

TERAPIA MARZIALE PER VIA PARENTERALE (ESPERIENZA CON FERRO CARBOSSIMALTOSIO)

Dr. Ivo Beverina

Centro Immuno Trasfusionale
Ospedale di Legnano

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Ovest Milanese

REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Ospedale di Cremona

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

Cosa c'è di Nuovo per trattare l'ANEMIA

#AnemiaMilano2016

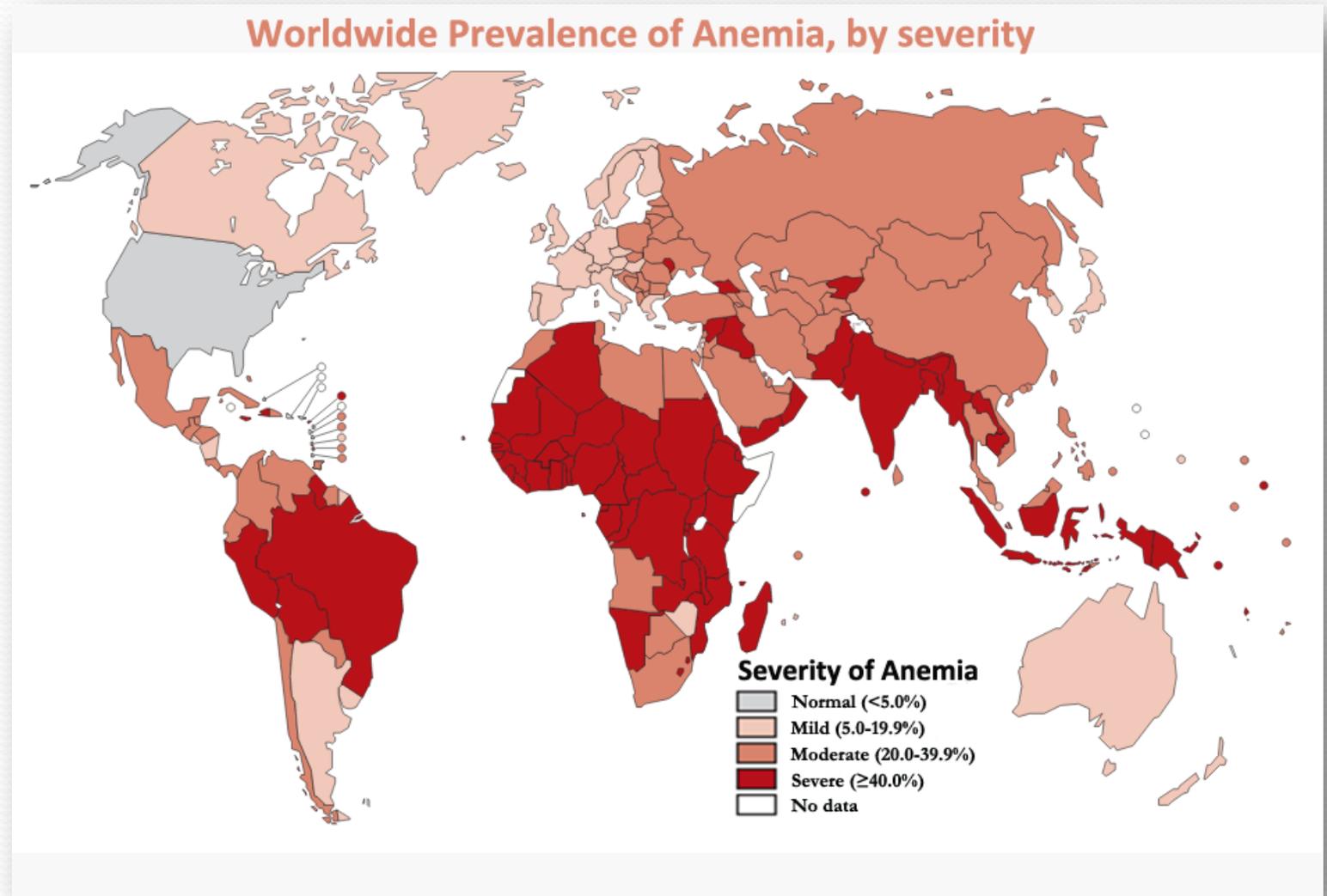
Conflitto d'interessi NESSUNO



Anemia: un problema globale



World Health
Organization



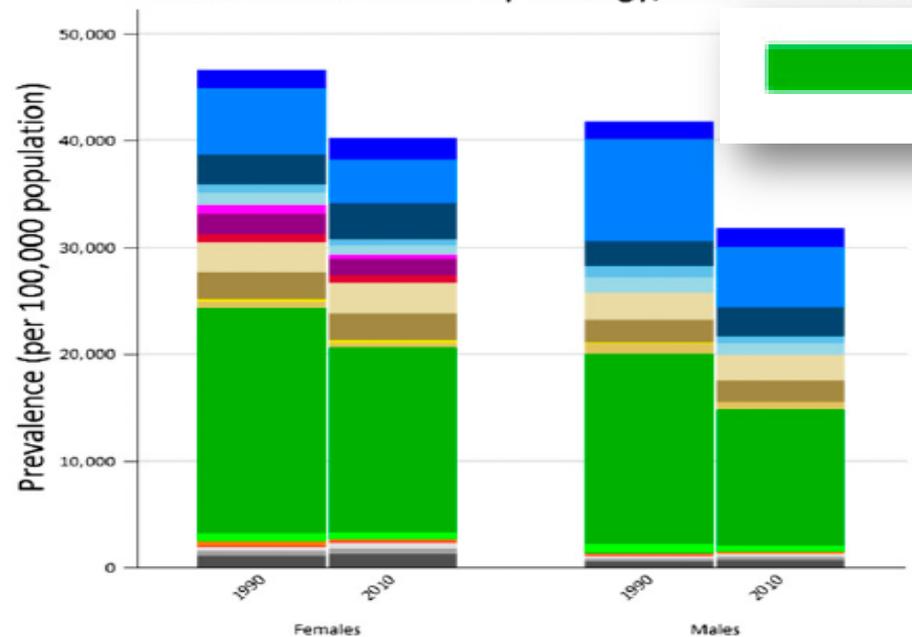
Plenary Paper

RED CELLS, IRON, AND ERYTHROPOIESIS

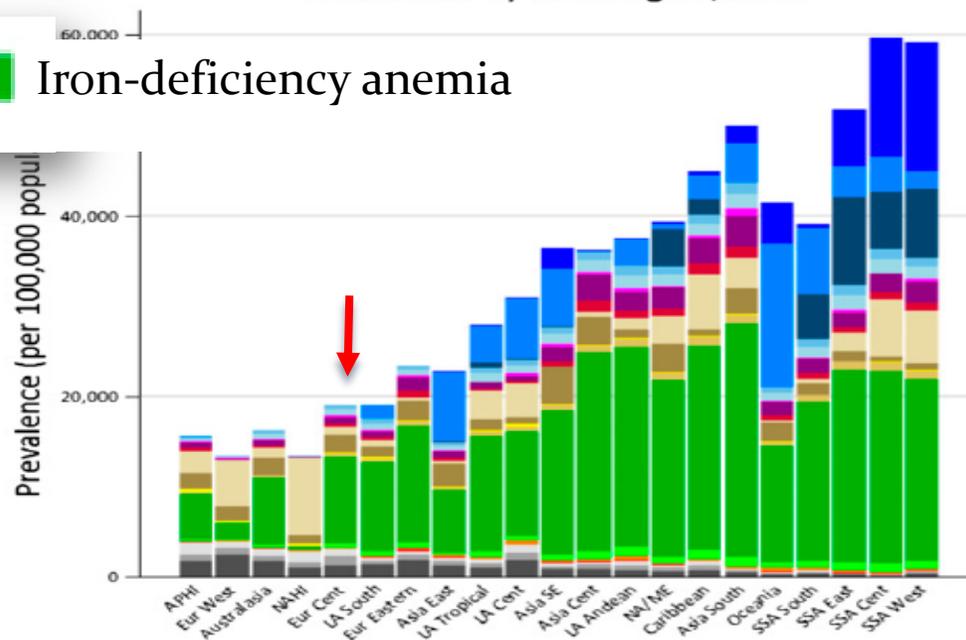
A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010

Nicholas J. Kassebaum,^{1,2} Rashmi Jasrasaria,³ Mohsen Naghavi,¹ Sarah K. Wulf,¹ Nicole Johns,⁴ Rafael Lozano,⁵ Mathilda Regan,⁶ David Weatherall,⁷ David P. Chou,⁸ Thomas P. Eisele,⁹ Seth R. Flaxman,¹⁰ Rachel L. Pullan,¹¹ Simon J. Brooker,¹¹ and Christopher J. L. Murray¹

Prevalence of Anemia by Etiology, 1990 and 2010



Prevalence by GBD Region, 2010



- | | | | | |
|--|--|---|--|---|
| ■ Malaria | ■ Maternal hemorrhage | ■ Sickle cell | ■ Iron-deficiency anemia | ■ Diabetic CKD |
| ■ Hookworm | ■ Fibroids | ■ Thalassemias | ■ Other endocrine | ■ Hypertensive CKD |
| ■ Schistosomiasis | ■ Other gynecological disorders | ■ G6PD deficiency | ■ Gastritis & duodenitis | ■ Other CKD |
| ■ Other infectious diseases | | ■ Other hemog | ■ Peptic ulcer | |
| ■ Other NTD | | | | |

Plenary Paper

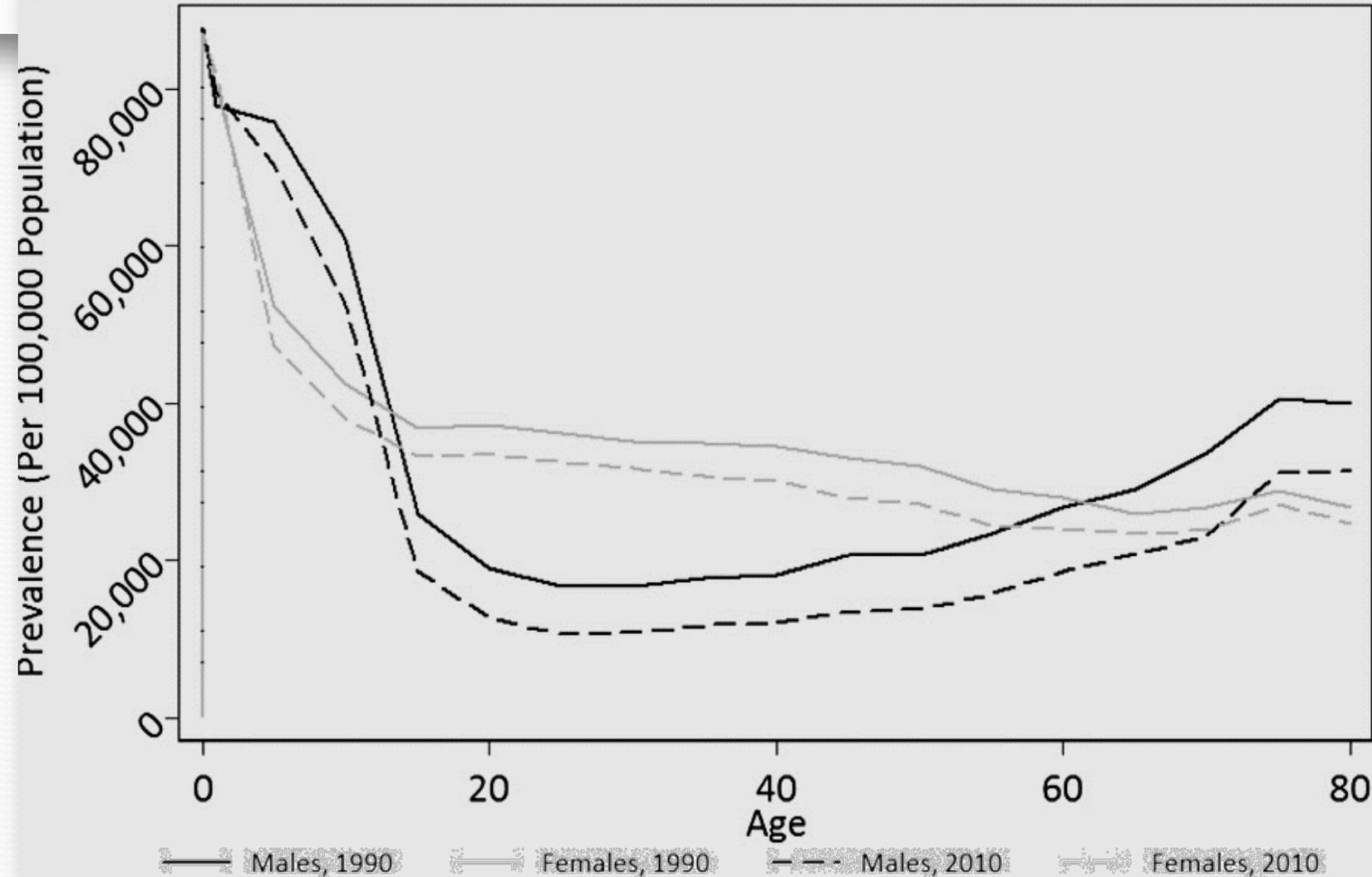
RED CELLS, IRON, AND ERYTHROPOIESIS

A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010

Nicholas J. Kassebaum,^{1,2} Rashmi Jasrasaria,³ Mohsen Naghavi,¹ Sarah K. Wulf,¹ Nicol Mathilda Regan,⁶ David Weatherall,⁷ David P. Chou,⁸ Thomas P. Eisele,⁹ Seth R. Flaxm Simon J. Brooker,¹¹ and Christopher J. L. Murray¹

Prevalenza
dell'anemia
ed età

Total Anemia Prevalence, Global, by Age

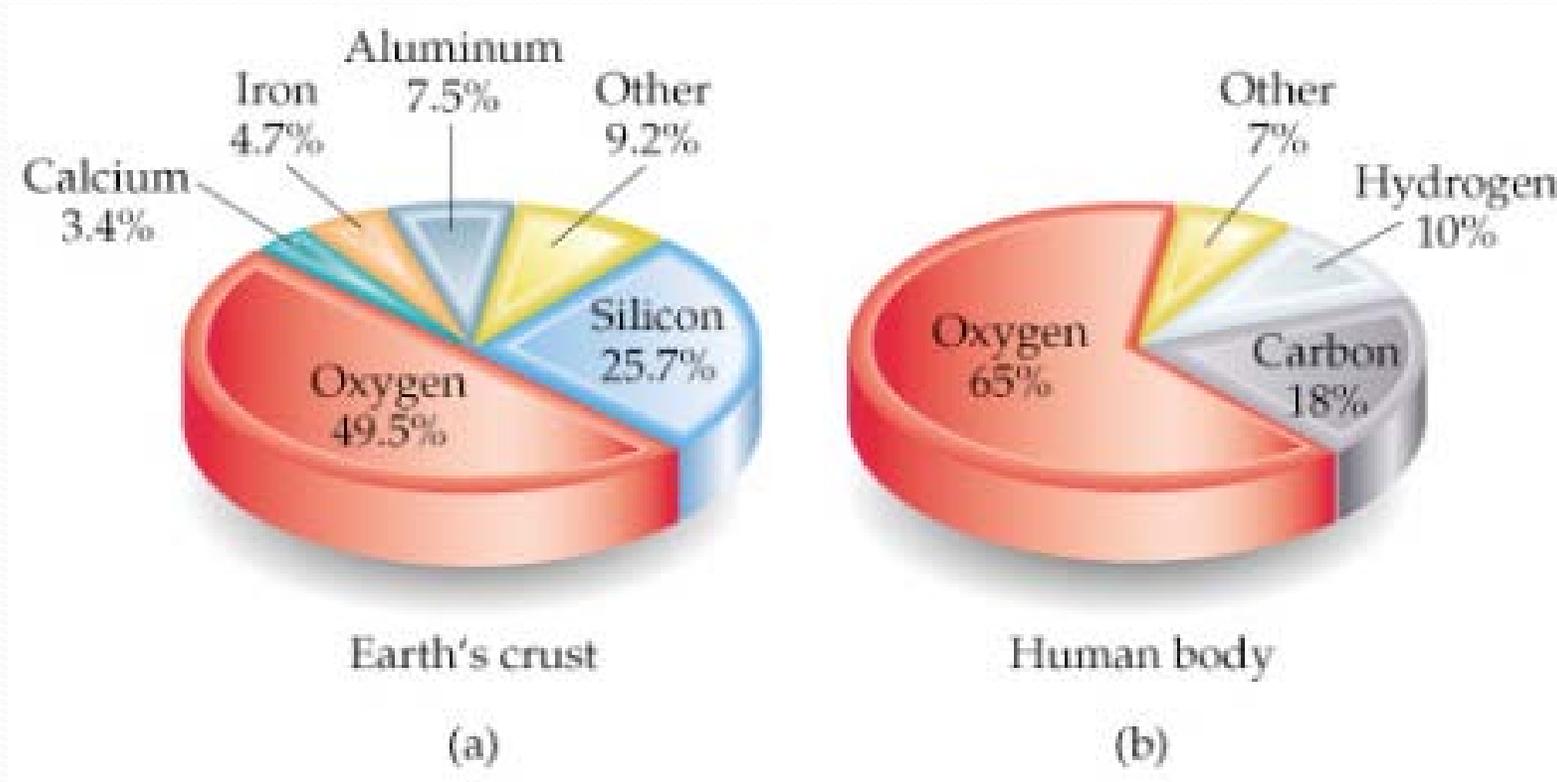


Quando un paziente è anemico?

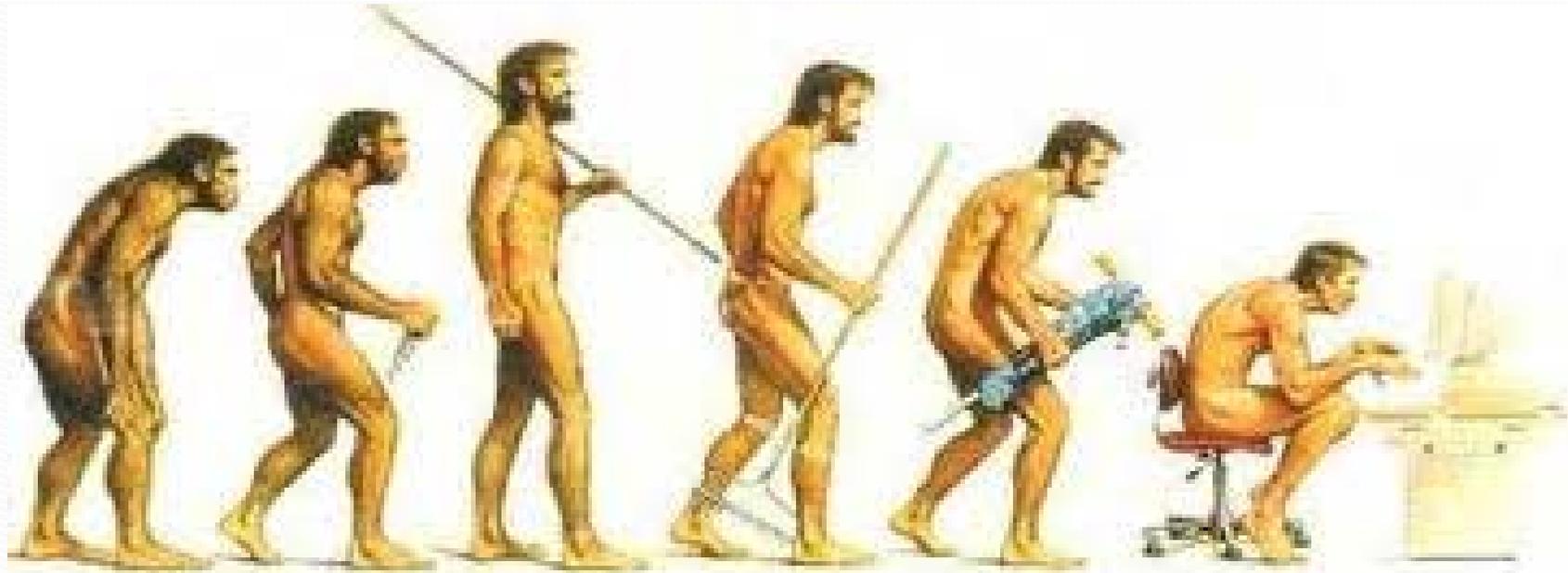


Population	Non -Anaemia*	Mild ^a	Moderate	Severe
Non-pregnant women (15 years of age and above)	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Pregnant women	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Men (15 years of age and above) (15 years of age and above)	130 or higher	110-129	80-109	lower than 80
Pregnant women	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Men (15 years of age and above)	130 or higher	110-129	80-109	lower than 80

Ferro: tanto in natura, ma solo tracce nel corpo umano

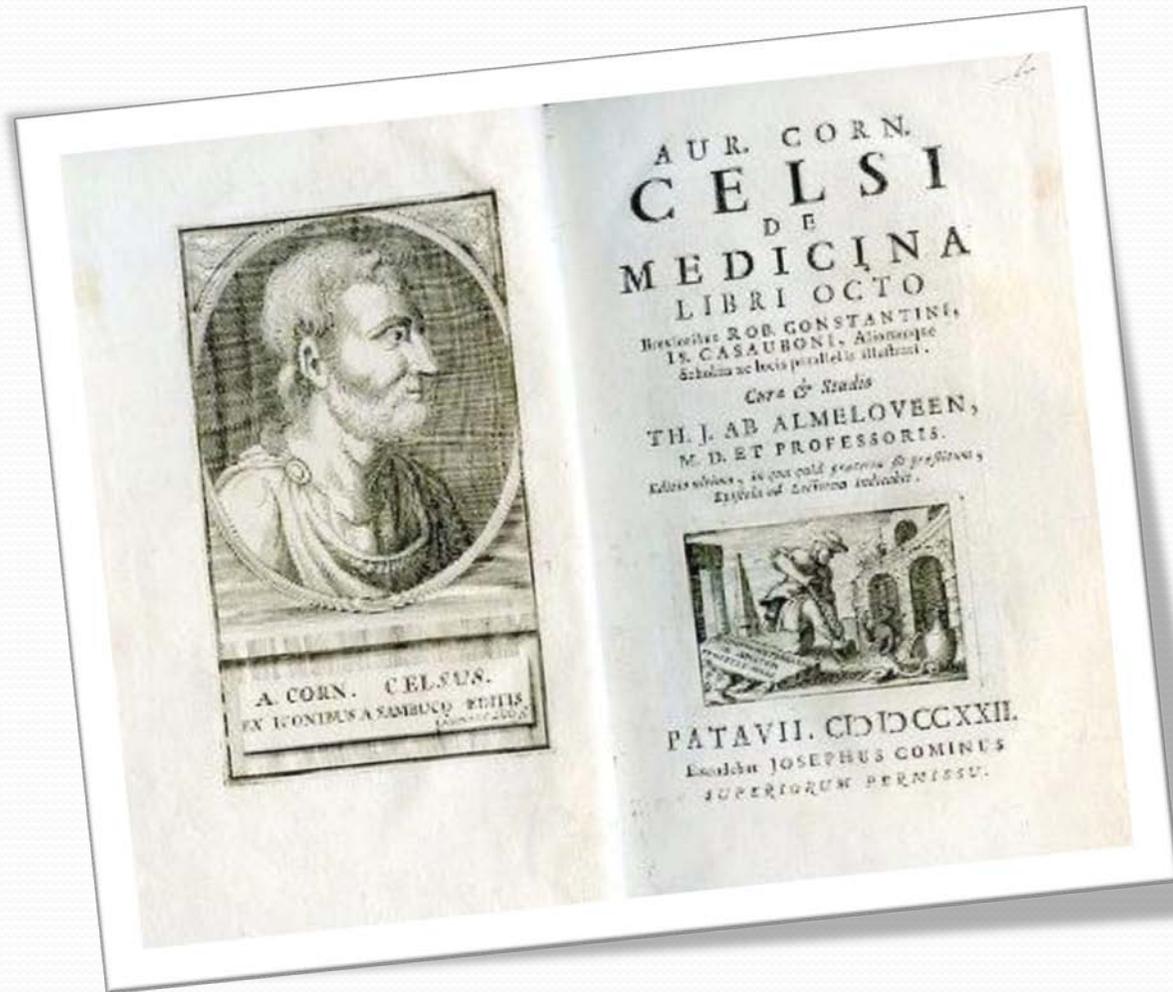


Un po' di storia....



Pica: la prima terapia orale dell'anemia sideropenica





Auro Cornelio Celso
(14 a.C. circa – 37 d.C. ca.)

*“Le persone con un brutto
colorito, quando non colpiti da
itterizia,
soffrono di dolori alla testa
o sono mangiatori di terra”*

L'inventore della terapia marziale per os



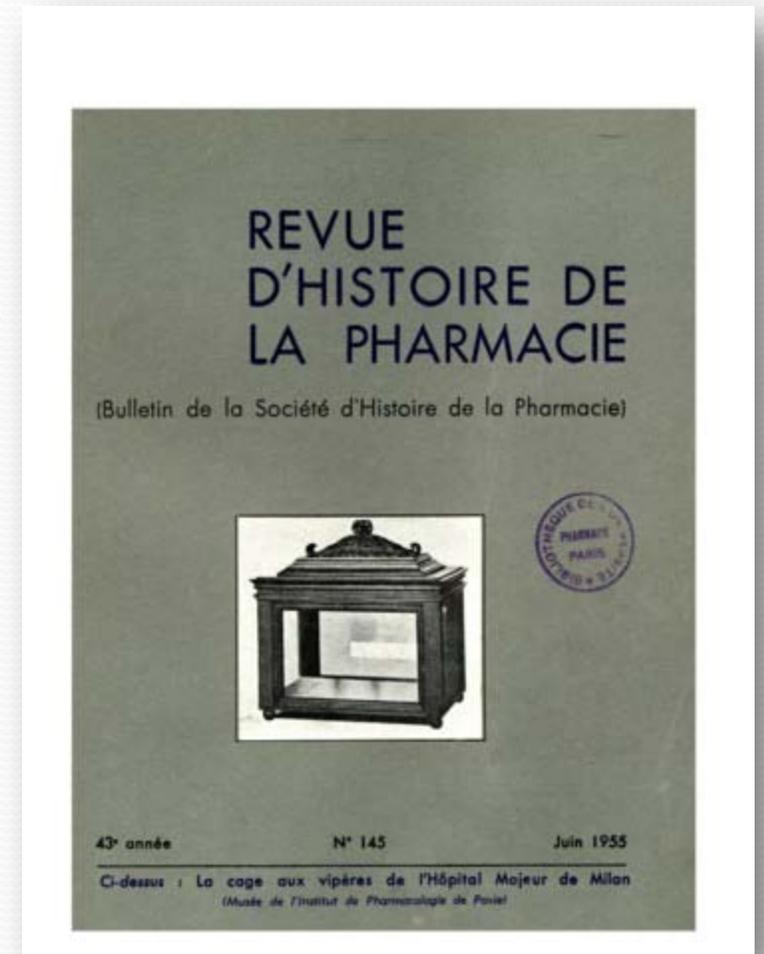
Thomas Sydenham
(1624 – 1689)

Le pillole di Blaud

Blaud P. **Sur les maladies chloropiques et sur un mode de traitement specifique dons ces affecions.**

Rev Med Fr Etrang **1832**;45:357–367. 3.

C'est le 23 août 1831 que le docteur P. Blaud présente à l'Académie de Médecine la formule de ses pilules pour le traitement des maladies chlorotiques. Le rapport, sur



Inizia lo studio del metabolismo

J. Physiol. (1938) 94, 148-154

615.739.13:612.386

**THE ABSORPTION AND EXCRETION OF IRON
FOLLOWING ORAL AND INTRAVENOUS
ADMINISTRATION**

BY R. A. McCANCE AND E. M. WIDDOWSON

From the Biochemical Laboratory, King's College Hospital, London

L'alba (con qualche nuvola) del ferro in vena



blood®

1946 1: 129-142

OBSERVATIONS ON THE EFFECT OF MASSIVE DOSES OF IRON GIVEN
INTRAVENOUSLY TO PATIENTS WITH HYPOCHROMIC ANEMIA

By ANNE TOMPKINS GOETSCH, M.D., CARL V. MOORE, M.D., AND
VIRGINIA MINNICH, M.S.

«Non c'è dubbio che le reazioni alla somministrazione parenterale di ferro ad alte dosi sono di sufficiente grande entità da controindicare l'utilizzo di tale modalità come misura terapeutica»

...ma la terapia prosegue...

APRIL 17, 1948

SERUM IRON IN NORMAL WOMEN

BRITISH
MEDICAL JOURNAL

733

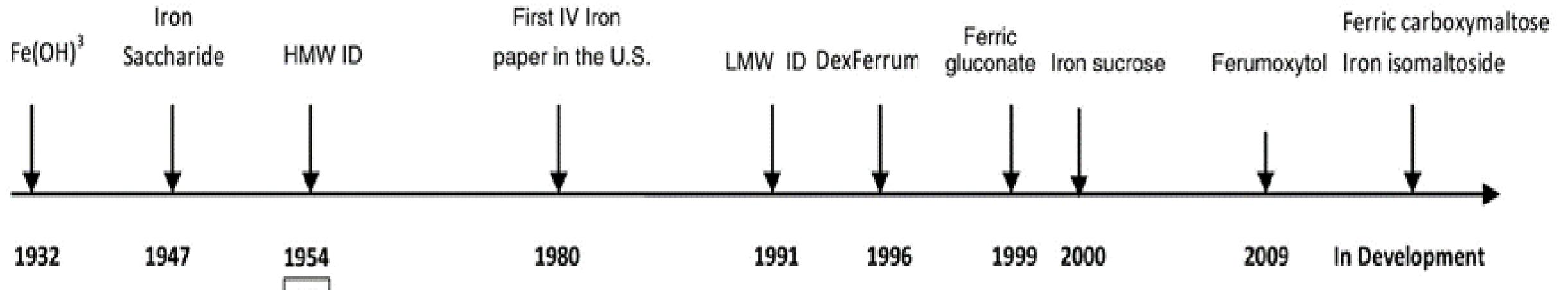
REFRACTORY IRON-DEFICIENCY

Severe reactions have also occurred in several other cases of iron-deficiency anaemia which we have treated with a solution of saccharated iron oxide given intravenously. We would therefore suggest that further work is required on the preparation of solutions of iron for intravenous injection before parenteral iron treatment is used by general practitioners.

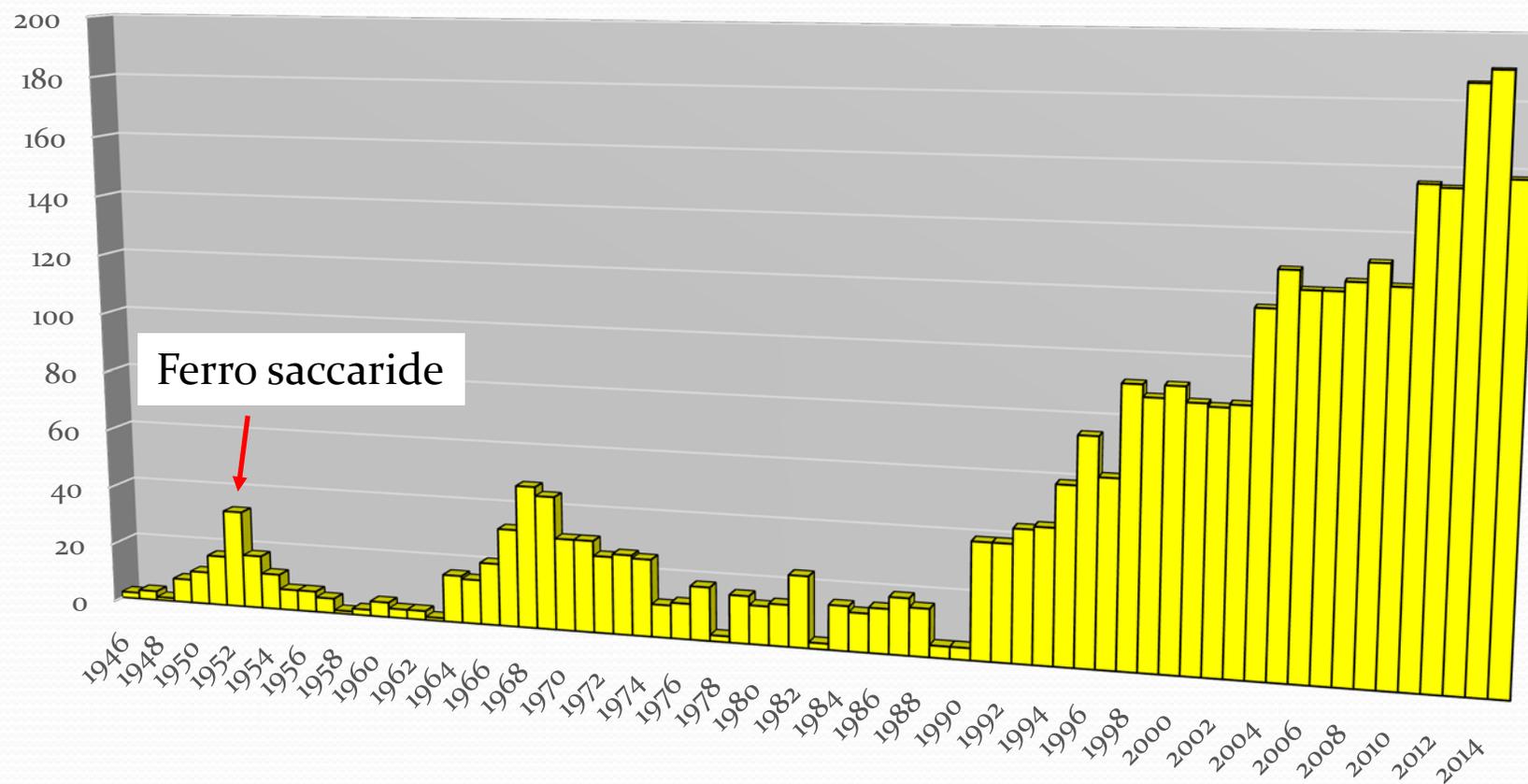
R. H. GIRDWOOD, M.B., F.R.C.P.E.D., M.R.C.P.
Lecturer in Medicine, University of Edinburgh

Timeline

History of Intravenous Iron in the U.S.



Numero di articoli in PubMed / Anno per parola chiave «Iron Intravenous Therapy»

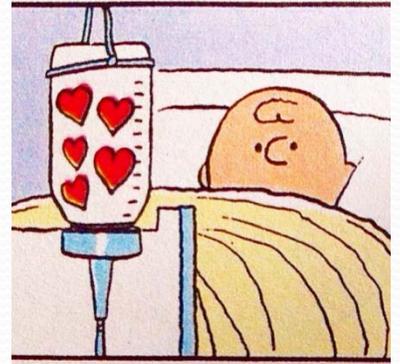


Terapia marziale per os

- Poco costosa
- Assorbimento variabile (10% circa – fino a 30% se stato carenziale severo) ed influenzato da alcuni alimenti (es. Vitamina C ↑, the ↓) e farmaci (es. gastroprotettori)
- Ferro «Eme» (carne), assorbito meglio del ferro inorganico
- Durata della terapia per il ripristino dei depositi marziali: 3-6- mesi
- Effetti collaterali
 - Nausea, vomito
 - Senso di pesantezza gastrica, dispepsia
 - Stipsi, diarrea
 - Generalmente dose-correlati



Terapia marziale parenterale (1)



- Più costosa di quella orale
- Il 100% del ferro somministrato raggiunge il circolo sanguigno
- Indicazioni consolidate:
 - Inefficacia, anche su base genetica (IRIDA), della terapia orale
 - Intolleranza alla terapia orale
 - Necessità di rapido recupero dei valori di emoglobina
 - In sostituzione della trasfusione in soggetti che la rifiutano per motivi religiosi (se sideropenici...)
 - In pazienti con insufficienza renale cronica in associazione a terapia con agenti che stimolano l'eritropoiesi
- Durata della terapia per il ripristino dei depositi marziali: 1-2 mesi circa (ma a volte meno...)

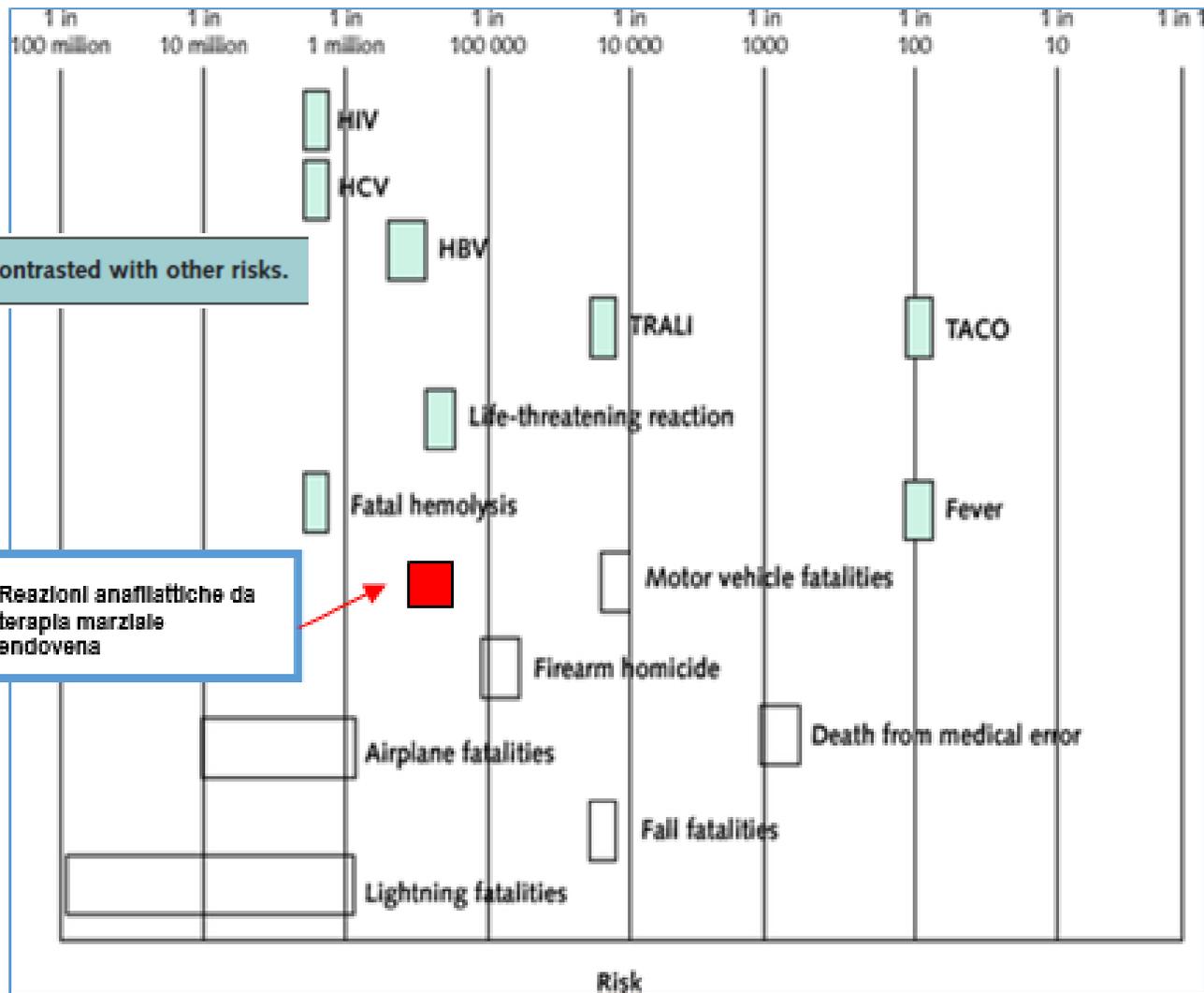
Terapia marziale parenterale (2)

Effetti collaterali

- Nausea, vomito
- Prurito
- Orticaria
- Cefalea
- Arrossamento al volto, senso di calore (flushing)
- Mialgia, artralgia, dolori in sede renale o al torace (risoluzione generalmente entro 48 ore)
- Shock anafilattico (< 1/250.000 infusioni, con gli attuali preparati)



Figure. Adverse effects of RBC transfusion contrasted with other risks.



Modificato da: Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB*

Reazione anafilattica da terapia marziale e.v.

PATOGENESI

1. Risposta immunologica IgE-mediata
2. Pseudoallergia correlata all'attivazione del complemento (CARPA)
 - Infusione di nanoparticelle contenute nel prodotto
 - Attivazione di mastcellule e basofili, sia direttamente che indirettamente, attraverso la formazione di anafilotossine
 - Conseguente aumento dei livelli di istamina, trombossani, leucotrieni e PAF

Factors increasing risk and/or severity of hypersensitivity reactions (HSRs) in patients given iron infusions.

- Previous reaction to intravenous iron.
- Fast iron infusion rate.
- History of other drug allergy or allergies.
- Severe asthma or eczema.
- Mastocytosis.
- Severe respiratory or cardiac disease.
- Old age.
- Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors.
- Pregnancy (first trimester).*
- Systemic inflammatory disease (e.g. rheumatoid arthritis, lupus erythematosus).**
- Anxiety (patient or staff).

**IV iron is contraindicated in early pregnancy. **Evidence equivocal with current IV iron preparations. ACE: angiotensin converting enzyme.*

David Rampton et al. *Haematologica* 2014;99:1671-1676

Terapia marziale parenterale (3)



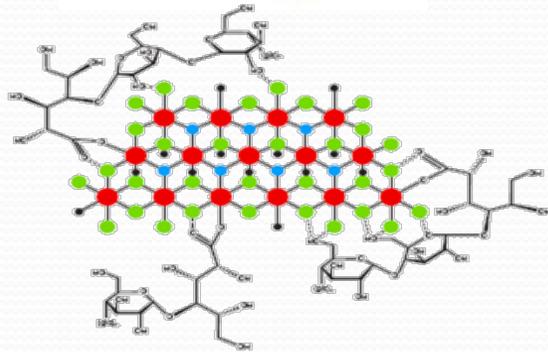
Controindicazioni

- Ipersensibilità accertata verso il principio attivo o qualcuno degli eccipienti
- Anemia non attribuibile a carenza di ferro
- Evidenza di sovraccarico di ferro
- Diatesi allergica
- Malattie infiammatorie in fase acuta
- Infezione in atto
- 1° trimestre di gravidanza

Ferro carbossimaltoso (FCM)

Proprietà fisicochimiche del Ferro Carbossimaltoso (FCM)

- Iron
- Oxygen
- Ribbon-like carboxymaltose



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

Ferric carboxymaltose

Carbossimaltoso Ferrico:

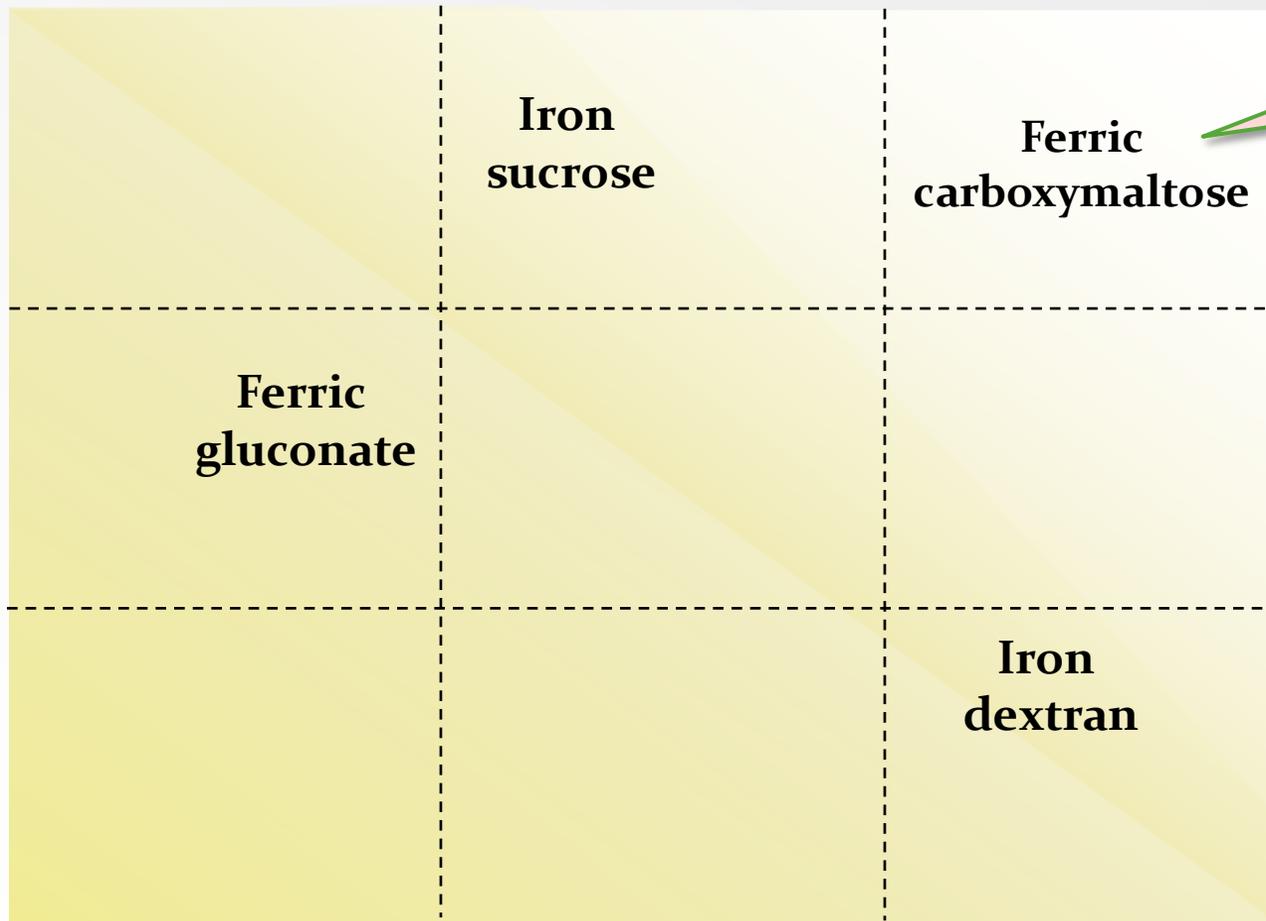
- Complesso Macromolecolare Polimerico
 - Polynuclear iron(III)-hydroxide core
 - Macromolecular carbohydrate shell
- Peso Molecolare approx. 150 kD
- Altissima stabilità del complesso Ferro Carboidrato

Geisser P. *Port J Nephrol Hypert* 2009;23:11-6
Ferric carboxymaltose, SmPCs, EU

Toxic effects of labile iron¹
Correlates with molecular weight of iron complex

High

Low



- Dose singola elevata
- Basso potenziale immunogenico (→ no Dose Test)
- Somministrazione rapida

Immunogenicity²
Correlates with risk of anaphylaxis*

High

Baillie GR. *Eur Haematol* 2009;2:58–60

1. Van Wyck DB et al. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:107–11

2. Hörl W et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 3):iii2–6

Testato in vari contesti chirurgici e medici

Borstlap et al. *BMC Surgery* (2015) 15:78
DOI 10.1186/s12893-015-0065-6



STUDY PROTOCOL

Multicentre randomized controlled trial comparing ferric(III)carboxymaltose infusion with oral iron supplementation in the treatment of preoperative anaemia in colorectal cancer patients

Anemia and iron deficiency in inflammatory bowel disease: an open, prospective, observational study on diagnosis, treatment with ferric

OBES SURG (2013) 23:1413–1420
DOI 10.1007/s11695-013-0939-6

J. Perinat. Med. 4

Int J Colorectal Dis
DOI 10.1007/s00384-0

ORIGINAL ARTICLE

Intravenous high-dose

Ferric carboxymaltose in patients with colon

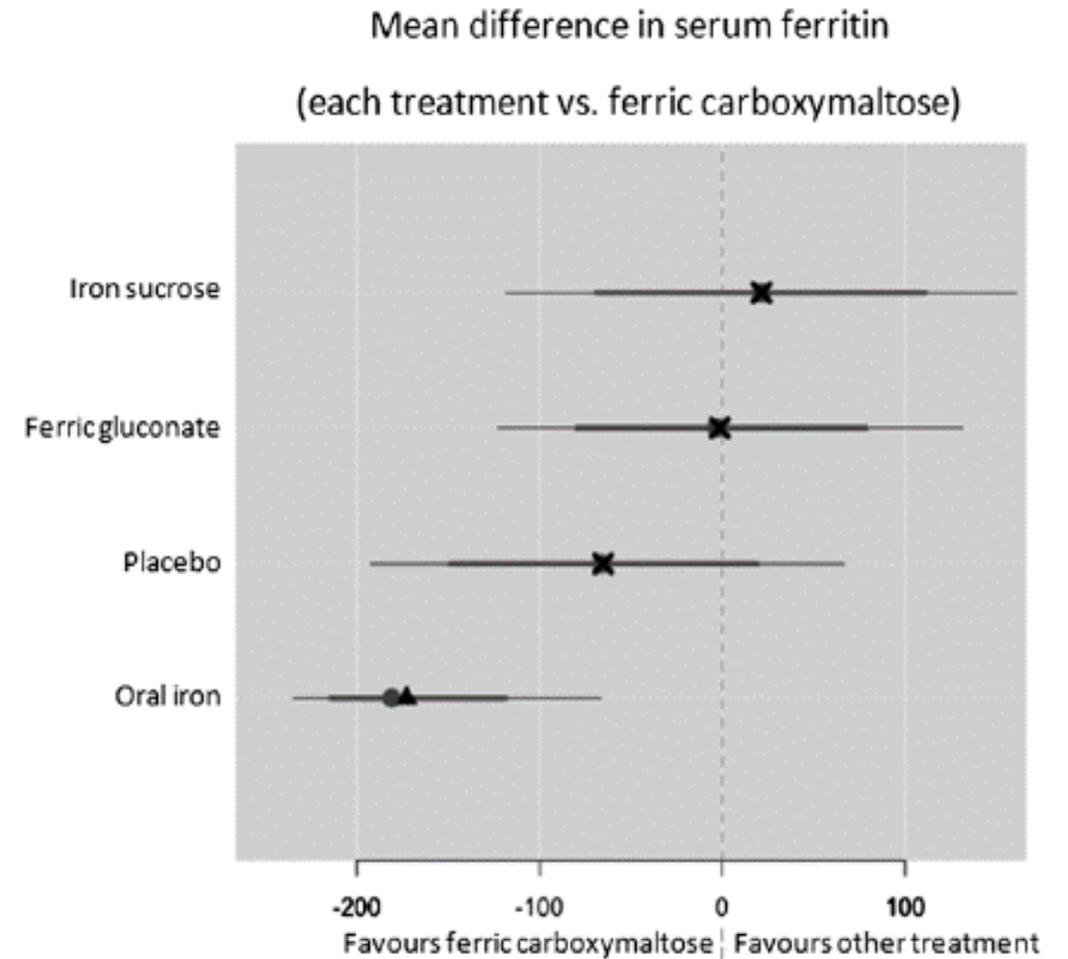
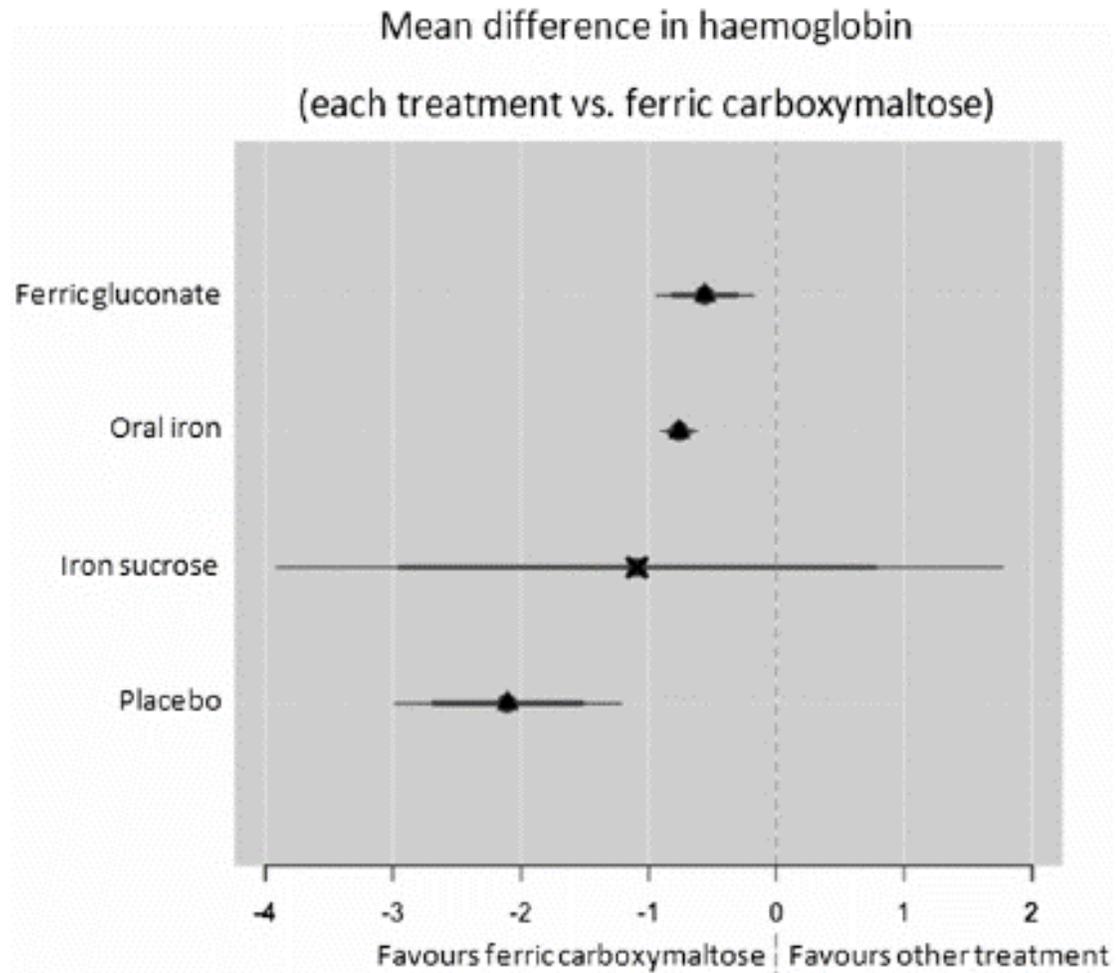
José Luis Calleja¹ · Salvadora Delgado
José Luis Larraona⁵ · Álvaro Terán⁶ ·
on behalf of the Colon Cancer Study C

ORIGINAL ARTICLE

Comparative Review of the Safety and Efficacy of Ferric Carboxymaltose Versus Standard Medical Care for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Bariatric and Gastric Surgery Patients

Margaret Malone · Charles Barish · Andy He ·
David Bregman

Efficacia clinica



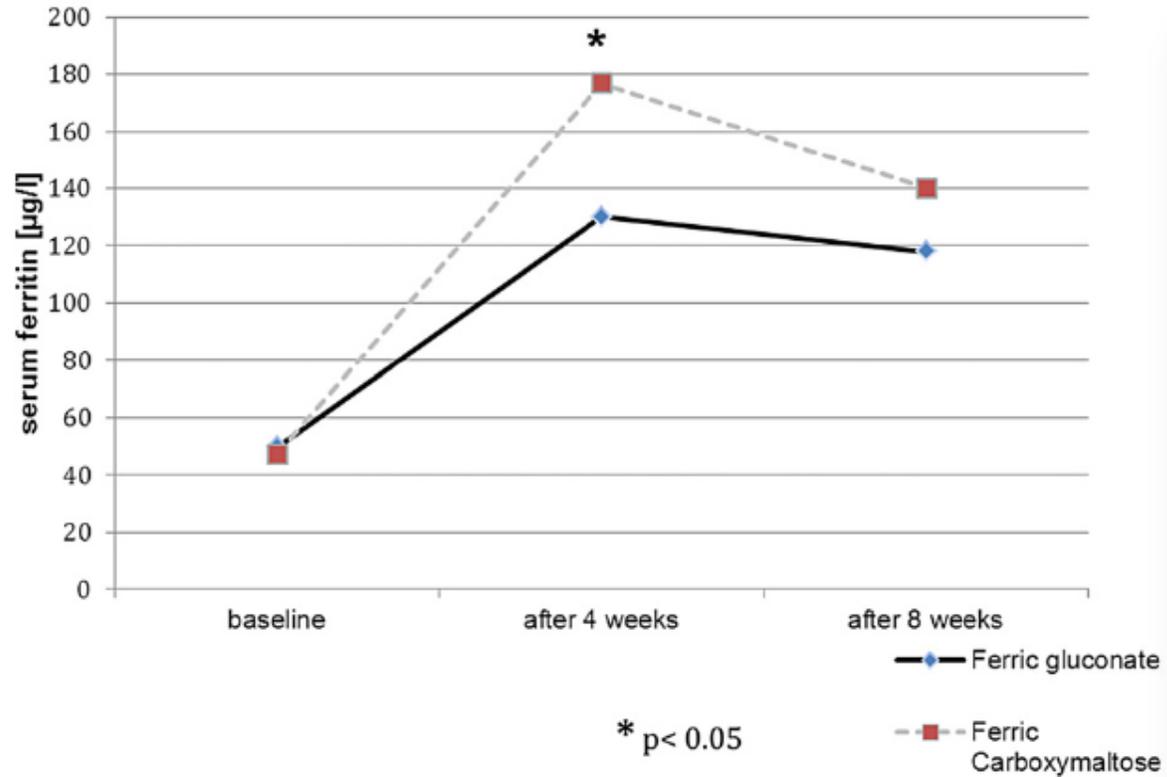
Ferro gluconato vs FCM

Table 4. Iron Preparations for Intravenous Use.*

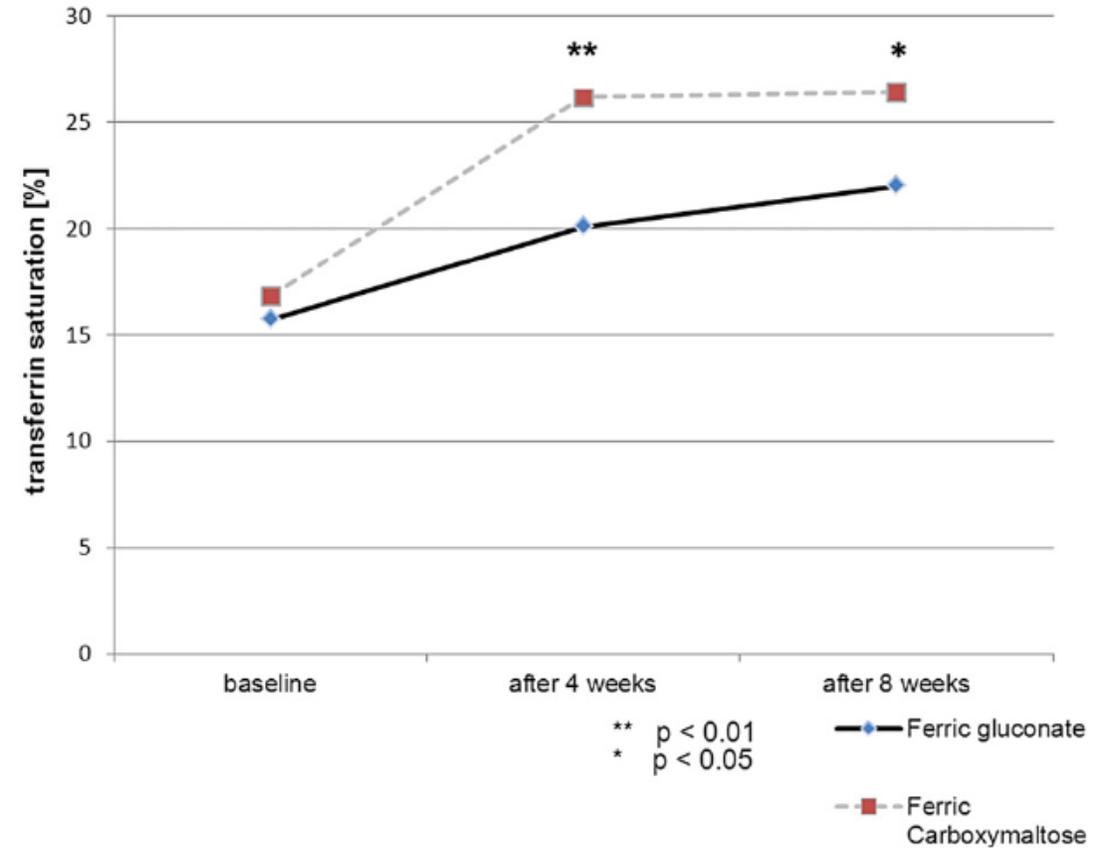
Formulation	Dose per Infusion	
	Standard	Maximum per Single Infusion
Ferric gluconate (Ferlecit)	125 mg/10–60 min	250 mg/60 min
Iron sucrose (Venofer)	100–400 mg/2–90 min	300 mg/2 hr
Low-molecular-weight iron dextran (INFeD)†	100 mg/2 min	1000 mg/1–4 hr)
Ferumoxytol (Feraheme)†	510 mg/>1 min	510–1020 mg/15–60 min
Ferric carboxymaltose (Ferinject)†	750–1000 mg/15–30 min	750–1000 mg/15–30 min
Iron isomaltoside (Monofer)†‡	20 mg/kg of body weight/15 min	20 mg/kg of body weight/15 min

Ferro gluconato vs FCM

serum ferritin over time, median



transferrin saturation over time, median



Impatto economico

Bocconi

VALUTAZIONE ECONOMICA DELL'UTILIZZO DI FERINJECT NELLA TERAPIA MARZIALE INIETTIVA



Università Commerciale
Luigi Bocconi

Michela Meregaglia, Carla Rognoni, Rosanna Tarricone

CERGAS

Centro di Ricerche sulla Gestione dell'assistenza Sanitaria e Sociale

versione 1.0

11.02.2015

Impatto economico

Bocconi

Costi ospedalieri per un'infusione di 1000 mg di ferro

COMPONENTI DI COSTO	FERLIXIT (16 infusioni)	FERLIXIT (8*2 infusioni)	FERINJECT (1 infusione)
UTILIZZO MATERIALI			
COSTO FARMACO	12,57€	12,57€	92,74€
COSTO MATERIALI	45,92€	22,96€	2,51€
COSTO SMALTIMENTO	1,99€	0,99€	0,12€
COSTO TRASPORTO FIALE AL REPARTO	1,96€	0,98€	0,24€
ATTIVITA' DEL PERSONALE			
Infermiere	166,67€	83,33€	10,00€
Medico	287,00€	143,50€	25,62€
COSTO TOTALE (1000 mg)	516,10€	264,34€	131,24€

Terapia marziale parenterale con carbossalatosio ferrico



Esperienza di Legnano

Algoritmo diagnostico

Hb < 12.0 gr/dL ♀ ----- Hb < 13.0 M ♂

Saturazione della transferrina < 20%

Ferritina
< 30 ng/mL

IDA

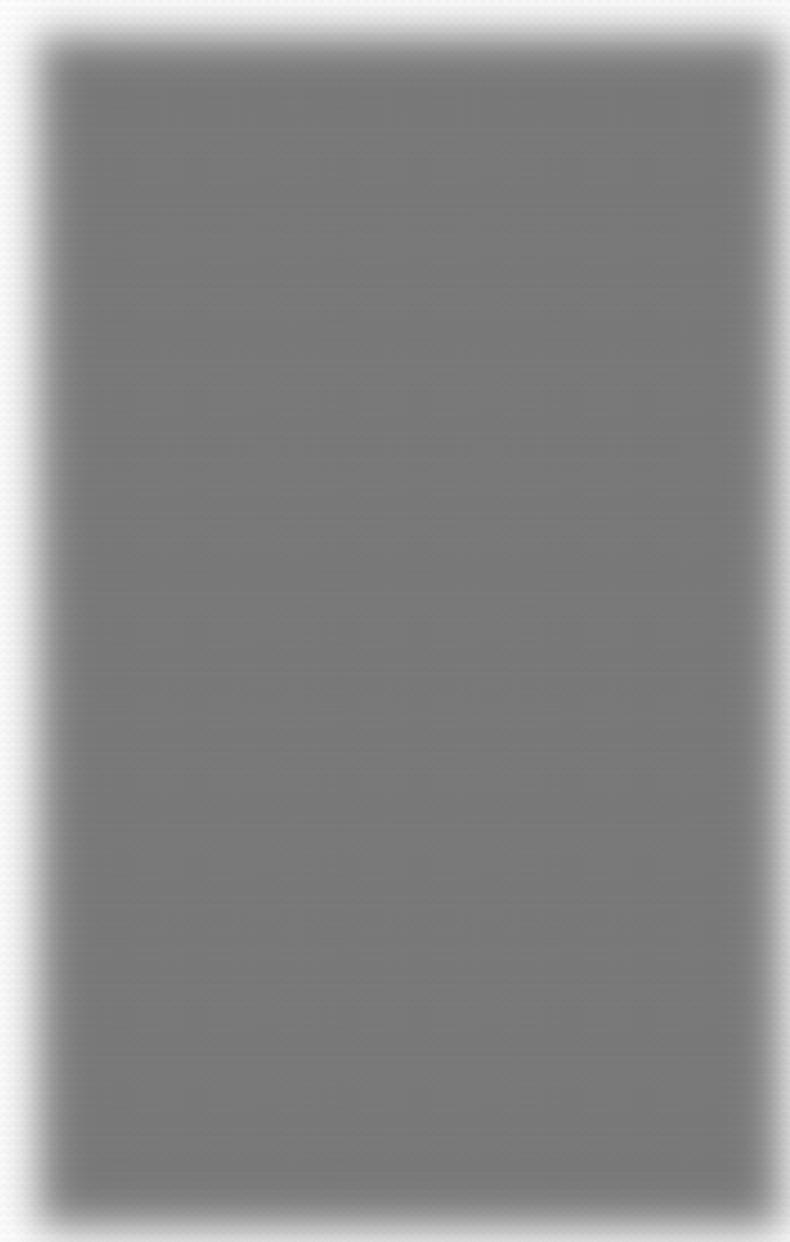
Ferritina
30 – 100
ng/mL

IDA + ACD

Ferritina
> 100 ng/mL

ACD

**Consegna al
paziente
dell' Informativa
AIFA**



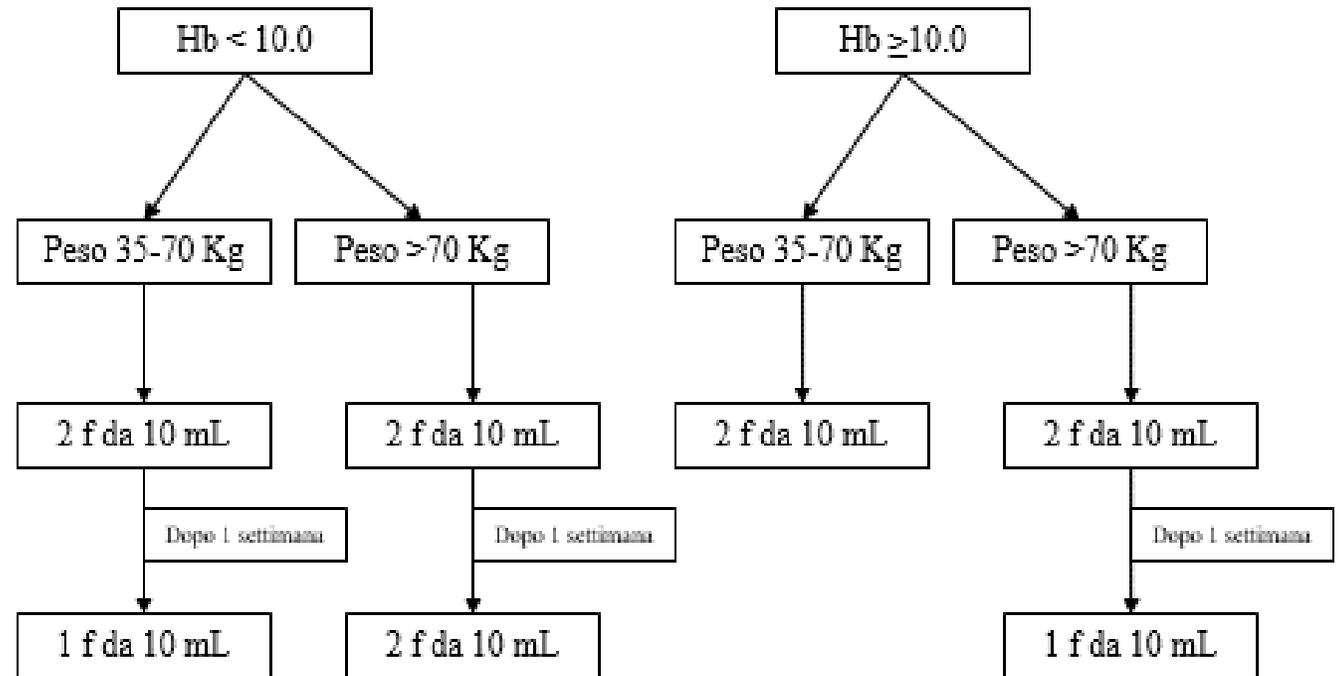
Protocollo di somministrazione

Sono previsti 30' di permanenza
nella Struttura per rilevare la
comparsa di eventuali effetti
collaterali a breve termine

1. Forme farmaceutiche disponibili

- Fiala da 10 mL → 500 mg di principio attivo
- Fiala da 2 mL → 100 mg di principio attivo

2. Dosaggio



3. Modalità di somministrazione

- 100 – 500 mg → diluire in 100 mL di fisiologica → durata infusione → 6'
- > 500 – 1000 mg → diluire in 250 mL di fisiologica → infusione 15'

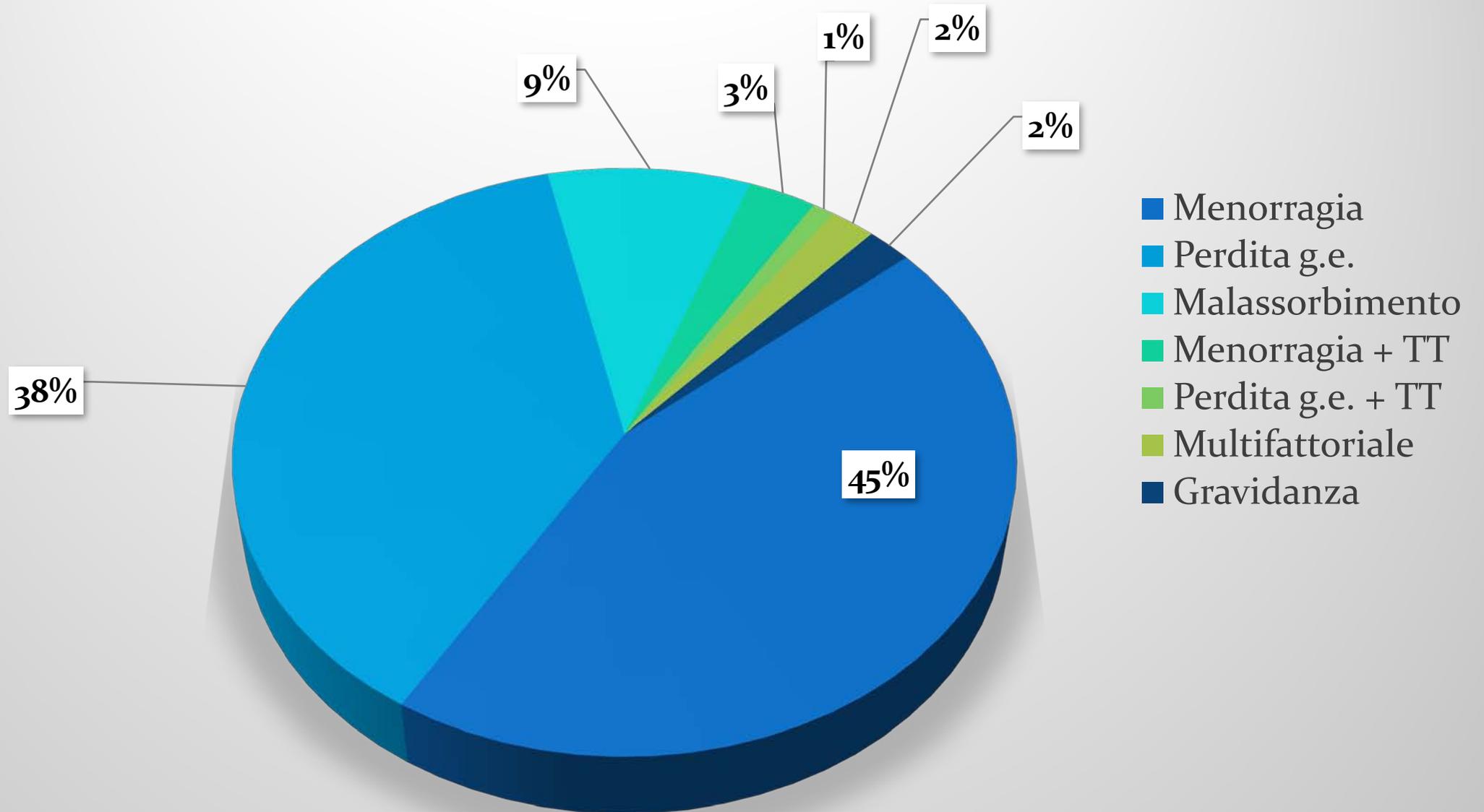
Casistica

N° pazienti
100

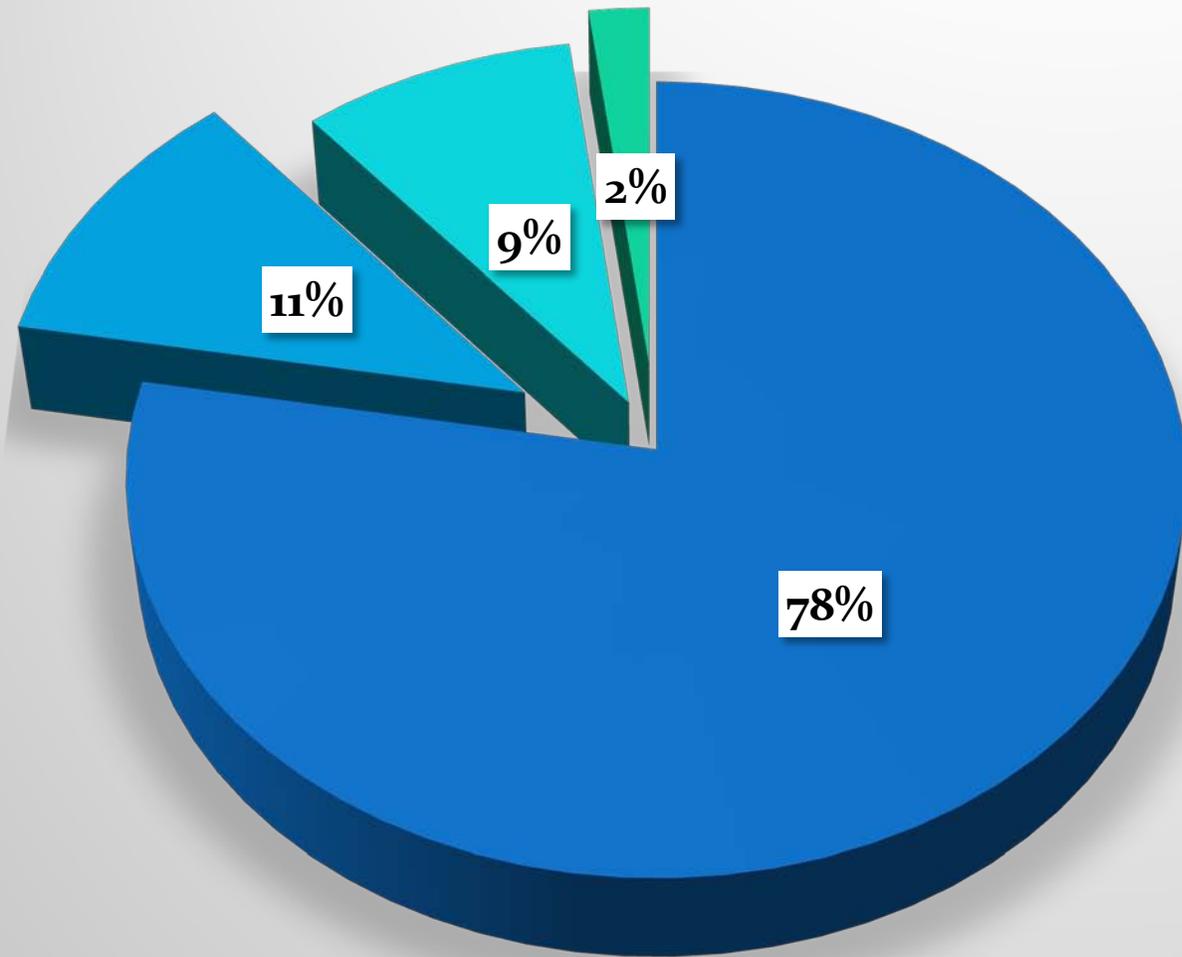
Età media:
55 aa
(\pm 1DS 20 – min 18 – max 96)

Sesso
F 87 - M 13

Cause dell'anemia - Totale pazienti 100



Somministrazione di ematinici (totale pazienti: 100)



- Solo ferro
- Ferro + B12
- Ferro + Ac. Folico
- Ferro + B12 + Ac. Folico

Parametri basali

Parametro	Media	± 1 DS	Minimo	Massimo
Età (aa)	55	20	18	96
Hb (g/dL)	8.4	1.2	6	11.8
MCV (fL)	70.8	10.7	47.9	95
Reticolociti (%)	2.5	1.7	0.1	9.6
Plt (x 10 ³)	308	107	52	645

Parametro	Mediana	25°-75° percentile	Minimo	Massimo
Sat. Transf (%)*	4	3 - 6	0,7	15,6
Ferritina (ng/mL)	5	3 – 16	1	227

* 90 pazienti

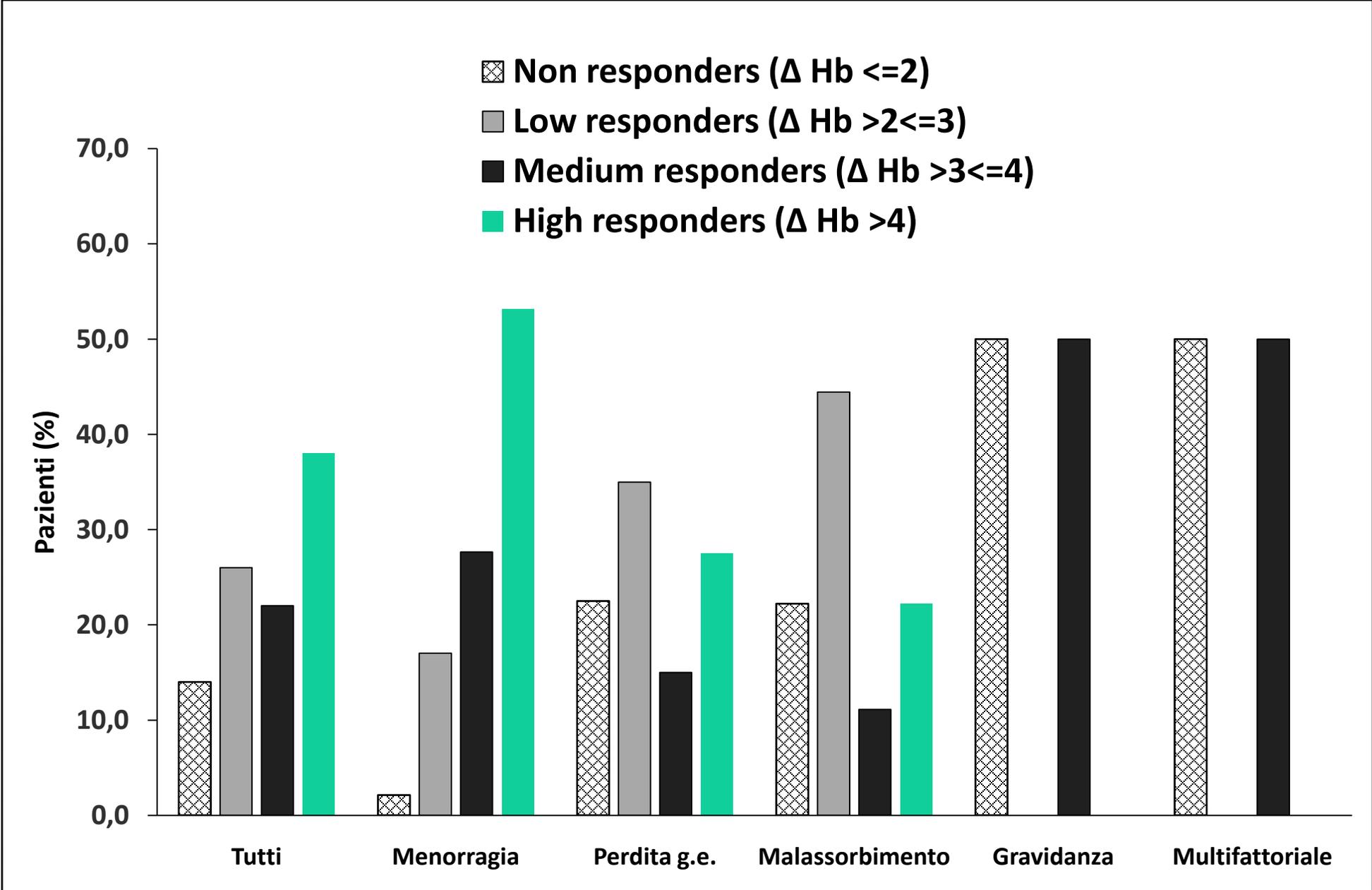
Efficacia terapeutica (dati completi di 75 pazienti)

Parametro	Basale	1° controllo	2° controllo	Δ basale - 2° ctrl
Hb (g/dL)	8.3	9.9	11.9	+ 3.6
MCV (fL)	69.6	75.8	81.8	==
Reticolociti (%)	2.4	4.2	2.4	==
Plt (x 10 ³)	304	271	231	- 73
Sat. Trasn (%)	4.6	n.d.	22.9	+ 18.3
Ferritina (ng/mL)	15	n.d.	188	+ 173
Dose (mg)	1000*	500*	==	==

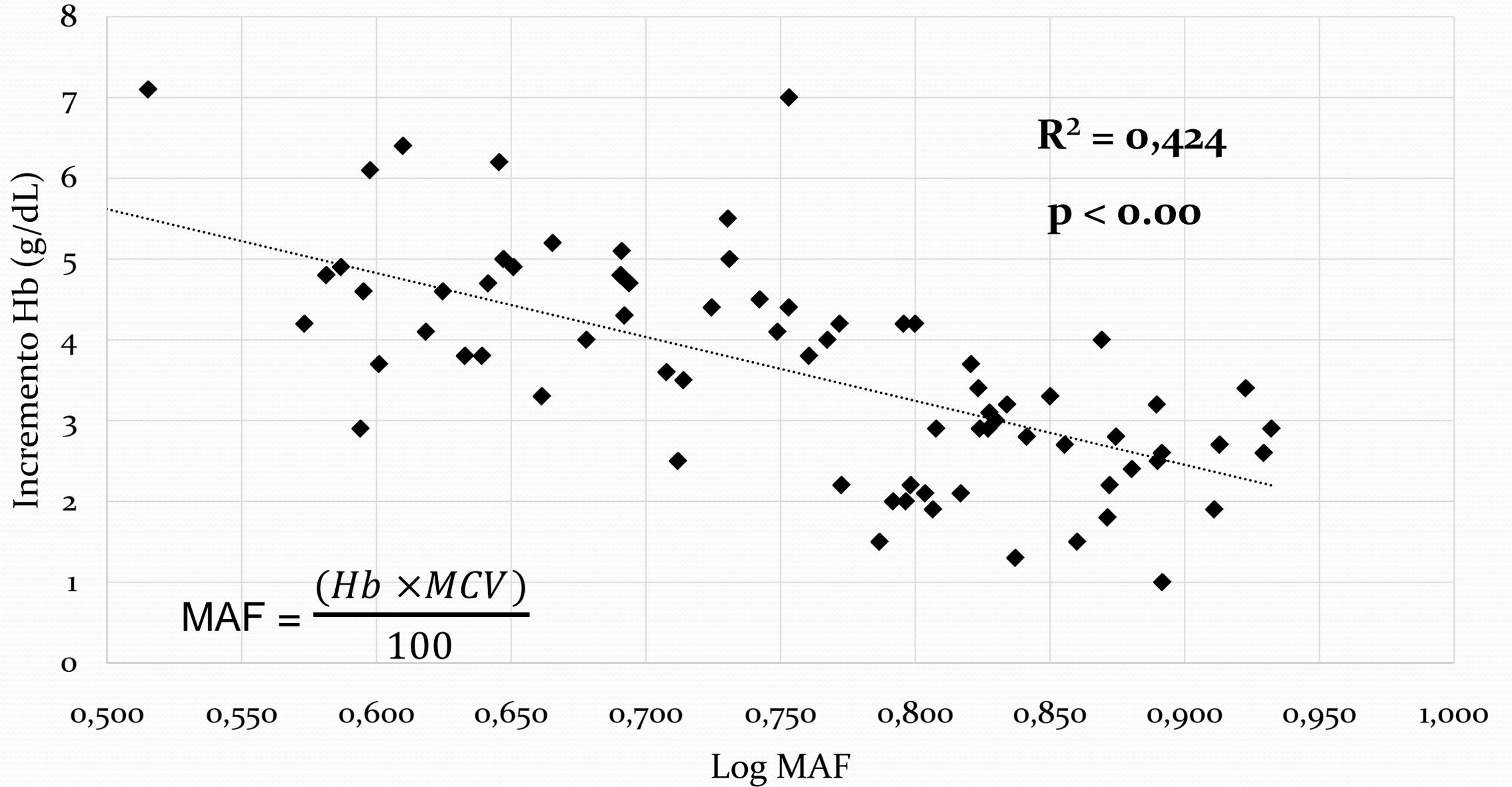
Parametro	Basale – 1° ctrl	1°ctrl – 2° ctrl	Totale giorni
Giorni	13	20	33

* Mediana

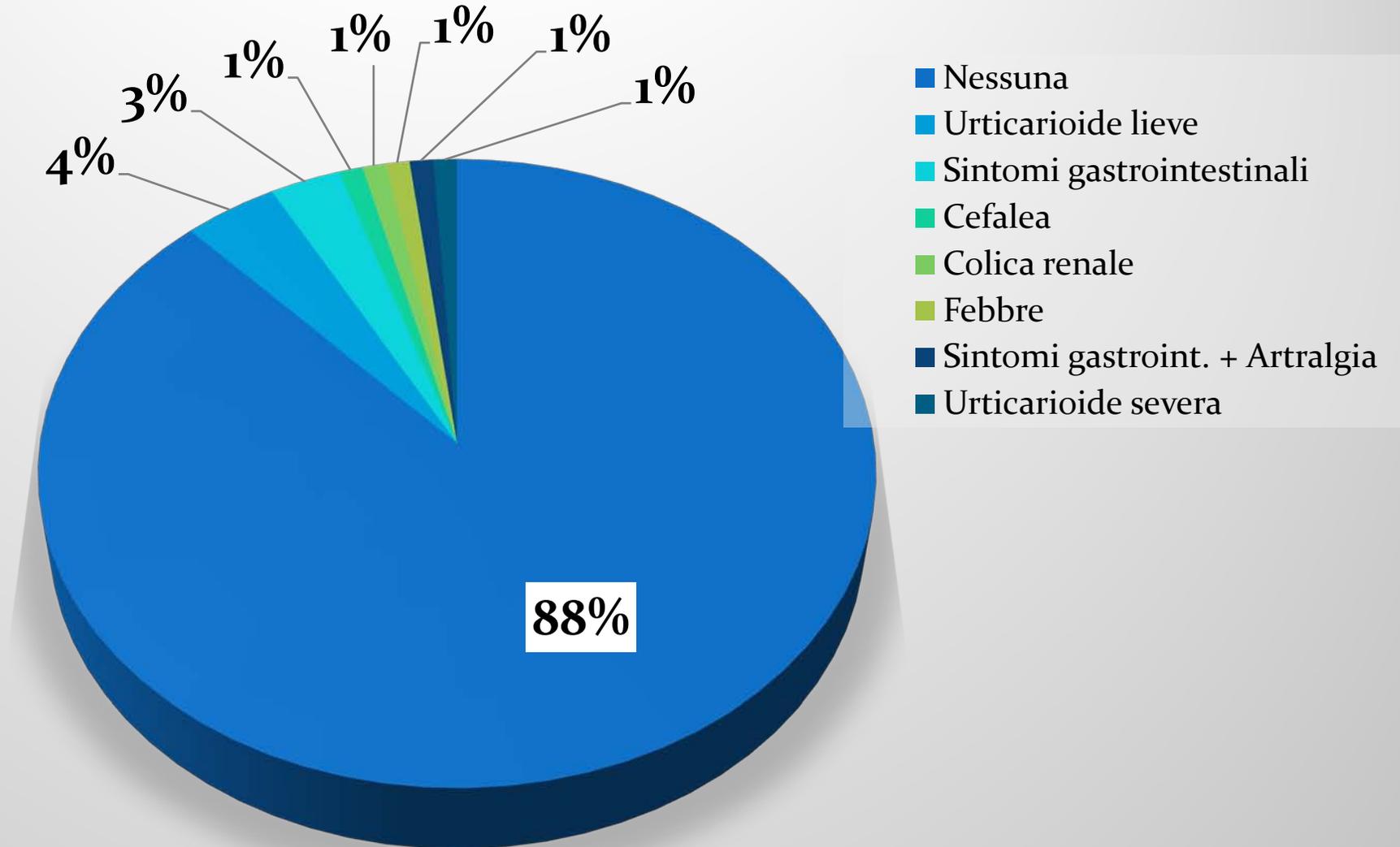
N.B. 10 pazienti (13%) hanno effettuato 1 sola infusione



Curva di correlazione LogMAF - Recupero Hb



Reazioni collaterali (totale pazienti: 100)



Preferred term	FCM (N = 5799)	Any intravenous iron (N = 2439)
Nausea	3.1	2.2
Blood phosphorus decreased	1.9	0
Injection site reaction*	1.4	1.9
Headache	1.3	1.4
Hypertension	1.3	1.4
Dizziness	1.2	1.3
Flushing	1.0	1.2
Alanine aminotransferase increased	1.0	0.2
Dysgeusia	0.9	2.0
Constipation	0.8	0.4
Vomiting	0.7	0.8
Diarrhea	0.5	0.7
Hypotension	0.5	1.7

Inizio del monitoraggio del fosfato dal 2016

Prescritto fosforo in 3/10 pz (30%)

Conclusioni

- La carenza marziale, prima causa di anemia nel mondo, è una condizione morbosa il più delle volte correggibile con adeguata terapia
- Quando identificata, deve essere prontamente curata, mai tralasciando la ricerca delle cause
- La terapia marziale per via parenterale si è dimostrata senza ombra di dubbio un efficace strumento terapeutico e, soprattutto considerando i più recenti preparati, ad elevato profilo di sicurezza

Conclusioni

- Il ferro carbossimaltoso, nell'esperienza del nostro Ambulatorio, ha consentito una rapida correzione dello stato anemico a fronte di rari effetti collaterali
- Il limitato numero di infusioni necessarie, ci ha permesso di trattare più pazienti con un minore dispendio umano e probabilmente anche economico
- Resta ancora da valutare il reale rapporto costo/beneficio in caso di utilizzo per pazienti degenti

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



e-mail

ivo.beverina@asst-ovestmi.it