Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione
Lombardia

Anemia Sideropenica distanza tra pratica clinica quotidiana e Linee Guida

ALESSANDRA LIVRAGHI
SERVIZIO DI IMMUNOEMATOLOGIA E MEDICINA
TRASFUSIONALE

FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN MATTEO"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico di diritto pubblico
C.F. 00303490189 - P. IVA 00580590180
V.le Golgi 19 - 27100, PAVIA - Tel. 0382.5011
www.sanmatteo.org

(ANEMIA)

Identify potential causes

Select the best

treatment/therapy

Address prevention

Outcome

Disease Management

- **Aryeh Shander, MD, FCCM, FCCP, FASA**
- **Emeritus Chief Department of Anesthesiology, Critical Care** and Hyperbaric Medicine.
- Englewood Hospital and Medical Center, Englewood, New Jersey
- Adjunct Clinical Professor of Anesthesiology, Medicine and Surgery
- Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York
- Clinical Professor of Anesthesiology and Critical Care Rutgers Medical School, New Jersey

Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario

Regione
Lombardia

Definizione dell'anemia sideropenica

Anemia sideropenica in associazione a specifiche condizioni cliniche : Linee Guida

Casi clinici

“L’anemia, a prescindere dall’eziologia, colpisce nel mondo 1.62 miliardi di persone pari al 24,8% della popolazione globale rappresentando, di fatto, la più frequente patologia al mondo.

La fascia di età percentualmente più interessata corrisponde ai bambini in età prescolare (47,4%)

Le donne in età fertile sono, in assoluto, il gruppo di pazienti numericamente più importante (circa mezzo miliardo).

Dal punto di vista geografico l’Africa è il continente a più alta percentuale di anemia nella popolazione generale (47,5% –67,7%), così come il più elevato numero in assoluto di anemici è presente nel sud Est Asiatico (315 milioni), ma il “Global WHO Anaemia Data Base” ha confermato che l’anemia rappresenta un vero e proprio problema di salute pubblica, che non riguarda solo le nazioni più povere.

Non esiste, infatti, alcun Paese in cui la problematica non sia presente, sia pur in modo limitato.”

Definizione di anemia

- DIMINUIZIONE DELLA **MASSA ERITROCITARIA**
- concentrazione di **emoglobina** circolante rispetto ai valori normali di un soggetto avente la stessa età, lo stesso sesso, lo stesso tipo di emoglobina, non fumatore, a livello del mare.

Age or gender group	Haemoglobin	Haematocrit	
	g/l	mmol/l	l/l
Children 6 months to 59 months	110	6.83	0.33
Children 5–11 years	115	7.13	0.34
Children 12–14 years	120	7.45	0.36
Non-pregnant women (above 15 years of age)	120	7.45	0.36
Pregnant women	110	6.83	0.33
Men (above 15 years of age)	130	8.07	0.39

Variabilità dei Test di Laboratorio

Hb secondo i vari stadi della gravidanza:

Hb < 11 g/dL nel primo e terzo trimestre

Hb < 10.5 g/dL nel secondo trimestre

Hb < 12 g/dL nel post partum

Variabilità delle soglie di ferritina nel paziente infiammato:

Un recente international expert consensus raccomanda di considerare un valore di ferritina pari a 100 ng/ml

Valori considerati utili per la diagnosi di ID nel paziente infiammato, sui quali esistono consensi ormai consolidati, prevedono:

ferritina tra 100 e 300 ng/ml

Saturazione della transferrina < 20%

ANEMIA

Chandra et al. Critical Care 2017

Fig. 1 Prevalence of anaemia. Prevalence of anaemia worldwide and in patients at high risk. Figure based on [6]

Iron Deficiency Cause of $\geq 60\%$ of Anemia Globally

Kassebaum NJ, Collaborators GBDA. The Global Burden of Anemia. HematolOncol Clin North Am. 2016 Apr;30(2):247-308.

La carenza di ferro è responsabile di circa il 60% di tutte le anemie.

L'eziologia è variabile e attribuibile a diversi fattori, come la diminuzione di assunzione con la dieta o la diminuzione dell'assorbimento, l'aumento della richiesta o delle perdite (fisiologiche, correlate a patologia o ad assunzione di farmaci).

Spesso tutte queste situazioni sono coesistenti in un unico paziente

IRON DEFICIENCY DAY

SIGNS AND SYMPTOMS OF **IRON DEFICIENCY**

Fatigue and Tiredness

Shortness of Breath

Depression

Hair Loss

Restless Leg Syndrome

Frequent Headaches

Increased Sensitivity to Cold

Brittle Nails

Eziologia

JIM

Iron deficiency anaemia / M. D. Cappellini *et al.*

Fig. 1 Various aetiologies of iron deficiency anaemia. CHF, chronic heart failure; CKD, chronic kidney disease; CPD, chronic pulmonary disease; ESA, erythropoiesis-stimulating agents; IBD, inflammatory bowel disease; ID, iron deficiency; IRIDA, iron-refractory iron deficiency anaemia; NSAIDs, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PNH, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; PPI, proton-pump inhibitors.

Implicazioni cliniche dell'anemia ferrocarenziale

Anemia and adverse outcomes in the elderly: a detrimental inflammatory loop?

Domenico Girelli and Fabiana Busti

Department of Medicine, Section of Internal Medicine, University of Verona, EuroBloodNet Referral Center for Iron Metabolism Disorders, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Italy.

E-mail: DOMENICO GIRELLI - domenico.girelli@univr.it

doi:10.3324/haematol.2018.208066

Una lieve anemia è stata tradizionalmente considerata come un effetto fisiologico dell'invecchiamento.

Studi più recenti hanno invece dimostrato che la modesta diminuzione dell'emoglobina è fisiologica solo nella popolazione anziana senza comorbidità significative.

In caso di altre comorbidità l'anemia negli anziani non è considerata astante innocente ma può essere associata ad un peggioramento degli outcome, compreso il declino cognitivo, la diminuzione delle performance fisiche e l'aumento del rischio di cadute e fratture.

Elderly

- Decreased intake (malnutrition)
- Gastrointestinal blood loss (benign or malignant conditions, drug-induced)
- Decreased absorption (atrophic gastritis, proton-pump inhibitors)
- **Chronic inflammatory conditions (including cancer)**

PHYSICAL FRAILITY: ICFSR INTERNATIONAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR IDENTIFICATION AND MANAGEMENT

E. DENT^{1,2}, J.E. MORLEY³, A.J. CRUZ-JENTOFT⁴, L. WOODHOUSE⁵, L. RODRÍGUEZ-MAÑAS⁶, L.P. FRIED⁷, J. WOO⁸, I. APRAHAMIAN⁹, A. SANFORD³, J. LUNDY¹⁰, F. LANDI¹¹, J. BEILBY¹, F.C. MARTIN¹², J.M. BAUER¹³, L. FERRUCCI¹⁴, R.A. MERCHANT¹⁵, B. DONG¹⁶, H. ARAI¹⁷, E.O. HOOGENDIJK¹⁸, C.W. WON¹⁹, A. ABBATECOLA²⁰, T. CEDERHOLM²¹, T. STRANDBERG^{22,23}, L.M. GUTIÉRREZ ROBLEDO²⁴, L. FLICKER²⁵, S. BHASIN²⁶, M. AUBERTIN-LEHEUDRE²⁷, H.A. BISCHOFF-FERRARI²⁸, J.M. GURALNIK²⁹, J. MUSCEDERE³⁰, M. PAHOR³¹, J. RUIZ³², A.M. NEGM³³, J.Y. REGINSTER³⁴, D.L. WATERS³⁵, B. VELLAS³⁶

Exhaustion causes

Older adults with either frailty or pre-frailty should be assessed for fatigue causes.

A recent large-scale study from both Dutch and Italian datasets (the Longitudinal Ageing Study of Amsterdam (LASA) and Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) respectively) reported that exhaustion (fatigue) was the first frailty symptom to manifest in older adults .

Major causal factors for exhaustion include: depression sleep apnea; vitamin B12 deficiency; hypothyroidism; **anemia**; and hypotension.

Fig. 1 Key components of ERAS protocol

Active Patient Involvement		
Pre-operative	Intra-operative	Post-operative
Pre-admission education	Active warming	Early oral nutrition
Early discharge planning	Opioid-sparing technique	Early ambulation
Reduced fasting duration	Surgical techniques	Early catheter removal
Carbohydrate loading	Avoidance of prophylactic NG tubes & drains	Use of chewing gum
No/selective bowel prep		Defined discharge criteria
Venous thromboembolism prophylaxis	Goal directed peri-operative fluid management	
Antibiotic prophylaxis	Pain & nausea management	
Pre-warming

Implementation of a patient blood management programme in obstetrics: let's do it!

Massimo Franchini^{1,2}, Giancarlo M. Liumbruno¹

¹Italian National Blood Centre, National Institute of Health, Rome; ²Department of Hematology and Transfusion Medicine, "Carlo Poma" Hospital, Mantua, Italy

Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement

M. Muñoz,¹ J. P. Peña-Rosas,² S. Robinson,³ N. Milman,⁴ W. Holzgreve,⁵ C. Breymann,⁶ E. Goffinet,⁷ J. Nizard,⁸ F. Christory,⁹ C.-M. Samama¹⁰ & J.-F. Hardy¹¹

Diagnosi precoce di anemia:

Esclusione di emoglobinopatie
Esclusione di patologie infettive

Terapia precoce prevede: Uso del ferro orale, della vit. B12 e dei Folati

Uso del ferro per via endovenosa solo in caso di :

Intolleranza alla via orale
Gravi anemie < 8 g\dl
Secondo e terzo trimestre
Anemia vicino alla DPP
Presenza di patologie placentari
Post partum

Considerare la trasfusione solo per Hb < 6g\dl, valutare lo stato clinico della paziente, trasfondere una sola unità

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]

J Natl Compr Canc Netw. 2014 May;12(5):657-64.

Should the ASCO/ASH Guidelines for the use of intravenous iron in cancer- and chemotherapy-induced anemia be updated?

[Gafer-Gvili A¹](#), [Steensma DP](#), [Auerbach M](#).

Coadministration of intravenous (IV) iron improves responses to erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in the treatment of cancer-associated (CAA) and chemotherapy-induced anemia (CIA). Twelve prospective studies have demonstrated synergy between parenteral iron and ESAs, with variable degrees of improved hemoglobin (Hgb) response rates, shorter times to target Hgb levels, and a lower ESA dose

Figure 1. Management of chemotherapy-induced anaemia in patients with solid or haematological malignancies.

La correzione dell'anemia nel paziente affetto da Insufficienza renale cronica

migliora:

- **la qualità di vita**
- **la capacità di espletare attività giornaliere**
- **le funzioni cognitive**
- **Il metabolismo muscolare**
- **la risposta immune**

riduce:

- **la tendenza al sanguinamento**
- **Il supporto trasfusionale**
- **i tempi di degenza**

L'anemia è una comorbidity importante nei pazienti con insufficienza cardiaca (HF), così come anche l'ID assoluta o funzionale.

La causa più frequente di anemia è rappresentata da: carenza marziale, infiammazione e perdite croniche

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, la prevalenza di ID è stata riportata al 50% (e al 45,6% nei pazienti senza anemia). Uno studio più recente ha riportato una prevalenza di ID del 37% in pazienti con scompenso cardiaco (il 32% in pazienti senza anemia). Nei pazienti ospedalizzati per scompenso di HF cronico e nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato le % erano ancora più alte.

Le cause di ID o IDA nell'HF sono dovute a:

- Malnutrizione
- Diminuzione assorbimento
- Perdite ematiche dovute all'uso di antiaggreganti ed anticoagulanti
- Stato infiammatorio cronico

Anemia in heart failure - from guidelines to controversies and challenges

📍 Oana Sîrbu^{1,*}, 📍 Mariana Floria^{1,*}, 📍 Petru Dascalita*, 📍 Alexandra Stolica^{1,*}, 📍 Paula Adascalitel,
📍 Victorita Sorodoc^{1,*}, 📍 Laurentiu Sorodoc^{1,*}

1. Iron deficiency

A ferritin level of $<30 \mu\text{g/L}$ is usually suggestive of the presence of iron deficiency; it is classified as absolute (ferritin level $<100 \mu\text{g/L}$) or functional (ferritin level, $100\text{-}300 \mu\text{g/L}$ and transferrin saturation, $<20\%$).

2. Inflammation

The pro-inflammatory status associated with chronic disease represents a key element in developing anemia and may contribute to its genesis through several mechanisms (Fig. 2).

The plasma levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), and interleukin-6 (IL-6) are elevated in patients with cardiac failure (7), and they determine a reduction in erythropoietin synthesis (the second arm of Fig. 2). TNF- α and IL-6

Iron deficiency and physical exercise intolerance, low quality of life, and hospital admission frequency

Both anemia and iron deficiency are associated with a decrease in effort capacity and quality of life, as well as a rise in hospital admission frequency.

Some meta-analyses have evaluated the effect of injectable iron treatment in patients with HF. One analysis showed positive changes impacting the NYHA class, quality of life, 6-minute walk test, and left ventricle ejection fraction, as well as the number of hospital admissions (46). Another one indicated reduced hospital admission levels, less adverse events, as well as NYHA class and left ventricle ejection fraction improvement (47). No analysis detected any outcome relating to reduced mortality during the screening period of only 6 months.

Regione Lombardia

DECRETO N. 1275

Del 04/02/2019

Identificativo Atto n. 42

DIREZIONE GENERALE WELFARE

Oggetto

APPROVAZIONE DEI DOCUMENTI DI INDIRIZZO OPERATIVO «CHECK LIST CHIRURGIA SICURA 2.0» E «MANUALE DI GUIDA ALLA COMPILAZIONE ED UTILIZZO DELLA CHECK LIST CHIRURGIA SICURA 2.0».

IFU 6

Il Patient Blood Management (PBM) si identifica in un'innovativa progettualità multiprofessionale, multidisciplinare e multimodale, coniugando diversi obiettivi: il miglioramento degli outcome dei pazienti e la riduzione dei costi, basandosi non già sulla risorsa sangue allogena ma su quella del paziente stesso. Pertanto il PBM va oltre il concetto di uso appropriato degli emocomponenti e dei medicinali plasmaderivati, poiché si prefigge l'obiettivo di prevenire o ridurre in modo significativo l'utilizzo, gestendo in tempo utile tutti i fattori di rischio modificabili che possono comportare la trasfusione. Gli obiettivi sopra citati possono essere raggiunti mediante i cosiddetti "tre pilastri del PBM", ovvero:

1. Ottimizzare l'eritropoiesi del paziente;
2. Ridurre al minimo il sanguinamento;
3. Sfruttare e ottimizzare la riserva fisiologica individuale per la tolleranza all'anemia.

FASE	TOPIC	RACCOMANDAZIONI	FORZA	QUALITA' DELL'EVIDENZA	RIFERIMENTI
FASE PREOPERATORIA	CONTROLLO ANEMIA PRE-OPERATORIA	1. Rilevazione dell'anemia: 1. Si raccomanda di non effettuare interventi di chirurgia maggiore elettiva in pazienti nei quali venga rilevata una condizione di anemia, prima che la stessa venga correttamente inquadrata e trattata [1B]. (L'anemia è definita secondo i valori soglia di emoglobina (Hb) indicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 26: bambini fino a 5 anni: 110 g/L; bambini tra 5 e 12 anni: 115 g/L; bambini tra 12 e 15 anni: 120 g/L; donne in gravidanza: 110 g/L; donne non in gravidanza/ età superiore o uguale a 15 anni: 120 g/L; uomini/ età superiore o uguale a 15: 130 g/L.); 2. Si raccomanda che la valutazione pre-operatoria del paziente, finalizzata a rilevare un'eventuale anemia e a ottimizzare l'eritropoiesi, sia eseguita almeno 30 giorni prima della data programmata dell'intervento, in modo da consentire un approfondimento diagnostico e/o la pianificazione di adeguate misure terapeutiche; 3. Si raccomanda che, qualora sia rilevata una condizione di anemia, i successivi test diagnostici di laboratorio siano orientati all'identificazione di carenze marziali o altre carenze nutrizionali (acido folico e/o vitamina B12), insufficienza renale cronica e/o patologie infiammatorie croniche. 4. Si raccomanda che la rilevazione e il trattamento dell'anemia, e gli ulteriori eventuali approfondimenti clinico-diagnostici correlati, siano inseriti nell'ambito di una strategia globale di PBM e divengano un livello standard di assistenza erogato a tutti i pazienti candidati a interventi di chirurgia elettiva, specialmente se il rischio di sanguinamento peroperatorio è consistente.	Forte (WHO + CDC)	Forte (WHO) Pratica accettata (CDC)	Core management of severe perioperative bleeding: guidelines from European Society of Anaesthesiology, Eur J Anaesthesiology 2017; 34:332 - 395 * Centro Nazionale Sangue, ISS, Raccomandazioni per l'implementazione del programma di Patient Blood Management, Applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva nell'adulto, Roma 2015 * Muñoz M et al., An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures, Review, Anaesthesia. 2018 Jul 31. * Godier A et al., Use of factor concentrates for the management of perioperative bleeding: guidance from the SSC of the ISTH, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2017, 16: 170-174 * European Commission, Building national programmes of Patient Blood Management (PBM) in the EU. A Guide for Health Authorities, March 2017 * European Commission, Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU. A Practical Implementation Guide for Hospitals, March 2017 * DM 1 settembre 1995, Costituzione e compiti dei comitati per il buon uso del sangue presso i presidi ospedalieri, GU n° 240 del 13.10.1995 * Conferenza Permanente Stato, Regioni e Province Autonome, Revisione e aggiornamento della costituzione e del funzionamento del COBUS, atti n. 251 del 21.21.2017 * WHO - Blood Transfusion Safety Geneva, The Clinical Use of Blood in General Medicine, Obstetrics, Paediatrics, Surgery & Anaesthesia, Trauma & Burns, 2001 * Decreto Ministero della Salute, Comitato Tecnico Scientifico, 26 settembre 2018 * European Commission - Building national programmes of Patient Blood Management (PBM) in the EU, 2017
		2. Stimolazione dell'eritropoiesi: 1. Poiché il valore di Hb pre-operatorio è il principale fattore di rischio indipendente per ricevere supporto trasfusionale con concentrati eritrocitari, si raccomanda che tutte le carenze nutrizionali (ferro, vitamina B12, folati), una volta rilevate, vengano trattate con ematinici; 2. Si suggerisce che il valore target dell'emoglobina prima degli interventi di chirurgia ortopedica maggiore in elezione rientri almeno nel range di normalità secondo i criteri OMS.			
		3. Terapia marziale per via orale: Si suggerisce il ricorso alla terapia marziale per via orale per il trattamento dell'anemia sideropenica pre-operatoria e per il contenimento del fabbisogno trasfusionale nei pazienti adulti candidati a chirurgia ortopedica maggiore elettiva.			
		4. Terapia marziale per via endovenosa: Il trattamento con ferro per via endovenosa dei pazienti adulti con anemia sideropenica candidati a interventi di chirurgia maggiore, anche ortopedica, si è rivelato efficace per la correzione dell'anemia e per il contenimento del fabbisogno trasfusionale. Un recente studio randomizzato multicentrico ha dimostrato la superiorità (e la sicurezza) dell'infusione di ferro carbossimaltoso rispetto alla terapia marziale per os nella correzione dell'anemia sideropenica nei pazienti con inadeguata risposta alla terapia orale			

CASO CLINICO 1 a

SM

Maschio

54 anni

Portatore di tratto Beta talassemico

Amputazione di braccio per incidente rurale all'età di 20 anni

Diversione bilio pancreatica 1998, Colonscopia: presenza di diverticolosi del colon.

Iperteso in terapia

IRC

FA in terapia con Rivaroxaban

Portatore di PM

Persistenza di lesioni ascessuali in regione perineale trattate chirurgicamente con modesta risoluzione, PCR 15

Il paziente non deambula in modo autonomo

Supporto trasfusionale ogni 2 settimane per un totale di 20 unità di GRC

Giunge al nostro Ambulatorio per proseguire i supporti trasfusionali.

CASO CLINICO 1 b

Marzo 2019

Hb 6,4 g\dl

MCV 72

MCH 22,9

Plts 140,000

Sideremia 86

Ferritina 294

Transferrina 191

T sat 32%

B12 e Folati nella norma

In questa data il paziente trasfonde 1 unità di GRC

Inizia Eritropoietina 10.000 UI due volte la settimana

18/10/2019 Hb 12.1 g\dl, sideremia 17, ferritina 104, transferrina 219, PCR 1,03

Saturazione della transferrina 5 %

Completa risoluzione del quadro chirurgico proctologico

Carbossimaltoso Ferrico 1000 mg e.v. – 18/12 Hb 13,1 sospende Eritropoietina

CASO CLINICO 2 a

BG

Maschio

65

Diabete, dislipidemia, sovrappeso

IMA nel 2007, Coronaropatia trivasale trattata chirurgicamente

Recidiva di IMA nel 2014

Ateromasia carotidea bilaterale

Anemia ipocromica

In terapia con ASA e antiaggreganti, IPP

Accesso in PS in data 1/11/2017 per importante dispnea

Nella norma indici epatici, renali, Vit B12 e Folati

Hb 9.2g\dl, MCV 73,5, sideremia 19, Ferritina 7

CASO CLINICO 2 b

8/11/2017 Accesso al nostro ambulatorio

Paziente dispnoico, riferisce difficoltà alla deambulazione ed all'esecuzione delle normali attività giornaliere.

SOF su tre campioni: Negativa

Colonscopia: Emorroidi

Gastroscoopia: Gastrite erosiva

Somministrati 1500 mg totali di Carbosimaltoso Ferrico (1000+500 mg)

In data 8/01/2018 Hb 13,2, MCV 83, PLT 214.000

Controllo in data 16/4/2019

Hb 14.1, MCV 86, PLT 250.000

Sideremia 69

Ferritina 108

CASO CLINICO 3

SS

23 anni

Maschio

Paziente affetto da Malattia di May –Haggelin

PLT 5000

Hb 8,7 g\dl

Mai trasfuso con GRC, Trasmesso con due unità PLT in altra sede in occasione di biopsie

No alloimmunizzazione plt

Da sottoporre a Trapianto di rene da vivente

In terapia con ESA già iniziata presso la struttura di provenienza

Programmate in previsione del trapianto Aferesi PLT HLA identiche

Tre supporti congelati

Tre supporti freschi dagli stessi donatori disponibili al momento dell'intervento e per i giorni seguenti

Somministrato Carbossimaltoso Ferrico 200 mg e.v per 5 somministrazioni

15/10/2019 giorno del Trapianto

Hb 12,1g\dl, MCV 88, PLT 5.000

Grazie per l'attenzione