

# Il trattamento dell'anemia nelle MICI

Il management delle malattie  
infiammatorie croniche intestinali

Villa Magnisi - Palermo 29/03/2014

Dott.ssa Marta Mazza

UOC Gastroenterologia Ed Epatologia

Policlinico «Paolo Giaccone» Palermo



# Definizione Anemia

## World Health Organization

Definisce anemia:

- **Hb < 12 gr/dl** nelle donne non in gravidanza
- **Hb < 13 gr/dl** negli uomini
- **Hb < 10 gr/dl** anemia severa

# Anemia nelle MICI: comune manifestazione extraintestinale

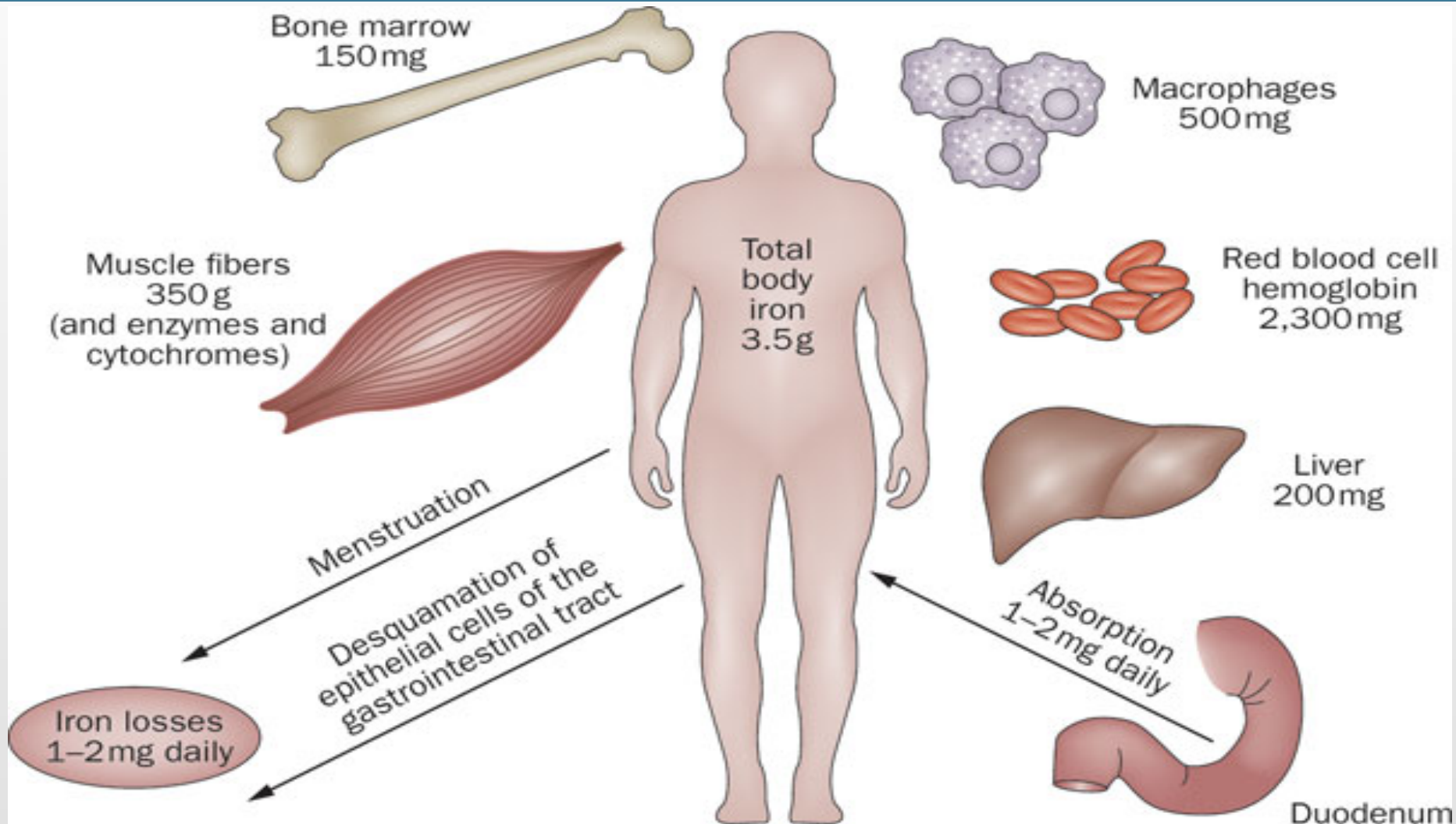
- Prevalenza variabile: 16-74%
  - Ambulatoriali: 16%
  - Ospedalizzati: 64%
  - Bambini: 70%
  - Adolescenti: 42%
  - Adulti: 40%
- Notevole impatto sulla qualità di vita (correla positivamente con livelli di Hb)

# Eziologia (1)

## Frequenti:

- **Anemia sideropenica:**
  - Principale causa di anemia nelle MICI → Prevalenza media 45%
  - Varie cause di carenza di ferro: → poco introito con la dieta, ridotta biodisponibilità intestinale, decremento dell'assorbimento fisiologico, perdite ematiche
- **Anemia da malattie croniche:**
  - Seconda causa di anemia in MICI
  - Spesso coesiste con la anemia da carenza di ferro

# Omeostasi del ferro nel soggetto sano



# Eziologia (2)

## Occasionali:

- Carenza di folati e vitamina B12:
  - Farmacoindotta: sulfasalazina/tiopurine (enzima TPMT)
  - Estese resezioni ileali in Malattia di Crohn

## Rare:

- Emolisi
- Sindromi mielodisplastiche
- Insufficienza renale cronica
- Aplasia (spesso iatrogena)
- Emoglobinopatia congenita
- Disordini eritropoiesi

# Diagnosi (1)

## Misurazione **indici metabolismo ferro:**

- Sideremia (ferro circolante)
- Ferritina (depositi)
- Saturazione transferrina (trasporto)
- Concentrazione transferrina

## Misurazione degli **indici di flogosi:**

- VES- PCR
- PTL- Alfa 2 globuline
- Score di attività (Mayo/CDAI)

- Misurazione dei **folati e della vitamina B12**
- Valutazione dei **farmaci** potenzialmente in grado di provocare anemia
- Valutazione di **patologie associate** in grado di provocare anemia

# Sintomi da carenza di ferro



**Limitazione svolgimento normali attività giornaliere**



# Diagnosi (2)

Particolari aspetti diagnostici dell'anemia sideropenica nelle MICI:

- Spesso **asintomatica**: il pz si adatta ai bassi livelli di Hb
- Indici del metabolismo del ferro **non affidabili**: influenzati dallo stato flogistico
- **DD** con la anemia da malattia croniche

**Table 1**

Serum parameters for the differential diagnosis of anaemia of chronic disease, iron deficiency anaemia and both conditions.

	Anaemia of chronic disease		Inflammatory disease	Iron deficiency anaemia	Both conditions
	Chronic infection	Cancer			
Iron level	Reduced	Reduced	Reduced	Reduced	Reduced
Transferrin	Reduced or normal	Reduced or normal	Reduced or normal	Increased	Reduced
Transferrin saturation	Reduced	Reduced	Reduced	Reduced	Reduced
Ferritin (ng/ml)	>30	>30	>30	<30	<100
Soluble transferrin receptor	Normal	Normal	Normal	Increased	Normal or increased
Ratio of soluble transferrin receptor/log ferritin	<1	<1	<1	>2	>2
Cytokine levels	Increased	Increased	Increased	Normal	Increased

DLD 2013

# Anemia sideropenica e tromboembolismo nelle MICI

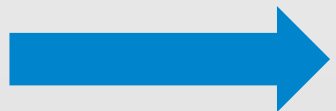
- **Trombocitosi** → comune nella MICI attiva
- **Anemia sideropenica e trombocitosi** → espansione/ accelerazione della linea megacariocitaria
- **Anemia sideropenica** → aumenta rischio eventi tromboembolici nei pz con stato trombofilico

# Terapia

Correggere  
carenza di ferro

Correggere carenza di  
vitamina B12 o folati

Sospendere farmaci potenzialmente in  
grado di provocare anemia



Ottimizzazione induzione remissione clinica ed endoscopica  
per evitare recidiva precoce dell'anemia

# Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anemia in Inflammatory Bowel Diseases

## ***Iron Supplementation***

*Statement 4A:* The preferred route of iron supplementation in IBD is intravenous, even though many patients will respond to oral iron. Intravenous iron is more effective, better tolerated, and improves the quality of life to a greater extent than oral iron supplements (Grade A). Absolute indications for intravenous iron include severe anemia (hemoglobin <10 g/dL), intolerance, or inappropriate response (see Statement 3B) to oral iron, severe intestinal disease activity, concomitant therapy with an erythropoietic agent, or patient preference. Dosing and infusion intervals depend on the compound

# Terapia con ferro per os

- Indicata per le forme di **anemia lieve-moderata** (Hb > 10 gr/dl)
- Indicata nelle forme di **malattia lieve-moderata** → scarso assorbimento in presenza di infiammazione severa
- **Risposta lenta** → 2-3 settimane per incrementare Hb, 2-3 mesi per raggiungere normale Hb, 6 mesi per rispistinare i depositi di ferro
- **Effetti collaterali 25%** → nausea, dolore addominale, diarrea, costipazione
- **Potenziale tossicità** → influenza composizione microbiota; produzione radicali liberi dell'ossigeno

# Varie formulazioni ferro per os

Ferro **solfato**, ferro **gluconato** e ferro **fumarato**:

- **Uguale efficacia** nei trial clinici
- **Alto tasso di effetti collaterali** che richiedono sospensione nel 20%

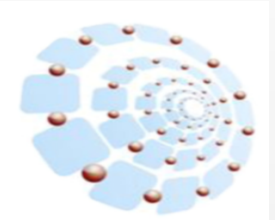
**Indriolo A. IGBD-2013** valuta efficacia di **ferro liposomiale vs ferro solfato**:

- **17 pz** con IBD trattati per **3 mesi** (8 Fe liposomiale-9 Fe solfato)
- Incremento Hb più elevato nei pz trattati con ferro liposomiale
- 10.7 → 12 g/dl, **Delta: +1.3** vs 10.8 → 11.4 g/dl, **Delta: +0.6**
- **Ferro liposomiale più efficace** di ferro solfato e meglio tollerato

# Terapia con ferro ev

- Indicata nelle forme di **anemia severa** (Hb < 10 gr/dl)
- Indicata nelle forme di **malattia severa**
- Indicata nei **casi refrattari al ferro per os** → incremento di Hb < 2 gr dopo 4 settimane di terapia
- Indicata nei **casi intolleranti al ferro per os**
- **Risposta veloce** → 1-2 sedute max
- **Buona tollerabilità**

# Vari tipi di preparazioni di ferro per supplementazione ev



**Table 3** | Preparations available for intravenous iron supplementation

Properties	Iron preparation				
	LMWID	Iron gluconate	Iron sucrose	Iron carboxymaltose	Ferumoxytol
Molecular weight (kD)	73	37.5	43.3	150	731
Complex stability	High	Low	Moderate	High	High
Test dose required	Yes	No	Yes	No	No
Maximum total dose	1,600 mg (20 mg/kg body weight)	62.5 mg*	7 mg/kg body weight	1,000 mg (15 mg/kg body weight)	510 mg
Maximum single dose (and infusion period)	200 mg (>30 min)	62.5 mg (5–10 min)	200 mg (30 min)‡	1,000 mg (≥15 min)	510 mg (17 s)
Dose-related reactions	Hypotension, edema	Hypotension, edema	Hypotension, edema	NR	NR
Risk of severe adverse effects	Moderate	Low	Very low	NR	Very low

\*In most countries the dosage is fixed to 62.5 mg (label), in some countries a dose of 125 mg is approved. †In most countries the dosage is fixed to 200 mg (label), in some countries a dose of 500 mg is approved. Abbreviations: LMWID, low molecular weight iron dextran; NR, none reported.



# Formulazioni a confronto

<b>Vecchie formulazioni</b>	<b>Nuove formulazioni</b>
Infusioni multiple (7 mg/Kg)	Singola infusione (15 mg/Kg)
Calcolo dose da infondere	Dose standard
Dose test necessaria	Dose test non necessaria
Lunghi tempi di infusione (> 60 min)	Brevi tempi di infusione (15-60 min)
Elevato n.di giorni di degenza Elevati costi	Ridotto n.di giorni di degenza (1 vs 7) Ridotti costi
Elevata incidenza di eventi avversi	Scarsa incidenza di eventi avversi 1/200.000

# Dose di ferro con le nuove formulazioni

**Table 1.** Total Iron Dose With the FCM Dose Regimen

Hb (g/dL)	Body weight <70 kg	Body weight $\geq$ 70 kg
$\geq$ 10	1000 mg	1500 mg
7–10	1500 mg	2000 mg

NOTE. Total dosage was administered in single infusions of 500 mg or 1000 mg iron as FCM. For patients with a body weight <67 kg, single doses of 500 mg were given.

# Studi su terapia con ferro ev

**Table 4** | Studies evaluating the efficacy of intravenous iron for the treatment of IDA in IBD

Author	n	Study design	Baseline Hb (g/dl)	Duration of treatment (weeks)	Iron compound	Response rate (%)*
Bodemar <i>et al.</i> (2004) <sup>114</sup>	59	Retrospective	<12	8	Iron sucrose	91
Erichsen <i>et al.</i> (2005) <sup>63</sup>	19	Randomized, nonblinded crossover	<12 (F) <13 (M)	2	Iron sucrose	Mean Hb increase 0.7
Gasche <i>et al.</i> (1997) <sup>100</sup>	20	Double-blind, randomized, placebo-controlled	≤10.5	8	Iron sucrose	80
Gasche <i>et al.</i> (1999) <sup>101</sup>	20	Single-center, open-label	≤10.5	8	Iron sucrose	80
Gasche <i>et al.</i> (2001) <sup>115</sup>	103	Multicenter, open-label	≤10.5	4	Iron sucrose	65
Gisbert <i>et al.</i> (2009) <sup>116</sup>	22	Multicenter, open-label	<10	26	Iron sucrose	77
Katsanos <i>et al.</i> (2007) <sup>117</sup>	87	Prospective chart analysis	<12	12	Iron sucrose	50
Koutroubakis <i>et al.</i> (2009) <sup>118</sup>	50	Single-center, open-label	<10 (F) <11 (M)	4	LMWID	50
Kulnigg <i>et al.</i> (2008) <sup>93</sup>	137	Multicenter, open-label	≤10	12	Iron carboxymaltose	77
Lindgren <i>et al.</i> (2009) <sup>119</sup>	45	Multicenter, randomized, investigator-blinded	<11.5	20	Iron sucrose	66
Mamula <i>et al.</i> (2002) <sup>120</sup>	70	Retrospective	70	70	Iron dextran	Mean Hb increase 2.9
Schröder <i>et al.</i> (2005) <sup>97</sup>	22	Multicenter, randomized, open-label	<10.5	6	Iron sucrose	55
Wells <i>et al.</i> (2006) <sup>6</sup>	1	Open-label, crossover	<11.5 (F) <15 (M)	4	Iron sucrose	75
Evstatiev <i>et al.</i> (2010) <sup>94</sup>	189	Multicenter, randomized, open-label	≤12 (F) ≤13 (M)	12	Iron sucrose	54.1
Evstatiev <i>et al.</i> (2010) <sup>94</sup>	227	Multicenter, randomized, open-label	≤12 (F) ≤13 (M)	12	Iron carboxymaltose	66.1

\*Response is defined as an increase in Hb of ≥2 g/dl or significant mean Hb increase. Abbreviations: F, female; Hb, hemoglobin; LMWID, low-molecular-weight iron dextran, M, male; NA, not available.

# A Novel Intravenous Iron Formulation for Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: The Ferric Carboxymaltose (FERINJECT®) Randomized Controlled Trial

Stefanie Kulnigg, M.D.,<sup>1</sup> Simeon Stoinov,<sup>2</sup> Vladimir Simanenkov, M.D.,<sup>3</sup> Larisa V. Dudar, M.D.,<sup>4</sup> Waldemar Karnafel, M.D.,<sup>5</sup> Luis Chaires Garcia, M.D.,<sup>6</sup> Alicia M. Sambuelli, M.D.,<sup>7</sup> Geert D'Haens, Ph.D.,<sup>8</sup> and Christoph Gasche, M.D.<sup>1</sup>

- **Trail clinico randomizzato** multicentrico open-label fase III
- 2 gruppi (2:1): **Fe carbossimaltoso ev vs Fe orale solfato**
- **Endpoint primario:** Hb raggiunta alla 12 settimana
- Risultati: **Fe carbossimaltoso non è inferiore** a ferro solfato nell'indurre cambiamenti nell'Hb alla 12 settimana; Ferro carbossimaltoso è **più veloce** alla 2 e alla 4
- **Safety:** Eventi avversi severi in 28% Fe Carb vs 22% Fe solfato, sospensione 1,5% vs 7,9%.

# FERGIcor, a Randomized Controlled Trial on Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease

RAYKO EVSTATIEV,\* PHILIPPE MARTEAU,<sup>‡</sup> TARIQ IQBAL,<sup>§</sup> IGOR L. KHALIF,<sup>||</sup> JÜRGEN STEIN,<sup>¶</sup> BERND BOKEMEYER,<sup>#</sup> IVAN V. CHOPEY,<sup>\*\*</sup> FLORIAN S. GUTZWILLER,<sup>‡‡</sup> LISE RIOPEL,<sup>§§</sup> and CHRISTOPH GASCHÉ,<sup>\*</sup> for the FERG I Study Group

- **Trail clinico randomizzato** multicentrico open-label fase III 485 pz
- 2 gruppi: **Fe carbossimaltoso (FCM)** vs **Fe saccarosio (IS)**
- Regime IS calcolato con la **formula di Ganzoni**  
(dose di ferro: peso x (Hb target – Hb attuale) x 2,4 + depositi di ferro)
- **End-point primario:** Incremento Hb > 2 gr alla 12 settimana
- **Risultati:** percentuale di risposta 65% FCM , 53% IS; p= 0.04
- **Safety:** Eventi avversi severi comparabili tra i 2 gruppi

# Ferric Carboxymaltose Prevents Recurrence of Anemia in Patients With Inflammatory Bowel Disease

RAYKO EVSTATIEV,\* OLGA ALEXEEVA,† BERND BOKEMEYER,§ IVAN CHOPEY,|| MARCEL FELDER,¶ MAJA GUDEHUS,¶ TARIQ IQBAL,# IGOR KHALIF,\*\* PHILIPPE MARTEAU,†† JÜRGEN STEIN,§§ CHRISTOPH GASCHÉ,\* and the FERGİ Study Group

- **Studio multicentrico in singolo cieco randomizzato**
- **Popolazione target:** pz che avevano completato lo studio Fergicor 260 pz
- **Ferritina controllata ogni 2 mesi per 8 mesi in totale**
- **End point I:** recidiva di anemia → **FCM o placebo** quando la ferritina < 100 mcg/dl
- **Recidiva di anemia inferiore** nei pz trattati con **FCM** (26.7 vs 39.4%)
- **Commenti:** alto tasso di recidiva di anemia, ulteriore ottimizzazione del mantenimento con FCM

# Esperienza del nostro centro con FCM

Paziente	Valore Hb	Valore ferritina	Valore sideremia
<b>M.V. NO MICI</b>			
Inizio	<b>10,6 gr/dl</b>	79 ng/ml	34 µg/dl
Dopo 1 infusione	<b>13,6 gr/dl</b>	98 ng/ml	46 µg/dl
<b>C.L. NO MICI</b>			
Inizio	<b>10,3 gr/dl</b>	5 ng/ml	34 µg/dl
Dopo 1 infusione	<b>12,7 gr/dl</b>	60 ng/ml	59 µg/dl
<b>B.S. SI MICI</b>			
Inizio	11,5 gr/dl	<b>9 ng/ml</b>	20 µg/dl
Dopo 1 infusione	11,8 gr/dl	<b>188 ng/ml</b>	34 µg/dl
<b>B.F. SI MICI</b>			
Inizio	11,2 gr/dl	<b>8 ng/ml</b>	31 µg/dl
Dopo 1 infusione	11 gr/dl	<b>190 ng/ml</b>	80 µg/dl



# Anemia sideropenica nelle MICI: follow-up mandatorio

- Problema ricorrente nelle MICI
- Può recidivare dopo pochi mesi dalla terapia, elevato tasso di recidiva
- Sono raccomandati controlli regolari (ogni 12 settimane)
- Il ritrattamento deve essere iniziato quando Hb è al di sotto ai livelli indicati
- L'anemia sideropenica asintomatica è un marker di infiammazione in corso





***Grazie per l'attenzione***