

CARENZA ED ECCESSO DI FERRO
NUOVE CONOSCENZE ED APPROCCIO TERAPEUTICO
Parma, 18 novembre 2016



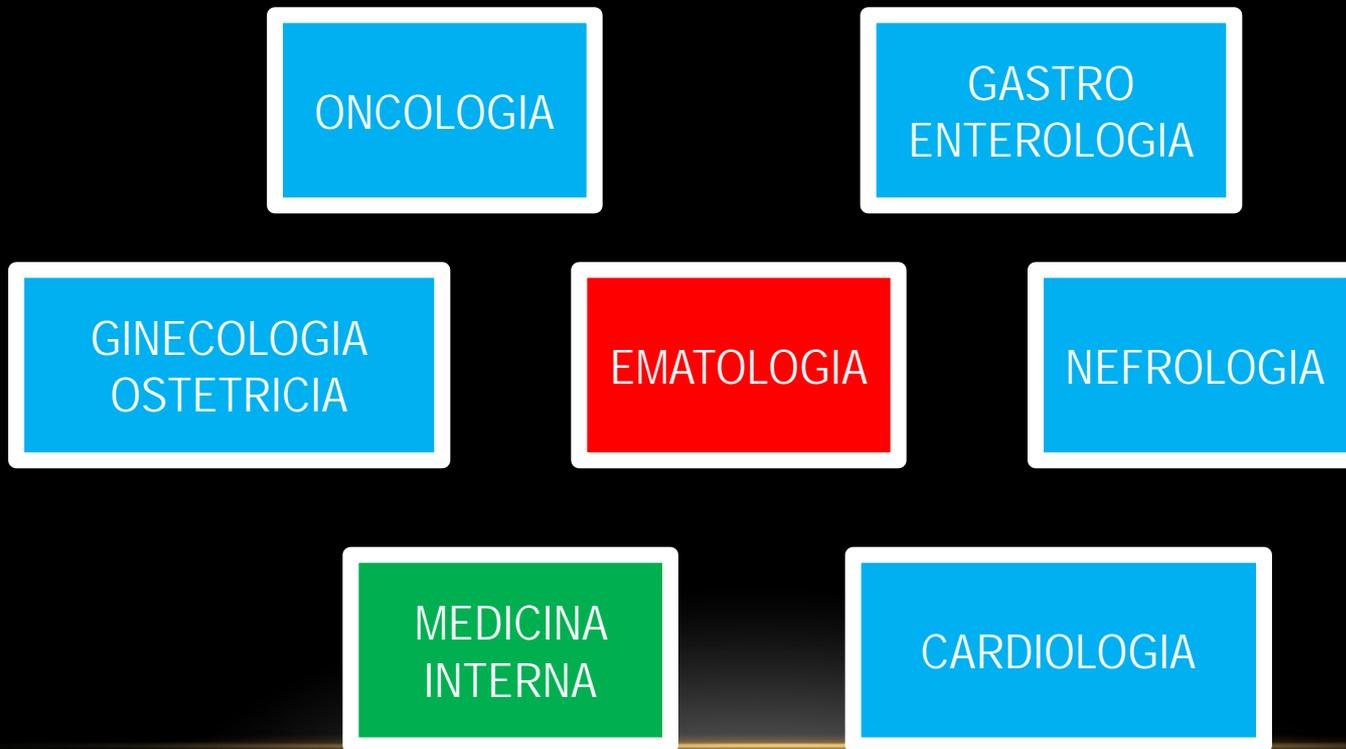
“ESPERIENZE IN MEDICINA INTERNA”
Maria Cristina Baroni

ANEMIA DA CARENZA DI FERRO

- È la forma di anemia più frequente (50% di tutte le anemie)
- 1.6 miliardi di soggetti ne sono affetti (25% della popolazione)
- Interessa uomini e donne di qualsiasi età , razza e gruppo etnico
- Età maggiormente colpite:
 - bambini (1 – 2 anni),
 - adolescenti (11 – 14 anni)
 - donne in età fertile (15 – 45 anni)
 - anziani (patologie benigne o maligne G.I.)
- l'anemia da carenza di ferro viene considerata dall'WHO, una delle malattie con maggiori costi per perdita di produttività e per il numero di soggetti colpiti
- la prevalenza di anemia sideropenica è maggiore nei paesi ad alto reddito rispetto ai paesi a basso reddito (elevata incidenza di sideropenia correlata all'invecchiamento della popolazione)

ANEMIA DA CARENZA DI FERRO

- L'anemia è causata dalla carenza di ferro, a sua volta sostenuta da patologie sottese
anemia sideropenica = anemia ad approccio multidisciplinare



All' Internista spesso spetta il compito di diagnosticare e individuare l'origine del deficit

TERAPIA DELL'ANEMIA SIDEROPENICA

Ricerca attentamente la causa e possibilmente rimuoverla

Terapia marziale

I linea : ferro per os

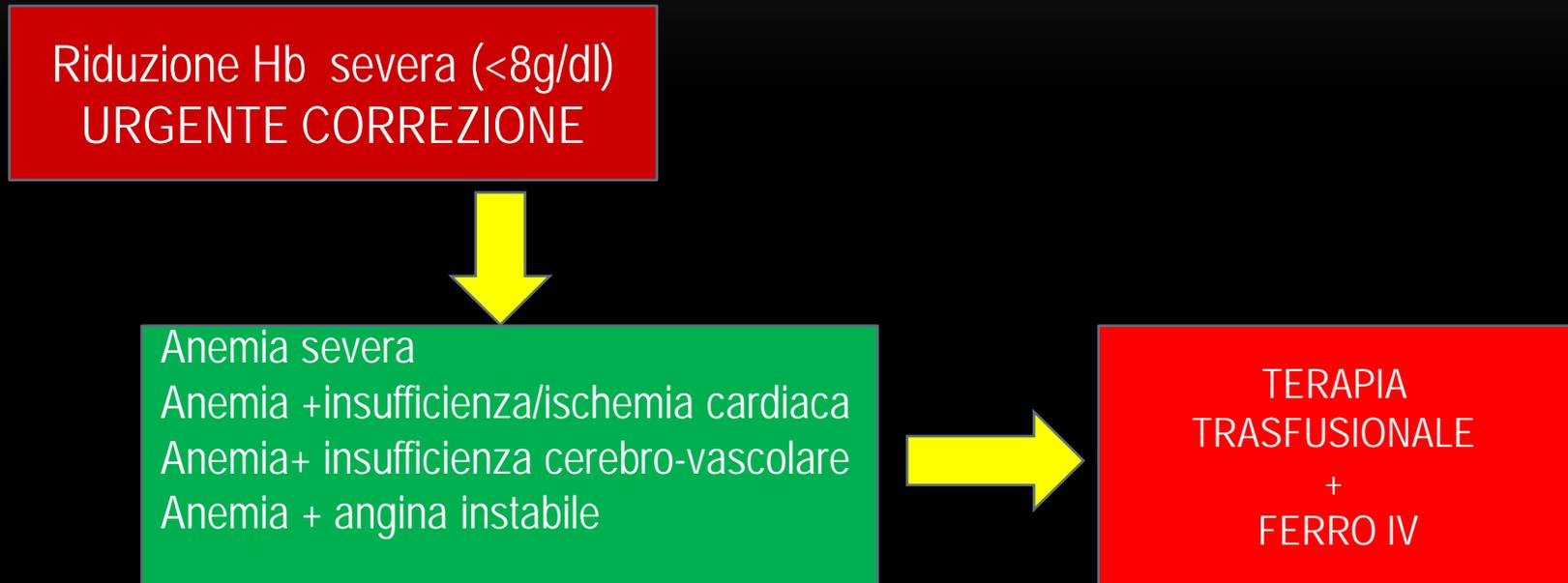
II linea : ferro iv

Scelta della modalità di intervento

- gravità dell'anemia
- età
- presenza di comorbidità
- quadro clinico, indice di fatigue
- entità carenza
- tempo necessario per il ripristino di valori "accettabili" di Hb

ANEMIA LIEVE	Hb > 10 g/dl
ANEMIA MODERATA	Hb fra 8 e 10 g/dl
ANEMIA SEVERA	Hb < 8 g/dl

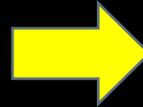
NELLA SCELTA DELL'APPROCCIO TERAPEUTICO E DEL TIPO DI VIA DI SOMMINISTRAZIONE INTERFERISCONO DIVERSI FATTORI, IN PRIMIS LA GRAVITÀ DELL'ANEMIA OLTRE ALL'ETÀ E ALLA PRESENZA DI COMORBIDITÀ E ALLA PRESENZA DI SANGUINAMENTI IN ATTO



DEPLEZIONE DI FERRO DI MEDIA ENTITA'



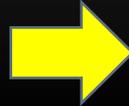
Carenza marziale di rilevanza nel quadro clinico della patologia in atto e la cui correzione può migliorarne l'evoluzione



Anemia da carenza marziale
Scompenso cardiaco/ischemia
Sideropenia da perdita
Ridotto assorbimento
MICI
Malattie infiammatorie croniche
Neoplasie
IRC
SOF positivo
recente melena
possibili sanguinamenti in atto

TERAPIA CON FERRO IV

DEFICIT DI FERRO
NON GRAVE



Riscontro casuale di deficit di ferro in pazienti
con patologie non correlate al deficit o
con patologie che non possono esserne
aggravate



FERRO per os

compatibilmente con la situazione individuale,
la tolleranza alla terapia,
l'assorbimento

ANEMIA SIDEROPENICA: TERAPIA

- I LINEA : FERRO PER VIA ORALE
- Pazienti con anemia lieve moderata
- Ferro elementare alla dose di 3 mg/Kg
- Durata terapia: 6 – 8 settimane
- Prima dei pasti - vitamina C (miglior assorbimento)

I linea : Sali di ferro (fumarato , gluconato , solfato ferroso).

Basso costo, buon profilo di sicurezza, facilità di somministrazione

ALTRE FORMULAZIONI DISPONIBILI:

- Chelanti del fosfato a base di ferro
- Ferro eme polipeptide
- Ferro liposomiale
- Ferro complesso polisaccaride
- Forme galeniche a lento rilascio (diversi gradi di assorbimento, diversa efficacia, miglior tollerabilità) : più costose

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO PER VIA ORALE

- Aumento di 1 g/dl in 30 giorni: risposta adeguata al trattamento
- correzione del 50% del deficit di Hb nelle prime 4 settimane
- Ritorno alla normalità in 6 – 8 settimane
- Ferro per os per la ricostituzione delle riserve di ferro corporeo dovrebbe essere assunto preferibilmente per almeno tre mesi
- Ferritina sierica: utile indicatore dei risultati della terapia, correla con aderenza alla terapia e con la ricostituzione dei depositi di ferro

- In alcuni pazienti l'assorbimento dei Sali di ferro è inadeguato, vi è scarsa tolleranza che determina ridotta aderenza alla terapia
- Nel 50% dei pazienti la scarsa aderenza alla terapia correla con effetti collaterali gastroenterici
- Associazione non significativa dose/minori effetti collaterali
- Le forme a rilascio prolungato hanno minori effetti collaterali sul tratto gastrointestinale (es nausea, dolori addominali) ma i tassi di interruzione sono sovrapponibili a quelli delle formulazioni convenzionali.

TERAPIA MARZIALE PARENTERALE

II LINEA

- Intolleranza o mancata risposta al ferro per via orale
- Impossibilità di assorbire una sufficiente quantità di ferro a fronte di perdite ematiche abbondanti
- refrattarietà al trattamento (gastrectomia o bypass duodenale, infezione H.P., malattia celiaca, gastrite atrofica, inflammatory bowel disease, IRIDA)
- Necessità di un rapido aumento dei livelli di ferro al fine di evitare terapia trasfusionale o complicanze (prima o dopo interventi chirurgici importanti o anemia post partum)
- Necessità di rapido recupero (severo deficit di ferro nel secondo – terzo di trimestre di gravidanza, sanguinamento cronico non modificabile con terapia orale, pazienti con disordini congeniti della coagulazione)
- Insufficienza Renale Cronica
- Insufficienza Cardiaca Cronica
- Terapia con EPO
- rifiuto trasfusione per motivi religiosi

TERAPIA PARENTERALE CON FERRO

- PREPARAZIONI FERRO PER IV

FORMULAZIONE

DOSE PER INFUSIONE

standard

max

Ferric gluconate (ferlixit)

125 mg/10-60 min

250 mg/60 min

Iron sucros (venofer)

100-400 mg/2-90 min

300 mg/2 h

Ferric carboxymaltose (ferinject)

750- 1000 mg/15-30 min

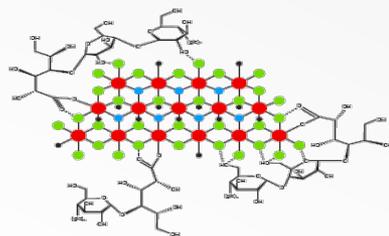
750- 1000 mg/15-30 min

CONCLUSIONI EMA : REPORT 2013 SUI PRODOTTI IV DI FERRO

- Tutte le preparazioni di ferro iv presentano un rischio anche se modesto di reazioni avverse potenzialmente pericolose per la vita se non trattate prontamente
- La terapia iv deve essere somministrata in ospedale da personale in grado di riconoscere e gestire l'eventuale anafilassi
- I pazienti devono essere monitorati per almeno 30 min dopo la somministrazione per eventuali segni di ipersensibilità tardiva
- Ferro iv non dovrebbe essere somministrato nel I trimestre di gravidanza. Nel II e III trimestre valutare rischi/beneficio
- Precauzioni dovrebbero essere utilizzate nei pazienti con allergie note (incluse allergie a farmaci), atopia severa o malattie infiammatorie sistemiche (LES, AR)
- **I benefici della terapia iv superano ampiamente i rischi quando la terapia orale risulta inefficace o non tollerata**

FERRIC CARBOXYMALTOSE (FMC) : FERINJECT

CARATTERISTICHE



Proprietà fisico-chimiche

Complesso stabile macromolecolare di Ferro polinucleare

Dextran-free

Minimo rilascio di ferro ionico in condizioni fisiologiche

Proprietà Biologiche

No cross-reactivity con gli anticorpi antidestrano
no Dose Test

No 'oversaturation' della transferrina anche a dosi elevate

Efficace e conveniente correzione della ID

Dose singola elevata, Rapida somministrazione

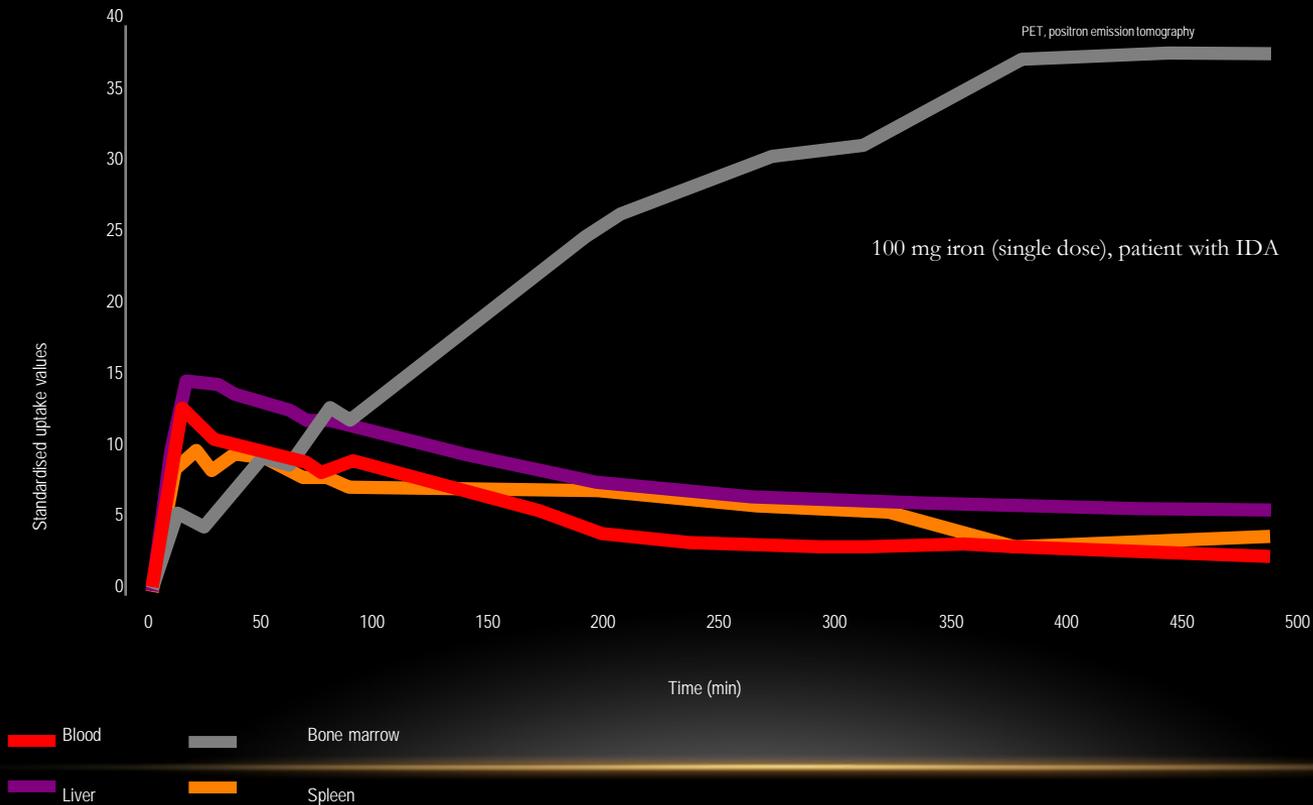
Approvato in Europa e in Italia dal 2013 in fascia H per il trattamento del deficit di ferro in caso di intolleranza al ferro per os o controindicazione alla terapia orale –

Formulazioni : 100 mg in 2 ml, 500 mg in 10 ml

Profilo farmacologico di FCM: Elevato uptake midollare

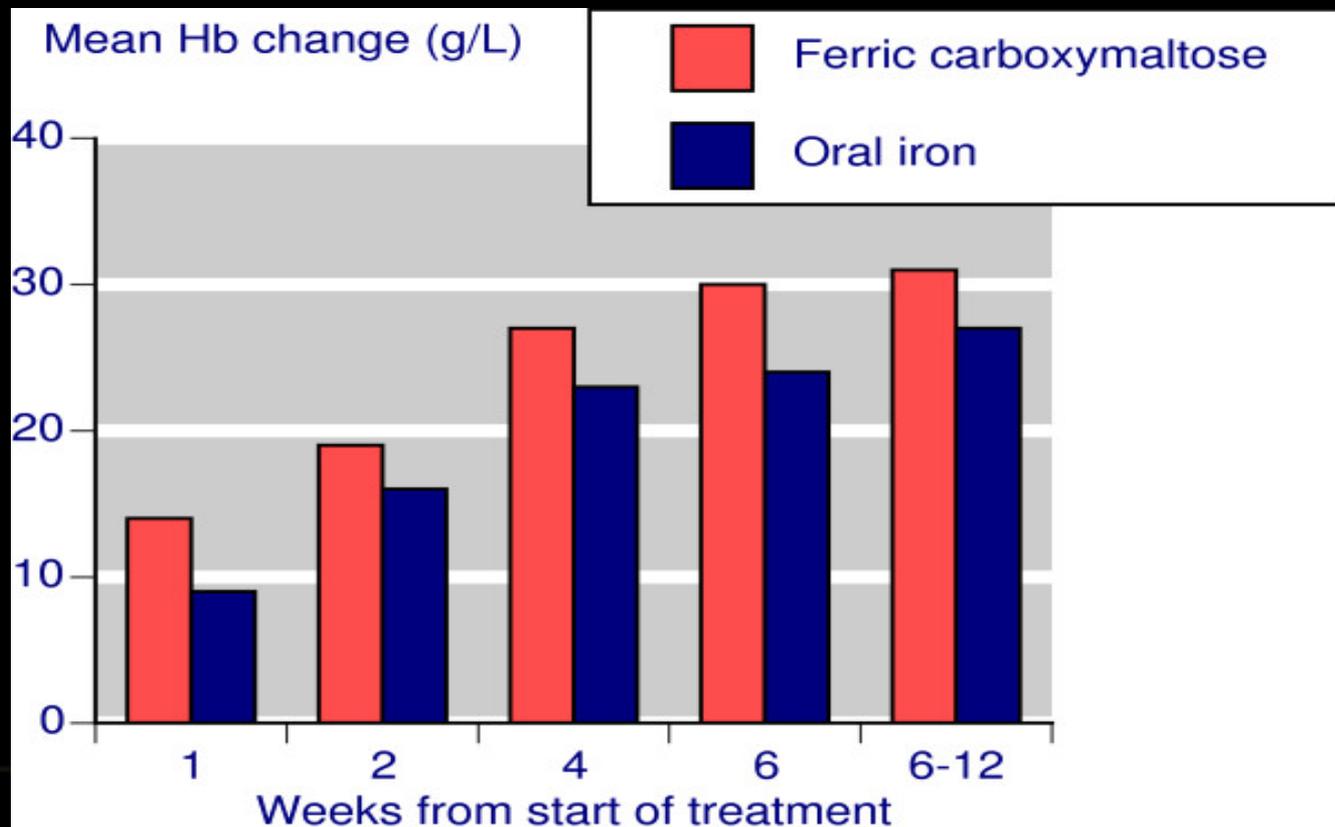
Ferro Radiomarcato del FCM : prevalentemente captato dal Midollo Osseo.

Uptake di fegato e milza : ridotto e transitorio



FCM produce una risposta eritropoietica più precoce.

Metanalisi: 5 RCTs incremento Hb medio di 1.5g/dl già alla prima settimana.



Dosaggio FMC

- Hb
- peso corporeo
- peso corporeo
- < 10 g/dl
- > 10 g/dl
- Una singola dose di FMC non deve superare i 200 mg nei pazienti emodialisi dipendenti
- Infusione iv diluita con Fisiologica 0.9% (15 min)
- iniezione iv in bolo (almeno 7 min)

35 - 70 Kg

≥ 70 Kg

1500 mg

2000 mg

1000 mg

1500 mg

da 2 a 4 ml	da 100 a 200 mg	50 ml
da 4 a 10 ml	da 200 a 500	100 ml
da 10 a 20 ml	da 500 a 1000 mg	250 ml

over 6 min
over 15 min

Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials

Carla Rognoni¹ · Sergio Venturini¹ · Michela Meregaglia¹ · Melania Marmifero² ·
Rosanna Tarricone^{1,3}

Clin Drug Investig (2016) 36:177–194

Uno studio di confronto diretto CMF vs FG ha rilevato che:

L'aumento dei parametri ematologici è più rapido e significativo per CMF (anche ferritina e TSAT)

CMF meno disturbi gastrointestinali rispetto a solfato ferroso orale

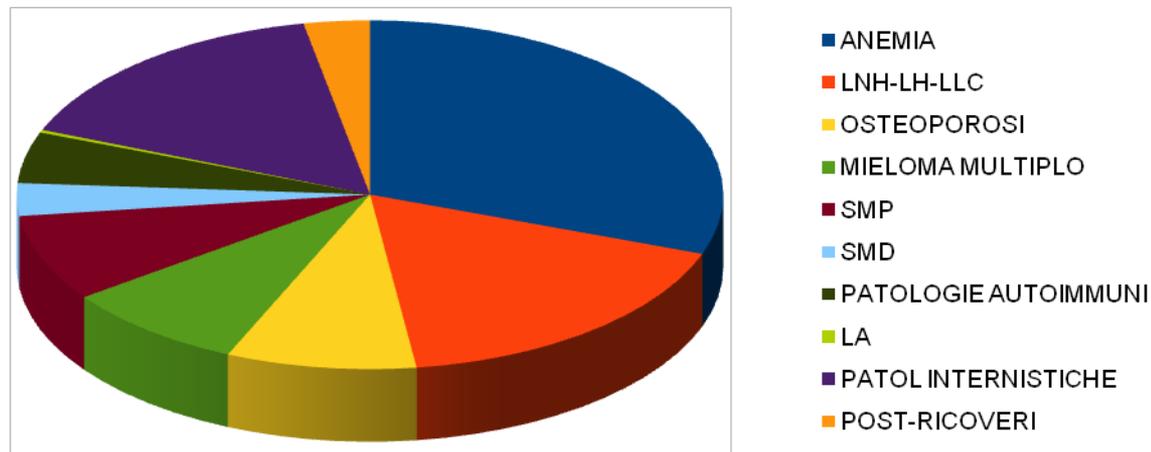
CMF: minimo rischio di eventi avversi (fra questi manifestazioni cutanee di breve durata)

Profilo di sicurezza FG e CMF sovrapponibili

Studio CMF vs FG : studio con pochi pazienti (6)

Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. C.Rognoni, S.Venturini, M.Meregaglia, M.Marmifero, R.Tarricone. Clin Drug Investig (2016) 36:177-194

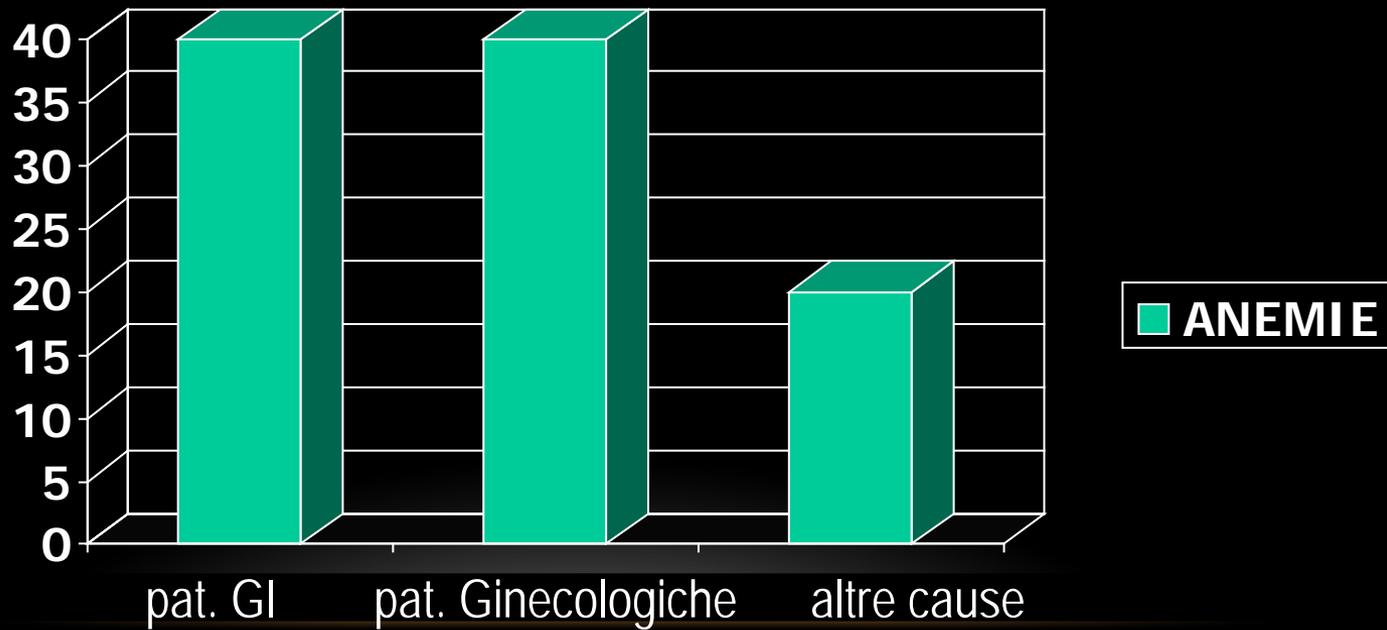
Principali patologie trattate presso la SS Day Hospital, Day Service, Ambulatori di Medicina Interna dell'U.O.C. di Clinica e Terapia Medica



Numero accessi al 30/09/2016 : 7.720

Anemia: condizione di frequente riscontro nella pratica clinica

Cause più frequenti di anemia sideropenica (ambulatorio di Medicina Interna)

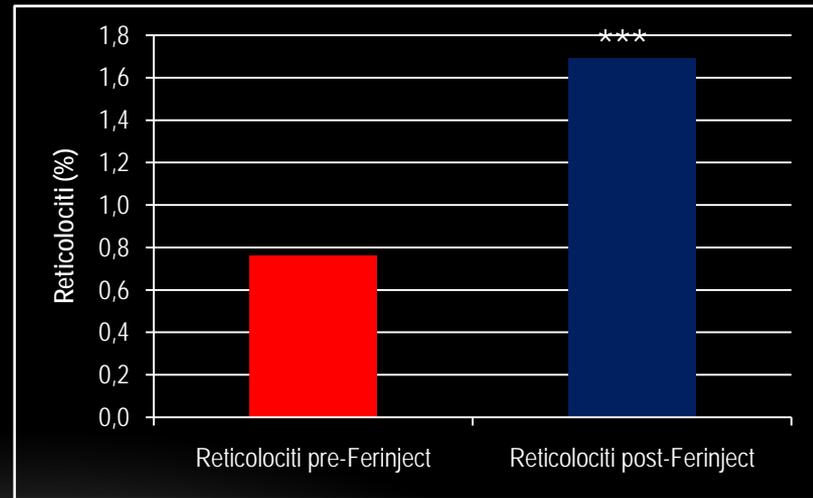
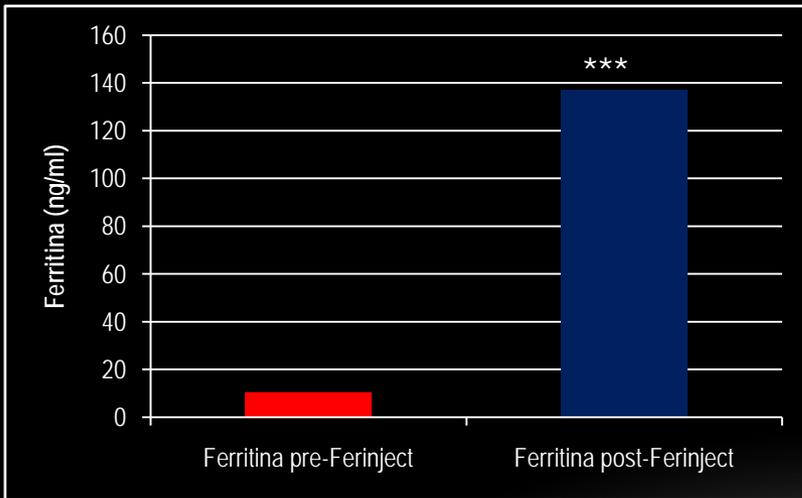
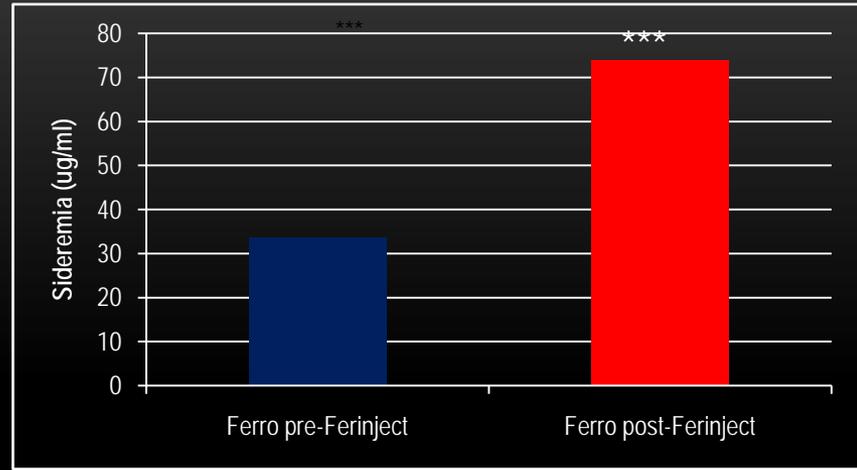
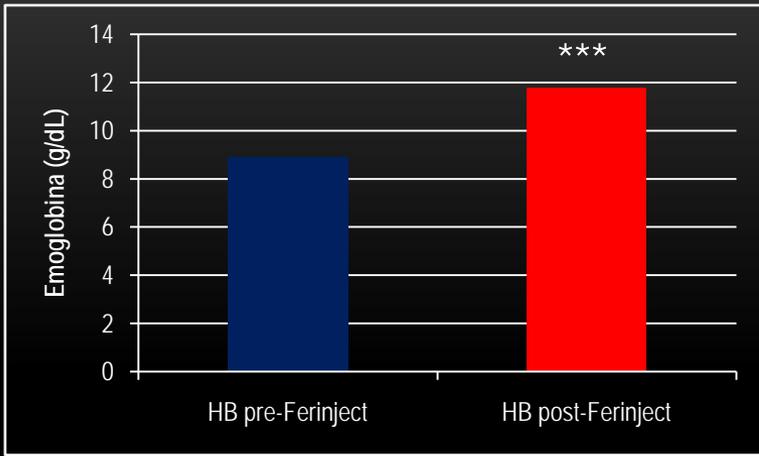


Diagnosi
Approfondimenti diagnostici per insuccesso ter marziale per os
Terapia per os non tollerata
Anemia severa

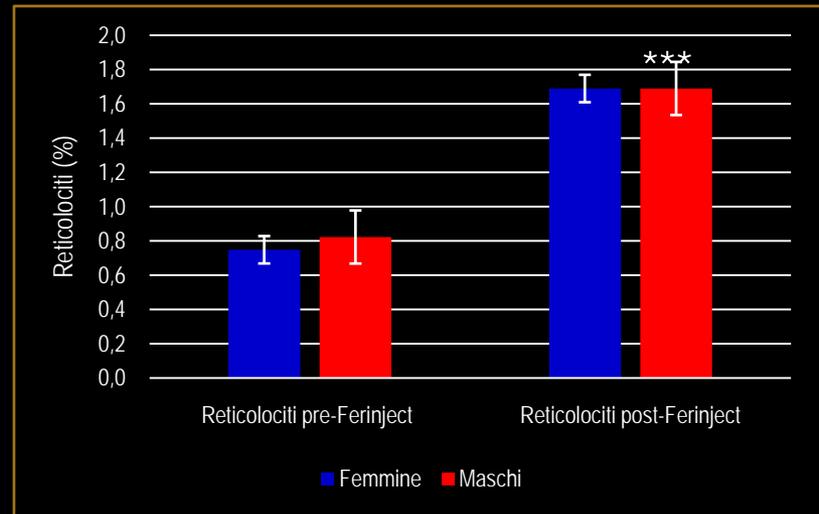
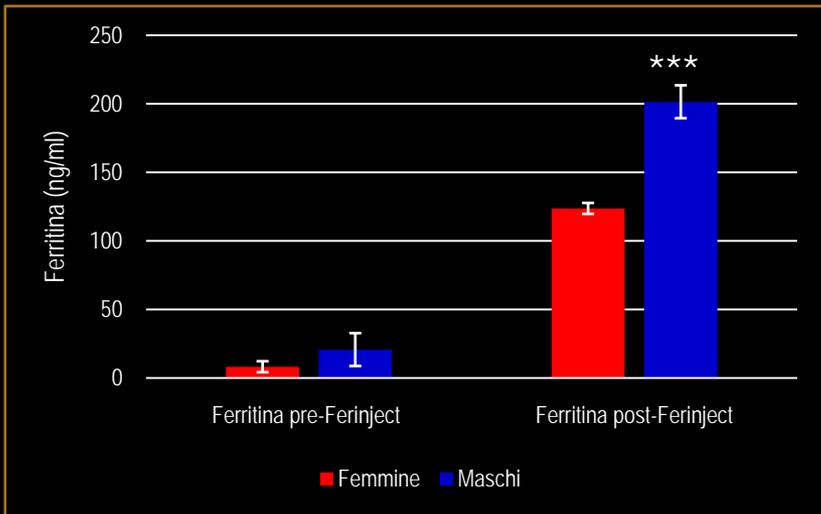
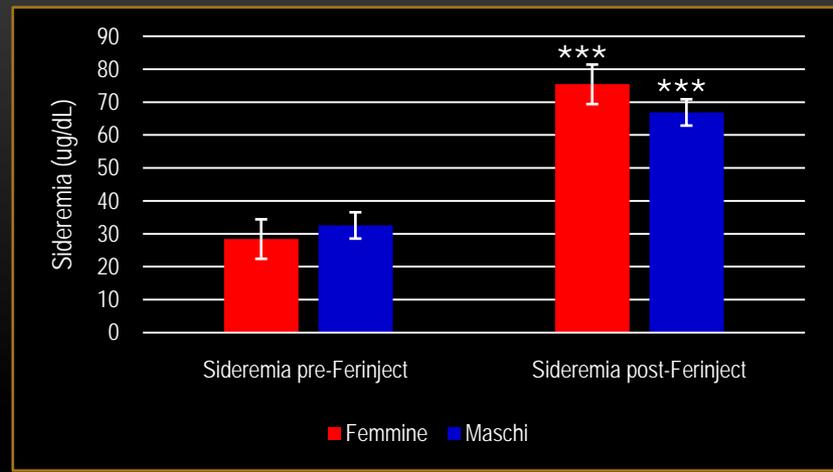
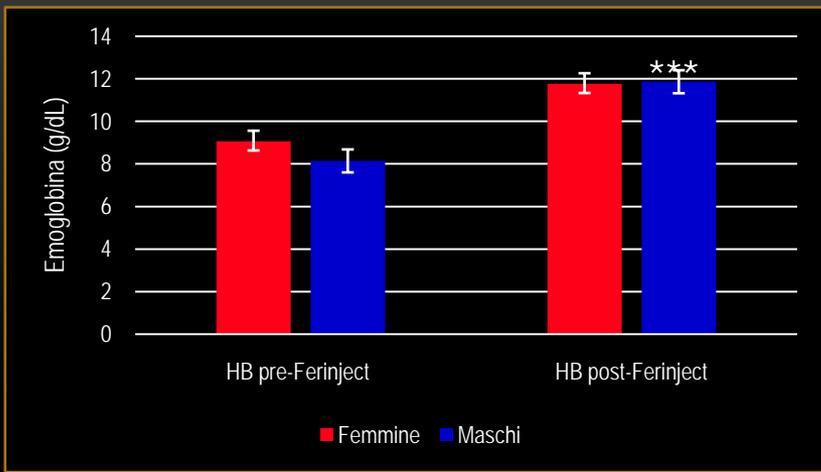
→ Terapia parenterale

Descrizione dello studio

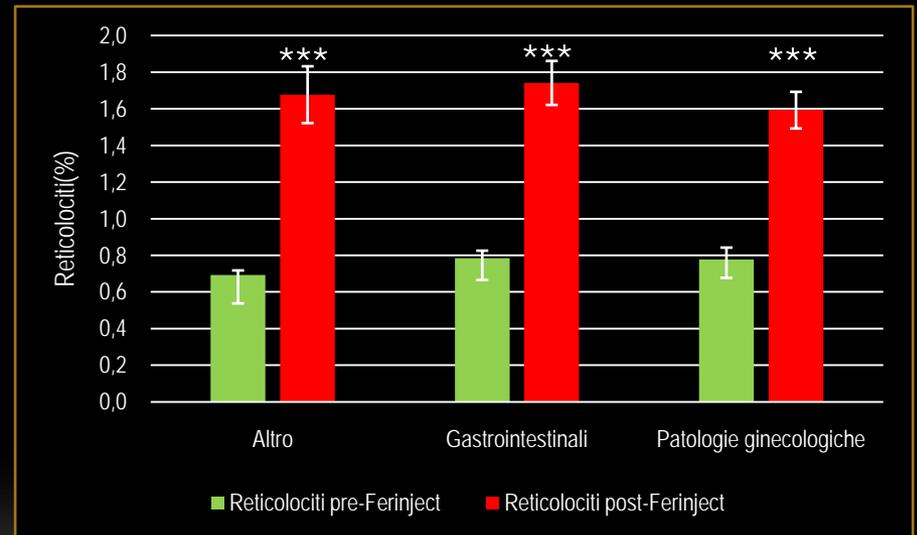
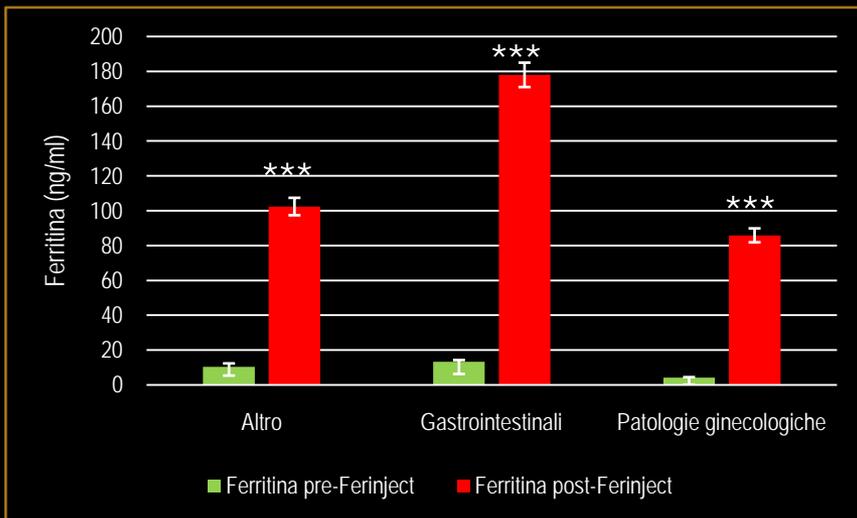
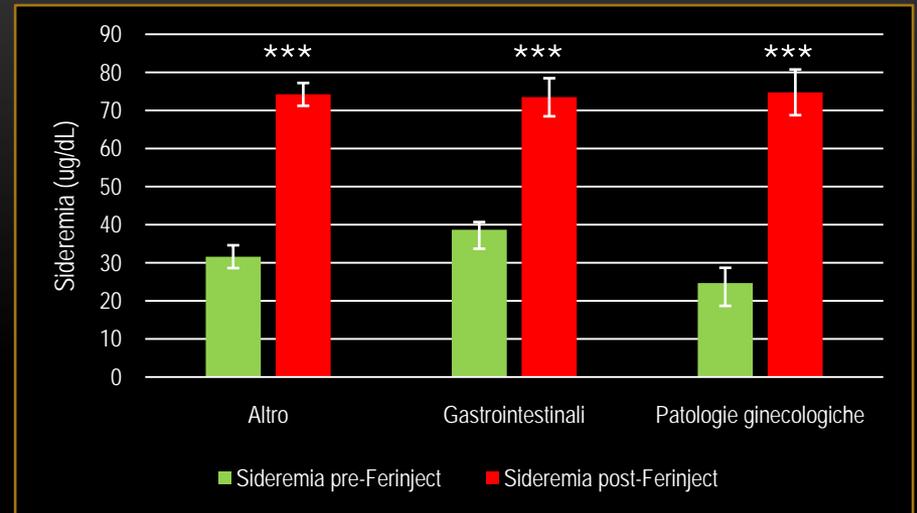
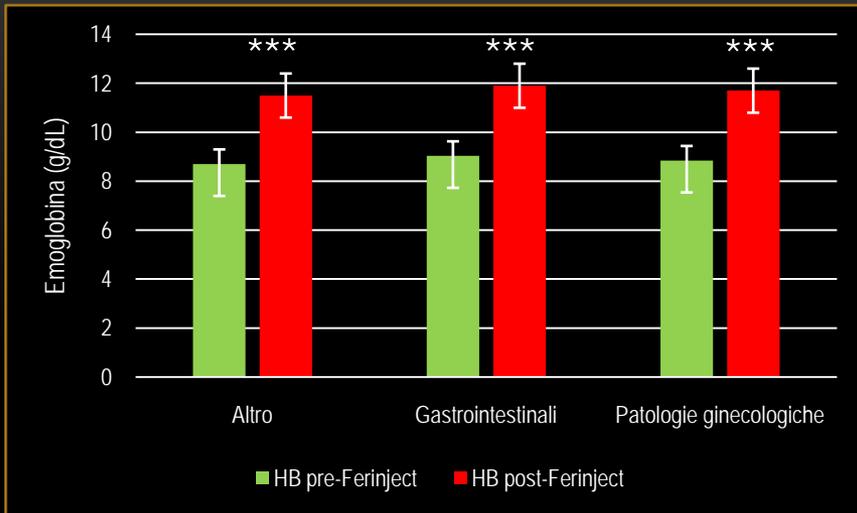
- Numero dei pazienti arruolati: 54 (44 Femmine; 9 Maschi)
- Età: 39-88 (media 60 anni)
- Patologie : gastrointestinali, ginecologiche, altro
- Intolleranza/controindicazioni al ferro per os, necessità di un rapido ripristino delle riserve di ferro e di Hb
- Farmaco: ferrocabossimaltoso
- Dosaggi : 1 fiala da 500 mg giorno 1+ 2 fiale = 1000 mg giorno 7
- Tempo di infusione : 15 min
- Indici ematologici valutati: Hb, Ferro , Ferritina, reticolociti %
- Raccolta dati: Giorno 0 (livelli basali) ; Giorno 21 (post trattamento)



Valutazione parametri ematologici (Hb, ferro, ferritina, reticulociti) pre e post CMF nei pazienti arruolati (dato valutato sull'intero campione);
*** = p-value < 0.0001



Valutazione parametri ematologici (Hb, ferro, ferritina, reticolociti pre e post Ferinject) nei pazienti arruolati (classificazione sulla base del sesso); *** = p-value < 0.0001



Valutazione Hb g/dl , ferro, ferritina, reticulociti pre e post Ferinject nei pazienti arruolati e classificati sulla base delle patologie

*** = p-value < 0.0001

Caso Clinico

Paziente: V.S., maschio, 48 anni.

Patologia: HCC multinodulare in pregressa cirrosi epatica HBV-correlata e trattata con peg-IFN

Febbraio 2016: Ricovero in Medicina Interna (Ospedale S.Orsola -Bologna per trattamento di chemio embolizzazione transarteriosa . Rilievo di anemia severa e rifiuto del paziente dell' emotrasfusione per **motivi religiosi**. Trattato con ferrogluconato (16 fl)

Marzo 2016: Sindrome di Mallory-Weiss con sanguinamento e anemizzazione. Trattato con ferrogluconato iv (16 fl) con scarsa risposta e trattato successivamente anche con eritropoietina.

08/06/2016	09/06/2016	16/06/2016	29/06/2016
Hb= 6.2 g/dL	Terapia con Ferinject 500 mg, 1fl	Terapia con Ferinject 1000 mg, 1fl	Hb= 11 g/dL
Ferro= 20 ug/dL			Ferro= 81 ug/dL
Ferritina= 6 ng/ml			Ferritina= 173 ng/ml
Reticolociti= 1.2%			Reticolociti= 2.1%

**VALUTAZIONE ECONOMICA
DELL'UTILIZZO DI FERINJECT
NELLA TERAPIA MARZIALE INIETTIVA**



Michela Meregaglia, Carla Rognoni, Rosanna Tarricone

CERGAS
Centro di Ricerche sulla Gestione dell'assistenza Sanitaria e Sociale

versione 1.0
11.02.2015

Il presente studio si è configurato come un'analisi di impatto sul budget nella prospettiva ospedaliera e dei sistemi regionali di una maggiore diffusione di utilizzo della nuova formulazione, FMC, vs FG.

Le analisi hanno dimostrato che nella prospettiva ospedaliera una singola infusione di 1000 mg di FMC comporta un risparmio del 75% rispetto a 16 infusioni di FG da 62,5 mg ciascuna e del 50% rispetto a 8 infusioni di 2 fiale di FG

VALUTAZIONE ECONOMICA DELL'UTILIZZO DI FERINJECT NELLA TERAPIA MARZIALE INIETTIVA



Michela Meregaglia, Carla Rognoni, Rosanna Tarricone

CERGAS
Centro di Ricerche sulla Gestione dell'assistenza Sanitaria e Sociale

versione 1.0
11.02.2015

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€
	60,45	37,5	95,6
ATTIVITA' DEL PERSONALE			
Infermiere	166,67€	83,33€	10,00€
Medico	227,12	120,83	105,6

VANTAGGI DELL'UTILIZZO DEL FMC

- Riduzione degli accessi ambulatoriali
 - Riduzione dei giorni di degenza per i pazienti in regime di ricovero
 - Miglior approccio alla terapia da parte del paziente
 - Maggiore e più rapida efficacia della terapia
-