

Cosa c'è di Nuovo per trattare L'ANEMIA

#AnemiaMilano2016

Responsabili Scientifici
F Lanza
MD Cappellini

20 Aprile 2016

Hotel Hilton Milano Via L. Galvani 14

- | | | |
|-------|---|-------------------------|
| 10.00 | Welcome coffee
Registrazione dei partecipanti | |
| 10.30 | Moderatori: MD Cappellini - E Morra
Patogenesi delle anemie sideropeniche | MD Cappellini |
| 11.00 | Terapia marziale per via parenterale (esperienza con carbossimaltosoferri) | I Beverina |
| 11.30 | Presentazione di casi clinici | |
| 12.00 | Studio dei cloni EPN in patologie ematologiche associate ad anemia: possibili implicazioni terapeutiche | F Lanza |
| 12.30 | L'anemia dello stato infiammatorio Cronico | D Girelli |
| 13.00 | L'anemia dell'anziano | D Mari |
| 13.30 | light lunch | |
| | NUOVE TERAPIE | |
| | Moderatori: G Lambertenghi – F Lanza | |
| 14.15 | Terapia della mileofibrosi | F Passamonti |
| 14.45 | Nuove Terapia della talassemia | I Motta – MD Cappellini |
| 15.15 | Drepanocitosi | L De Franceschi |
| 15.45 | Presentazioni di casi clinici | |
| 16.30 | Summing up e Conclusioni | F Lanza – MD Cappellini |
| 17.00 | Compilazione questionari ECM | |

Informazioni Generali

L'evento è stato accreditato al Ministero della Salute con il n. 2007-135359 ed ha ottenuto 6 crediti ECM per 100 partecipanti:

Medici di Area Interdisciplinare

Infermieri

Biologi

Tecnici Sanitari di Laboratorio Biomedico

Per l'ottenimento dei crediti formativi è necessario rispettare gli orari come da programma.

Saranno certificati i crediti solo con il 100% di presenza in aula delle ore accreditate.

L'iscrizione è gratuita, La scheda di adesione dovrà pervenire alla Segreteria Organizzativa mezzo fax o on line sul sito: www.proeventi.it entro il 10 Aprile 2016

Si ringrazia per il Contributo Educazionale



Segreteria Organizzativa



Seguici su



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Epidemiologia dell'anemia nell'anziano

- Anemia: livelli di emoglobina di 13.5 g/dl nell'uomo e < 12.5g/dl nella donna secondo l'WHO.
- Dopo i 65 anni l'anemia sembra prevalere nelle donne, se si segue la definizione WHO, ma se si setta il valore più basso dell'Hb a 13.0 g/dl nelle donne, la differenza di genere scompare.

Epidemiologia dell'anemia nell'anziano

Recentemente Andres E et al, (Geriatrics & Gerontology International: 13,519–527, 2013) hanno definito l'anemia in entrambi i sessi , quando l'Hb<12g/dL.

L'incidenza aumenta con il progredire dell'età, con una frequenza che è doppia nei soggetti 85 a. rispetto a quelli nella fascia d'età 65-85 a.

Table 7. Anemia Prevalence in Elderly

Study	Age (yr)	Population	Prevalence (%)
Guralnik et al (2004) ¹¹	≥ 65	Community-dwelling elderly Americans	10.6
Ferrucci et al (2007) ²¹	> 70	Community-dwelling elderly Americans	11
Denny et al (2007) ⁵⁵	≥ 71	Community-dwelling	24
Joosten et al (1992) ⁵⁶	≥ 65	Hospitalized	24
Artz et al (2004) ⁵⁷	Most ≥ 65	Nursing home	48
Robinson et al (2007) ²³	≥ 65	Nursing home	59.6
Mlgone de Amicis et al (2014) ²²	≥ 65	Hospitalized	48

Epidemiologia dell'anemia nell'anziano

Si ipotizza da numerosi studi che essere anemici sia un tipico segno di “frailty syndrome” nell'anziano.

Bassi livelli di emoglobina, comuni negli anziani correlano con la morbidità e la mortalità (*Guralnik JM, et al. Blood 2004; 104:2263–2268*)

Aumenta il rischio nell'anziano anemico di cadere, di essere ospedalizzato, di andare incontro alla demenza.

Epidemiologia dell'anemia nell'anziano

Numerosi studi epidemiologici su vasta scala, come il National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), hanno descritto l'impatto e la prevalenza dell'anemia nell'anziano.

Epidemiologia dell'anemia nell'anziano

Study	Abbreviation	Location	Participants	Ages	Reference(s)
Baltimore Longitudinal Study on Aging	BLSA	Baltimore, MD	1400	20 years +	[71]
Cardiovascular Health Study	CHS	United States	5888	65 years +	[4]
Chicago Health Aging Project	CHAP	Chicago, IL	1806	65 years +	[12]
Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly	EPESE	United States	3607	71 years +	[5,6]
Invecchiare in Chianti	InCHIANTI	Chianti, Italy	1156	65 years +	[9,17,20,70,80]
Leiden 85-plus Study	Leiden	Leiden, the Netherlands	1258	85 years +	[3]
Milman Study	N/A	Denmark	359	80 years	[7]
Third National Health and Nutrition Examination Survey	NHANES III	United States	4199	65 years +	[2]
Women's Health and Aging Study	WHAS	Baltimore, MD	1002	65 years +	[8,10,11,18]

Epidemiologia dell'anemia nell'anziano

L'anemia è una semplice conseguenza dell'invecchiamento?

Due studi longitudinali (Anía BJ et al, J Am Geriatr Soc 1997 e Yamada M et al Eur J Haematol 2003) dimostrano una piccola ma continua diminuzione dell'Hb con l'età, suggerendo un progressivo esaurimento di basso grado dell'eritropoiesi.

Anche nei centenari l'87% delle anemie hanno una diagnosi eziologica (*Wieczorowska-Tobis K et al. J Am Geriatr Soc 2002;50: 1311–1313*)

Mangione M. et al, Intern.M Emerg.Med (2015) 10:581-586

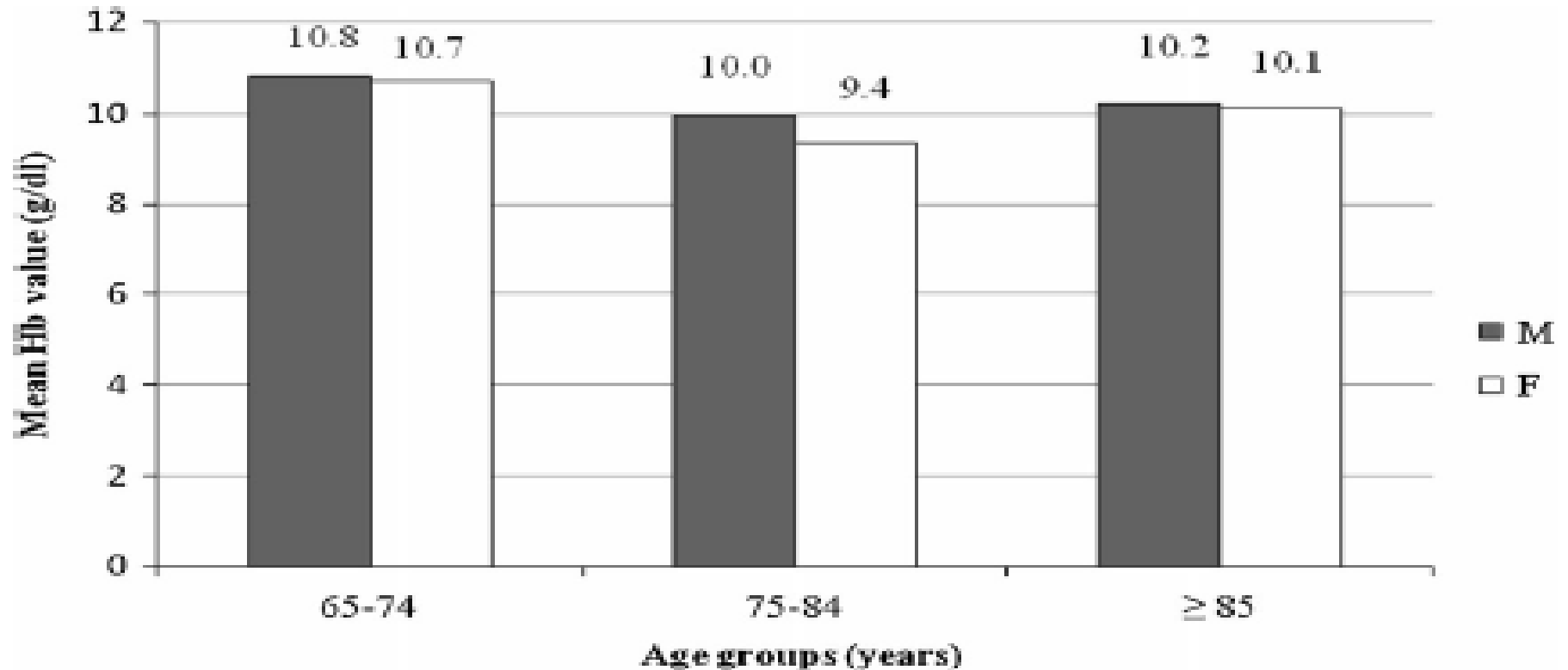


Fig. 1 Hemoglobin levels in enrolled patients according to age and sex. *Hb* hemoglobin, *M* males (in *black*), *F* females (in *white*)

48% erano anemici (92/193)

Mangione M. et al, Intern.M Emerg.Med (2015) 10:581-586

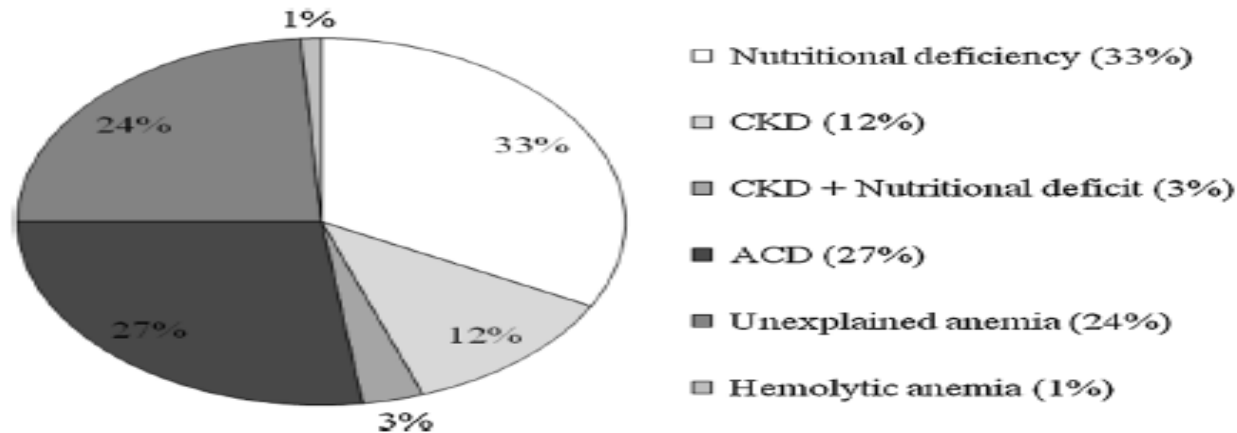


Fig. 2 Different causes of anemia in the enrolled population ($N = 92$). *CKD* chronic kidney disease, *ACD* anemia of chronic disease

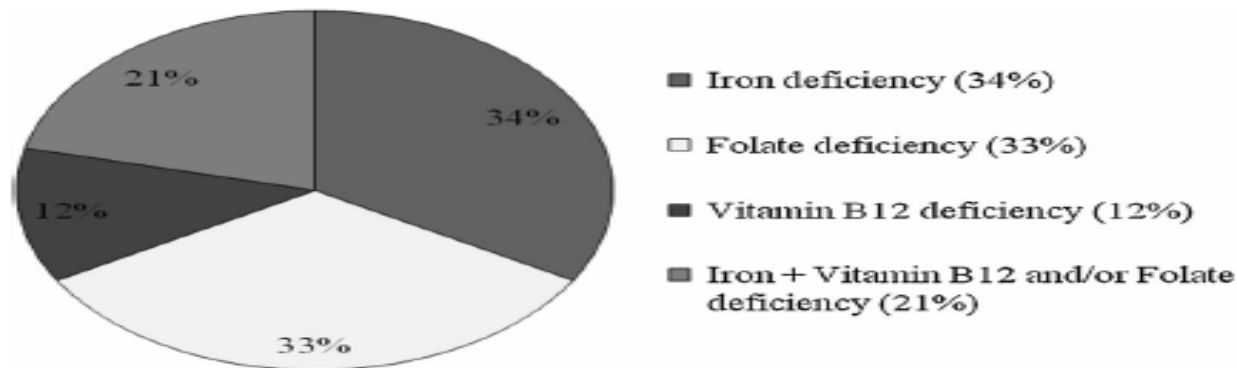


Fig. 3 Nutritional deficiency in anemic patients ($N = 33$)

Landi F et al. Anemia Status, Hemoglobin Concentration, and Mortality in Nursing Home Older Residents J Am Med Dir Assoc 2007;8;322-327

Of 425 participants, 372 (87.5%) the mean (SD) hemoglobin concentration was 11.6 (1.9) g/dL. Men had a slightly higher mean hemoglobin concentration than women (11.7 [2.2] versus 11.5 [1.7] g/dL; $P = .4$).

Based on the WHO criteria for anemia, 235 participants were anemic at enrollment (63.1% of the cohort). The prevalence of anemia was significantly higher in men than women (71% versus 59%, respectively, $P = .01$).

Evidenze dagli studi

Utilizzando i criteri WHO , lo studio NHANES 1991–1994, ha rilevato che il 10.2% degli adulti >65 anni sono anemici, che negli over 85 è >20%, confermando i dati dello studio Leiden 85-plus Study , e del Cardiovascular Health Study e nell' Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly (EPESE).

Inoltre questi studi dimostrano che gli uomini manifestano l'anemia in età più avanzata rispetto alle donne e che l'anemia colpisce i neri non-ispanici tre volte di più dei bianchi non ispanici.

Impatto dell'anemia sulla fragilità

L'aumento del rischio di mortalità negli anziani con anemia non è legato alle comorbidità, ma è un *rischio indipendente* di mortalità (Izaks GJ et al, Jama 1999; Denny SD et al, Am J Med 2006; Penninx BW et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006).

Dai dati del Women's Health and Aging Study si dimostra che anche gli scores di mobilità migliorano nelle donne secondo i livelli di Hb, passando da 12 a 14 g/dL (*Chaves PH et al. J Am Geriatr Soc 2002;50:1257–64*)

Impatto dell'anemia sulla fragilità

Per comprendere le interazioni tra invecchiamento e anemia sono necessarie le definizioni di invecchiamento e fragilità.

Per definire l'età biologica di un individuo è stata recentemente messo a punto il cosiddetto "epigenetic clock" (basato su 353 markers dinucleotidici noti come Cytosine phosphate Guanines or CpGs) testati su numerosi tipi cellulari, tessuti e organi).

(Horvath S. et al Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring.

AGING, 2015, 7:1159-1170)

La definizione di età biologica è in realtà clinica ed è basata principalmente sulla Valutazione Multidimensionale Geriatrica.

Fragilità (Frailty)

- Perdita di peso (pari a 4,5 kg nell'ultimo anno)
- Affaticamento (self-reported) (fatica in almeno 3 giorni/settimana)
- Riduzione della forza muscolare (hand-grip) (meno 5,85 e 3,37 kg nel M e F, rispettivamente)
- Ridotta attività fisica (valutabile con PASE-Physical Activity Scale for the Elderly)
- Riduzione della velocità del cammino (percorso noto: più di 7 sec. a percorrere 4,57 metri)

Fit: nessun item

Frail: 3 dei 5 item riportati.

Quando sono presenti meno di 3 item si può parlare di *pre-frail*.

Table 6. Classification of Anemia According to the Reticulocyte Index

RI < 1% Hypoproliferative Anemias	RI < 1% Maturation Abnormalities	RI > 1%*
ACD	Vitamin B ₁₂ deficiency	Immune hemolytic anemias
Anemia CKD	Folate deficiency	Infectious causes of hemolysis
IDA	MDS	Membrane abnormalities
Congenital dyserythropoietic anemias	Sideroblastic anemia	Mechanical hemolysis
Drugs or toxins		Hemoglobinopathies
Endocrine anemias		Red blood cell enzyme abnormalities
Marrow replacement		

*Appropriate response to increased red blood cell destruction, blood loss, nutritional supplementation.

ACD: anemia of chronic disease; CKD: chronic kidney disease; IDA: iron deficiency anemia; MDS: myelodysplastic syndromes.

$$RI = \frac{\text{Reticulocytes percentage}(\%) \times \text{Ht}(\%)}{\text{Normal} \cdot \text{Ht}(\%)*}$$

Trasfusioni negli anziani

Abbiamo a che fare con molti pazienti anziani con anemia importante ma senza linee guida ben costruite per il soggetto anziano fragile, soprattutto *oldest old*.

Non solo l'emopoiesi va incontro a cambiamenti con l'età, ma la rigidità delle arterie e l'ipertrofia ventricolare sx caratterizzano l'invecchiamento cardiaco

Alcuni fattori polmonari, come la perdita di elasticità, una maggiore ventilazione dello spazio morto, la diminuita superficie del polmone e del volume di sangue capillare diminuiscono gli scambi di gas del sangue

Trasfusioni negli anziani:rischi

Trasfusioni accidentali di sangue ABO-incompatibile sono la principale causadi morte con un'incidenza stimata di 1:15.000

Emolisi acuta : 1 ogni 13,000 unità trasfuse

Febbre non-emolitica: 1 ogni 5 pazienti trasfusi

Complicazioni infettive immunomodulate coninfiltrati polmonari; 1 ogni 4.000

Complicazioni da sovraccarico circolatorio (sottostimate): 1%

Trasfusioni negli anziani:efficacia

Solo uno studio pubblicato nel 2008 (TRICC trial) rimane l'unico adeguato nel confrontare un regime "liberale" di trasfusione, mantenendo il paziente con un regime di Hb tra 10 e 12 g/dL rispetto a un regime "restrittivo" tra 7 e 9 g/dL.

E' risultato

- un trend più elevato di mortalità nel regime "liberale"
- Un aumento statisticamente significativo di infarto del miocardio e di scompenso cardiaco.

Indicazioni per trasfusioni nell'anziano

Situazione Clinica

Indicazioni

Instabilità emodinamica o Hb < 7 g/dL

si

Sintomi o segni di inadeguata ossigenazione

si

Angina, dispnea, tachicardia o CHF

si

Slivellamento del segmento ST

si

Hb < 8 g/dL + Comorbidità CV e respiratoria

?

Hb < 10 g/dL + IMA o + frattura d'anca

?

Hb > 10 g/dL

NO

Anemia in elderly

Hb < 12 g/dl

Evaluate serum markers of iron status

S-Ferritin < 50 µg/l
and/or TS < 20%

Confirmed IDA

MCV may be normal in early stage or in concomitant folate or B12 deficiency

Search underlying cause(s)

Consider:

- ✓ Overt or occult GI blood loss (e.g. cancer) or other sources of bleeding
- ✓ Malabsorption (e.g. CD, AAG, HP infection)
- ✓ Inadequate dietary iron intake
- ✓ Drugs (antithrombotic therapies)

Oral iron therapy

intolerance, GI diseases causing malabsorption or very high iron demand

S-Ferritin 50-100 µg/l
and/or TS < 20%

Possible IDA

ID not excluded if inflammatory/chronic diseases coexist

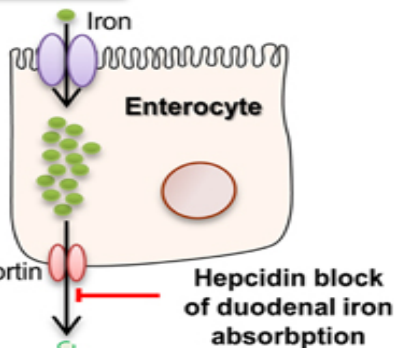
Evaluate hepcidin levels

very low or undetectable

inappropriately normal

high

Consistent with
coexisting IDA



Simplified IV iron therapy (1 "shot")

Ferro e.v. negli anziani con IDA

Spesso si deve ricorrere a infusione di ferro e.v. in pazienti anziani con IDA (Silverstein and Rodgers, 2004; Clark, 2009; Pasricha et al., 2010).

Ferro e.v. più utilizzato in Europa era ferro gluconato o saccarato relativamente instabili:
max dose per infusione 125 and 200 mg .

La dose media totale per correggere l'anemia è di 1000–1500 mg

Sono necessari multipli accessi all'ospedale per ripetute infusioni.

In pazienti anziani, poco o non autonomi , oltre ai costi sociali diretti e indiretti , è difficile poter seguire la terapia.

Ferro e.v. negli anziani con IDA

Recentemente sono stati proposti nuovi composti di Ferro e.v. che sono somministrabili ad alte dosi con una singola infusione, permettendo un singolo trattamento (*Auerbach et al 2010. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2010, 338–347*)

Ferro destrano a basso peso molecolare (Auerbach et al., 2011)

Ferumoxitolo (Auerbach et al., 2013b)

Ferro isomaltoside (Wikstrom et al., 2011)

Carbossimaltosio ferrico (Evstatiev et al., 2011; Onken et al., 2014)



**Emma Morano ora è la più longeva donna d'Italia e Europa
(nata il 29 novembre 1899)**

Non è anemica...

Multivariate Logistic Regression Analysis Estimating the Risk of Having Mobility Difficulty Associated with Different Hemoglobin Concentrations

Hemoglobin, g/dL	Age- and Race-Adjusted odds ratio (95% confidence interval)	Fully Adjusted* odds ratio (95% confidence interval)
11.0	1.55 (1.25–1.93)	1.35 (1.02–1.79)
11.5	1.25 (1.12–1.39)	1.16 (1.01–1.34)
12.0	1.00 —	1.00 —
12.5	0.81 (0.72–0.90)	0.86 (0.75–0.99)
13.0	0.67 (0.54–0.81)	0.76 (0.58–0.98)
13.5	0.58 (0.44–0.77)	0.68 (0.47–0.98)
14.0	0.55 (0.39–0.76)	0.65 (0.42–1.00)

* Adjusted for age, race, education, smoking status, body mass index, coronary artery disease, congestive heart failure, peripheral artery disease, stroke, chronic or restrictive pulmonary disease, hip fracture, diabetes mellitus, lower-extremity osteoarthritis, rheumatoid arthritis, disc disease, Parkinson's disease, cancer, creatinine clearance, forced expiratory volume in the first second, thyroid-stimulating hormone, Geriatric Depression Scale score, and Mini-Mental State Examination score.