: Consensus di esperti IV**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- *Capecchi M, Ciavarella A, Artoni A, Abbattista M, Martinelli I. Thrombotic Complications in Patients with Immune-Mediated Hemolysis. J Clin Med. 2021 Apr 18;10(8):1764.*
- *Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A, Thalassaemia International Federation, editors. 2021 guidelines: for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4th edition. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2023. 1 p.*
- *L'Acqua C, Hod E. New perspectives on the thrombotic complications of haemolysis. Br J Haematol. 2015 Jan;168(2):175–85.*
- *Park JE, Park Y, Yuk JS. Incidence of and risk factors for thromboembolism during pregnancy and postpartum: A 10-year nationwide population-based study. Taiwan J Obstet Gynecol. 2021 Jan;60(1):103–10.*
- *Taher AT, Cappellini MD, Bou-Fakhredin R, Coriu D, Musallam KM. Hypercoagulability and Vascular Disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2018 Apr;32(2):237–45.*
- *Taher AT, Cappellini MD, Musallam KM. Development of a thalassemia-related thrombosis risk scoring system. Am J Hematol. 2019 Aug;94(8):E207–9.*

**Quesito n. 16 (tabella 1): Nella donna con Falcemia è indicata profilassi anti-trombotica/trombo-embolica? Se sì quale?**

**Raccomandazione n. 16:** Il panel raccomanda:

- **valutazione del rischio trombotico individuale** con **raccolta anamnestica completa** di pregresse TVP, ospedalizzazioni per complicanze SCD-relate, obesità, piastrinosi, piastrinopenia isolata o legata all'etnia africana o legata a precedenti gravidanze, poliabortività e **screening trombofilico esteso** (Ab-antifosfolipidi, mutazione fattore V Leiden, mutazione Fattore II - protrombina);
- avvio di profilassi antiaggregante con ASA 100 mg/die dalla 12a settimana fino alla 36a settimana anche in considerazione del maggior rischio di preeclampsia-eclampsia;
- **avvio di profilassi antitrombotica con EBPM** dalla 28a settimana fino 6a settimana dopo il parto nelle donne con elevato rischio trombotico;
- **avvio di profilassi antitrombotica con EBPM** in caso di aborto spontaneo o interruzione volontaria di gravidanza;
- **avvio di profilassi antitrombotica con EBPM** nel post-partum (entro le prime 12 ore dopo un parto vaginale ed entro le 24 dopo un taglio cesareo) e prosecuzione per 6 settimane indipendentemente dal tipo di parto;
- **avvio di profilassi antitrombotica con EBPM** durante VOC con ospedalizzazione e prosecuzione fino alla fine della gravidanza;
- **se storia di VTE:** EBPM a dosaggio pieno (enoxaparina 1 mg/kg ogni 12 ore) fino a 6 settimane dopo il parto, a meno che non sia già in terapia anticoagulante cronica;
- **se storia di stroke:** basse dosi di anticoagulante in aggiunta a base dosi di aspirina come suggerito da Canadian Heart Association for prevention of recurrent stroke;
- **sorveglianza attiva** dei segni e sintomi suggestivi di complicanze trombotiche.

Se presenti fattori protrombotici, oltre l'emoglobinopatia, l'introduzione della combinazione di profilassi anti-aggregante e di anti-trombotica dovrà essere considerata caso per caso e dopo discussione collegiale tra esperto di patologia e ostetrico-ginecologo per la valutazione del rischio-beneficio.

**Grado della raccomandazione: forte basata su certezze di evidenze debole**

**Grado di evidenza: IIC**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- Brunson A, Lei A, Rosenberg AS, White RH, Keegan T, Wun T. Increased incidence of VTE in sickle cell disease patients: risk factors, recurrence and impact on mortality. *Br J Haematol.* 2017 Jul;178(2):319–26.

- Cordier AG, Bouvier AS, Vibert F, Martinovic J, Couturier-Tarrade A, Lai-Kuen R, et al. Preserved efficiency of sickle cell disease placentas despite altered morphology and function. *Placenta*. 2020 Oct;100:81–8.
- Gladstone DJ, Lindsay MP, Douketis J, Smith EE, Dowlatshahi D, Wein T, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary Prevention of Stroke Update 2020. *Can J Neurol Sci*. 2022 May;49(3):315–37.
- Hastie R, Tong S, Wikström AK, Sandström A, Hesselman S, Bergman L. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021 Jan;224(1):95.e1-95.e12.
- James AH, Strouse JJ. How I treat sickle cell disease in pregnancy. *Blood*. 2024 Feb 29;143(9):769–76.
- Malinowski AK, Dziegielewski C, Keating S, Parks T, Kingdom J, Shehata N, et al. Placental histopathology in sickle cell disease: A descriptive and hypothesis-generating study. *Placenta*. 2020 Jun;95:9–17.
- Naik RP, Lanzkron S. Baby on board: what you need to know about pregnancy in the hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:208–14.
- National Institute for Health and Care Excellence. *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019.
- Noubiap JJ, Temgoua MN, Tankeu R, Tochie JN, Wonkam A, Bigna JJ. Sickle cell disease, sickle trait and the risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis J*. 2018 Dec;16(1):27.
- Noubouossie D, Key NS. Sickle cell disease and venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium. *Thrombosis Research*. 2015 Feb;135:S46–8.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top guideline no. 37a*. 2015. [cited 2021 Jul 8]. [Internet]. Available from: [www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf](http://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf)
- Swartz RH, Ladhani NNN, Foley N, Nerenberg K, Bal S, Barrett J, et al. Canadian stroke best practice consensus statement: Secondary stroke prevention during pregnancy. *International Journal of Stroke*. 2018 Jun;13(4):406–19.

## LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE RELATE ALLA GRAVIDANZA IN PAZIENTI CON EMOGLOBINOPATIE

(codice colore: giallo: talassemia; rosa: falcemia)

**Quesito n. 17 (tabella 2): Ci sono complicanze ostetriche/ginecologiche peculiari nella donna con Talassemia in gravidanza rispetto alla popolazione sana e se sì, come devono essere gestite?**

**Raccomandazione n. 17:** Il panel suggerisce, data la presenza in letteratura di reports in pazienti con NTDT che segnalano ridotto peso alla nascita (low birth-weight- LBW) ed un'aumentata frequenza di ritardo di crescita fetale (IUGR), di discutere l'esecuzione di ecografia con velocimetria cordo-placentare con l'ostetrico di riferimento. Si segnalano complicanze ostetriche peculiari delle donne gravide affette da talassemia (in percentuale lievemente superiore alla popolazione generale con differenza non statisticamente significativa):

- abrupio placentae,
- ischemie placentari,
- placenta previa,
- distocia di spalla (spesso dovuta a sproporzione cefalo-pelvica),
- parto pretermine,
- LBW

Per la gestione delle complicanze ostetrico/ginecologiche in donne con talassemia il panel rimanda alle linee guida ostetrico/ginecologiche disponibili in letteratura (<https://www.sigo.it/linee-guida/nazionali/>)

**Grado della raccomandazione: condizionata basata su certezze di evidenze debole**

**Grado di evidenza: Consensus di esperti IV**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- Carlberg KT, Singer ST, Vichinsky EP. *Fertility and Pregnancy in Women with Transfusion-Dependent Thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Apr;32(2):297–315.
- Cassinerio E, Baldini I, Alameddine R, Marcon A, Borroni R, Ossola W, et al. *Pregnancy in patients with thalassemia major: a cohort study and conclusions for an adequate care management approach. Ann Hematol.* 2017 Jun;96(6):1015–21.
- Hussein N, Weng SF, Kai J, Kleijnen J, Qureshi N. *Preconception risk assessment for thalassaemia, sickle cell disease, cystic fibrosis and Tay-Sachs disease. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2018 Mar 14 [cited 2021 Dec 16]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010849.pub3>
- Lao TT. *Obstetric care for women with thalassemia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Feb;39:89–100.
- Origa R, Comitini F. *Pregnancy in thalassemia. Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019 Feb 26;11(1):e2019019.
- Petrakos G, Andriopoulos P, Tsironi M. *Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions. Int J Womens Health.* 2016;8:441–51.

- Roumi JE, Moukhadder HM, Graziadei G, Pennisi M, Cappellini MD, Taher AT. Pregnancy in  $\beta$ -thalassemia intermedia at two tertiary care centers in Lebanon and Italy: A follow-up report on fetal and maternal outcomes. *American J Hematol [Internet]*. 2017 Jun [cited 2024 Jul 1];92(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24690>
- Taher AT, Iolascon A, Matar CF, Bou-Fakhredin R, de Franceschi L, Cappellini MD, et al. Recommendations for Pregnancy in Rare Inherited Anemias. *Hemasphere*. 2020 Aug;4(4):e446.

**Quesito n. 18 (tabella 2): Ci sono complicanze ostetriche/ginecologiche peculiari nella donna con Falcemia in gravidanza rispetto alla popolazione sana e se sì, come devono essere gestite?**

**Raccomandazione n. 18:** Per la gestione delle complicanze ostetrico/ginecologiche il panel raccomanda:

- **avviare terapia con ASA** alla dose di 100 mg al giorno per tutte le donne in gravidanza dalla 12<sup>a</sup> alla 36<sup>a</sup> settimana di gestazione, come profilassi della pre-eclampsia (vedi flowchart III);
- **richiedere esecuzione di ecografie flussimetriche** data la presenza di patologie placentari sickle-relate e il maggior rischio di IUGR e LBW;
- **eseguire esame urine ed urinocoltura mensilmente** dall'inizio della gravidanza e ripeterli ogni volta che siano presenti sintomi infettivi. Sebbene in assenza di evidenze forti, le recenti linee guida britanniche suggeriscano di riprendere o iniziare profilassi antibiotica giornaliera, il panel consiglia di trattare la donna che sviluppa segni e sintomi infettivi associati a IVU (febbre, disuria ed aumento degli indici specifici di flogosi) con antibiotico terapia empirica fino all'esito dell'antibiogramma. In caso di batteriuria asintomatica è indicata urinocoltura e considerare eventuale trattamento antibiotico;
- **eseguire monitoraggio domiciliare ogni 15 giorni della pressione arteriosa e ad ogni visita medica** per valutarne il trend (è importante conoscere i valori pressori prima della gravidanza e all'inizio della gravidanza, prima del verificarsi del calo fisiologico della PA entro la fine del 1° trimestre di gravidanza e che potrebbe nascondere una ipertensione cronica sottostante.) **Valori pressori >120/70 mmHg** o incrementi di sistolica o diastolica >20% richiedono stretti controlli per escludere un disordine ipertensivo correlato alla gravidanza. Se comparsa di valori pressori  $\geq 130/80$  mmHg in almeno due misurazioni separate, considerare la diagnosi di disordine ipertensivo correlato alla gravidanza e iniziare terapia farmacologica antipertensiva concordata con l'ostetrico di riferimento. La donna deve essere informata dei rischi, dell'importanza del controllo domiciliare della PA e dei sintomi di "allarme" (cefalea, edemi, contrazione della diuresi, aumento ponderale eccessivo, scotomi, dolore epigastrico "a barra"). Ogni volta che venga riscontrata ipertensione in gravidanza, in assenza di proteinuria o altri sintomi rilevanti, vanno eseguiti tutti gli esami di laboratorio che valutino la presenza degli altri segni di disfunzione d'organo: emocromo, creatinina, acido urico e transaminasi, per poter valutare l'evoluzione dell'ipertensione gravidica verso la pre-

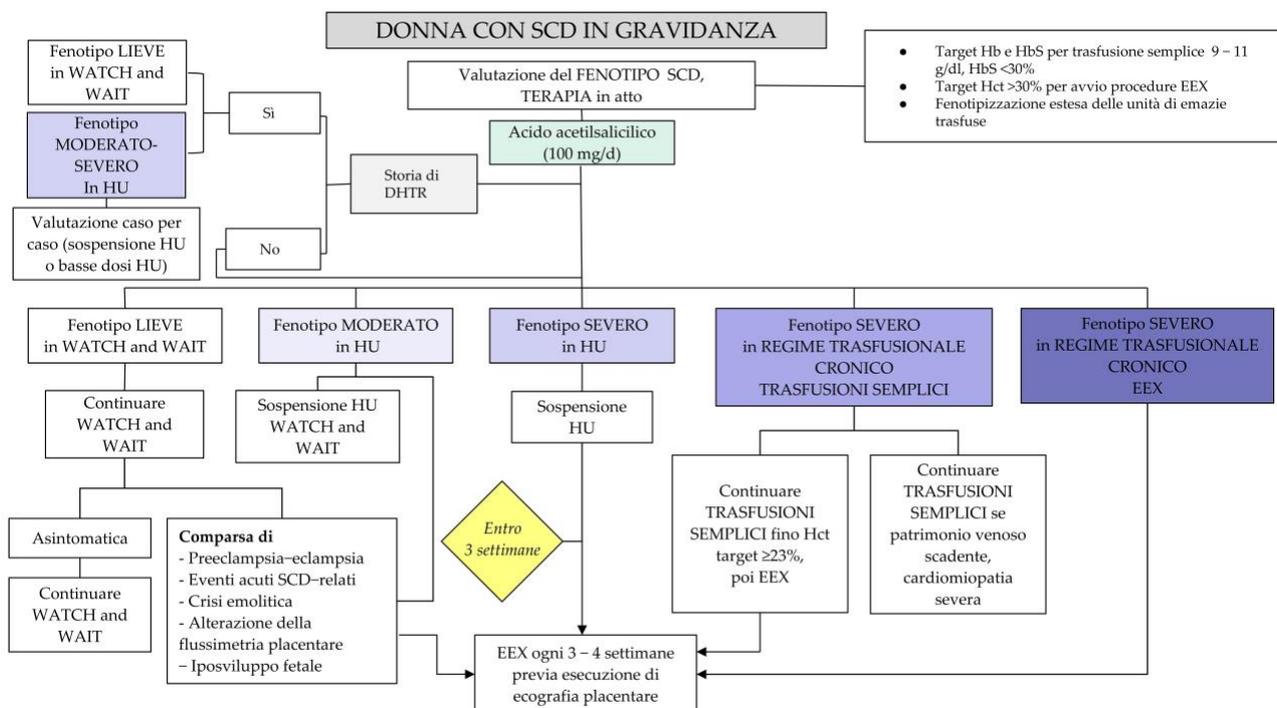
eclampsia. Donne con SCD e proteinuria o danno renale pre-esistente possono richiedere un monitoraggio più frequente, discusso e condiviso con il team multidisciplinare che gestisce le gravidanze a rischio (esperto in SCD, ginecologo esperto in gravidanze a rischio, nefrologo). In assenza della proteinuria delle 24 ore o del rapporto PrCr, il dipstick consente una ragionevole valutazione della reale proteinuria, in particolare quando i valori sono superiori a “2 +” (superiore a 1gr/Lt) (Raccomandazioni AIPE). Per ulteriori dettagli fare riferimento al documento “*Le complicanze nefrologiche nelle emoglobinopatie. Buone pratiche della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE)*”. Se la donna è già in terapia con farmaci antipertensivi non permessi in gravidanza, il team multidisciplinare deve impostare il piano terapeutico antipertensivo che abbia un migliore profilo di sicurezza in gravidanza;

- **proporre eritroexchange a tutte le donne in gravidanza che sviluppano pre-eclampsia o eclampsia** (vedi flowchart III);
- **Pre-eclampsia, Eclampsia, HELLP syndrome.** Gli antinfiammatori non steroidei (**FANS**) per il dolore dovrebbero essere **evitati** nelle puerpere con preeclampsia tranne in caso di mancata risposta ad altri antidolorifici (Raccomandazioni Associazione Italiana Pre-eclampsia, AIPE 2020).

**Grado della raccomandazione: forte basata su certezze di evidenze debole**

**Grado di evidenza: IIC**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**



**Flow-chart III** Donna con Anemia Falciforme: valutazione fenotipo, terapia in atto

Hb: emoglobina; HbS: emoglobina S; HCT: ematocrito; EEX; eritro-exchange; DHTR: delayed hemolytic transfusion reaction (reazione trasfusionale emolitica ritardata); HU: idrossiurea

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- Boudhabhay I, Boutin E, Bartolucci P, Bornes MI, Habibi A, Lionnet F, et al. Impact of pre-eclampsia on renal outcome in sickle cell disease patients. *Br J Haematol.* 2021 Sep;194(6):1053–62.
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018 Jul;72(1):24–43.
- Casale M., Casciana ML, Ciliberti A, Colombatti R., Del Vecchio GC, Fasoli S., Cinzia Favara Scacco, Paola Giordano, Valentina Kiren, Saverio Ladogana, Nicoletta Masera, Matteo Maruzzi, Agostino Nocerino, Lucia Dora Notarangelo, Giovanni Palazzi, Silverio Perrotta, Giovanna Russo, Laura Sainati, Piera Samperi, Paola Saracco, Marco Zecca. Linee-guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in italia [Internet]. *Aieop*; 2018. Available from: [AIEOP https://www.aieop.org › web › uploads › 2023/04](https://www.aieop.org/web/uploads/2023/04)
- Early ML, Raja M, Luo A, Solow M, Matusiak K, Eke AC, et al. Blood pressure thresholds for the diagnosis of hypertensive disorders of pregnancy in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2024 Mar;204(3):1039–46.
- Kuo K, Caughey AB. Contemporary outcomes of sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Oct;215(4):505.e1-5.
- Lari NF, DeBaun MR, Oppong SA. The emerging challenge of optimal blood pressure management and hypertensive syndromes in pregnant women with sickle cell disease: a review. *Expert Rev Hematol.* 2017 Nov;10(11):987–94.
- Liem RI, Lanzkron S, D Coates T, DeCastro L, Desai AA, Ataga KI, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23):3867–97.
- Oteng-Ntim E, Meeks D, Seed PT, Webster L, Howard J, Doyle P, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2015 May 21;125(21):3316–25.
- Ruffo GB, Russo R, Casini T, Lombardini L, Orecchia V, Voi V, et al. Nephrological Complications in Hemoglobinopathies: SITE Good Practice. *JCM.* 2023 Dec 2;12(23):7476.
- SIGO. I DISORDINI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA: classificazione, diagnosi e terapia. Raccomandazioni di buona pratica clinica AIPE (Associazione Italiana Preeclampsia) – [Internet]. Available from: [https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2020/11/RaccomandazioniAIPE-Disordini\\_Ipertensivi\\_Gravidanza.pdf](https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2020/11/RaccomandazioniAIPE-Disordini_Ipertensivi_Gravidanza.pdf)
- Smith-Whitley K. Complications in pregnant women with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019 Dec 6;2019(1):359–66.

## LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE ACUTE RELATE ALLA FALCEMIA DURANTE LA GRAVIDANZA

(codice colore: rosa: falcemia)

### Quesito n. 19 (tabella 1, 2): Come gestire gli eventi acuti correlati alla falcemia nelle donne in gravidanza?

**Raccomandazione n. 19:** il panel ha individuato le seguenti condizioni acute relate alla SCD in corso di gravidanza che necessitano rapido riconoscimento e trattamento intensivo:

- **VOC**
- **ACS**
- **STROKE**
- **VTE**
- **Insufficienza renale acuta/infarto renale**
- **Sepsi** (rischio 2-13 volte superiore per complicanze infettive, inclusa sepsi; <https://www.sccm.org/Clinical-Resources/Guidelines/Guidelines/Surviving-Sepsis-Guidelines-2021>); vedi flowchart IV.1, IV.2

Se la paziente presenta una o più delle complicanze sopraindicate in corso di gravidanza il panel consiglia di considerare la paziente come fenotipo severo (qualora prima non lo fosse). Deve pertanto iniziare trattamento trasfusionale cronico (vedi flowchart III) mantenendo stretta interazione con ostetrici per il monitoraggio fetale.

#### **VOC (flowchart IV.2)**

Il 27-50% delle donne SCD presenta una crisi dolorosa (VOC) nel corso della gravidanza, più frequentemente nel terzo trimestre. I triggers di una VOC possono essere costituiti da condizioni di ipossia-disidratazione, come infezioni, febbre, ipovolemia (es. vomito, diarrea, sudorazione profusa), prolungata immobilità, temperature estreme, stress fisico o psichico, ma anche da traumi, farmaci quali anestetici o cortisonici. Si ricorda che l'approccio alla donna gravida con VOC deve essere multidisciplinare e coinvolgere l'esperto di patologia, ostetrico, ginecologo ed anestesista.

Per il triage e la gestione dell'evento acuto si rimanda alle linee guida della SITE.

Il trattamento della VOC prevede (flowchart IV.1):

- idratazione: 30ml/kg/24h per via endovenosa ( $\frac{1}{3}$  soluzione glucosata,  $\frac{1}{3}$  soluzione fisiologica glucosata,  $\frac{1}{3}$  ringer acetato);
- terapia analgesica: somministrazione entro i 30 minuti dall'ingresso in ospedale, con rivalutazione ogni 30 min e riduzione del dolore (VAS) entri 60 minuti. La terapia analgesica dovrebbe iniziare con paracetamolo ev, massimo 1gr ogni 8 ore. Se dolore non controllato può essere utilizzata analgesia multimodale combinando paracetamolo con oppioidi per via endovena in infusione continua, fentanyl buccale o nasale come pain-breaking drug. La petidina va evitata per il rischio di tossicità o di convulsioni. L'analgesia multimodale si basa sulla somministrazione di farmaci con diversi meccanismi d'azione farmacologici, controllando il

dolore di varia origine (es: vascolare, somatico e neuropatico). Ciò massimizza l'analgesia e minimizza gli effetti collaterali avversi;

- inizio precoce programma riabilitativo respiratorio per il recupero della mobilità del diaframma e della fase espiratoria.

### **Terapia di trasfusionale**

a. Trasfusione di concentrati eritrocitari (EC), è indicata sempre se Hb  $\leq$  7 g/dl, in assenza di quadro immuno-ematologico suggestivo di sindrome iperemolitica, o sulla base della gravità del quadro clinico; se Hb 8-9 gr/dl è consigliato scambio eritrocitario manuale; se Hb >10-11 g/dl è consigliato lo scambio eritrocitario (manuale o automatizzato). L'impatto dell'approccio trasfusionale sulla percentuale di HbS deve essere determinato almeno una volta prima della dimissione del paziente.

b. Procedura manuale o automatizzata di Scambio Eritrocitario (EEX): è attuata per ottenere rapidamente livelli di HbS <30%; da preferirsi alla trasfusione classica per i ridotti rischi di sovraccarico volumetrico, marziale e di iperviscosità. È indicata valutazione ecografica placentare pre-seduta per escludere la presenza di distacco placentare che rappresenterebbe una controindicazione alla procedura di scambio automatizzato.

### **ACS (flowchart IV.2)**

L'ACS si manifesta nel 7-20% delle donne gravide affette da SCD, ed è causa rilevante di mortalità. L' ACS è più frequente nel 3° trimestre di gravidanza e nelle 48-72 ore successive al parto.

Il trattamento della ACS è sovrapponibile a quello della VOC con particolare attenzione alla ossigenazione con periodici controlli emogasanalitici.

### **VTE (flowchart IV.2)**

Il rischio tromboembolico per le donne gravide affette da SCD è 1.5 volte superiore rispetto alla popolazione generale. La prevalenza di VTE nella donna gravida con complicanze come ACS e VOC risulta poi 3.5 volte superiore rispetto alle donne che non hanno complicanze malattia-relate. La prevalenza dell'embolia polmonare (EP) nelle donne gravide con SCD è 2.5 volte maggiore rispetto alla comparsa di trombosi venose. I maggiori eventi tromboembolici si manifestano nel 3° trimestre di gravidanze e soprattutto nel post-partum. La EP dovrebbe essere sospettata in ogni donna che presenti dolore toracico ed insufficienza respiratoria acuta.

Se VTE considerare:

- Valori di d-dimero elevati non sono dirimenti in quanto già aumentati in corso di SCD.
- Eco-Color-Doppler arti inferiori:
  - o se positivo non sono necessarie ulteriori indagini, iniziare EBPM a dosaggio anticoagulante
  - o se negativo ma rimane consistente il sospetto clinico di embolia polmonare: angio TAC polmonare ([www.acr.org](http://www.acr.org)) a giudizio clinico in base alla disponibilità della metodica, al consenso della paziente informata e alle comorbidità (Insufficienza renale, allergia al mezzo di contrasto). In caso di EP è da preferirsi il trattamento con EBPM a dosaggio terapeutico

rispetto all'eparina non frazionata; ossigeno-terapia con stretta valutazione emogasanalisi arteriosa. Il trattamento trombolitico è da riservarsi a pazienti a rischio di vita (instabilità emodinamica, [www. /www.escardio.org/](http://www.escardio.org/)).

### **STROKE (flowchart IV.2)**

Le manifestazioni neurologiche acute che possono colpire una donna con SCD in gravidanza sono: infarto cerebrale con ischemia (Ictus-Stroke), attacchi ischemici transitori (TIA) reiterati; emorragia intracranica, deterioramento delle funzioni cognitive relate ad infarti cerebrali silenti.

Lo stroke acuto, sia emorragico che ischemico, andrebbe considerato per ogni donna che presenta improvvisamente segni e sintomi neurologici (e.g. cefalea persistente, afasia, disartria, segni di lato).

Il trattamento in caso di stroke prevede il supporto del circolo con idratazione (analoga a quella in corso di VOC) e trasfusione urgente per mantenere valori di Hb >10 g/dl e limitare i danni cerebrali. Nelle pazienti con SCD è indicato il trattamento trombolitico analogo a quello della popolazione generale. Nelle 5-24 ore successive all'evento acuto considerare EEX per target HbS 15-20%.

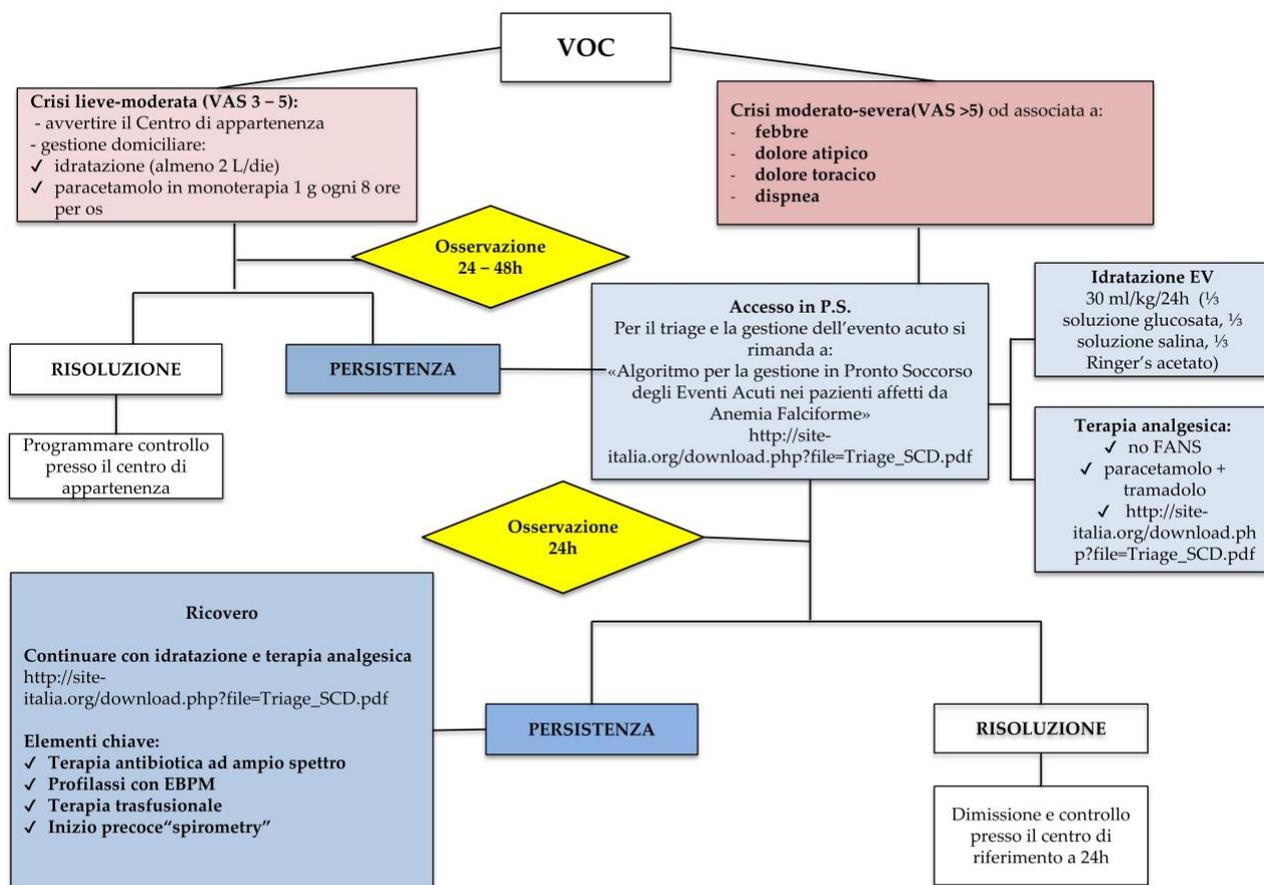
### **INSUFFICIENZA RENALE ACUTA O INFARTO RENALE (flowchart IV.2)**

In corso di gravidanza l'insufficienza renale acuta (come da pielonefrite o necrosi papillare) può manifestarsi durante una VOC, o complicare una VOC, frequentemente in corso di ACS o multi-organ failure (MOF). Per i dettagli il panel rimanda al documento *“Le complicanze nefrologiche nelle emoglobinopatie. Buone pratiche della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE)”*.

**Grado della raccomandazione: forte basata su certezze di evidenze debole**

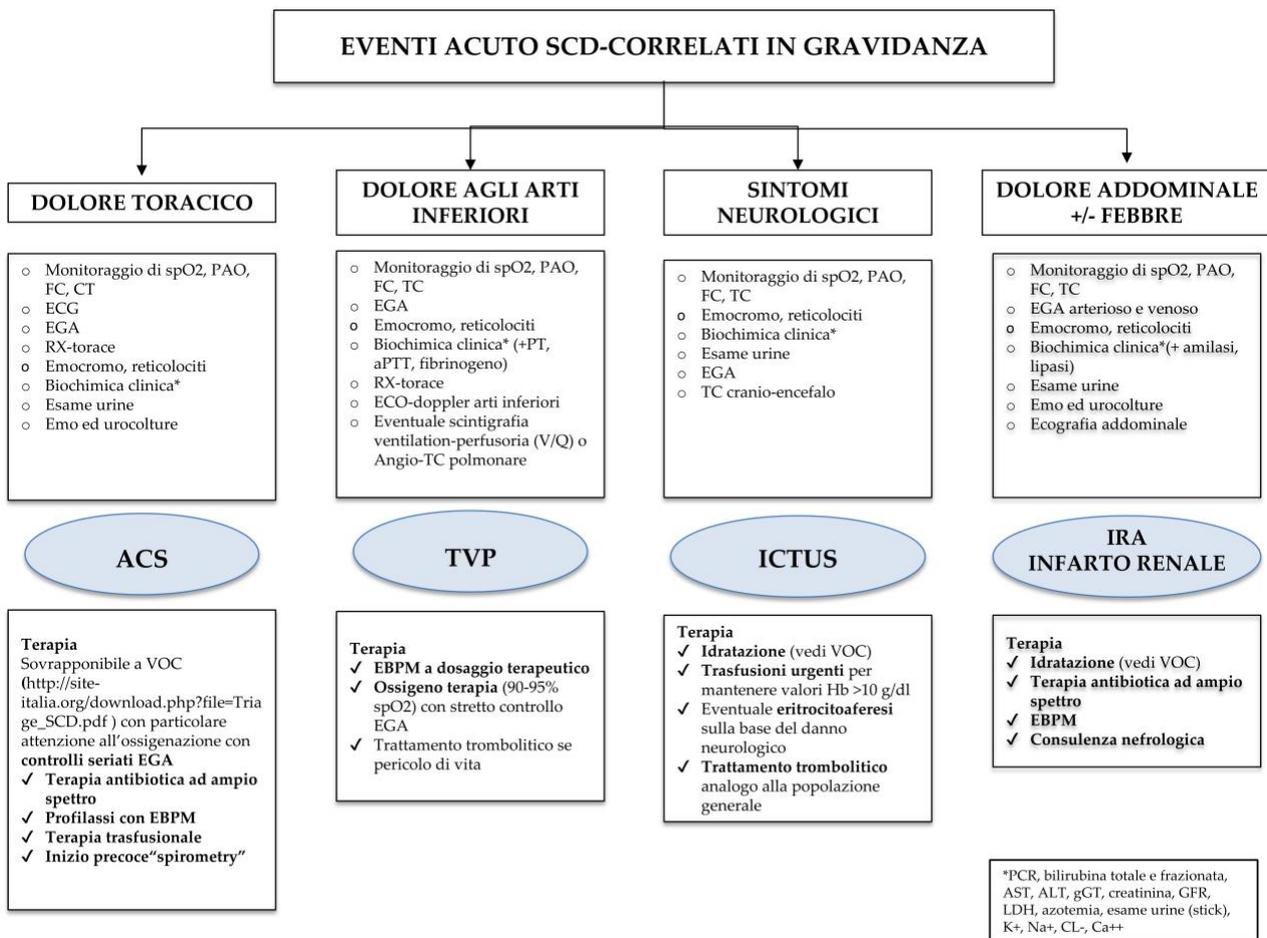
**Grado di evidenza: IIC**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**



**Flow-chart IV. 1** Donna con Anemia Falciforme: gestione crisi vasocclusiva

VOC: crisi vasocclusiva; VAS: scala visuale analogica; P.S.: pronto soccorso; EV: endovena; NSAIDs: farmaci anti-infiammatori non steroidei; h: ora; EBPM: eparina a basso peso molecolare



**Flow-chart IV.2 Donna con Anemia Falciforme: eventi acuti sickle-relati in gravidanza**

SpO<sub>2</sub>: saturazione periferica dell'ossigeno; BBP pressione arteriosa; CF: frequenza cardiaca;

CT: temperature coroporea; ECG: elettrocardiogramma; EGA: emogasanalisi arteriosa; ACS: sindrome polmonare acuta; VOC: crisi vasocclusiva; PT: tempo di protrombina; aPTT: tempo di protrombina parziale attivato; V/Q: ventilazione-perfusione; CT: tomografia computerizzata; VTE: tromboembolismo venoso; IRA: insufficienza renale acuta; CRP: proteina C reattiva; AST: aspartato transaminasi; ALT: alanina transaminasi; GGT: gamma glutamil transferasi; Ca 2+: calcio

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- Amer YS, Sabr Y, ElGohary GM, Altaki AM, Khojah OT, El-Malky A, et al. Quality assessment of evidence-based clinical practice guidelines for the management of pregnant women with sickle cell disease using the AGREE II instrument: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Dec;20(1):595.
- Basbaum AI. Insights into the development of opioid tolerance. *Pain*. 1995 Jun;61(3):349–52.
- Boga C, Ozdogu H. Pregnancy and sickle cell disease: A review of the current literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016 Feb;98:364–74.
- De Franceschi L, Mura P, Schweiger V, Vencato E, Quaglia FM, Delmonte L, et al. Fentanyl Buccal Tablet: A New Breakthrough Pain Medication in Early Management of Severe Vaso-Occlusive Crisis in Sickle Cell Disease. *Pain Practice*. 2016 Jul;16(6):680–7.
- DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Advances*. 2020 Apr 28;4(8):1554–88.

- DelleMijn PL, Vanneste JA. Randomised double-blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *The Lancet*. 1997 Mar;349(9054):753–8.
- Early ML, Eke AC, Gemmill A, Lanzkron S, Pecker LH. Comparisons of Severe Maternal Morbidity and Other Adverse Pregnancy Outcomes in Pregnant People With Sickle Cell Disease vs Anemia. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2):e2254545.
- Forni GL, Finco G, Graziadei G, Balocco M, Rigano P, Perrotta S, et al. Development of interactive algorithm for clinical management of acute events related to sickle cell disease in emergency department. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Dec;9(1):91.
- Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2017 Feb 28;317(8):847.
- James AH, Strouse JJ. How I treat sickle cell disease in pregnancy. *Blood*. 2024 Feb 29;143(9):769–76.
- Kehlet H, Dahl JB. The Value of Multimodal or Balanced Analgesia in Postoperative Pain Treatment: Anesthesia & Analgesia. 1993 Nov;77(5):1048–1056.
- Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. 2019 Nov 1;40(42):3453–5.
- NICE GROUP. Surveillance report 2016 – Sickle cell disease: managing acute painful episodes in hospital (2012) NICE guideline CG143 [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 [cited 2024 Jul 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551824/>
- Oczkowski S, Alshamsi F, Belley-Cote E, Centofanti JE, Hylander Møller M, Nunnally ME, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021: highlights for the practicing clinician. *Pol Arch Intern Med*. 2022 Aug 22;132(7–8):16290.
- Oteng-Ntim E, Pavord S, Howard R, Robinson S, Oakley L, Mackillop L, et al. Management of sickle cell disease in pregnancy. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2021 Sep;194(6):980–95.
- Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral Opioid Therapy for Chronic Peripheral and Central Neuropathic Pain. *N Engl J Med*. 2003 Mar 27;348(13):1223–32.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Sickle Cell Disease in Pregnancy, Management of (Green-top Guideline No. 61). [Internet]. 2011. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-researchservices/guidelines/gtg61/> [Accessed 30 Oct. 2019].
- Ruffo GB, Russo R, Casini T, Lombardini L, Orecchia V, Voi V, et al. Nephrological Complications in Hemoglobinopathies: SITE Good Practice. *JCM*. 2023 Dec 2;12(23):7476.
- SIGO. I DISORDINI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA: classificazione, diagnosi e terapia. Raccomandazioni di buona pratica clinica AIPE (Associazione Italiana Preeclampsia) – [Internet]. Available from: [https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2020/11/RaccomandazioniAIPE-Disordini\\_ipertensivi\\_Gravidanza.pdf](https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2020/11/RaccomandazioniAIPE-Disordini_ipertensivi_Gravidanza.pdf)
- Taher AT, Iolascon A, Matar CF, Bou-Fakhredin R, de Franceschi L, Cappellini MD, et al. Recommendations for Pregnancy in Rare Inherited Anemias. *Hemasphere*. 2020 Aug;4(4):e446.

## IL PARTO: PRE-INTRA-POST-PARTUM IN DONNE CON EMOGLOBINOPATIA

(codice colore: giallo: talassemia; rosa: falcemia)

### Quesito n. 20: La donna con Talassemia richiede una gestione delle fasi del parto differente dalle donne sane?

**Raccomandazione n. 20:** Il panel suggerisce che l'indicazione alla modalità di parto è ostetrico-ginecologica, considerando le caratteristiche peculiari della paziente talassemica e valutando caso per caso (es. sproporzione cefalo-pelvica).

Relativamente all'anestesia/sedazione, il panel suggerisce di portare all'attenzione dell'anestesista/rianimatore le seguenti criticità:

- deformità maxillo-facciali, che potrebbero rendere più complicata l'intubazione ed il mantenimento della pervietà delle vie aeree;
- gravi deformità del rachide (es. scoliosi), osteoporosi condizionante cedimenti somatici o riduzione degli spazi inter-somatici o presenza di masse paravertebrali di EM.

**Grado della raccomandazione: condizionata basata su certezze di evidenze debole**

**Grado di evidenza: Consensus di esperti IV**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- Cassinerio E, Baldini I, Alameddine R, Marcon A, Borroni R, Ossola W, et al. *Pregnancy in patients with thalassemia major: a cohort study and conclusions for an adequate care management approach.* *Ann Hematol.* 2017 Jun;96(6):1015–21.
- Lao TT. *Obstetric care for women with thalassemia.* *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Feb;39:89–100.
- Origa R, Comitini F. *Pregnancy in thalassemia.* *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019 Feb 26;11(1):e2019019.
- Petrakos G, Andriopoulos P, Tsironi M. *Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions.* *Int J Womens Health.* 2016;8:441–51.
- Viroit E, Thuret I, Jardel S, Herbrecht R, Lachenal F, Lionnet F, et al. *Pregnancy outcome in women with transfused beta-thalassemia in France.* *Ann Hematol.* 2022 Feb;101(2):289–96.

### Quesito n. 21: La donna con Falcemia richiede una gestione delle fasi del parto differente dalle donne sane?

**Raccomandazione n. 21:** Il panel raccomanda:

- di programmare, ove possibile, il parto in strutture in grado di gestire le complicanze acute SCD-relate con monitoraggio della spO<sub>2</sub> (da mantenere 90-94%) e monitoraggio cardiocografico fetale continuo;

- di evitare il prolungamento del travaglio nel periodo dilatante ed espulsivo (non oltre le 10 ore);
- di mantenere la donna in travaglio ad una temperatura costante;
- di garantire adeguata idratazione con almeno 30-50 ml/kg/die ( $\frac{1}{3}$  soluzione fisiologica 0,9%,  $\frac{1}{3}$  soluzione glucosata 5%,  $\frac{1}{3}$  Ringer Acetato tenendo monitorata la PAO media ad un target di 70 mmHg);
- di garantire adeguato controllo del dolore;
- di assicurare, prima del parto, un target di Hb tra 9-11 g/dl ed HbS < 30% mediante trasfusione semplice o EE (manuale o automatizzato) da eseguire a distanza di massimo 1 settimana dal parto (vedi [http://site-italia.org/file/collana\\_scientifica/libretto\\_2\\_2014/download.php?file=Collana\\_scientifica\\_SIT\\_E\\_n.2\\_2014](http://site-italia.org/file/collana_scientifica/libretto_2_2014/download.php?file=Collana_scientifica_SIT_E_n.2_2014));
- di mantenere nel post-partum adeguata idratazione (30 mg/kg/die), monitoraggio continuo della spO2;
- di avviare antibiotico-terapia precoce se comparsa di segni di infezione.

Non ci sono studi randomizzati controllati che indichino un chiaro timing del parto. È opportuno considerare la pianificazione del parto alla 37° settimana per i genotipi SS, Sβ0 ed altri genotipi con fenotipi clinici severi.

Si rimanda alle linee guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists britannico (<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg61/>).

L'indicazione alla modalità di parto è ostetrico-ginecologica, considerando le caratteristiche peculiari della paziente falcemica e valutando caso per caso. Nel parto vaginale deve essere tenuta in considerazione una precedente necrosi avascolare della testa del femore o la presenza di protesi d'anca che ne possono limitare movimenti di rotazione e abduzione. Per il parto cesareo va considerato il maggior rischio di complicanze infettive e di VTE nelle donne con SCD rispetto alle donne sane.

Inoltre, nelle donne con SCD vi è un aumentato rischio di complicanze quali la morte intrauterina e parto pre-termine (da distacco intempestivo di placenta od insufficienza placentare). Pertanto, laddove possibile, il parto andrebbe programmato in strutture dotate di unità operativa di Terapia Intensiva Neonatale (TIN).

### **Travaglio**

Il travaglio è un fattore trigger per VOC. Pertanto, è fondamentale evitare che il travaglio sia prolungato e non superiore alle 10 ore in quanto associato a maggior rischio di crisi dolorose e/o ACS. Bisogna garantire un ambiente adeguatamente riscaldato, un'adeguata idratazione per via infusiva (30-50 ml/Kg/die ev,  $\frac{1}{3}$  di soluzione fisiologica 0,9%,  $\frac{1}{3}$  soluzione glucosata 5%,  $\frac{1}{3}$  Ringer acetato tenendo in considerazione la PAO media con un target di 70 mmHg) e un'adeguata ossigenazione della paziente (effettuare monitoraggio saturimetria e fornire ossigeno in maschera

durante il travaglio e il parto per target di SaO<sub>2</sub> 90-94%), eseguire monitoraggio cardiotocografico fetale continuo per documentare situazioni di distress del feto che possono richiedere un espletamento immediato del parto, garantire un buon controllo del dolore.

### **Terapia antidolorifica**

Durante il terzo trimestre di gravidanza dovrebbe essere effettuato un colloquio con l'anestesista per valutare la terapia antidolorifica. La terapia antidolorifica durante il travaglio va concordata con l'anestesista/consulente terapista del dolore.

Al momento del parto si consiglia un valore di Hb tra 9-11 gr/dL con HbS <30%. In caso di parto cesareo, se la paziente non è già in regime trasfusionale cronico, c'è indicazione alla terapia trasfusionale pre-operatoria (scambio eritrocitario manuale o automatico o trasfusione semplice in relazione al valore di Hb), trattandosi di intervento chirurgico (vedi BuonePraticheSITE [http://site-italia.org/file/collana\\_scientifica/libretto\\_2\\_2014/download.php?file=Collana\\_scientifica\\_SITE\\_n.2\\_2014](http://site-italia.org/file/collana_scientifica/libretto_2_2014/download.php?file=Collana_scientifica_SITE_n.2_2014)). La procedura trasfusionale deve essere eseguita ad una distanza non superiore ad una settimana dall'intervento programmato. La trasfusione può essere effettuata anche dopo il parto sulla base delle perdite su indicazione ostetrica.

### **Post partum**

Nel post partum vi è elevato rischio di VOC, di complicanze infettive (eg. IVU e polmoniti) e/o trombotiche (eg VTE), pertanto si consiglia adeguata idratazione (30 ml/Kg/die ev, 1/3 soluzione fisiologica 0,9%, 1/3 soluzione glucosata 5%, 1/3 Ringer Acetato) e monitoraggio periferico di SaO<sub>2</sub> (target di spO<sub>2</sub> 90-94%). Utile incoraggiare la paziente ad una precoce mobilitazione, consigliare le calze ad elastocompressione ed avviare profilassi con eparina a basso peso molecolare durante l'ospedalizzazione (2 ore dopo un parto vaginale e 8 ore dopo un taglio cesareo) da proseguire per 6 settimane.

Nel caso di crisi vasocclusiva i farmaci antinfiammatori non steroidei possono essere utilizzati nel post-partum e durante l'allattamento.

### **Grado della raccomandazione: condizionale basata su certezze di evidenza forte**

#### **Grado di evidenza: IIIa**

#### **Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- *Boafor T, Olayemi E, Galadanci N, Hayfron-Benjamin C, Dei-Adomakoh Y, Segbefia C, et al. Pregnancy outcomes in women with sickle-cell disease in low and high income countries: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2016 Apr;123(5):691–8.*
- *Casale M., Casciana ML, Ciliberti A, Colombatti R., Del Vecchio GC, Fasoli S. Linee-guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in italia [Internet]. Aieop; 2018. Available from: AIEOP <https://www.aieop.org/web/uploads/2023/04>*
- *James AH, Strouse JJ. How I treat sickle cell disease in pregnancy. Blood. 2024 Feb 29;143(9):769–76.*
- *Kleinman A, Benson P. Anthropology in the Clinic: The Problem of Cultural Competency and How to Fix It. PLoS Med. 2006 Oct 24;3(10):e294.*

- Liem RI, Lanzkron S, D. Coates T, DeCastro L, Desai AA, Ataga KI, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Advances*. 2019 Dec 10;3(23):3867–97.
- Oteng-Ntim E, Pavord S, Howard R, Robinson S, Oakley L, Mackillop L, et al. Management of sickle cell disease in pregnancy. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2021 Sep;194(6):980–95.

## **PUERPERIO IN DONNE CON EMOGLOBINOPATIE**

### **Quesito n 22: L'allattamento è consigliato nella donna con talassemia e falcemia?**

**Raccomandazione n. 22:** il panel suggerisce l'allattamento al seno anche nelle pazienti con Talassemia e Falcemia, ad eccezione di quelle con HIV e/o HCV RNA dosabile e/o con positività all'HbsAg.

**Grado della raccomandazione: condizionata basata su certezze di evidenze debole**

**Grado di evidenza: Consensus di esperti IV**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

### **Quesito n. 23 Ci sono degli accorgimenti da seguire nei 3-6 mesi dopo il parto?**

**Raccomandazione n. 23:** Per le donne con emoglobinopatia il panel raccomanda:

- continuare la supplementazione con Vitamina D avviata in corso di gravidanza e mantenerla per tutto il periodo dell'allattamento;
- non avviare o reintrodurre terapia con bifosfonati durante l'allattamento;
- eseguire rivalutazione della funzionalità tiroidea con TSH ed adeguamento della terapia con Levotiroxina;
- in caso di riscontro di diabete gestazionale, la paziente andrà gestita al pari delle pazienti non emoglobinopatiche. Per le donne affette da diabete è sconsigliato l'utilizzo della metformina, nessuna controindicazione per l'uso della insulina;
- in donna con **TDI**: utilizzare terapia ferrochelante con deferoxamina in corso di allattamento. Effettuare rivalutazione periodica della durata/prosecuzione dell'allattamento sulla base della necessità di ferrochelazione intensiva e delle condizioni cliniche della paziente (e.g. depauperamento osseo, cardiopatia);
- in donna con **SCD**: mantenere la strategia trasfusionale attuata in corso di gravidanza e reintrodurre gradualmente HU fino al raggiungimento del dosaggio pre gravidanza. Considerare la sospensione del regime trasfusionale dopo almeno 1 mese dall'inizio di HU ed entro tre mesi dal parto.

Se VOC di entità lieve avviare trattamento analgesico con paracetamolo ed ibuprofene a un dosaggio standard; se VOC moderata-severa si rimanda alla flowchart IV e raccomandiamo la sospensione dell'allattamento al seno.

Durante l'allattamento non é controindicata l'eventuale ripresa della terapia anticoncezionale precedentemente utilizzata dalla paziente.

**Grado della raccomandazione: condizionata basata su certezze di evidenze debole**

**Grado di evidenza: Consensus di esperti IV**

**Accordo del panel: Pieno Accordo**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315–89.
- Asma S, Kozanoglu I, Tarim E, Sariturk C, Gereklioglu C, Akdeniz A, et al. Prophylactic red blood cell exchange may be beneficial in the management of sickle cell disease in pregnancy. *Transfusion*. 2015 Jan;55(1):36–44.
- Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A, Thalassaemia International Federation, editors. 2021 guidelines: for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4th edition. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2023. 1 p.
- Carlberg KT, Singer ST, Vichinsky EP. Fertility and Pregnancy in Women with Transfusion-Dependent Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Apr;32(2):297–315.
- Cassinerio E, Baldini I, Alameddine R, Marcon A, Borroni R, Ossola W, et al. Pregnancy in patients with thalassemia major: a cohort study and conclusions for an adequate care management approach. *Ann Hematol*. 2017 Jun;96(6):1015–21.
- Dong M, Ware RE, Dallmann A, Vinks AA. Hydroxyurea treatment for sickle cell anemia during pregnancy and lactation: Current evidence and knowledge gaps. *Pharmacotherapy*. 2023 May;43(5):419–29.
- Lao TT. Obstetric care for women with thalassemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Feb;39:89–100.
- National Institute of Child Health and Human Development. Hydroxyurea. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed®)* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2024 [cited 2024 Jul 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500984/>
- Origa R, Comitini F. Pregnancy in thalassemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019 Feb 26;11(1):e2019019.
- Petrakos G, Andriopoulos P, Tsironi M. Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions. *Int J Womens Health*. 2016;8:441–51.
- Sousa VTD, Ballas SK, Leite JM, Olivato MCA, Cancado RD. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: an update. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2022 Jul;44(3):369–73.

## APPENDICI

**TABELLA 1 - MODIFICHE AD HOC NEL TRATTAMENTO STANDARD DELLE DONNE CON TALASSEMIA O FALCEMIA DURANTE LE DIVERSE FASI DELLA GRAVIDANZA**

<b>Tabella 1. Modifiche <i>ad hoc</i> nel trattamento standard delle donne con talassemia o falcemia durante le diverse fasi della gravidanza</b>				
	<b>Fase preconcezionale (tre mesi prima della gravidanza)</b>	<b>Fase iniziale della gravidanza</b>	<b>Gravidanza a metà e parto</b>	<b>Allattamento</b>
TDT- NTD	<p>STOP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• farmaci ferrochelanti</li> <li>• agenti modulanti l'eritropoiesi (luspatercept)</li> <li>• idrossiurea (vedi anche la raccomandazione No 13 sull'uso dell'idrossiurea in gravidanza)</li> <li>• bifosfonati (per le altre strategie terapeutiche valutazione con l'esperto di metabolismo osseo)</li> <li>• warfarin e DOAC ed avvio di LMWH</li> <li>• ACEi e ARBs e avvio di terapia antipertensiva in accordo con le indicazioni del ginecologo/ostetrico</li> </ul>	<p>AVVIO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA nelle pazienti splenectomizzate</li> </ul> <p>MANTENIMENTO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supplementazione con acido folico e vitamina D</li> </ul>	<p>STOP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA alla 36a settimana</li> </ul> <p>AVVIO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profilassi con LMWH nel post-partum per 6 settimane nella paziente NTD</li> <li>• profilassi con LMWH nel post-partum per 6 settimane nella paziente TDT e parto cesareo</li> <li>• profilassi con LMWH nel post-partum per 7 giorni nella paziente TDT e parto naturale</li> </ul>	<p>MANTENIMENTO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supplementazione con acido folico e vitamina D</li> </ul> <p>AVVIO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• contraccezione</li> <li>• terapia chelante con deferoxamina sulla base dello stato cardiaco (vedi anche raccomandazione No 11 e 23)</li> </ul> <p>STOP</p> <p>bifosfonati (per le altre strategie terapeutiche valutazione con l'esperto di metabolismo osseo)</p>

SCD	<p><b>STOP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• idrossiurea</li> <li>• farmaci ferrochelanti</li> <li>• molecole anti-sickling</li> <li>• crizanlizumab</li> <li>• bifosfonati (per le altre strategie terapeutiche valutazione con l'esperto di metabolismo osseo)</li> <li>• warfarin e DOAC ed avvio di LMWH</li> <li>• ACEi e ARBs e avvio di terapia antipertensiva in accordo con le indicazioni del ginecologo/ostetrico</li> </ul>	<p><b>AVVIO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia trasfusionale in base al fenotipo (vedi figure 8)</li> <li>• ASA dalla 12a settimana</li> <li>• basse dosi di anticoagulante in aggiunta a base dosi di ASA se storia di stroke</li> </ul> <p><b>MANTENIMENTO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• supplementazione con acido folico e vitamina D</li> <li>• HU alla dose minima efficace nel caso di donne con fenotipo severo e in assenza di altre possibilità terapeutiche (vedi anche la raccomandazione No 13 sull'uso dell'idrossiurea in gravidanza)</li> </ul>	<p><b>STOP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA alla 36a settimana</li> </ul> <p><b>AVVIO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profilassi con LMWH dalla 28a settimana fino alla 6a settimana dopo il parto in donne ad alto rischio trombotico</li> <li>• profilassi con LMWH nel postpartum (entro 12 ore dopo parto naturale ed entro 24 ore dopo parto cesareo), da continuare per 6 settimane dopo il parto indipendentemente dalla modalità del parto</li> </ul> <p><b>Parto</b> Assicurare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adeguata idratazione</li> <li>• adeguato controllo del dolore</li> <li>• valore di Hb tra 9 and 11 g/dl e HbS &lt; 30% mediante trasfusione semplice o EEX (manuale o automatizzato) da eseguire entro 1 settimana dal parto</li> </ul> <p>Avvio precoce di terapia antibiotica se segni di infezione</p>	<p><b>MANTENIMENTO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• supplementazione con acido folico e vitamina D (vedi Figure 8-9)</li> </ul> <p><b>AVVIO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• contraccezione</li> <li>• terapia chelante con deferoxamine sulla base dello stato cardiaco (vedi anche raccomandazione No 11 e 23)</li> </ul> <p><b>STOP</b> bifosfonati (per le altre strategie terapeutiche valutazione con l'esperto di metabolismo osseo)</p> <p><b>NOTE:</b> Considera sospensione del regime trasfusionale almeno 1 mese dall'avvio dell'HU ed entro 3 mesi dal parto. Se VOC vedi Figure 8-9 e sospendi allattamento</p>
<p>TDT: talassemia trasfusione dipendente; NTDT: talassemia non trasfusione dipendente; SCD: sindrome falcemica; DOAC: anticoagulanti diretti orali; LMWH: eparina a basso peso molecolare; ACEi: inibitore enzima di conversione dell'angiotensina; ARBs: bloccanti del recettore dell'angiotensina; HU: idrossiurea; Hb: emoglobina; ASA: acido acetilsalilico; VOC: crisi vasoclussiva; EMs: masse di eritropoiesi extramidollare; HbS: hemoglobin S; EEX: eritro-exchange</p>				

**TABELLA 2 - COMPLICANZE CLINICHE DELLA GRAVIDANZA IN DONNE CON TALASSEMIA E FALCEMIA.**

<b>Tabella 2. Complicanze cliniche della gravidanza in donne con talassemia e falcemia</b>			
	<b>Complicanze relate alla gravidanza</b>	<b>Complicanze della gravidanza</b>	<b>Complicanze relate alle emoglobinopatie</b>
TDT- NTD	Eventi trombotici profondi nelle pazienti splenectomizzate	Abruptio placentae Ischemia placentare Placenta previa Distocia spalla Parto pretermine Ridotto peso alla nascita Ritardo di crescita fetale	Disfunzione cardiaca Tachiaritmia sintomatica Aumento di EMs
SCD	Infezioni urinary ricorrenti Pielonefriti Eventi trombotici profondi	Aborti spontanei Morte intrauterina Patologia ischemica placentare Pre-eclampsia Eclampsia Sindrome HELLP Ridotto peso alla nascita Ritardo di crescita fetale	Crisi vasocclusive acute Sindrome polmonare acuta Crisi emolitica acuta Crisi aplastica eritroide DHTR
TDT: talassemia trasfusione dipendente; NTD: talassemia non trasfusione dipendente; SCD: sindrome falcemica; HELLP: Preeclampsia, Eclampsia, Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count; EMs: masse di eritropoiesi extramidollare; DHTR: delayed hemolytic transfusion reaction			